



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea triennale in Ingegneria Biomedica

COMPLICANZE CARDIOVASCOLARI NEL PARKINSON

CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN PARKINSON'S DISEASE

Relatore: Prof. Burattini Laura

Correlatore: Dott. Marcantoni Ilaria

Rapporto Finale di: Romanelli Marco

Anno Accademico 2019/2020

ABSTRACT

Il morbo di Parkinson è una malattia neurodegenerativa che colpisce ambo i sessi con una leggera predominanza per quello maschile e mediamente esordisce intorno ai 58-60 anni. Con il passare del tempo compromette il funzionamento della muscolatura volontaria recando talvolta deficit mentali. Nonostante ancora oggi molti aspetti della malattia sono sconosciuti vari team di ricerca hanno cercato una possibile associazione tra il morbo di Parkinson, classificato scientificamente come una malattia del sistema nervoso, ed alcune patologie cardiovascolari quali ictus, infarti, colesterolo, ipertensione. Lo scopo della mia tesi è quello di andare ad acquisire ed analizzare i dati di pressione e frequenza cardiaca in un paziente affetto da Parkinson sia nel corso di un lungo periodo sia in una singola giornata per valutare una eventuale correlazione tra il morbo e la sua terapia con i parametri acquisiti. Il nostro sistema circolatorio è composto dal cuore, il muscolo che con le sue contrazioni mette in circolo il flusso ematico e da una rete di vasi sanguigni quali arterie vene e capillari. Di particolare importanza è la funzione elettrica del muscolo cardiaco in quanto proprio grazie ad essa avvengono in maniera coordinata i fenomeni di rilassamento e contrazione di atri e ventricoli.

Il sistema nervoso, il cui scopo è ricevere, trasmettere ed elaborare impulsi di natura elettrica volti a regolare le nostre funzioni vitali, è suddiviso in sistema nervoso centrale e periferico; il cuore è l'organo che fa da tramite tra questo sistema e quello cardiovascolare dato che la sua funzione meccanica è controllata proprio dal sistema nervoso mediante una rete di nervi in grado di modularne l'attività. Nel sistema nervoso centrale, in particolar modo nell'encefalo, ci sono dei nuclei subcorticali di materia grigia chiamati nuclei della base, essi sono deputati alla regolazione dei movimenti ed in uno di essi nei malati di Parkinson avviene una degenerazione delle cellule neuronali che comporta la carenza di un neurotrasmettitore che impedisce a sua volta la corretta trasmissione degli stimoli elettrici verso il sistema nervoso periferico. Un parametro di particolare interesse che sembrerebbe essere correlato con il Parkinson è la pressione sanguigna. In una ricerca infatti, nei soggetti di sesso femminile, l'ipertensione sarebbe correlata con la futura diagnosi del morbo; secondo un'altra ricerca la terapia seguita dai malati risulterebbe essere un fattore nell'abbassamento dei valori di pressione sistolica e diastolica. Altre patologie cardiovascolari che sembrerebbero essere associate al morbo sarebbero una storia di ictus nel passato e il manifestarsi di apnee notturne mentre il colesterolo non sembrerebbe essere minimamente correlato alla malattia. Nel presente studio è stata effettuata un'indagine su un paziente affetto dal morbo e relativamente ad esso, una donna di 88 anni affetta da Parkinson e soggetta ad ipertensione, sono

stati acquisiti i valori di frequenza cardiaca e pressione sanguigna sia nell'arco di 297 giorni con una media di circa due misure al giorno sia nel corso di una singola giornata dalle ore 08:00 alle 20:00 ogni ora. Dai parametri registrati risultano mediamente valori di pressione sistolica e frequenza cardiaca nella norma (rispettivamente 128 mmHg e 78 bpm) con un valore della pressione diastolica (68 mmHg) leggermente inferiore ai valori raccomandati. In merito alla terapia per il Parkinson risulterebbe che in concomitanza al suo periodo di azione si sono registrati valori di pressione inferiori rispetto alle fasce orarie in cui la paziente non ne era sotto effetto, pertanto come testimonia una ricerca, il principio attivo della terapia per la cura del Parkinson ridurrebbe i valori di pressione sanguigna; per quanto riguarda i dati della frequenza cardiaca non si sono registrati particolari squilibri sia nei 297 giorni che nell'andamento giornaliero. In conclusione, alla luce della ricerca, seppur condotta analizzando un solo paziente, risulterebbe che la terapia per il Parkinson promuova un abbassamento di pressione.

INDICE

INTRODUZIONE	pag 1
Capitolo 1 - SISTEMA CARDIOVASCOLARE	pag 1
1.1 I vasi sanguigni	pag 1
1.2 Il cuore	pag 1
1.2.1 Funzione meccanica del cuore	pag 3
1.2.2 Pressione sanguigna	pag 5
1.2.3 Funzione elettrica del cuore	pag 8
Capitolo 2 - IL SISTEMA NERVOSO	pag 10
2.1 Il neurone	pag 10
2.2 Il sistema nervoso centrale	pag 12
2.2.1 Encefalo	pag 13
2.2.2 I nuclei della base e circuiti annessi	pag 14
2.2.3 Midollo spinale	pag 15
2.3 Il sistema nervoso periferico	pag 16
2.3.1 Sistema nervoso somatico	pag 16
2.3.2 Sistema nervoso autonomo o viscerale	pag 16
Capitolo 3 - IL MORBO DI PARKINSON	pag 18
3.1 Basi patogenetiche del morbo	pag 18
3.2 Sintomatologia e misura dello stadio della malattia	pag 19
3.3 Diagnosi	pag 22
3.4 Terapia	pag 22
3.5 Profilo cardiovascolare riscontrabile prima della diagnosi di Parkinson	pag 23
3.5.1 Apnee notturne e ictus	pag 23

3.5.2 Colesterolemia	pag 24
3.6 Profilo cardiovascolare riscontrabile dopo la diagnosi di Parkinson _____	pag 24
3.6.1 Colesterolemia	pag 24
3.6.2 Funzioni Circolatorie	pag 24
3.6.3 Patologie cardiovascolari e deficit cognitivi	pag 25
3.6.4 Parkinson Vascolare	pag 25

**Capitolo 4 - ELETTRCARDIOGRAMMA E SEGNALE DI PRESSIONE NEI SOGGETTI
AFFETTI DA PARKINSON _____ pag 27**

4.1 L'elettrocardiogramma _____	pag 26
4.1.1 Le 12 derivazioni	pag 30
4.2 Studio del ritmo cardiaco e della sua variabilità _____	pag 33
4.2.1 Rappresentazione temporale dell'ECG	pag 33
4.2.2 Studio del sistema nervoso autonomo mediante la variabilità della frequenza cardiaca	pag 34
4.3 Segnale di pressione _____	pag 37
4.4 Analisi nei soggetti affetti da Parkinson _____	pag 41

**Capitolo 5 - ANALISI DEL SEGNALE DI PRESSIONE E FREQUENZA CARDIACA : UN CASO
CLINICO _____ pag 54**

5.1 Condizione clinica del paziente _____	pag 54
5.2 Terapia seguita dal paziente _____	pag 55
5.3 Studio effettuato sul paziente _____	pag 57
5.4 Analisi statistica _____	pag 61
5.5 Risultati _____	pag 63
5.6 Discussione _____	pag 72

CONCLUSIONI **pag III**

BIBLIOGRAFIA **pag IV**

RINGRAZIAMENTI **pag VIII**

INTRODUZIONE

Il Morbo di Parkinson è una malattia neurodegenerativa che si ritiene abbia origine nel sistema nervoso centrale a livello dell'encefalo, nel corso del tempo a causa del deterioramento neuronale, reca deficit motori che compromettono l'utilizzo e il funzionamento della muscolatura volontaria; oltre alle difficoltà motorie questa malattia comporta notevoli ripercussioni a livello mentale (in particolar modo nelle persone anziane) e cambia in poco tempo la loro vita in maniera radicale.

Ancora oggi molti aspetti non sono ben noti come ad esempio le cause che inducono l'accumulo di una specifica proteina nei corpi cellulari che provoca danni irreparabili ai neuroni, o i possibili fattori di rischio che se confermati potrebbero predire l'arrivo del morbo, nessuno di essi infatti è stato definitivamente accertato scientificamente visto che molti studi a riguardo si sono spesso rivelati in opposizione tra loro.

Studi più recenti, risalenti a poche decine di anni fa, hanno cercato di individuare possibili associazioni tra patologie cardiovascolari come ictus, colesterolo, ipertensione, apnee notturne e la successiva diagnosi del morbo di Parkinson, da ciò sarebbe emerso che una storia di ictus in passato ed il verificarsi di apnee durante la notte sarebbero due dei possibili precursori della malattia, viceversa, si è anche cercato di associare l'insorgere di malattie cardiovascolari nelle persone a cui è stato precedentemente diagnosticato il Parkinson e contrariamente da quello che ci si potrebbe attendere è risultato che le persone affette ne sono mediamente meno soggette.

Un approccio riguardo la possibile prevenzione della malattia di Parkinson riguarderebbe l'analisi dei dati della pressione sanguigna arteriosa che secondo più studi, risulterebbe essere maggiore nei soggetti affetti dal morbo, in particolar modo nelle donne. Una di queste ricerche mostra che un paziente affetto da Parkinson da ben dodici anni è riuscito a ridurre gli elevati valori di pressione modificando l'assunzione del piano terapeutico per il morbo: continuando sempre ad assumere la stessa quantità di principio attivo del farmaco nell'arco della giornata ma riducendo la quantità ad ogni assunzione. Il maggior numero di assunzioni associato ad un quantitativo minore di farmaco ha comportato una notevole diminuzione degli sbalzi pressori nell'arco delle ventiquattro ore. Altri parametri vitali che sembrerebbero essere correlati al Parkinson sarebbero quelli estraibili da un elettrocardiogramma (ECG) grazie ai quali si è in grado di fornire un'indicazione dello stato del sistema nervoso del paziente tramite il cuore, innervato dal sistema nervoso autonomo, per poi andare ad effettuare confronti tra persone sane e persone affette dalla malattia.

Lo scopo della mia tesi, dopo aver prima approfondito il sistema cardio-circolatorio e nervoso con l'intento di dare un'ampia panoramica sulle tematiche che verranno poi trattate, è quello di raccogliere i dati di pressione sanguigna e frequenza cardiaca mediante un opportuno strumento in un soggetto affetto dal morbo di Parkinson sia per un periodo di 297 giorni che nell'arco di una specifica giornata con l'intento di monitorare l'andamento di questi parametri in concomitanza della terapia per il morbo per evidenziare un'eventuale correlazione.

Capitolo 1 - IL SISTEMA CARDIOVASCOLARE

L'apparato cardiovascolare o circolatorio è il sistema che ha il compito di trasportare fluidi biologici come ad esempio la linfa e il sangue attraverso il corpo. Per quanto riguarda la circolazione sanguigna è suddivisa in due grandi settori denominati *grande circolazione* e *piccola circolazione*, in quest'ultima il sangue viene ossigenato per mezzo degli alveoli polmonari, nella prima invece il sangue ricco di ossigeno circola in tutto il corpo.

1.1 - I vasi sanguigni

Oltre al cuore fanno parte del sistema circolatorio anche i vasi sanguigni che possono essere distinti in arterie, vene e capillari. Le arterie sono dei vasi che originano dai ventricoli e portano, ad eccezione dell'arteria polmonare, sangue ricco di ossigeno in tutto il corpo, esse sono caratterizzate da una importante struttura muscolare che conferisce maggiore elasticità in grado di sopportare una pressione del flusso sanguigno più elevata. Le vene invece sono dei vasi che hanno il compito di riportare il sangue povero di ossigeno all'interno del cuore ad eccezione delle vene polmonari che, essendo di ritorno dalla piccola circolazione, trasportano nell'atrio destro il sangue ricco di ossigeno pronto ad essere pompato; rispetto alle arterie sono dotate di uno strato muscolare più sottile in quanto il sangue che trasportano essendo di ritorno è sottoposto a pressioni piuttosto basse.

Le vene e le arterie, nelle loro diramazioni, si fanno sempre più sottili fino a congiungersi nei capillari, dei piccoli vasi sanguigni che hanno il compito di scambiare il sangue con i vari tessuti [1].

1.2 Il cuore

L'organo centrale che permette la circolazione del sangue in tutto l'organismo è il cuore (*Fig. 1*), situato nel mediastino anteriore della cassa toracica tra i due polmoni; si può considerare il cuore diviso in una parte destra e una sinistra indipendenti tra loro che a loro volta ospitano ciascuna due compartimenti, superiore, che prende il nome di atrio e inferiore chiamato ventricolo.

Tra le due camere superiori, gli atri, si trova il setto interatriale, una lamina di forma quadrata che ha il compito, in un cuore adulto, di isolare le due partizioni mentre nella vita fetale permette proprio la comunicazione del flusso sanguigno grazie al foro di Botallo; l'atrio destro convoglia il sangue povero di ossigeno proveniente dalla *vena cava superiore* e dalla *vena cava inferiore* [2] che rispettivamente re-immettono nel cuore il sangue proveniente dai tessuti posti al di sopra e al di sotto del cuore stesso; l'atrio sinistro invece riceve nella sua parte superiore le quattro *vene polmonari* che trasportano il sangue ricco di ossigeno. Ciascuno dei due atri è connesso esclusivamente con il rispettivo ventricolo sottostante mediante una valvola [3] che, nel compartimento destro prende il nome di *valvola tricuspide* in quanto è costituita da tre lembi che tecnicamente vengono chiamati *cuspidi* e nel sinistro *valvola bicuspid* costituita invece da due lembi; il funzionamento di queste due valvole è dettato dalla tensione fisica sviluppata delle *corde tendinee* che si estendono sulla base di entrambi i ventricoli e che in base alla quantità di sangue presente in questi si contraggono o si rilassano permettendo di conseguenza l'apertura o la chiusura della valvola stessa. Una volta che si sono aperte le rispettive valvole il sangue fluisce nei ventricoli che sono le due camere più delicate del cuore in quanto un loro malfunzionamento comprometterebbe maggiormente la salute di qualsiasi individuo se confrontato con un problema a livello atriale, il loro compito infatti è quello di eiettare il sangue al di fuori dell'organo grazie ad una forte contrazione dei muscoli cardiaci; il ventricolo destro accoglie il sangue dall'imminente atrio e lo immette nel tronco dell'arteria polmonare che, dopo un breve tratto, si scinde in *arteria polmonare destra* e *arteria polmonare sinistra*; il ventricolo sinistro [1], dotato di pareti più resistenti del destro per via della forma più allungata e della pressione maggiore che si sviluppa al suo interno, spinge il flusso sanguigno verso l'aorta, l'arteria più importante del nostro organismo.

Sia l'aorta che il tronco dell'arteria polmonare, viste le pressioni superiori rispetto ai vasi che riportano il sangue negli atri, sono provviste di un sistema di *valvole a nido di rondine* che prendono il nome rispettivamente di *valvola aortica* e *valvola polmonare* che impediscono il reflusso del sangue verso i ventricoli stessi.

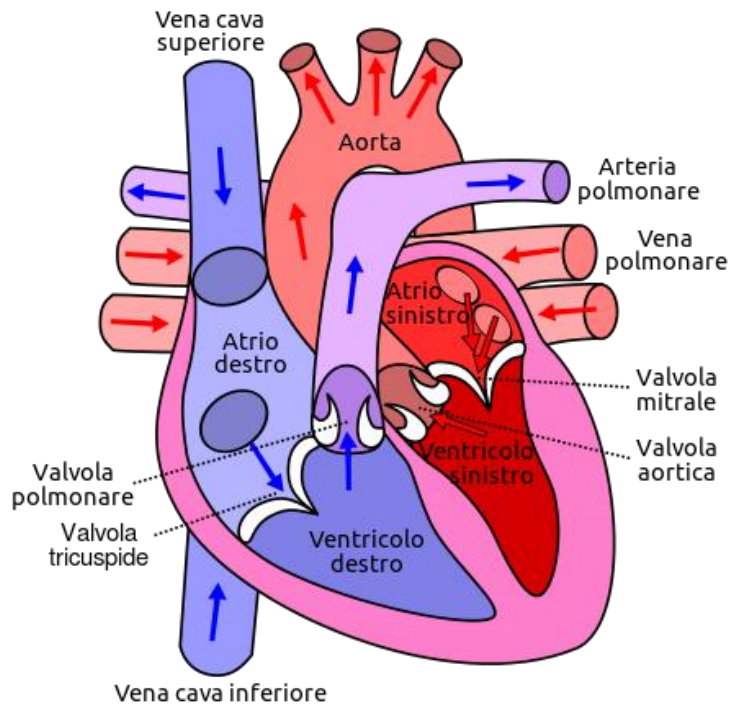


Fig. 1 – *Rappresentazione anatomica del cuore*

1.1.2 - Funzione meccanica del cuore

Il compito del cuore è quello di ricevere il sangue povero di ossigeno dalla vena cava superiore e dalla vena cava inferiore nell'atrio destro, attraverso la valvola tricuspidale poi finisce nel ventricolo e verrà pompato verso i polmoni mediante l'arteria polmonare con le sue diramazioni (*piccola circolazione*) per essere ossigenato a livello degli alveoli polmonari dove avviene lo scambio gassoso (assorbimento di ossigeno e cessione di anidride carbonica da parte del sangue); nel lato sinistro il sangue ossigenato di rientro dai polmoni per mezzo delle quattro vene polmonari entra nell'atrio e passando per la valvola mitrale raggiunge il ventricolo per poi essere indirizzato mediante l'aorta con le sue diramazioni verso la periferia del corpo (*grande circolazione*) [4].

La circolazione sanguigna è il fine che si ottiene grazie al ripetersi di continui cicli cardiaci, un *ciclo cardiaco* (Fig. 2) viene definito come la successione di quattro fasi ben distinte che avvengono sia nella parte sinistra che in quella destra con delle piccole differenze pertanto dal punto di vista ingegneristico il cuore può essere considerato a tutti gli effetti come un sistema composto da due

pompe che agiscono in modo simile, successivamente si analizza per semplicità la parte sinistra del cuore.

- Contrazione isovolumetrica : Aumenta la pressione nel ventricolo per via della contrazione muscolare che porta alla chiusura della valvola bicuspidale, il sangue all'interno raggiunge la pressione di circa 80 mmHg (*sistole ventricolare*).
- Eiezione ventricolare: La fase di *eiezione rapida* inizia con l'improvvisa apertura della valvola aortica e la conseguente diminuzione del volume all'interno dei ventricoli dovuta al flusso uscente, la pressione nel tratto aortico raggiunge i 125-130 mmHg; a seguito vi è il periodo di *eiezione lenta* in cui vi è un abbassamento dei valori di pressione dovuta al rilassamento muscolare (*diastole atriale*).
- Rilassamento isovolumetrico: La pressione subisce un ulteriore calo per via della chiusura delle valvole a nido di rondine situate nell'aorta, ciò permette al sangue di fluire dall'atrio al ventricolo (*sistole atriale*).
- Fase auxotonica: prevede il riempimento del ventricolo da cui poi inizia il successivo ciclo cardiaco (*diastole ventricolare*) [5].

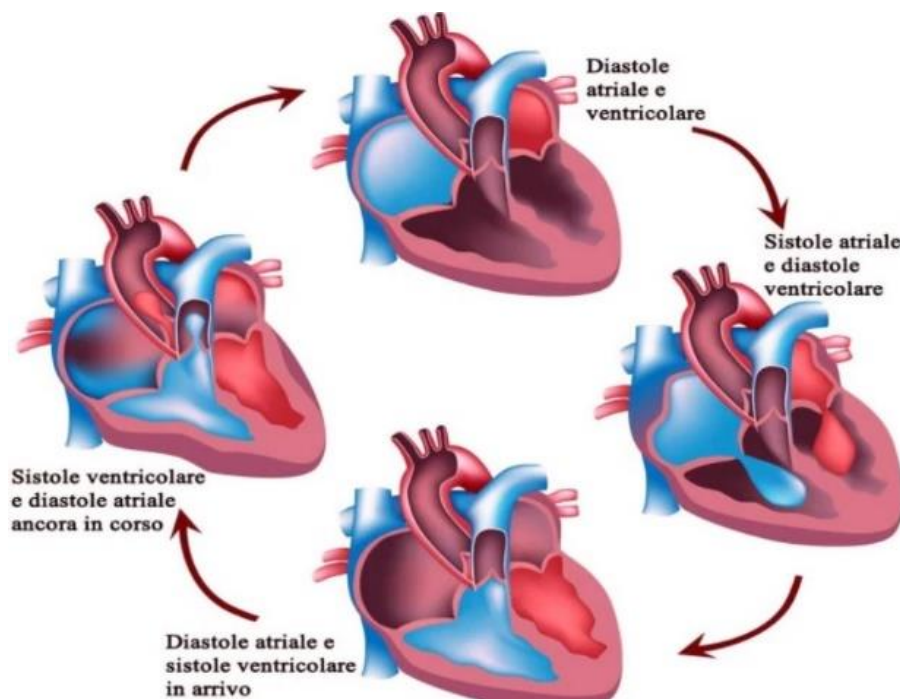


Fig. 2 – Ciclo cardiaco

1.1.2 - Pressione sanguigna

La *pressione arteriosa sistemica* viene definita come la pressione che il sangue arterioso esercita a livello del cuore non tenendo conto della pressione atmosferica, viene calcolata come il rapporto tra la forza che esercita il sangue sulla superficie del vaso sanguigno e una parete del vaso avente area unitaria, l'unità di misura è il millimetro di mercurio denominato con la sigla *mmHg* a cui corrispondono 1/760 atmosfere, circa 10^5 Pascal. Quando si parla generalmente di pressione sanguigna bisogna prestare attenzione a non confonderla con la forza complessiva che il sangue esercita per unità di superficie perché a rigor di logica la pressione totale tiene conto anche della colonna d'aria sovrastante alla quota rispetto al livello del mare a cui ci si trova, in altre parole andrebbe considerata anche la pressione atmosferica che se supponessimo essere pari ad 1 atmosfera, 760 mmHg andrebbero sommati alla misurazione della pressione arteriosa sistemica calcolata [6].

Affinché il sangue sia in grado di scorrere attraverso i vasi deve avere una pressione tale da vincere la *resistenza periferica dei vasi* esercitata dagli stessi in opposizione al flusso ematico; la somma di tutte le resistenze periferiche in ogni tratto della grande circolazione prende il nome di *resistenza periferica totale*, viene calcolata nella formula (1) come il rapporto tra la caduta di pressione che si ha tra ventricolo sinistro e atrio destro e la gittata cardiaca (Q).

$$R_{tot} = \frac{\Delta P}{Q} \quad (1)$$

Ricordando la legge di Poiseuille nella formula (2) che mette in relazione la caduta di pressione in un condotto (il vaso sanguigno) con le caratteristiche del condotto stesso e del fluido in considerazione (sangue)

$$\Delta P = \frac{8\mu LQ}{\pi r^4} \quad (2)$$

- μ è la viscosità del fluido
- L è la lunghezza del tratto considerato
- r è il raggio del vaso sanguigno

è possibile notare come una piccola diminuzione del raggio del vaso sanguigno (si pensi ad esempio a delle occlusioni) causi un notevole aumento della resistenza periferica e della pressione.

La pressione arteriosa si distingue in pressione sistolica, calcolata nella fase di sistole ventricolare, e pressione diastolica, calcolata nella fase di diastole ventricolare. La continua eiezione di sangue dal ventricolo sinistro verso le arterie e il conseguente rientro del sangue nell'atrio genera la così detta *onda sfigmica* di pressione che oscilla continuamente e come mostra la (Fig.3) man mano ci si allontana dal ventricolo verso le terminazioni arteriose più piccole l'ampiezza dell'onda decresce.

Per quanto riguarda i dati espressi in mmHg relativi alla misura della pressione arteriosa è importante sottolineare che pur essendoci dei range stabiliti da vari enti tra cui quello dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (Tab. 1) i risultati variano da individuo a individuo in base allo stile di vita e al livello di affaticamento o resistenza fisica; tuttavia i range di pressione arteriosa da tenere bene sotto controllo sono i seguenti dove viene attribuito un valore "normale" di pressione sistolica/diastolica pari a 120/80 mmHg mentre per valori superiori si identifica la patologia denominata *ipertensione arteriosa* e per valori di pressione inferiori a 90/60 mmHg lo stato di *ipotensione arteriosa* [7].

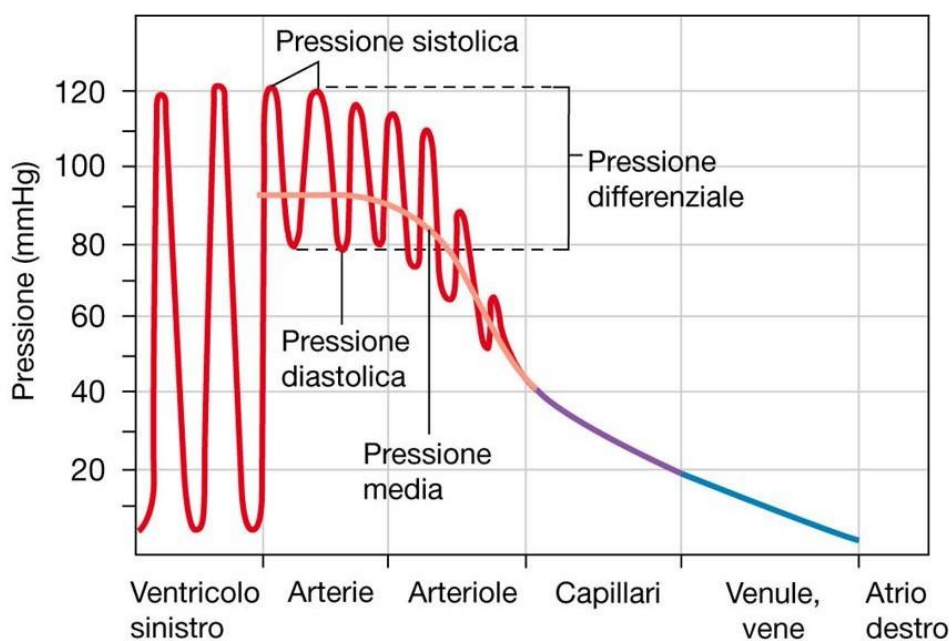


Fig. 3 – Andamento dell'onda di pressione nella grande circolazione

Tab. 1 - Range dei valori di pressione riportati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità

Stato di pressione	Pressione sistolica	Pressione diastolica
Ottimale	< 120 mmHg , 90 > mmHg	< 80 mmHg , 60 < mmHg
Normale	< 130 mmHg	< 85 mmHg
Normale-alta	130-139 mmHg	85-89 mmHg
Ipertensione di grado 1 (min.)	140-149 mmHg	90-94 mmHg
Ipertensione di grado 1	150-159 mmHg	95-99 mmHg
Ipertensione di grado 2	160-179 mmHg	100-109 mmHg
Ipertensione di grado 3	≥ 180 mmHg	≥ 110 mmHg

L'ipertensione arteriosa è un importante fattore di rischio per l'infarto del miocardio, ictus, insufficienza cardiaca e renale pertanto è consigliato monitorarne i valori in quanto ad essa è associata una riduzione dell'aspettativa di vita [8]. La misura della pressione arteriosa è strettamente correlata con l'età del soggetto infatti da appena nati valori di 90/60 mmHg per quanto riguarda la sistolica e la diastolica sono da considerare nella norma mentre statisticamente superati gli ottanta anni i valori di pressione si aggirano intorno ai 150/75 mmHg.

Tra le varie cause che possono condurre all'ipertensione vi sono: la sedentarietà, l'invecchiamento, il sovrappeso, o una predisposizione genetica.

L'ipotensione arteriosa al contrario è quella patologia caratterizzata da valori di pressione sistolica e diastolica inferiori alla norma e non è un predominante fattore di rischio per nessuna patologia. Solitamente valori piuttosto bassi di pressione sono associati a sportivi che hanno allenato particolarmente il cuore nel resistere a sforzi prolungati; notoriamente invece tra le più comuni cause che hanno come conseguenza un abbassamento improvviso di pressione sono: emorragie, eccessiva sudorazione, frequenza cardiaca bassa.

1.1.3 - Funzione elettrica del cuore

Nelle cellule cardiache continui flussi di ioni (sodio, calcio, cloro, potassio) che entrano o escono dalla membrana cellulare mediante un meccanismo di trasporto passivo, come *il gradiente di concentrazione* secondo cui uno specifico ione tende a spostarsi dalla zona a concentrazione maggiore (riferita allo ione stesso) verso la zona a minore concentrazione o di trasporto attivo, come la *pompa sodio-potassio* che opera a spesa dell'energia chimica contro gradiente, generano una differenza di potenziale tra l'interno e l'esterno della cellula; il segno di questa differenza di potenziale viene attribuito per convenzione effettuando la differenza tra il valore di potenziale interno e quello esterno e può risultare un valore negativo o positivo a seconda della situazione in cui ci si trova. La singola cellula eccitabile esibisce due stati di potenziale: *Potenziale a riposo* e *Potenziale d'azione*, essa può essere vista come un conduttore ionico separato dall'ambiente circostante da una membrana semipermeabile che nella fase di riposo è impermeabile alle proteine ed ad altri anioni mentre risulta permeabile agli ioni potassio che fuoriescono e agli ioni cloro che entrano generando quelle che vengono chiamate *corrente elettrica del sodio e del potassio*, questo fenomeno crea una barriera di potenziale (-70/-90 mV) che definisce il *potenziale a riposo*, quando il valore del potenziale supera un valore di soglia si genera il *potenziale di azione*. Lo sviluppo del potenziale di azione nelle cellule del miocardio può essere suddiviso in cinque fasi (Fig. 4) [9]:

- Fase 0 : Gli ioni sodio entrano nella cellula provocando un improvviso aumento del potenziale (depolarizzazione rapida) e quindi un' inversione della carica.
- Fase 1 : I canali del potassio si aprono facendo uscire lo ione (ripolarizzazione precoce) provocando un abbassamento del valore del potenziale.
- Fase 2 : Avviene l'ingresso dello ione calcio attraverso dei canali che si attivano e disattivano lentamente; quando l'ingresso degli ioni calcio eguaglia la fuoriuscita di potassio si ha la formazione del "plateau" nel grafico del potenziale di azione.
- Fase 3 : Si ha la chiusura dei canali calcio mentre continua la fuoriuscita del potassio, l'interno della cellula si carica sempre più negativamente (ripolarizzazione finale).
- Fase 4 : Ripristino delle concentrazioni ioniche ai valori di riposo.

Il sistema di conduzione elettrica, nel cuore, è costituito da un particolare tessuto miocardico denominato *miocardio specifico*, che collega funzionalmente la muscolatura degli atri a quella dei ventricoli; le cellule del miocardio sono delle particolari cellule che hanno perso le loro proprietà contrattili acquisendo in maniera specifica funzioni di conducibilità e presentano un valore del potenziale di riposo simile alle altre cellule muscolari, la principale differenza sta proprio nello sviluppo del potenziale di azione che raggiunge un picco di circa +20 mV ed è maggiore rispetto alla gran parte delle loro simili proprio per far rendere al massimo la pompa cardiaca [10]. L'impulso elettrico nel cuore si origina nell'atrio destro grazie al nodo senoatriale in cui delle cellule specializzate denominate *cellule pacemaker* si auto-depolarizzano inviando l'impulso elettrico verso il nodo atrioventricolare, poi verso il *fascio di His* ed infine alle *fibre del Purkinje* dove si propaga in tutto il muscolo, è possibile distinguere sette fasi che descrivono la trasmissione di questo impulso rappresentate nella (Fig. 5): depolarizzazione atriale, del setto interventricolare, apicale, ventricolare, ventricolare totale, ripolarizzazione ventricolare e ripolarizzazione completa.

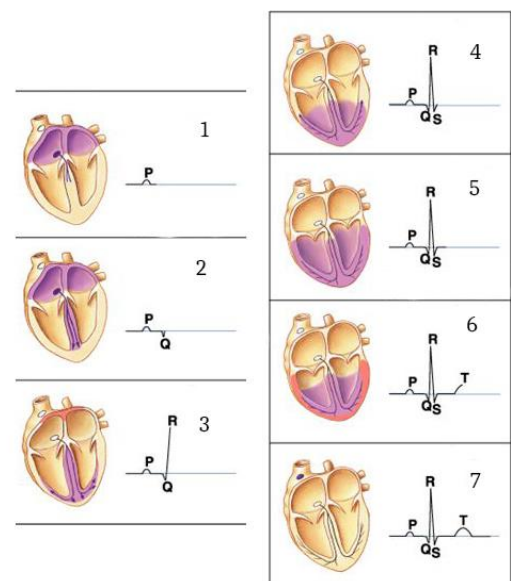
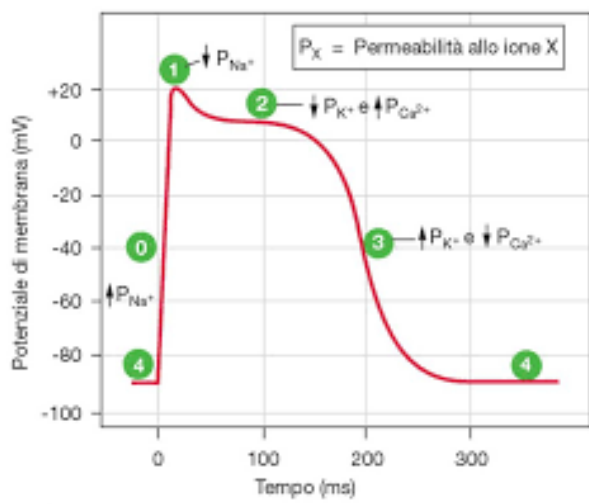


Fig. 4 – Potenziale d'azione in una cellula ventricolare del miocardio

Fig. 5 – Propagazione dell'impulso elettrico

Capitolo 2 - IL SISTEMA NERVOSO

Il sistema nervoso è quell'insieme di organi e strutture che si occupano della trasmissione del segnale (mediante impulsi di natura elettrica) fra le diverse parti del corpo e della coordinazione di azioni e funzioni volontarie e involontarie. I segnali viaggiano attraverso il corpo grazie a delle specifiche cellule che prendono il nome di *neuroni* che comunicano tra loro mediante giunzioni denominate *sinapsi*; il sistema può essere distinto in *sistema nervoso centrale* che comprende cervello e midollo spinale e *sistema nervoso periferico* che comprende l'insieme dei gangli nervosi, strutture simili a piccoli rigonfiamenti e l'insieme i nervi che comprendono fasci di assoni individuabili in periferia.

2.1 – Il neurone

Il neurone (Fig. 6) è l'unità cellulare per eccellenza del sistema nervoso insieme alle cellule gliali, il suo compito principale è quello di ricevere elaborare e trasmettere l'impulso elettrico, esso è costituito da un corpo cellulare in cui risiede il nucleo dal quale partono numerose diramazioni denominate *dendriti*, tra questi ve ne è solitamente uno che si distingue per le sue dimensioni e capacità conduttive: l'*assone*, che è ricoperto da membrane protettive quali la *guaina mielinica* e la *guaina di Schwann* che lo isolano impedendo la dispersione del segnale elettrico che si propaga lungo il corpo cellulare.

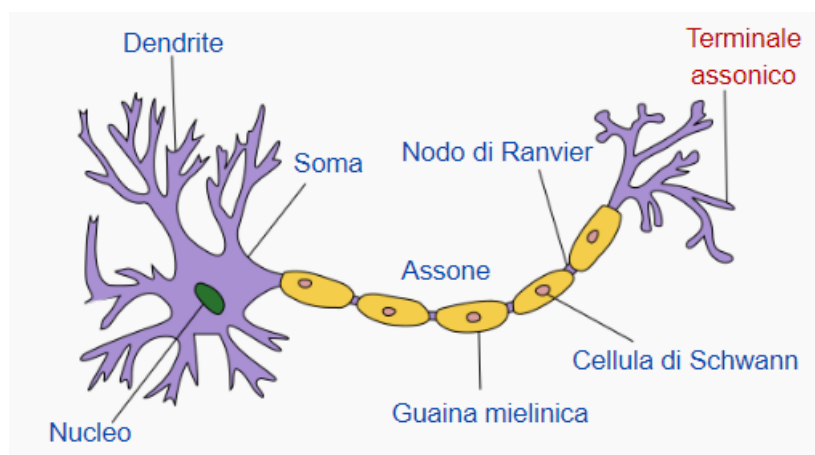


Fig. 6 – Struttura del neurone

La *guaina mielinica* fa sì che il segnale si propaghi lungo l'assone saltando da un *nodo di Ranvier* all'altro permettendo una più rapida trasmissione dell'impulso elettrico che in maniera analoga di come avviene nel cuore si genera a partire da dei rapidi fenomeni di depolarizzazione e ripolarizzazione della membrana neuronale nel giro di pochi millisecondi raggiungendo un picco in prossimità dei 40mV come è mostrato nella figura (Fig.7).

I neuroni possono essere distinti in :

- Neuroni sensoriali o afferenti : Trasportano le informazioni dagli organi sensoriali al sistema nervoso.
- Neuroni intercalari o Interneuroni : Integrano i dati forniti dai neuroni sensoriali per poi trasmetterli verso i *neuroni motori*
- Neuroni motori o Motoneuroni : Emanano impulsi elettrici verso i muscoli

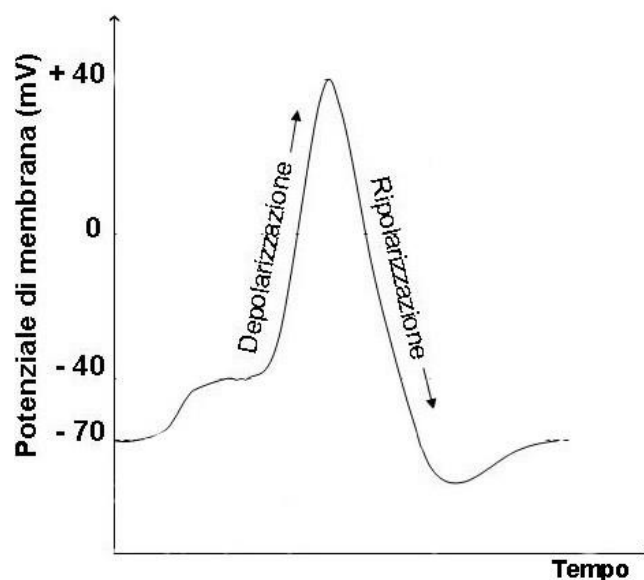


Fig. 7 – Potenziale di azione del neurone

Il funzionamento di questi ultimi è dettato da un particolare tipo di sinapsi che prende il nome di *giunzione neuromuscolare* dove le terminazioni neuronali si legano ai muscoli formando uno schema denominato *placca motrice* (Fig. 8) in cui il neurone interagisce con il muscolo ossia permette la sua contrazione o rilassamento mediante la propagazione di una particolare sostanza chimica, il *neurotrasmettitore*, che raggiunge la terminazione muscolare la quale è in grado di riceverla mediante appositi sensori [11].

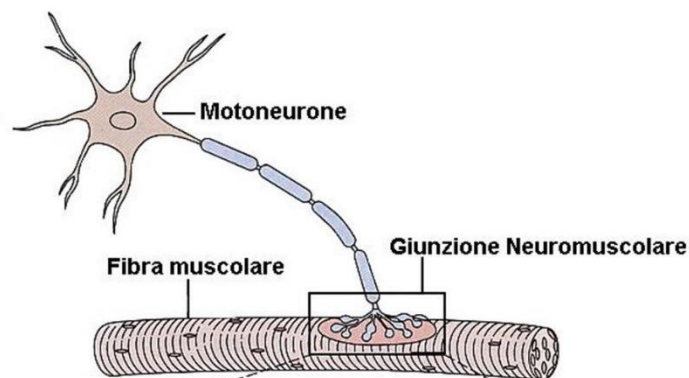


Fig. 8 – Schema della placca motrice

2.2 – Il sistema nervoso centrale

Il sistema nervoso centrale, chiamato anche nevrasse, è quella parte del sistema nervoso, a cui appartengono l'encefalo e il midollo spinale, situata nella cavità dorsale che è in grado di ricevere, analizzare e successivamente elaborare gli stimoli provenienti dalla periferia del corpo. I tessuti che compongono questo sistema sono la *sostanza grigia o nera* e la *sostanza bianca*, la prima a differenza della seconda contiene i corpi cellulari dei neuroni privi di mielina (sostanza presente nella guaina mielinica); a protezione della delicata rete di connessione basata sulle circa 10^{14} sinapsi neuronali c'è un liquido protettivo denominato *liquido cefalorachidiano* che insieme alle *meningi*, ricopre il midollo spinale e l'encefalo, i due elementi che compongono il suddetto sistema [12].

2.2.1 - L'encefalo

L'encefalo (Fig. 9) è sicuramente la struttura più complessa di tutto il sistema in grado di stabilire numerosissime connessioni grazie alla presenza di cento bilioni di neuroni [13], esso è situato all'interno della scatola cranica ed è quindi parzialmente separato dal midollo spinale. È possibile distinguere tre aree in cui è diviso l'encefalo, esse sono:

- **Cervelletto :** Svolge un importante ruolo nell'apprendimento, nel controllo motorio e nell'equilibrio.
- **Tronco :** Suddiviso in *mesencefalo* (che contiene la *sostanza nera*), *ponte* e *bulbo* (*midollo allungato*) che si occupano rispettivamente della coordinazione dei riflessi uditivi e visivi, del controllo del respiro e del controllo delle funzioni viscerali.
- **Cervello :** Porzione di encefalo distinta dalle altre parti per mezzo di un piano orizzontale posto all'estremo superiore del cervelletto, si occupa della regolazione delle funzioni vitali ed è sede delle regolazioni omeostatiche; può essere suddiviso in *telencefalo*, che include la corteccia con le sue quattro aree cerebrali (frontale, parietale, occipitale e temporale) e *diencefalo* in cui risiedono talamo, epitalamo, metatalamo, ipotalamo e subtalamo.

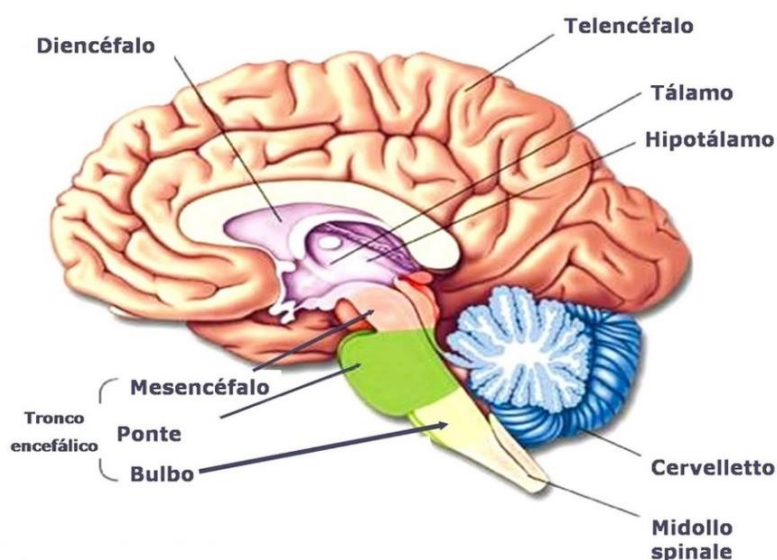


Fig. 9 – Rappresentazione strutturale dell'encefalo

2.2.2 – I nuclei della base e circuiti annessi

I gangli o nuclei della base (*Fig. 10*), da non confondere con i gangli nervosi che invece appartengono al sistema nervoso periferico, sono un gruppo di quattro nuclei subcorticali (striato, pallido, nucleo subtalamico e sostanza nera) situati nel cervello tra la base del telencefalo e la parte superiore del mesencefalo, costituiti da una raccolta di masse a sé stanti di materia grigia essi sono a stretto contatto con la corteccia cerebrale ed il tronco encefalico e sono generalmente associati a numerose funzioni neuro-motorie quali apprendimento, cognizione, movimenti volontari ed emozione.

La loro funzione principale riguarderebbe il controllo e la regolazione delle attività motorie in modo tale che i movimenti volontari possano svolgersi fluidamente, pertanto una loro disfunzione può tradursi in una vasta gamma di patologie legate al movimento tra le quali vi è il morbo di Parkinson. Con il passare del tempo sono stati proposti numerosi modelli circuitali in grado di rappresentare le connessioni tra i nuclei della base e le varie aree della corteccia cerebrale; uno di questi propose la presenza di “due vie” denominate *via indiretta inibitoria* e *via diretta* in grado di inibire e disinibire la regolazione dei movimenti mediante il talamo, ad oggi il modello più accreditato sarebbe quello che propone una rete neuronale suddivisa in quattro circuiti principali (*Fig. 11*) in grado di connettere i nuclei della base con varie aree cerebrali, essi sono :

- Circuito motorio : Coinvolge proiezioni dall’area motoria supplementare e premotoria;
- Circuito oculomotore : Coinvolge proiezioni dei campi oculari;
- Circuito associativo : Inerente alle funzioni esecutive;
- Circuito limbico : Coinvolge proiezioni dell’ippocampo e della corteccia orbito-frontale;

Con il termine *proiezioni* si intendono dei comandi impartiti da una specifica area.

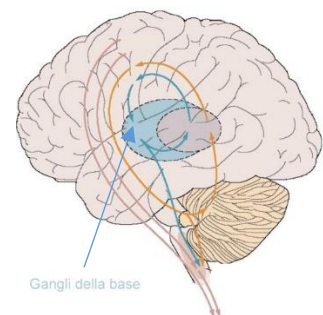
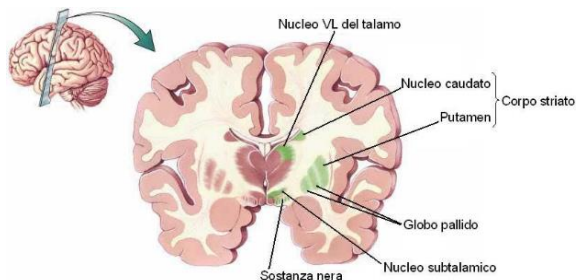


Fig. 10 - *Gangli visti dal piano frontale e dal piano sagittale*

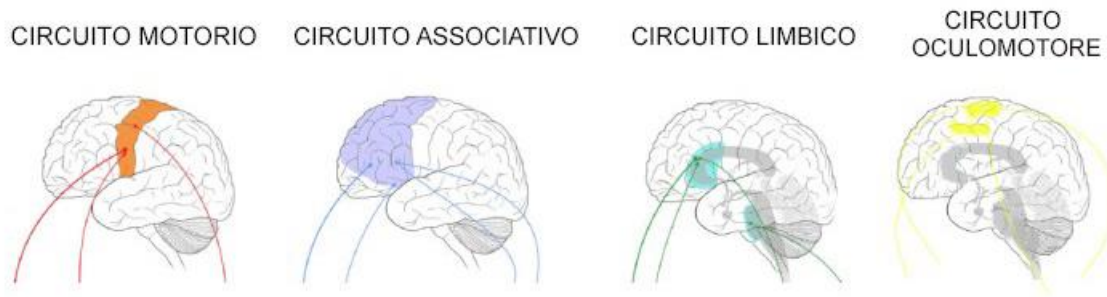


Fig. 11 -Rappresentazione dei quattro circuiti annessi ai gangli

I principali sintomi associati ai gangli riguardano il circuito motorio, essi conducono ad una limitazione del movimento volontario o all'origine di movimenti incontrollati e involontari [14] [15].

2.2.3 – Il midollo spinale

Il midollo spinale è la principale porzione del sistema nervoso centrale (*Fig. 12*) situata al di fuori del cranio, esso è posto all'interno della colonna vertebrale che gli fornisce un'ulteriore protezione oltre alle meningi ed origina come seguito del bulbo protraendosi fino al coccige.

Il midollo è l'elemento che collega il sistema centrale al periferico essendo costituito da un fitto fascio di neuroni che fuoriescono formando trentuno paia di nervi spinali e dodici paia di nervi cranici che costituiscono appunto il sistema periferico [13].



Fig. 12 – Il midollo spinale

2.3 – Il sistema nervoso periferico

Viene definito sistema nervoso periferico (*Fig. 13*) l'insieme complessivo di tutti i nervi e gangli collocati in posizione più esterna rispetto al sistema nervoso centrale, in particolare esso comprende i nervi cranici, brachiali, addominali, lombari e sacrali; questo sistema può essere suddiviso in *sistema nervoso sensoriale* che comprende quelle terminazioni nervose in grado di recepire le informazioni provenienti dagli organi di senso (per poi elaborarle a livello del sistema nervoso centrale) e *sistema nervoso motorio*, quella partizione costituita da una rete di nervi che originano a partire dal midollo spinale e dai *gangli nervosi*, strutture costituite da ammassi di corpi neuronali specializzati nel ricevere informazioni, che collega la periferia del corpo al sistema nervoso centrale regolando l'azione o meglio la contrazione dei muscoli volontari e non.

Questo sistema può essere distinto in due rami : *sistema autonomo* e *sistema somatico*.

2.3.1 – Sistema nervoso somatico

È la parte del sistema motorio che si occupa del movimento volontario dei muscoli scheletrici mediante l'ausilio dei motoneuroni che sono collegati direttamente al muscolo, l'impulso (essendo di natura volontaria) origina a partire dall'encefalo e successivamente si propaga lungo il midollo per poi attraverso l'ausilio delle 43 paia di nervi spinali o delle 12 paia di nervi cranici che originano da esso raggiunge la terminazione muscolare dove si ancora formando lo schema descritto dalla placca motrice con cui dialoga direttamente con il muscolo [16].

2.3.2 – Sistema nervoso autonomo o viscerale

Il sistema autonomo o viscerale è invece la parte del sistema nervoso motorio che innerva gli organi interni che sono al di fuori del controllo volontario come ad esempio il cuore. Si può dividere in *sistema nervoso simpatico* che ha una funzione stimolante ed eccitante, *sistema nervoso parasimpatico* che in opposizione al simpatico stimola quiete e rilassamento e *sistema nervoso enterico* dedito alle azioni del tratto intestinale [17] [18]. Sia il sistema simpatico che il parasimpatico agiscono per mezzo di un neurotrasmettitore a livello delle sinapsi, tra le varie funzioni il primo permette la dilatazione delle pupille, causa l'aumento della frequenza cardiaca e della pressione

sanguigna, il secondo invece permette il restringimento delle pupille, la dilatazione dei vasi sanguigni e la secrezione delle ghiandole salivari.

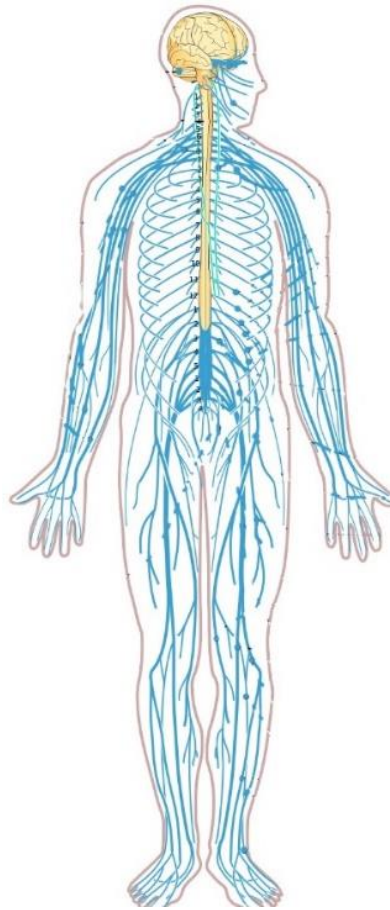


Fig. 13 – *Il sistema nervoso periferico in celeste*

Capitolo 3 – IL MORBO DI PARKINSON

Il morbo di Parkinson, noto anche con il termine di “*malattia di Parkinson*” è una malattia neurodegenerativa che evolve nel tempo in maniera lenta ma progressiva compromettendo le funzioni motorie e tal volta psichiche dei soggetti.

I sintomi del morbo sarebbero noti da parecchi anni infatti una prima descrizione venne trovata in uno scritto di medicina indiana del 5000 A.C ma solo nel 1817 un medico inglese, James Parkinson, pubblicò un saggio “*Trattato sulla paralisi agitante*” in cui descrisse i principali sintomi della malattia come il tremore, l’andatura anomala e il modo con cui progrediva.

La malattia risulta diffusa in egual modo in tutto il mondo e colpisce ambo i sessi con una leggera prevalenza per quello maschile; l’età media di esordio è di circa 58-60 anni ma nel 5% dei malati è insorta tra i 20 e i 40 anni; quando l’età supera gli 85 anni la percentuale si aggira intorno al 3-5% [19].

3.1 – Basi patogenetiche del morbo

La principale caratterizzazione della malattia è la morte delle cellule nella *sostanza nera* del cervello stimata per il circa il 70% dei corpi cellulari, questo fenomeno riduce drasticamente la produzione della *dopamina*, un neurotrasmettitore essenziale per la trasmissione dei segnali nel nostro organismo promuovendo una maggiore attività della via indiretta inibitoria.

L’improvvisa morte delle cellule cerebrali sarebbe associata ai così detti *corpi di Lewy*, agglomerati di una proteina chiamata *alfa-sinucleina* che si andrebbe ad accumulare in eccesso all’interno dei neuroni con la conseguente formazione di inclusioni, le ragioni del sovraccumulo di alfa-sinucleina sono tuttora ignote ; questi ammassi si formerebbero prima nel bulbo olfattivo (il che spiegherebbe perché molti malati hanno come primo sintomo la progressiva perdita dell’olfatto) poi nel midollo allungato senza presentare sintomi per poi progredire fino alla sostanza nera del cervello e nella neocorteccia in cui avviene una vera e propria degenerazione neuronale.

Le strutture coinvolte nel morbo di Parkinson sono i *nuclei o gangli della base*, connessi alle aree cerebrali mediante i quattro circuiti che nella malattia di Parkinson vengono pesantemente compromessi; ciò spiegherebbe molti sintomi che manifestano i malati non solo dal punto di vista motorio ma anche riguardo la riduzione di attenzione e apprendimento.

Nel corso degli anni è stato formulato un modello concettuale del circuito motorio secondo cui i nuclei *della base* svolgerebbero continuamente un'azione inibitoria su alcuni gruppi motori impedendo il loro movimento inopportuno, quando si decide di compiere un determinato movimento l'azione inibitoria viene improvvisamente interrotta dalla dopamina, pertanto l'abbondante presenza di questo neurotrasmettitore promuoverebbe l'azione volontaria dei gruppi motori mentre una sua carenza rende difficile le più semplici azioni [20].

3.2 – Sintomatologia e misura dello stadio della malattia

I principali sintomi associati al morbo di Parkinson possono essere distinti in sintomi motori e non motori.

Per quanto riguarda i disturbi motori sono definiti anche sintomi *extrapiramidali* in quanto sono dovuti al mal funzionamento di un tratto di centri nervosi denominato *sistema extrapiramidale* posto nella parte posteriore del midollo spinale. Tra questi è molto diffuso nei malati il così detto *tremore a riposo* evidenziabile quando appunto il paziente non compie movimenti volontari, spesso interessa mani, piedi e la mandibola e generalmente è più evidente su uno dei due lati del corpo [21], insieme al tremore spesso si manifesta uno stato di *ipocinesia* (disturbo caratterizzato da riduzione o lentezza dei movimenti intenzionali del corpo).

Un altro sintomo è l'eccessiva rigidità degli arti dovuta ad un aumento involontario del tono muscolare, questo è generalmente uno dei primi sintomi che evidenzia la patologia; tra gli altri sintomi motori vi sono il disturbo dell'equilibrio dovuto alla riduzione dei riflessi che comporta spesso una postura curva e difficoltà nel cammino con improvvisi blocchi chiamati tecnicamente *freezing*.

Nella malattia di Parkinson sono molto importanti anche i sintomi non motori che perlopiù sono classificati come neuropsichiatrici come la demenza che aumenta con il decorso della malattia, alterazioni del comportamento e dell'umore (depressione, ansia, apatia), perdita della memoria a breve termine.

Per stimare la gravità del morbo si usa la scala di *Hoehn e Yahr* (Tab. 2) definita per la prima volta nel 1967 da Margaret Hoehn e Melvin Yahr che definisce cinque stadi di progressione; nel corso degli anni la scala è stata modificata con l'aggiunta di due stadi : l'1.5 e il 2.5 [22].

Tab. 2 – Scala di “Hoehn e Yahr”, si riporta con ND (non disponibile) l’eventuale mancanza di informazioni

VALORE	SCALA DI HOEHN E YAHR	SCALA DI HOEHN E YAHR MODIFICATA	DURATA MEDIA DI OGNI STADIO (mesi)
1	Coinvolgimento unilaterale solo di solito con minima o nessuna disabilità funzionale	Coinvolgimento unilaterale	ND
1.5	ND	Coinvolgimento unilaterale e assiale	ND
2	Coinvolgimento senza compromissione dell’equilibrio	Coinvolgimento bilaterale senza compromissione dell’equilibrio	20
2.5	ND	Malattia bilaterale lieve	62
3	Malattia bilaterale live o moderata, instabilità posturale, soggetto indipendente	Malattia bilaterale live o moderata, instabilità posturale, soggetto indipendente	25
4	Disabilità grave; ancora in grado di camminare o stare in piedi senza assistenza	Disabilità grave; ancora in grado di camminare o stare in piedi senza assistenza	24
5	Sedia a rotelle o costretti a letto	Sedia a rotelle o costretti a letto	26

Una seconda scala utilizzata è quella proposta nel 1968 da R.S, Schwab e A.C. England in una conferenza sulla malattia di Parkinson (*Tab. 3*) chiamata *The Schwab and England ADL* (Activities of Daily Living) che propone un metodo per valutare le capacità delle persone che soffrono di mobilità ridotta nelle azioni quotidiane, quindi non necessariamente affette dal morbo; la scala utilizza le percentuali per rappresentare la quantità di sforzo e dipendenza nel compiere faccende quotidiane [23].

Tab. 3 – Scala di “Schwab and England”

PERCENTUALE DI INDIPENDENZA	DESCRIZIONE	CONSAPEVOLEZZA DELLE DIFFICOLTÀ
100% completamente indipendente	In grado di fare tutte le faccende senza lentezza, difficoltà o compromissione	Ignaro
90% completamente indipendente	In grado di fare tutte le faccende domestiche, ma con un certo grado di lentezza, difficoltà e / o compromissione. Uno potrebbe richiedere due volte più tempo del normale per completare le faccende.	Abbastanza consapevole
80% completamente indipendente	Richiede due volte più tempo del normale per completare le faccende.	Consapevole
70% principalmente indipendente	Affronta più difficoltà con alcune faccende. Uno trascorre gran parte della giornata con le faccende domestiche e potrebbe richiedere da tre a quattro volte più a lungo del normale.	Consapevole
60% parzialmente indipendente	Può fare la maggior parte delle faccende, ma estremamente lentamente e con molto sforzo. Sono possibili errori durante le faccende domestiche.	Consapevole
50% assai dipendente	Ha bisogno di aiuto con la metà di ogni lavoro. Tutto è difficile per uno.	Consapevole
40% assai dipendente	Può aiutare con le faccende domestiche e può completarne alcune da solo.	Consapevole
30% completamente dipendente	Con l'aiuto, puoi iniziare le faccende. Con sforzo e aiuto.	Consapevole
20% completamente dipendente	Può leggermente aiutare con le faccende domestiche, ma non può essere completato da solo.	Consapevole
10% completamente dipendente	Non riesce a fare pressoché nulla.	Consapevole
0% completamente dipendente	Costretto a letto.	Consapevole

Oltre alla scala di Hoehn e Yahr è molto utilizzata anche un'altra scala denominata *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, anche nota con la sigla UPDRS che prevede la valutazione del malato secondo sei standard:

- Valutazione clinica dei parametri dello stato mentale, del comportamento e dell'umore;
- Autovalutazione del paziente nelle attività quotidiane;
- Valutazione clinica delle capacità motorie;
- Analisi delle complicazioni della malattia;
- Valutazione dell'avanzamento della malattia secondo la scala di Hoehn e Yahr;
- Valutazione dell'avanzamento del morbo secondo la scala di autonomia di Schwab & England;

3.3 – Diagnosi

Ad oggi non esiste un test in grado di identificare chiaramente la malattia, è compito del neurologo formulare una ipotetica diagnosi dopo aver analizzato la storia clinica del paziente ed aver effettuato esami che sono di supporto per escludere altre patologie che presentano sintomi simili nelle fasi iniziali [24].

3.4 – Terapia

I farmaci maggiormente utilizzati per limitare i disturbi della malattia sono a base di *levodopa*, un amminoacido che riesce ad attraversare la barriera ematoencefalica ed entrare nel sistema nervoso centrale dove una volta giunto viene metabolizzato in dopamina [25]; il quantitativo di levodopa che la persona malata assume aumenta con il passare del tempo in base all'avanzamento della malattia, ciò potrebbe comportare, nei periodi in cui viene variato il dosaggio, un'elevata concentrazione dell'amminoacido che provoca improvvisi blocchi e un accentuato irrigidimento, questi effetti collaterali prendono il nome di *discinesia di picco-dose*. La terapia a base di levodopa varia da individuo a individuo in base ad eventuali altre patologie che potrebbero richiedere a loro volta una terapia che contrasta quella contro il Parkinson.

3.5 – Profilo cardiovascolare riscontrabile prima della diagnosi del Parkinson

Sebbene non sia ancora possibile prevenire l'arrivo del Morbo di Parkinson in un individuo alcuni scienziati hanno cercato una possibile correlazione tra le malattie cardiovascolari ed il morbo stesso.

3.5.1 - Apnee notturne e ictus

Uno studio americano svolto tra il 2008 e il 2015 su una banca dati sanitaria ha voluto verificare se 14 fattori di rischio cardiovascolari aumentavano il rischio negli anni di contrarre la malattia di Parkinson. Questi fattori di rischio includevano: una storia di ictus, fibrillazione atriale, patologia cronica a carico dei vasi coronarici oppure delle valvole del cuore, dei reni, dei bronchi/polmoni o delle arterie periferiche, colesterolo alto, ipertensione arteriosa, diabete, scompenso cardiaco, apnee (interruzioni del respiro) durante il sonno, fumo e abuso di alcool.

Su circa un milione di soggetti presi in esame nel corso di cinque anni l' 1.5% di essi hanno sviluppato il Morbo di Parkinson e quasi l'8% di essi l'Alzheimer. Dei quattordici fattori di rischio cardiovascolare considerati dodici erano associati ad un aumento del rischio di contrarre il Parkinson, i due che invece non sono stati associati sono colesterolo alto e abuso di alcool.

I due fattori associati ad un maggiore aumento di probabilità di ammalarsi di Parkinson sono

1. Le apnee notturne durante il sonno;
2. Una storia di ictus nel passato

distinguibile in *ictus ischemico*, dove si intende quel fenomeno a livello cerebrale in cui per la carenza di un opportuno flusso sanguigno si verifica la morte delle cellule, e *ictus emorragico* in cui si intende un improvviso sanguinamento cerebrale.

Le apnee notturne sono invece degli episodi in cui durante il sonno si verifica l'improvviso arresto della respirazione con una durata di almeno dieci secondi; si classificano in *apnee centrali* quando il respiro viene bloccato per assenza di stimoli nervosi della muscolatura respiratoria, e *apnee ostruttive* dovute ad un'ostruzione o al collasso delle vie aeree superiori.

La presenza di due o più fattori di rischio cardiovascolare è stata associata ad un significativo peggioramento delle capacità psico-motorie del paziente [25].

3.5.2 – Colesterolemia

Per colesterolemia si intende la concentrazione di colesterolo, un lipide, nel sangue dove è presente nelle lipoproteine che possono essere distinte in *lipoproteine ad alta densità* denominate *HDL* (colesterolo buono) o *lipoproteine a bassa densità* LDL (colesterolo cattivo); queste ultime se presenti in quantità eccessive provocano nel tempo occlusioni o placche nelle arterie che ostacolano il flusso sanguigno [26].

Uno studio svedese ha voluto monitorare i vari parametri del colesterolo su circa sessanta mila soggetti a partire dal decennio 1985-1996 fino al 2011 ed hanno riscontrato che i livelli più alti di colesterolo totale erano inversamente correlati al rischio di sviluppare il Morbo di Parkinson negli anni a venire; ciò confermerebbe quello che è stato precedentemente espresso in merito al colesterolo: non è un fattore di rischio per la malattia di Parkinson [27].

3.6 – Profilo cardiovascolare riscontrabile dopo la diagnosi di Parkinson

Contrariamente da come si potrebbe pensare numerosi studi hanno verificato che la diagnosi del Morbo di Parkinson su un individuo ostacola l'insorgere di malattie e problemi a livello cardiovascolare.

3.6.1 - Colesterolemia

Ricercatori Italiani su uno studio effettuato su cento otto pazienti affetti da Morbo di Parkinson hanno riscontrato (oltre alla tipica diminuzione della massa corporea) un significativo aumento delle lipoproteine ad alta densità denominate *HDL* che hanno il compito di convogliare il colesterolo in eccesso al fegato per poi essere espulso impedendo dunque il suo deposito nei vasi sanguigni [28].

3.6.2 - Funzioni circolatorie

Un ulteriore dato di interesse è stato il conteggio delle *cellule endoteliali progenitrici (EPC)* che partecipano alla costituzione dei nuovi vasi sanguigni promuovendo le funzioni circolatorie. In una ricerca su cinquantaquattro malati di Parkinson infatti, confrontati con altri cinquantaquattro

soggetti sani, sono state riscontrate un numero maggiore di cellule EPC , ciò suggerisce che i disturbi vascolari riguardanti l'endotelio non sono coinvolti nello sviluppo del Morbo di Parkinson [29].

3.6.3 - Patologie cardiovascolari e deficit cognitivi

Le difficoltà relative alla malattia di Parkinson con l'avanzare del tempo non riguardano soltanto l'aspetto motorio ma anche quello mentale, è oramai nota la *Demenza da Parkinson* riscontrabile nei soggetti più anziani che complica ulteriormente la situazione dell' individuo. Relativamente ad essa uno studio effettuato su duecento trentotto pazienti malati di cui novantaquattro aventi funzioni cognitive intatte, centoundici funzioni compromesse e trenta tre con demenza vera e propria, ha voluto valutare l'associazione tra alcune delle più comuni patologie cardiovascolari quali diabete (eccesso di glucosio nel sangue), colesterolo alto, ipertensione arteriosa, cardiopatie e i deficit cognitivi. È emerso che tra i duecento trentotto malati di Parkinson quelli con maggiori problematiche a livello cardiaco erano prevalentemente coloro che soffrono di demenza cognitiva, questo dato potrebbe essere utile in futuro per prevedere tra i malati di Parkinson quelli che nel futuro saranno più propensi ad andare incontro a deficit [30].

3.6.4 – Il Parkinson vascolare

Oltre al noto Morbo di Parkinson esiste una sua particolare forma identificata per la prima volta nel 1929 da un neurologo britannico nota come "*Parkinson Vascolare*" che si differenzia in quanto i sintomi non derivano dalla carenza del neurotrasmettitore dopamina ma da problemi alla circolazione del sangue nel cervello come nei casi di ictus. Questa patologia irrigidisce le pareti di vene e arterie portando così problemi nel sistema circolatorio.

Esistono due forme di Parkinson Vascolare:

1. Forma acuta, che si può manifestare a seguito di un ictus
2. Forma progressiva, più frequente che porta a rigidità e mancanza di movimento.

Nonostante il Parkinson Vascolare riguardi prevalentemente la circolazione è anche strettamente legato al sistema nervoso in quanto i sintomi di questa patologia come labilità emotiva, decadimento cognitivo e disfagia condividono lo stesso circuito neuro-vascolare nel cervello [31].

Capitolo 4 – ELETTROCARDIOGRAMMA E STUDIO DEL RITMO CARDIACO CON LA SUA VARIABILITÀ NEI SOGGETTI AFFETTI DA PARKINSON

4.1 - L'elettrocardiogramma

Il principio su cui si basa l'elettrocardiogramma risiede nel fatto che è possibile considerare il cuore come una sorgente di cariche elettriche che viaggiano attraverso il torace il quale funge da conduttore, queste generano un campo elettrico che affiora in superficie mediante delle linee equipotenziale, pertanto, collocando due elettrodi ciascuno su una linea equipotenziale è possibile misurare una tensione elettrica; per semplicità è possibile immaginare l'insieme delle cariche positive distribuite in un punto specifico del cuore ed allo stesso modo l'insieme delle cariche negative allocato in un altro punto differente, alla luce di ciò si individua un dipolo elettrico orientato lungo la retta che congiunge il luogo delle cariche positive verso quello delle cariche negative.

Il vettore che rappresenta questo dipolo elettrico prende il nome di *vettore cardiaco* e cambia continuamente la sua orientazione ed il suo verso per via dei fenomeni di depolarizzazione e ripolarizzazione delle cellule cardiache rappresentati nei tracciati elettrocardiografici.

Per effettuare un'analisi qualitativa e quantitativa di queste attività bisogna andare ad analizzare il vettore cardiaco che risulta essere tridimensionale e, a seconda del punto di vista da cui lo si osserva, assumerà dimensioni e orientazioni diverse (Fig.14); le dodici derivazioni non sono nient'altro che delle proiezioni del vettore cardiaco su piani differenti a partire da angolazioni differenti. Lo strumento in grado di svolgere questo compito prende il nome di elettrocardiografo e venne progettato nel 1903 per la prima volta.



Fig. 14 – *Vettore cardiaco (giallo) con la sua traiettoria percorsa (verde e blu) nelle tre dimensioni*

Le correnti che si generano a livello cellulare sono in grado di raggiungere la superficie del corpo oltrepassando lo strato del derma e dell'epidermide, esse possono essere captate da un sistema di elettrodi. Ognuna delle diverse zone cardiache risulta avere una morfologia differente nella rappresentazione del potenziale elettrico in funzione del tempo in quanto alcune porzioni di tessuto cardiaco come descritto precedentemente si depolarizzano prima delle altre, a partire dagli atri fino al raggiungimento delle fibre del Purkinje, la rappresentazione finale dell'attività cardiaca nasce dall'integrazione del potenziale istante per istante di queste fasi (*Fig. 15*).

Nel tracciato ottenuto, denominato elettrocardiogramma, si possono identificare diversi complessi d'onda (*Fig. 16*) corrispondenti alla sommatoria in funzione del tempo dei vari potenziali captati sul cuore dal sistema di elettrodi, essi sono:

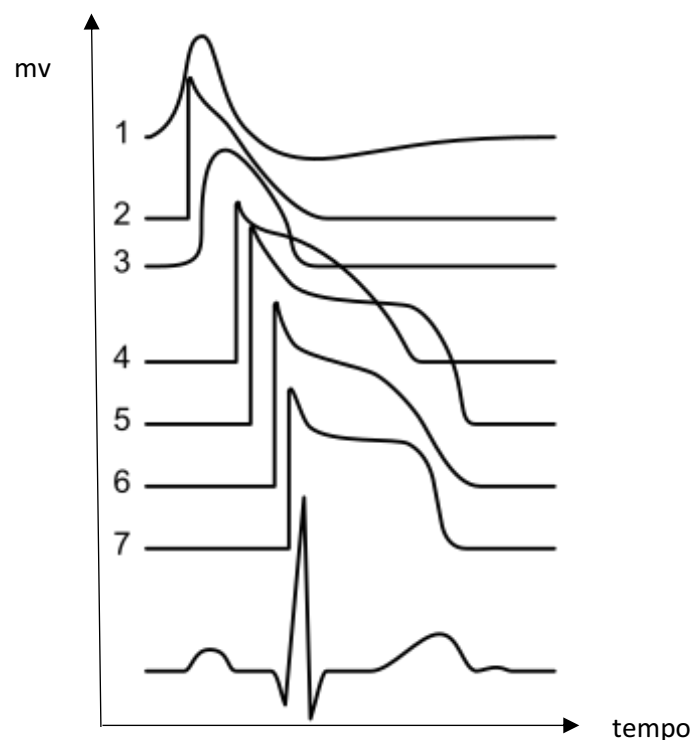


Fig. 15 - *Sommatoria dei potenziali elettrici nel cuore*

- Onda P : Depolarizzazione degli atri a cui segue immediatamente la sistole atriale (*contrazione atriale*).
- Onda Q : Depolarizzazione del setto interventricolare.
- Onda R : Depolarizzazione della parte apicale dei ventricoli.
- Onda S : Depolarizzazione regione basale e posteriore del ventricolo sinistro.

L'insieme delle onde Q-R-S viene denominato complesso QRS ed è l'immagine della sistole ventricolare (*contrazione ventricolare*) e anche della diastole atriale in quanto in corrispondenza del complesso QRS avviene anche la ripolarizzazione atriale che qualitativamente non è visibile nel tracciato.

- Onda T : Corrisponde alla fase di *ripolarizzazione ventricolare*, l'analogo nella funzione meccanica è la diastole ventricolare, fase che prosegue fino al completamento dell'onda P del successivo ciclo cardiaco.

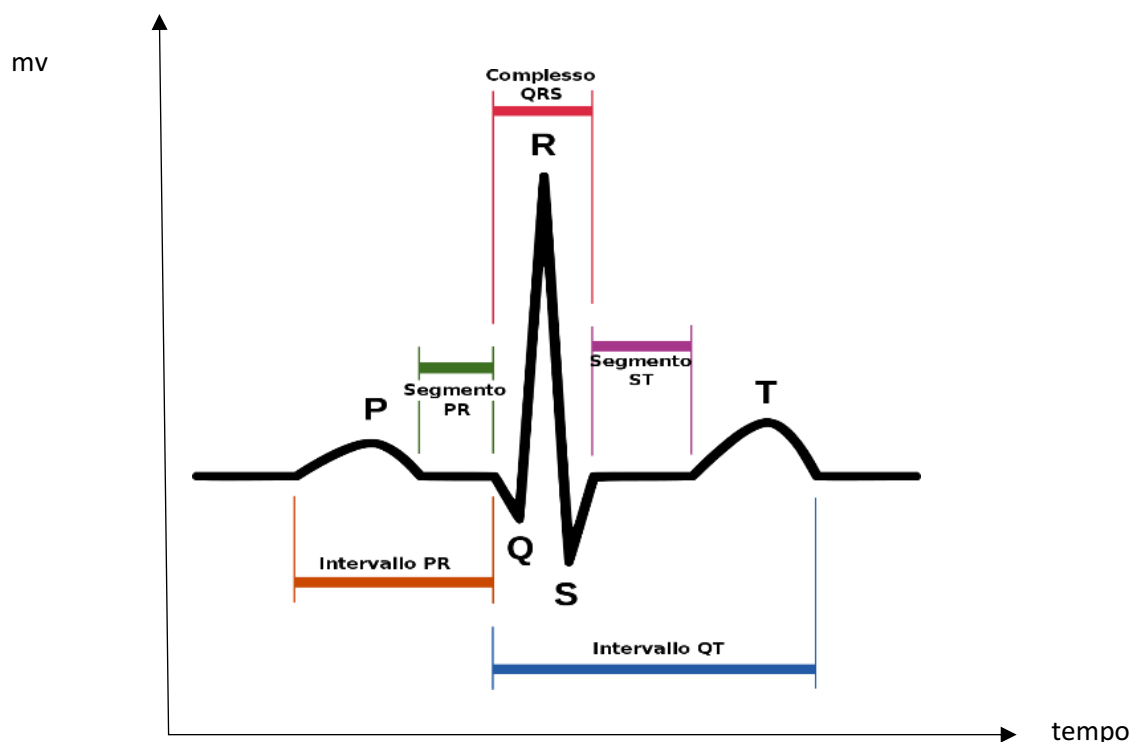


Fig. 16 - Forme d'onda nel tracciato ECG

Oltre alle forme d'onda sono di notevole importanza anche i tratti orizzontali che le separano :

- Intervallo P-R : Tempo di conduzione atrio ventricolare in cui il sangue fluisce dall'atrio verso il rispettivo ventricolo;
- Intervallo Q-T : Tempo di depolarizzazione e ripolarizzazione dei ventricoli;
- Intervallo P-R : Intervallo temporale in cui gli atri risultano completamente depolarizzati;
- Segmento S-T : Intervallo temporale in cui i ventricoli risultano completamente depolarizzati;

L'intera durata di un ciclo cardiaco è di circa 0.8 secondi, varia da individuo a individuo e può essere divisa come segue (Tab. 4):

Tab. 4 – Durata espressa in millisecondi (ms) delle forme d'onda in un ciclo cardiaco

ONDA-SEGMENTO	DURATA MINIMA (ms)	DURATA MASSIMA (ms)
Onda P	60	100
Segmento P-R	60	100
Segmento P-Q	120	200
Complesso QRS	60	110
Segmento S-T	60	60
Onda T	160	200
Segmento Q-T	280	370

4.1.1 – Le dodici derivazioni

Con il termine *derivazione elettrocardiografica* si identifica la registrazione dell'attività elettrica del cuore tra due specifici punti. Tre di queste derivazioni sono denominate “*Derivazioni fondamentali*” di *Einthoven*, il quale collocò tre elettrodi ai vertici di un triangolo equilatero sul piano frontale del paziente sul quale viene proiettato il vettore cardiaco tridimensionale, a seguito della proiezione il vettore “perde” una dimensione riducendosi ad una forma bidimensionale che verrà scomposta lungo le tre direzioni dei lati del triangolo equilatero, queste tre proiezioni rappresentano graficamente le tre derivazioni fondamentali. Al fine di ottenere queste tre derivazioni sulla base teorica occorrono tre elettrodi che vengono collocati rispettivamente sul braccio destro (RA), braccio sinistro (LA) e gamba sinistra (LL) ; per definizione la prima derivazione è la proiezione del vettore cardiaco bidimensionale sul piano frontale lungo la retta congiungente LA con RA, la seconda derivazione è la proiezione del vettore cardiaco bidimensionale sul piano frontale lungo la retta che unisce RA con LL e la terza derivazione è la proiezione del vettore cardiaco bidimensionale sul piano frontale lungo la retta congiungente LA con LL [32].

Come ribadito precedentemente l'orientazione del vettore cardiaco varia continuamente in funzione del tempo pertanto in ciascuna delle 7 fasi della propagazione dell'impulso elettrico all'interno del cuore descritte nel paragrafo 1.1.3 (Fig. 17 & Fig. 18) avremmo un'istantanea differente che rappresenta la proiezione del vettore stesso .

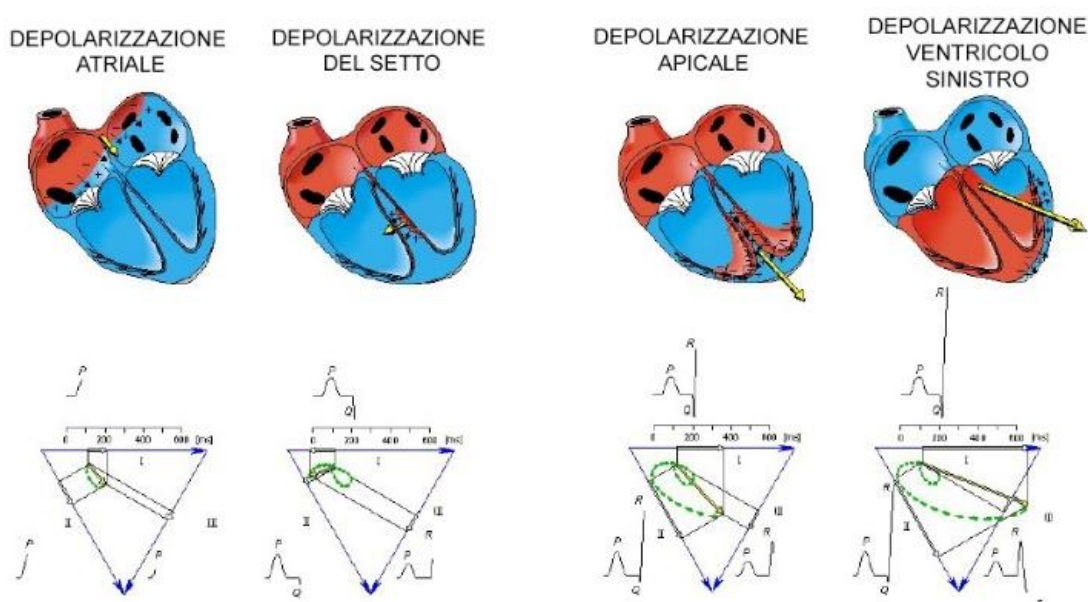


Fig. 17 – Le 3 derivazioni fondamentali di Einthoven nelle prime 4 fasi di conduzione dell'impulso

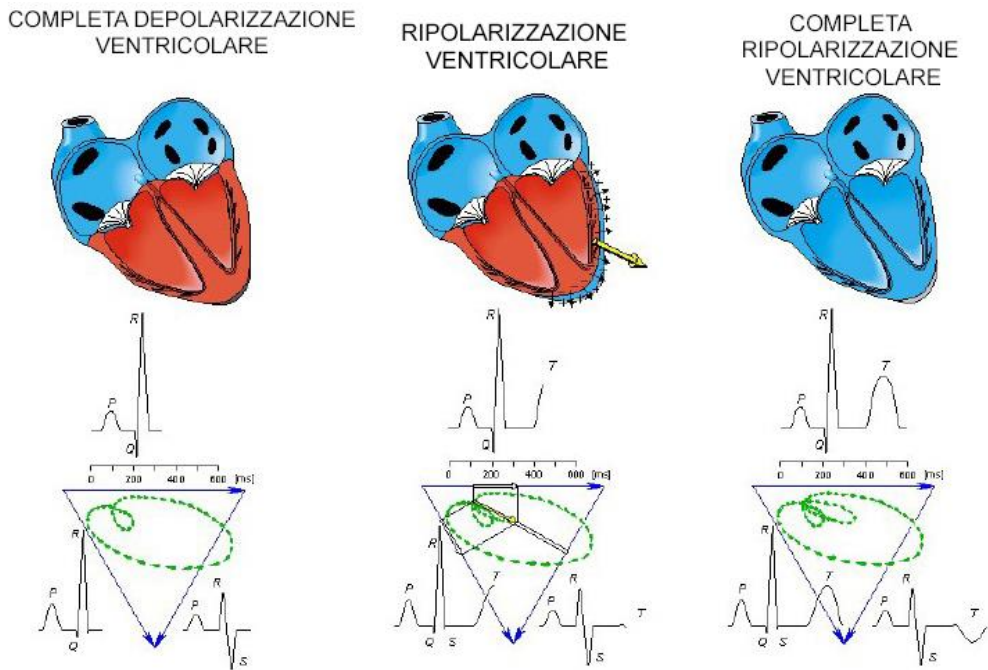


Fig. 18 – Le 3 derivazioni fondamentali di Einthoven nelle ultime 3 fasi di conduzione dell'impulso

Sempre sfruttando questi tre elettrodi è possibile effettuare altre tre derivazioni che prendono il nome di “*Derivazioni aumentate unipolari*”, (Fig. 19) con esse è possibile calcolare il valore del potenziale misurato da un elettrodo esplorante rispetto ad un punto determinato:

- aVr usa come riferimento il punto tra aVl e aVf
- aVl usa come riferimento il punto tra aVr e aVf
- aVf usa come riferimento il punto tra aVr e aVl

Dove con aVr e aVl si indicano rispettivamente i nodi collocati sui polsi destro e sinistro, mentre con aVf si indica il nodo collocato sulla caviglia sinistra, algebricamente è possibile calcolare il valore del potenziale ai nodi utilizzando le seguenti formule (3), (4), (5) .

$$aVr = -\frac{(I+II)}{2} \quad (3)$$

$$aVl = \frac{(I-III)}{2} \quad (4)$$

$$aVf = \frac{(II+III)}{2} \quad (5)$$

Con I, II, III si indicano la prima, seconda, terza derivazione fondamentale.

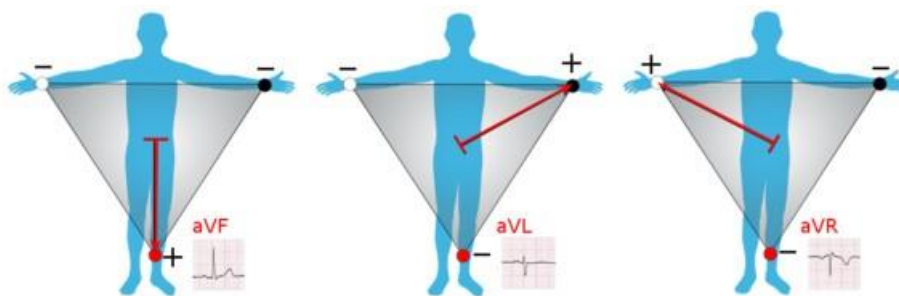


Fig. 19 - Le 3 derivazioni aumentate unipolari

In fine abbiamo le sei derivazioni precordiali (Fig. 20) che graficamente sono rappresentate sul piano trasversale e, come le unipolari standard precedentemente descritte, sfruttano per calcolare il potenziale di ciascuno dei sei elettrodi un particolare nodo equipotenziale denominato *centro terminale di Wilson* che per definizione ha un valore di potenziale costante nel tempo diverso da zero. Per ottenere queste derivazioni vengono piazzati sei elettrodi nei pressi del cuore in posizioni ben precise: (V1) nel quarto spazio intercostale parasternale di destra, (V2) nel quarto spazio intercostale parasternale di sinistra, (V3) tra V2 e V4, (V4) nel quinto spazio intercostale nell'emiclaveare di sinistra, (V5) nel quinto spazio intercostale nell'ascellare media di sinistra, (V6) speculare a V3 posizionata a destra.

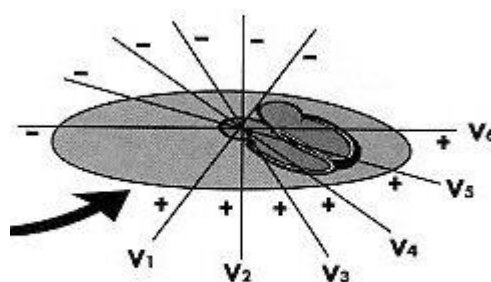
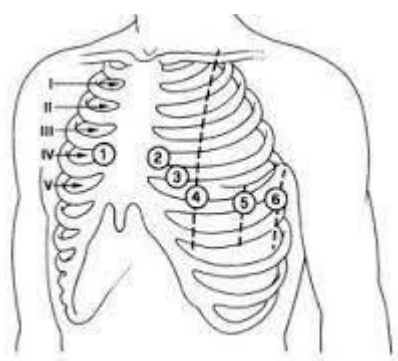


Fig. 20 – I sei elettrodi per registrare le derivazioni precordiali e la loro rappresentazione nel piano trasversale

4.2 – Studio del ritmo cardiaco e della sua variabilità

La lettura e l'interpretazione di un tracciato elettrocardiografico in un primo momento sono solitamente basate sulla quantificazione visiva dei parametri nel dominio temporale, con l'evolversi della tecnologia nell'ambito dell'elaborazione di segnali biomedici è oggi possibile in un secondo momento studiare in maniera più dettagliata non solo gli stessi parametri ma di nuovi che sono in grado di dare una spiegazione a numerose patologie tutt'ora oggetto di studio.

4.2.1 – Rappresentazione temporale dell'ECG

A partire dal tracciato di un elettrocardiogramma è possibile estrarre dati di particolare interesse nel dominio temporale al fine di studiare il ritmo cardiaco del paziente quali :

- L'intervallo temporale che intercorre tra le varie forme d'onda (*PR-ST-QT-QRS*) ed in particolar modo quello tra due picchi R denominato *intervallo RR*.
- L'ampiezza di ogni forma d'onda.
- Deviazioni standard della variabilità continua a lungo termine dell'intervallo RR (*SD2*).
- Deviazioni standard della variabilità istantanea dell'intervallo RR (*SD1*).
- La deviazione standard degli stessi intervalli chiamata *SDNN*.
- La media della radice quadrata dei singoli intervalli RR denominata *rMSSD*.

Da questi dati è possibile individuare delle particolari patologie cardiache talvolta anche piuttosto gravi come *infarti miocardici* in cui vi è uno scarso flusso di sangue nel miocardio caratterizzati da onde Q profonde con la conseguente scomparsa dei picchi R e sopraslivellamento del tratto ST, *fibrillazioni ventricolari* identificabili da forme d'onda irregolari, *bradicardia* caratterizzata da intervalli RR molto lunghi e *tachicardia* caratterizzata da intervalli RR brevi.

4.2.2 - Studio del sistema nervoso autonomo mediante la variabilità della frequenza cardiaca

Oltre a considerare i dati in funzione del tempo, estraibili immediatamente da un tracciato ECG, è opportuno passare nel dominio della frequenza in cui si possono effettuare altre considerazioni ed ottenere risultati di natura diversa in merito alla variabilità del ritmo cardiaco (Heart Rate Variability HRV). L'analisi in frequenza del segnale elettrocardiografico è estremamente importante e matematicamente parlando viene effettuata ricavando la potenza spettrale mediante la trasformata di Fourier al quadrato su un segnale denominato *tacogramma*, definito come la serie temporale degli intervalli R-R espressa in funzione del numero successivo di battito nel dominio temporale, con opportune condizioni per cui il segnale risulti generato da un sistema lineare, tempo invariante e stazionario. Dallo studio in frequenza di un tracciato ECG si possono identificare tre bande individuabili nella rappresentazione spettrale che mettono in relazione l'attività elettrica del cuore con l'attività del sistema nervoso autonomo che innerva il cuore stesso.

Nella seguente figura (Fig. 21) sono riportati rispettivamente il tacogramma e il suo spettro di potenza

- Banda relativa alle frequenze bassissime (VLF) [0.005-0.04] Hz;
- Banda relativa alle basse frequenze (LF) [0.04-0.15] Hz;
- Banda relativa alle alte frequenze (HF) [0.15-0.4] Hz.

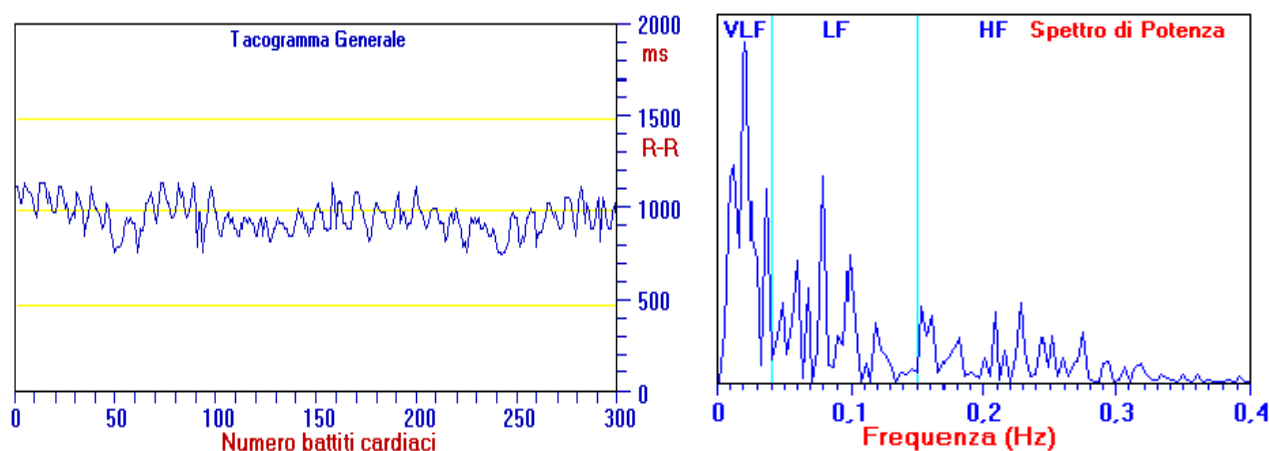


Fig. 21 – Tacogramma e spettro di potenza di un tracciato ECG

Grazie allo studio in frequenza in un elettrocardiogramma è quindi possibile andare a studiare indirettamente l'attività simpatica e parasimpatica del nostro sistema nervoso per mezzo del cuore che è l'elemento innervato che fa da ponte.

Lo spettro del segnale elettrocardiografico nella banda relativa alle VLF è influenzato da una condizione emotiva caratterizzata da pensieri opprimenti, stati di ansia ma principalmente dall'attività del sistema nervoso simpatico responsabile del controllo dei meccanismi di termoregolazione corporea. La componente spettro nella banda delle LF invece rispecchia l'attività del sistema nervoso simpatico mentre quella relativa alle HF è influenzata del sistema parasimpatico o vagale ed è condizionata dal ritmo della respirazione [33].

Una stima dell'equilibrio che vi è tra sistema simpatico e parasimpatico viene fornita dal rapporto tra le basse frequenze e le alte frequenze (LF/HF) che in condizioni di normalità è circa uguale ad uno, valori superiori all'unità sono associati prevalentemente ad una più intensa attività del sistema simpatico mentre per valori inferiori si denota un'attività maggiore del sistema parasimpatico.

Tutta via questo metodo presenta dei punti deboli in particolar modo quando il soggetto posto in esame manifesta dei disturbi a livello nervoso che vanno ad introdurre o attenuare i picchi nello spettro di potenza, inoltre, secondo una ricerca [34] sembrerebbe che la potenza dell'HF non possa essere attribuita unicamente ai cambiamenti nel traffico nervoso vagale cardiaco in quanto è influenzata da parametri respiratori ed eventi meccanici indipendenti dai cambiamenti nell'attività nervosa, compromettendo l'interpretazione del rapporto LF / HF. Trovandoci dinnanzi ad un indice espresso da un rapporto bisogna prestare attenzione, ad esempio, un raddoppio dell'attività parasimpatica ,rispetto all'attivazione nervosa simpatica mantenuta costante, produce lo stesso valore LF/HF di una riduzione del 50% dell'attività nervosa simpatica rispetto ad una regolazione parasimpatica costante; sembrerebbe infine che l'attivazione dei nervi appartenenti al ramo parasimpatico contribuisce ad almeno il 50% della variabilità della LF mentre l'attività simpatica, nella migliore delle ipotesi, contribuisce solo al 25% a questa variabilità pertanto il rapporto LF/HF non sarebbe un indicatore corretto e bilanciato dell'attività simpatica e parasimpatica in quanto tra le due bande di frequenza non vi sarebbe una relazione lineare. Di seguito è riportata la funzione matematica che esprime il peso delle attività dei due sistemi, simpatico e parasimpatico, nella determinazione del rapporto LF/HF che in linea teorica risulterebbe essere un semplice

rapporto tra le due attività (*formula 6*) mentre secondo questa ricerca sarebbe pari a quanto riportato nella *formula (7)* rappresentato poi nella figura (*Fig. 22*).

$$\frac{LF}{HF} = \frac{\text{Attività simpatica}}{\text{Attività parasimpatica}} \quad (6)$$

$$\frac{LF}{HF} = \frac{(0.25 * \text{Attività simpatica}) + (0.5 * \text{Attività parasimpatica})}{(0.9 * \text{Attività parasimpatica}) + (0.1 * \text{Attività simpatica})} \quad (7)$$

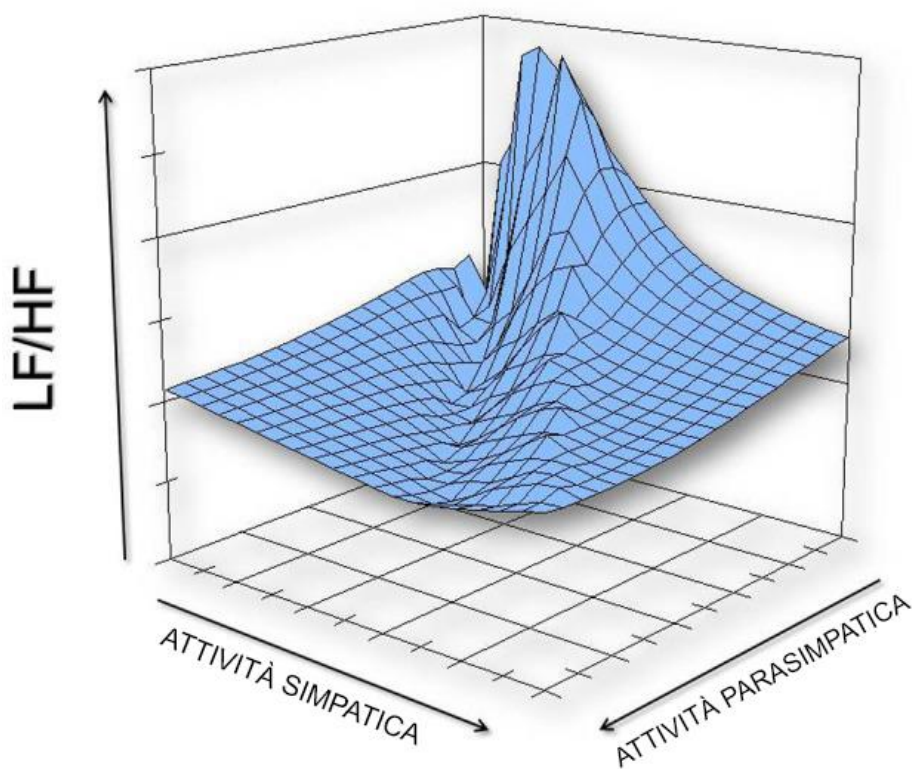


Fig. 22 – Un'illustrazione dei possibili effetti non lineari della varia attività nervosa simpatica cardiaca e parasimpatica cardiaca su LF / HF.

4.3 – Segnale di pressione

Quando si vuole misurare la pressione del sangue di un soggetto solitamente si fa riferimento alla pressione arteriosa, in particolar modo quella relativa all'arteria brachiale; tuttavia in situazioni particolari, ad esempio nelle sale operatorie durante specifici interventi, potrebbe essere necessario conoscere il valore della pressione in un opportuno tratto del sistema circolatorio (si pensi ad un atrio o un ventricolo), in quel caso si utilizzano dei metodi invasivi (Fig. 23) che permettono di raggiungere l'area di misura mediante un catetere riempito di soluzione salina inserito attraverso la cute in un vaso, tra il sangue e la soluzione salina si dovrebbe teoricamente instaurare un accoppiamento idraulico perfetto che porterebbe la soluzione allo stesso livello di pressione del fluido ematico pertanto mediante un trasduttore esterno collegato al sistema avviene la misura.

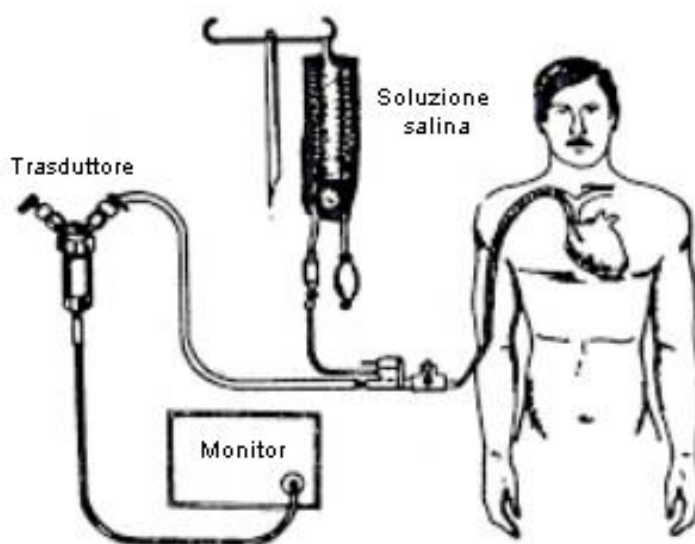


Fig. 23 – *Misura di pressione con una tecnica invasiva*

Per quanto riguarda i dati di pressione arteriosa ai quali spesso ci si riferisce sono quelli che fanno riferimento a tecniche di misura non invasive che permettono di misurare la pressione a livello delle arterie, tra questi metodi vi sono:

- Metodo a ultrasuoni:** Sfrutta l'emissione di un'onda a frequenza "F" e la ricezione della sua riflessa dalla superficie dell'arteria che per l'effetto Doppler risulterà avere una frequenza differente pari a $F+\Delta F$; se il bracciale posto intorno al braccio in cui è inserita la sensoristica esercita una pressione superiore a quella dell'arteria il sangue non circola e il $\Delta F=0$, altrimenti quando a seguito dell'abbassamento della pressione del bracciale inizierà a fluire il sangue verranno rilevati due segnali, il primo ad alta frequenza che coincide con l'apertura del vaso a cui corrisponde un $\Delta F \cong [200\sim 500]\text{Hz}$ e un secondo a bassa frequenza $\Delta F \cong [30\sim 100]\text{Hz}$ a cui corrisponde la successiva occlusione. Nel primo ciclo pressorio misurato corrispondente alla prima volta che vengono rilevati i due segnali si potrà misurare il valore di pressione sistolica e man mano che si abbassa sempre più la pressione nel bracciale l'intervallo che intercorre tra i due segnali sarà via via maggiore fino ad arrivare ad un valore di pressione che è quello diastolico a cui non si registrano più segnali. Il metodo è illustrato nella figura seguente (Fig. 24)

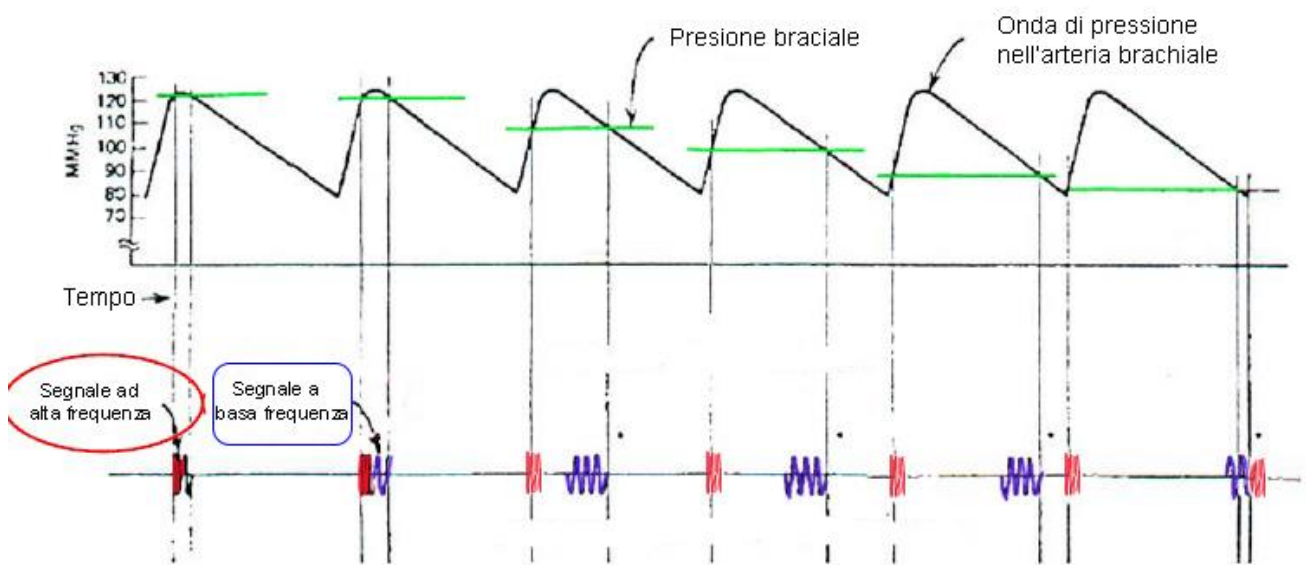


Fig. 24 – In verde viene rappresentata la pressione del bracciale che via via viene abbassata ed in corrispondenza dell'onda di pressione sanguigna si verificano i due segnali rispettivamente prima quello ad alta frequenza tracciato in rosso poi quello a bassa frequenza tracciato in blu.

- Metodo oscillometrico: Un bracciale viene posto intorno al braccio del paziente e viene gonfiato ad una pressione di 150 mmHg o superiore, successivamente si inizia a far perdere pressione allo strumento circa 5~10 mmHg per volta. Il sensore, come mostrato nella figura (Fig. 25), oltre a rilevare la pressione del bracciale è in grado di rilevare anche le deboli oscillazioni di pressione dovute al battito cardiaco, pertanto fino a che queste ultime oscillazioni di pressione saranno a due a due sempre pari ad un valore costante (fase "A") si continua ad abbassare la pressione del bracciale, quando ad un certo punto si registra una coppia di impulsi di ampiezza superiore viene associato alla loro presenza il valore della pressione sistolica (inizio fase "B").

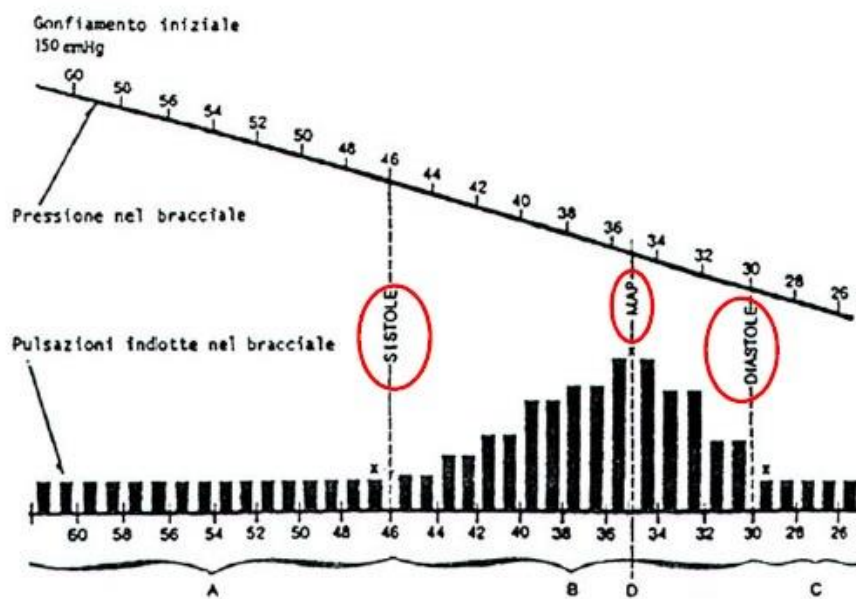


Fig. 25 – Il metodo oscillometrico per la determinazione della pressione sistolica e diastolica

Successivamente si continueranno ad osservare impulsi a due a due di valore costante ma globalmente variabili (fase "B") fino ad arrivare ad un treno di impulsi sempre costanti (fase "C") a cui corrisponde il valore di pressione diastolica. Un tipico misuratore di pressione di tipo oscillometrico è mostrato nella seguente figura (Fig.26)



Fig. 26 – Misuratore di pressione oscillometrico

- Metodo occlusivo:** Questo metodo illustrato nella seguente immagine (Fig. 27) è altresì noto come metodo *sfigmomanometrico* in cui mediante una pompetta si mette in pressione un bracciale intorno al braccio sinistro del paziente al quale è collegato un manometro differenziale (riquadro "A"). Fino a quando la pressione del bracciale è superiore a quella esercitata dal sangue l'arteria brachiale rimarrà chiusa pertanto si inizierà a sgonfiare il bracciale fino a quando una piccola quantità di sangue comincerà a scorrere nell'arteria (riquadro "B"), questo fenomeno genera un suono particolare denominato *suono di Korotkov* che verrà udito dall'operatore che sta effettuando la misura con l'ausilio di uno stetoscopio piazzato opportunamente sotto al bracciale. Si continuerà a sgonfiare il bracciale (riquadro "C") fino a quando i suoni di *Korotkov* non saranno più udibili raggiunto il valore di pressione diastolica (riquadro "D").

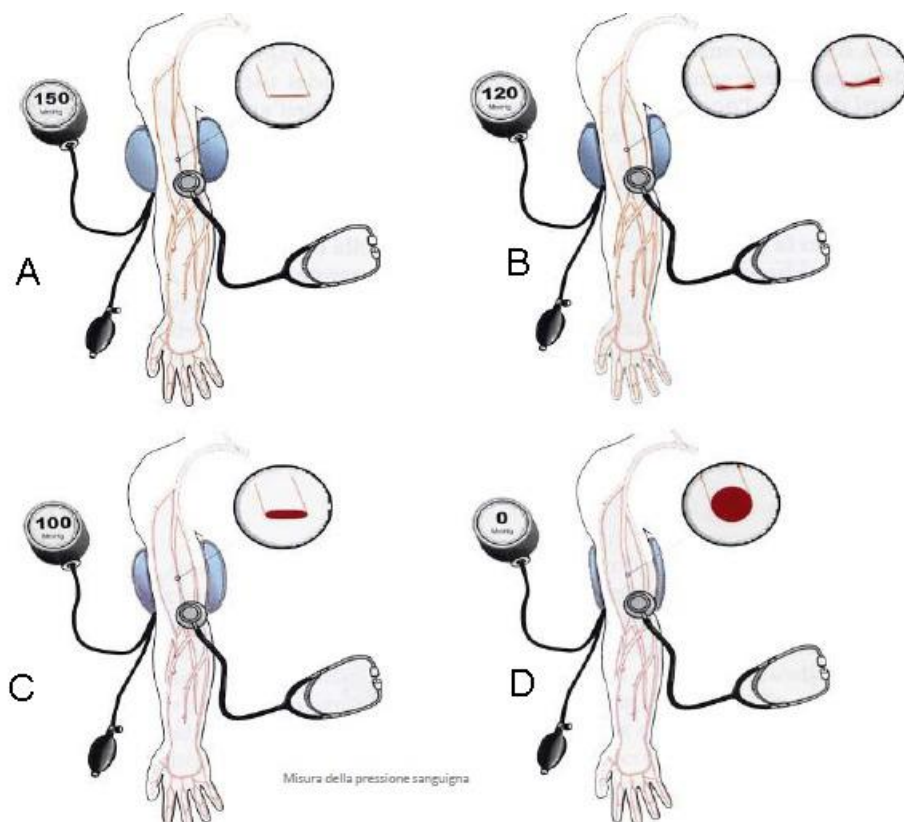


Fig. 27 – Misura della pressione arteriosa mediante lo sfigmomanometro nelle quattro fasi caratteristiche

4.4 – Analisi nei soggetti affetti da Parkinson

Negli ultimi anni sono stati effettuati degli studi che hanno coinvolto dei soggetti affetti dal morbo di Parkinson con l'obiettivo di correlare la malattia ai valori di alcuni parametri fisiologici come quelli estraibili da un elettrocardiogramma o semplici misure di pressione arteriosa. Di seguito sono riportati quattro studi pubblicati rispettivamente nel 2001, 2017, 2011 e 2014 eseguiti da diversi team di ricerca.

Il primo studio [35] svolto in Finlandia ha incluso in una ricerca che mira ad evidenziare le differenze riguardo parametri estraibili da un ECG cinquantaquattro pazienti con morbo di Parkinson che manifestavano sintomi extrapiramidali e quarantasette soggetti sani i quali sono stati sottoposti a un esame fisico completo con lo scopo di accertare che non abbiano avuto alcuna malattia a livello del sistema nervoso centrale.

In tutti i pazienti e sui soggetti di controllo è stata eseguita una registrazione ECG ambulatoriale a due canali 24 ore su 24, successivamente il tracciato ECG è stato filtrato con un filtro in grado di eliminare i battiti prematuri e le misurazioni di 24 ore sono state suddivise in segmenti di otto mila intervalli RR; la durata media degli intervalli RR e la deviazione standard (che fornisce una dispersione dei dati intorno alla loro media) degli stessi intervalli (Standard Deviation of Normal to Normal SDNN) sono state calcolate nel dominio temporale, quest'ultimo dato in particolar modo riflette la fluttuazione a bassissima frequenza del comportamento della frequenza cardiaca (*Fig. 28 A*).

Oltre a questi dati sono state misurate anche le deviazioni standard della variabilità continua a lungo termine dell'intervallo RR (SD2) e della variabilità istantanea battito per battito sempre dell'intervallo RR (SD1) ; queste due misurazioni sono estremamente utili per tracciare il grafico di Poincaré in cui ogni intervallo RR è tracciato in funzione di quello precedente (*Fig. 28 B*).

Lo spettro di potenza puntiforme è stato logaritmicamente rappresentato con una retta nel dominio della frequenza e ne è stata valutata la pendenza. (*Fig. 28 C*).

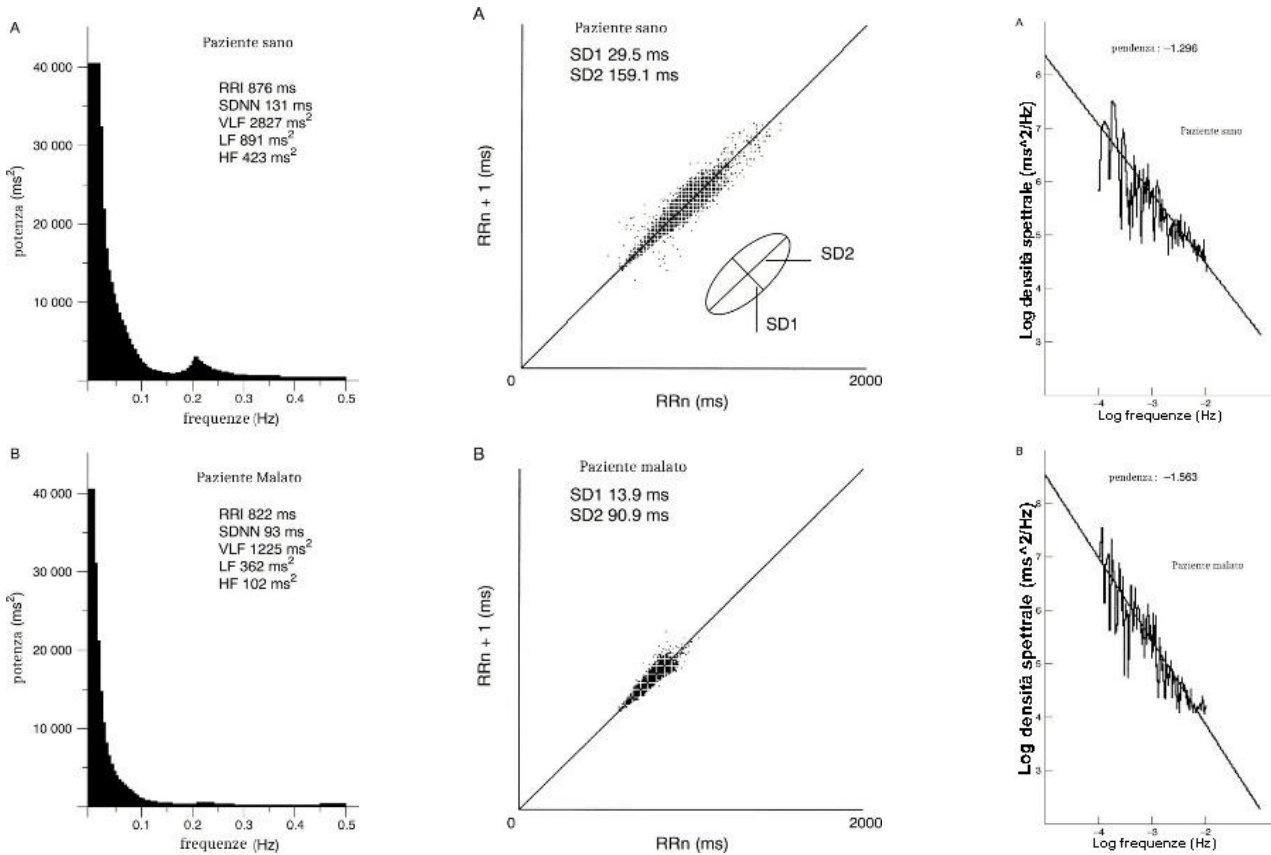


Fig. 28 – (A) Spettro di potenza e calcolo – (B) Grafico di Poincaré – (C) Pendenza legge di potenza

Considerando che i dati numerici ottenuti dalle acquisizioni sono affetti inevitabilmente da errori dipendenti da paziente a paziente, lo studio ne ha tenuto conto affiancando per ciascun dato acquisito dei parametri statistici come la deviazione standard e il *valore-p*, che fornisce un'indicazione in merito alla possibile significatività tra due fattori (in questo caso l'influenza del morbo di Parkinson con un generico dato estratto da un ECG), a priori viene stabilito un valore di soglia x che nel caso di questa ricerca è pari a 0.02 tale per cui se $p > x$ non vi è una diretta associazione, mentre se $p < x$ c'è un'associazione.

Dai risultati dello studio è emerso che nei pazienti malati i valori SDNN ($p=0,024$), e le componenti spettrali VLF ($p=0,001$), LF ($p=0,009$) e HF ($p=0,004$) erano inferiori a quelli dei soggetti sani mentre l'intervallo RR non differisce; a SD1 e SD2, delle misure di Poincaré nei pazienti, non differivano significativamente dai valori nei soggetti di controllo ($p=0,053$ e $p=0,186$) e la pendenza della relazione della legge di potenza (della variabilità della frequenza cardiaca) era maggiore ($p=0,002$)

nel gruppo di pazienti malati che nei soggetti sani in maniera del tutto concorde all'abbassamento delle componenti spettrali, ciò può essere spiegato dal punto di vista anatomico con la denervazione cardiaca, fenomeno assai noto nei malati, e si è dimostrato essere uno dei migliori predittori di mortalità nei pazienti con il morbo di Parkinson .

L'insieme dei dati raccolti è contenuto nella seguente tabella (Tab. 5).

I pazienti con *ipocinesia* (lentezza dei movimenti) minima avevano una maggiore potenza spettrale HF (389 v 143 ms², p=0,008) rispetto ai pazienti con ipocinesia più grave inoltre la durata della malattia non è correlata con la variabilità della frequenza cardiaca; la pendenza della legge di potenza caratterizzata da un valore-p pari a 0,002 sembrerebbe essere il fattore maggiormente associabile alla malattia di Parkinson come evidenziato nella tabella.

Un secondo studio [36] svoltosi tra il 2011 e il 2016 ha considerato 156 pazienti con il morbo di Parkinson (novanta donne e sessantasei uomini) registrando le loro caratteristiche cliniche quali: indice di massa corporea (IMC), durata della malattia, stadio della malattia definito secondo la scala

Tab. 5 – Dati estratti dallo studio riportato

Variabili	Pazienti malati (n=54)	Soggetti sani (n=47)	Valore "p"
Intervallo RR (ms)	849 (102)	846 (99)	0.905
SDNN (ms)	93 (24)	102 (24)	0.024
VLF (ms ²)	1332 (1046)	1899 (1192)	0.001
LF (ms ²)	607 (691)	764 (570)	0.009
HF (ms ²)	312 (432)	367 (387)	0.004
SD1 (ms)	17 (7)	20 (10)	0.053
SD2 (ms)	142 (47)	156 (53)	0.186
Pendenza spettro potenza HRV	-1.41 (0.18)	-1.28 (0.19)	0.002

di Hoehn e Yahr (HY) per poi correlarle con i parametri estratti da un ECG: intervalli RR, PR, QRS , QT e il QTc ossia l'intervallo QT corretto definito secondo la formula (8).

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}} \quad (8)$$

Le correlazioni tra le caratteristiche cliniche e i dati dell'ECG sono state analizzate utilizzando il *coefficiente di correlazione di Spearman (rho)* che permette di valutare la forza del rapporto tra due variabili, in questo caso tra tutte quelle riportate sopra; questo coefficiente può variare da +1 a -1 dove il segno “+” indica una correlazione direttamente proporzionale e il segno “-” una correlazione inversamente proporzionale, il modulo esprime invece quanto è robusto il legame tra i parametri pertanto un valore di rho uguale o prossimo allo zero indica una correlazione nulla.

Anche in questo caso, come nel *valore-p* precedentemente descritto, in un momento antecedente l'inizio dell'esperimento è stato fissato un valore soglia denominato *rho-significativo* che andrà poi confrontato con quelli ottenuti, questo valore soglia è stato posto pari a 0.05.

Dallo studio sono emersi tre risultati principali riscontrabili dalla tabella (*Tab. 6*): l'indice di massa corporea è positivamente correlato con gli intervalli PR e QRS indipendentemente dalla durata e dalla gravità della malattia; l'intervallo QRS è positivamente associato con la durata e lo stadio della malattia infatti la disfunzione dell'innervazione simpatica nel cuore sembrerebbe condurre ad un intervallo QRS prolungato; infine si è visto che il QTc è correlato positivamente con l'età nei pazienti affetti dal morbo pertanto sembrerebbe che la malattia provochi l'allungamento del suddetto intervallo che a sua volta sarebbe associato al rischio di morte cardiaca improvvisa nei malati .

Tab. 6 – Rappresentazione delle correlazioni tra i vari dati estratti dallo studio

	IMC	ETÀ (anni)	DURATA DELLA MALATTIA	HY	RR	PR	QRS	QT	QTc
IMC	1	0.033	-0.108	-0.044	-0.027	0.177	0.173	-0.052	0.021
ETÀ (anni)	0.033	1	0.024	0.226	0.031	0.142	-0.026	0.179	0.0172
DURATA DELLA MALATTIA	-0.108	-0.024	1	0.298	0.112	-0.019	0.172	-0.015	-0.163
HY	-0.44	0.226	0.298	1	0.036	0.101	0.206	0.087	0.041
RR	-0.27	0.031	0.112	0.036	1	0.228	0.242	0.683	-0.361
PR	0.177	0.142	-0.019	0.101	0.228	1	0.236	0.145	-0.074
QRS	0.173	-0.026	0.172	0.206	0.242	0.236	1	0.278	0.084
QT	-0.052	0.179	-0.015	0.087	0.683	0.145	0.278	1	0.374
QTc	0.021	0.172	-0.163	0.041	-0.361	-0.074	0.084	0.374	1

In grassetto sono riportati i valori inerenti a determinati parametri con un indice rho positivo notevolmente maggiore alla soglia di 0.05 che mostra una significativa correlazione tra i parametri stessi.

Un terzo studio [37], in Finlandia, ha voluto valutare l'associazione tra il morbo di Parkinson negli uomini e nelle donne con i livelli di pressione sanguigna superiori alla norma.

Sono stati esaminati ben 59 540 partecipanti di cui 28 725 sono uomini e 30 815 donne con età compresa tra i venticinque e i settantaquattro anni per un periodo medio di 18.8 anni che una volta trascorso ha evidenziato la comparsa del morbo su 423 uomini e 371 donne.

L'analisi statistica adottata in sede di elaborazione dei dati è stata quella della *Regressione-Cox* che permette di analizzare le curve di sopravvivenza degli individui in esame in funzione del tempo "pesando" l'effetto di ciascuna variabile rispetto alle altre in gioco, inoltre un altro fattore di cui si è tenuto conto è il così detto *intervallo di confidenza del 95%* (95% CI) che permette l'individuazione di un range di valori (intorno ad una variabile) che esprimono l'incertezza dello studio per renderlo valido su più ampia scala piuttosto che strettamente relativo alla corte in esame; la variabile scelta è il *Rapporto di rischio* (Hrisk) che viene calcolato come il rischio di contrarre il Parkinson per soggetti aventi pressione sanguigna elevata (che rientrano in un particolare modello che varrà poi definito) diviso il rischio di contrarre il Parkinson per una persona in condizioni di pressione standard (sempre appartenente allo stesso modello).

I valori che esprimono il fattore di rischio evidenziano la possibile correlazione tra i valori di pressione dei soggetti e il rischio di contrarre il morbo di Parkinson in riferimento ai valori standard e al modello, non sono stati calcolati semplicemente come la frazione percentuale dei malati nella rispettiva fascia di pressione sul totale bensì si è tenuto conto dell' intervallo di confidenza.

I modelli considerati sono stati denominati *modello 1* e *modello 2* dove nel primo i pazienti sono stati classificati per età, sesso, anno di studio mentre nel secondo per indice di massa corporea, inattività fisica, fumo e consumo di alcol, il secondo modello ai fini statistici è considerato meno attendibile in quanto considera più variabili rispetto al primo che potrebbero compromettere la veridicità dei dati.

Per quanto riguarda i valori di pressione anche in questo caso è stata effettuata una distinzione : per valore di pressione sanguigna *normale* è stato scelto il range (120-130 / 80) mmHg, per valori di pressione *alta-normale* (130-139 / 80-89) mmHg mentre per la condizione di *ipertensione* (>140/ >90) mmHg. Trascorso il periodo di follow-up è stata stimata un'età media di 66.6 anni per quanto riguarda la diagnosi del Parkinson in particolar modo di 66.3 anni per i casi maschili e di 66.8 anni circa per i casi femminili; nella seguente tabella (*Tab. 7*) sono riportati i dati dell'esperimento.

Tab. 7 – Associazione della malattia di Parkinson con la pressione sanguigna

PRESSIONE SANGUIGNA, mmHg	NUMERO DI SOGGETTI	NUMERO DI CASI DI PARKINSON	MODELLO 1 HR (95% CI) FATTORE DI RISCHIO	MODELLO 2, HR (95% CI) FATTORE DI RISCHIO
PRESSIONE SANGUIGNA NORMALE	12 615	69	1.00	1.00
PRESSIONE SANGUIGNA ALTA-NORMALE	13 935	156	1.29 (0.97-1.71)	1.23 (0.92-1.63)
IPERTENSIONE	32 990	569	1.32 (1.02-1.71)	1.18 (0.91-1.54)
PRESSIONE SISTOLICA <130	19 553	153	1.00	1.00
PRESSIONE SISTOLICA DA 130 a 139	11 995	155	1.12 (0.89-1.42)	1.11 (0.88-1.40)
PRESSIONE SISTOLICA >140	27 992	486	1.06 (0.86-1.32)	1.02 (0.82-1.27)
PRESSIONE DIASTOLICA <80	19 752	139	1.00	1.00
PRESSIONE DIASTOLICA DA 80 a 89	18 715	259	1.13 (0.91-1.41)	1.08 (0.87-1.35)
PRESSIONE DIASTOLICA > 90	21 073	396	1.11 (0.88-1.40)	1.00 (0.79-1.27)

Dai risultati è emerso in entrambi i modelli che la probabilità di contrarre il morbo di Parkinson aumentava con i valori della pressione pertanto i soggetti ipertesi nella maggior parte dei casi sono più esposti al rischio. In grassetto sono riportati i coefficienti del rapporto di rischio maggiori o uguale ad 1 che mostrano ciò che si è appena detto.

Un dato molto interessante però riguarda la distinzione tra i due sessi, infatti si è visto che mentre negli uomini non vi sarebbe alcuna associazione tra l'ipertensione e il Parkinson nelle donne invece la pressione arteriosa elevata e l'ipertensione sono significativamente associati alla malattia con una percentuale di circa il 60% in più rispetto ai soggetti con pressione normale.

Per quanto riguarda i soggetti di sesso maschile (Tab. 8) la ricerca mostra una scarsa correlazione tra la malattia e i valori di pressione superiori alla norma, anzi paradossalmente come mostrano i dati

evidenziati in grassetto risulta che i soggetti con pressione diastolica elevata e i soggetti ipertesi siano se pur di poco meno soggetti al Parkinson rispetto ai soggetti con i valori di pressione nella norma.

Tab. 8 – Associazione della malattia di Parkinson con la pressione sanguigna negli uomini

PRESSIONE SANGUIGNA, mmHg	NUMERO DI SOGGETTI	NUMERO DI CASI DI PARKINSON	MODELLO 1 HR (95% CI) FATTORE DI RISCHIO	MODELLO 2, HR (95% CI) FATTORE DI RISCHIO
PRESSIONE SANGUIGNA NORMALE	3998	37	1.00	1.00
PRESSIONE SANGUIGNA ALTA-NORMALE	6772	83	1.02 (0.96-1.50)	0.94 (0.64-1.39)
IPERTENSIONE	17 955	303	1.06 (0.75-1.50)	0.90 (0.63-1.28)
PRESSIONE SISTOLICA <130	7333	83	1.00	1.00
PRESSIONE SISTOLICA DA 130 a 139	6361	91	1.08 (0.79-1.47)	1.06 (0.78-1.45)
PRESSIONE SISTOLICA >140	15 031	249	0.99 (0.74-1.33)	0.95 (0.71-1.27)
PRESSIONE DIASTOLICA <80	7678	75	1.00	1.00
PRESSIONE DIASTOLICA DA 80 a 89	9138	130	0.95 (0.71-1.28)	0.88 (0.66-1.19)
PRESSIONE DIASTOLICA > 90	11 909	218	0.98 (0.72-1.34)	0.83 (0.63-1.13)

Nelle donne è significativa l'associazione del Parkinson con l'elevata pressione sanguigna evidenziata in verde (+66% circa) sia per quanto riguarda la sistolica (+17% circa) che la diastolica (+30% circa) rispetto ai soggetti con valori normali (Tab. 9).

Tab. 9 – Associazione della malattia di Parkinson con la pressione sanguigna nelle donne

PRESSIONE SANGUIGNA, mmHg	NUMERO DI SOGGETTI	NUMERO DI CASI DI PARKINSON	MODELLO 1 HR (95% CI) FATTORE DI RISCHIO	MODELLO 2, HR (95% CI) FATTORE DI RISCHIO
PRESSIONE SANGUIGNA NORMALE	8617	32	1.00	1.00
PRESSIONE SANGUIGNA ALTA-NORMALE	7163	73	1.67 (1.10-2.54)	1.63 (1.07-2.47)
IPERTENSIONE	15 035	266	1.73 (1.17-2.56)	1.62 (1.09-2.42)
PRESSIONE SISTOLICA <130	12 220	70	1.00	1.00
PRESSIONE SISTOLICA DA 130 a 139	5634	64	1.18 (0.83-1.69)	1.17 (0.82-1.67)
PRESSIONE SISTOLICA >140	10 961	237	1.18 (0.84-1.65)	1.13 (0.81-1.59)
PRESSIONE DIASTOLICA <80	12 074	64	1.00	1.00
PRESSIONE DIASTOLICA DA 80 a 89	9577	129	1.37 (0.99-1.89)	1.34 (0.97-1.86)
PRESSIONE DIASTOLICA > 90	9164	178	1.28 (0.90-1.82)	1.23 (0.86-1.77)

Nelle donne di età compresa tra i 25 e i 54 anni è particolarmente evidente la relazione che vi è con l'elevata pressione diastolica (+57%) evidenziata in verde nella tabella (Tab. 10).

Tab. 10 – Associazione della malattia di Parkinson con la pressione sanguigna nelle donne di età compresa tra i 25 e i 54 anni

PRESSIONE SANGUIGNA, mmHg	NUMERO DI SOGGETTI	NUMERO DI CASI DI PARKINSON	MODELLO 1 HR (95% CI) FATTORE DI RISCHIO	MODELLO 2, HR (95% CI) FATTORE DI RISCHIO
PRESSIONE SANGUIGNA NORMALE	7895	25	1.00	1.00
PRESSIONE SANGUIGNA ALTA-NORMALE	6071	55	1.67 (1.03-2.69)	1.62 (1.00-2.61)
IPERTENSIONE	9190	146	1.79 (1.13-2.81)	1.63 (1.02-2.60)
PRESSIONE SISTOLICA <130	11 069	62	1.00	1.00
PRESSIONE SISTOLICA DA 130 a 139	4499	40	0.87 (0.57-1.32)	0.86 (0.56-1.31)
PRESSIONE SISTOLICA >140	7588	124	0.97 (0.65-1.44)	0.91 (0.61-1.36)
PRESSIONE DIASTOLICA <80	10 038	39	1.00	1.00
PRESSIONE DIASTOLICA DA 80 a 89	7009	80	1.62 (1.07-2.45)	1.58 (1.04-2.39)
PRESSIONE DIASTOLICA > 90	6109	107	1.62 (1.01-2.59)	1.48 (0.92-2.40)

Da quest'ultima tabella (*Tab. 11*) risulta evidente l'associazione tra la malattia e l'elevata pressione sistolica nelle donne di età superiore ai 55 anni (+145% circa) evidenziata in grassetto.

Tab. 11 – Associazione della malattia di Parkinson con la pressione sanguigna nelle donne aventi età superiore ai 55 anni

PRESSIONE SANGUIGNA, mmHg	NUMERO DI SOGGETTI	NUMERO DI CASI DI PARKINSON	MODELLO 1 HR (95% CI) FATTORE DI RISCHIO	MODELLO 2, HR (95% CI) FATTORE DI RISCHIO
PRESSIONE SANGUIGNA NORMALE	722	7	1.00	1.00
PRESSIONE SANGUIGNA ALTA-NORMALE	1092	18	1.49 (0.62-3.58)	1.50 (0.63-3.60)
IPERTENSIONE	5845	120	1.45 (0.67-3.15)	1.38 (0.63-3.02)
PRESSIONE SISTOLICA <130	1151	8	1.00	1.00
PRESSIONE SISTOLICA DA 130 a 139	1135	24	2.75 (1.22-6.21)	2.77 (1.23-6.25)
PRESSIONE SISTOLICA >140	5373	113	2.20 (1.02-4.75)	2.14 (0.99-4.65)
PRESSIONE DIASTOLICA <80	2036	25	1.00	1.00
PRESSIONE DIASTOLICA DA 80 a 89	2568	49	1.05 (0.63-1.74)	1.06 (0.64-1.77)
PRESSIONE DIASTOLICA > 90	3055	71	0.93 (0.55-1.59)	0.95 (0.55-1.64)

In conclusione da questa ricerca i soggetti di sesso femminile (in particolar modo in età avanzata) aventi pressione sanguigna superiore alla norma sarebbero più esposti al morbo di Parkinson negli anni a venire.

Un altro studio nel 2011 [38] prende in considerazione il caso di un uomo di 78 anni affetto da morbo di Parkinson, soggetto a continue fluttuazioni (piuttosto estreme) di pressione sanguigna accompagnate tal volta da episodi discinesia probabilmente associati ad accumuli di levodopa e sincopi (svenimenti improvvisi). Lo scopo dello studio incentrato sul paziente era quello di associare i quotidiani sbalzi di pressione sanguigna con l'assunzione del farmaco utilizzato nella terapia per il Parkinson a base di levodopa; secondo questa ricerca l'adeguamento della somministrazione di levodopa non solo può stabilizzare la pressione ma sarebbe in grado di controllare le complicanze motorie dovute alla malattia.

L'uomo è affetto dal morbo da dodici anni ed attualmente gli è stato associato un punteggio pari a 5.0 della scala Hoehn e Yahr, segue da undici anni una terapia a base di levodopa che al giorno d'oggi prevede l'assunzione di 250 mg quattro volte al giorno, per un totale di un grammo (al giorno); per quanto riguarda i livelli di pressione al soggetto è stata diagnosticata un'ipertensione quaranta anni prima che cura seguendo una terapia apposita.

Per monitorare i continui sbalzi di pressione in relazione all'assunzione di levodopa il paziente è stato sottoposto ad un esame mediante un holter pressorio per tre giorni dove per ciascuno, mantenendo invariata la quantità totale di levodopa giornaliera (1000 mg), è stata variata la quantità di farmaco per ogni assunzione aumentando di conseguenza il numero stesso di assunzioni.

Durante il primo giorno il paziente ha assunto una quantità di 250 mg per quattro volte, durante il secondo giorno una quantità di 125 mg ogni due ore per otto volte, infine il terzo giorno una quantità di 62.5 mg ogni ora per sedici volte. L'andamento della pressione sistolica espresso in mmHg nei tre giorni è riportato nella seguente immagine (*Fig. 29*).

Concluso l'esperimento si è visto che a seguito della somministrazione del farmaco vi è sempre un abbassamento di pressione, assai evidente è la diminuzione degli sbalzi di pressione quando il paziente assume la levodopa in piccole dosi più volte al giorno, la media della pressione sistolica si è abbassata di circa 20 mmHg, inoltre i fenomeni di discinesia nel primo giorno sono durati per un totale complessivo di 1.5 ore, nel secondo giorno sono durati 0.5 ore e terzo giorno addirittura non si sono manifestati.

Alla luce di tutto ciò sembrerebbe consigliato assumere il farmaco a base di levodopa in piccole quantità con maggior frequenza, in alternativa vi sono farmaci a rilascio prolungato che vengono perlopiù assunti dai malati nelle ore notturne durante il sonno .

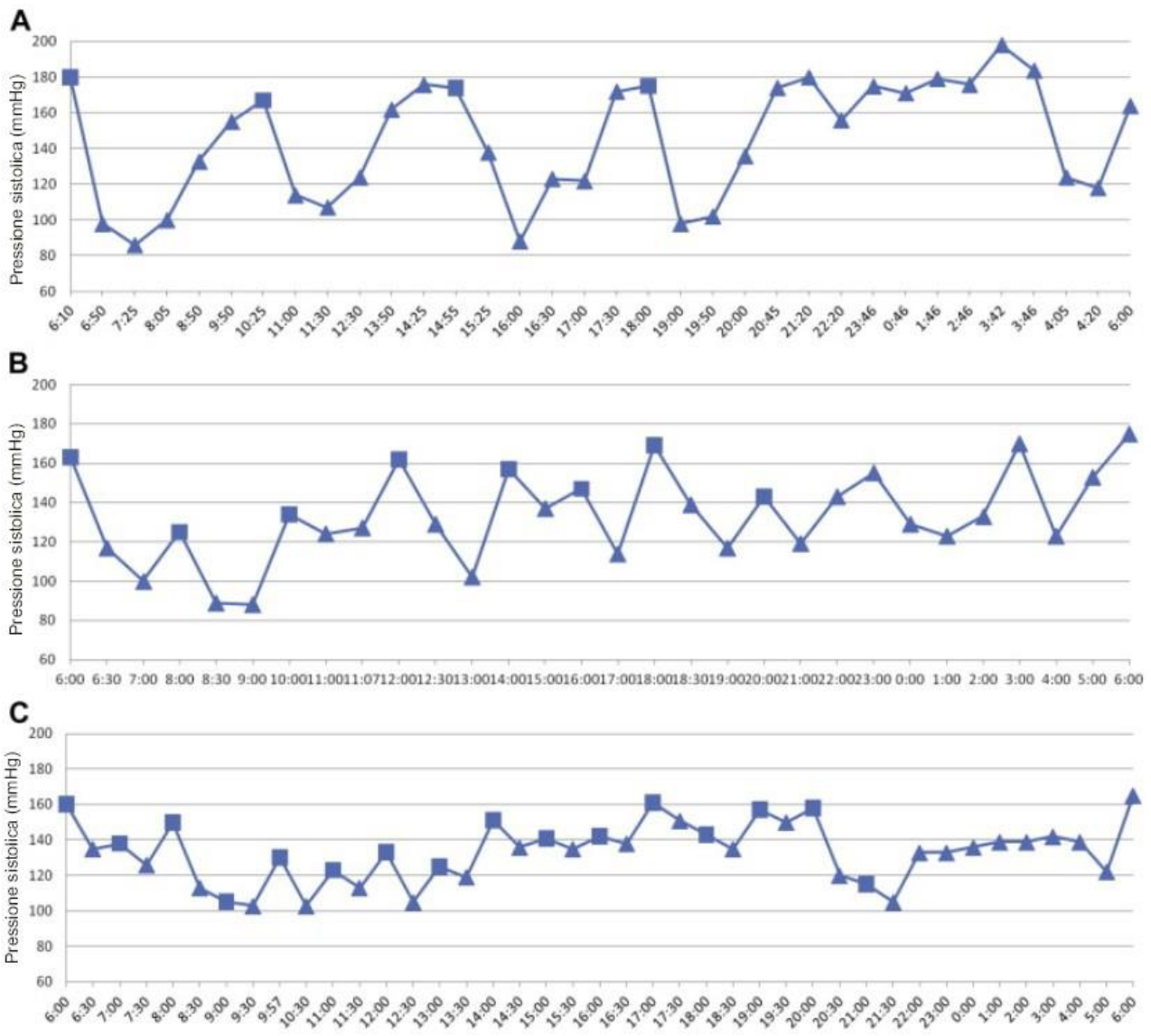


Fig. 29– Fluttuazioni della pressione arteriosa sistolica in relazione al tempo. I triangoli indicano i punti del monitoraggio della pressione sistolica e i quadrati indicano i punti del monitoraggio della pressione e l'integrazione di levodopa. (A) fluttuazioni di pressione sistolica con 250 mg di levodopa quattro volte al giorno; (B) fluttuazioni di pressione sistolica con 125 mg di levodopa ogni 2 ore; (C) fluttuazioni di pressione sistolica con 62,5 mg di levodopa all'ora. La pressione di solito diminuiva 30 minuti dopo l'integrazione con levodopa e raggiungeva il suo punto più alto appena prima della successiva somministrazione.

5.1 – Condizione clinica del paziente

Il paziente preso in considerazione per lo studio è una donna di 88 anni (ad oggi) affetta da Morbo di Parkinson. Da quanto risulta, già più di venti anni fa, il soggetto lamentava un leggero tremore alla gamba destra che non le dava particolarmente fastidio, in determinate situazioni lavorative in cui sforzava il muscolo.

La diagnosi vera e propria del morbo di Parkinson avvenne nel novembre 2012 dove il responso neurologico riscontra una lieve ipocinesia accompagnata da tremore alla gamba destra, alla mano destra e al capo confermando uno stadio del Parkinson alla fase 1.5 della scala di “Hoehn e Yahr”; alla paziente pertanto viene assegnata una terapia a base di Levodopa.

Nell’agosto del 2014 il morbo avanza allo stadio 2.5, viene riscontrata ipertensione arteriosa e disfagia con una leggera riduzione del tremore dovuta alla terapia.

Nell’aprile del 2015 la paziente era ancora autonoma e venne evidenziato del pendolarismo durante la camminata e un leggero tremore al labbro e agli arti del lato destro del corpo.

Un importante step della malattia si è riscontrato nell’estate del 2016 in cui è sorto un primo sintomo psichico ossia delle piccole dimenticanze quotidiane, il quadro del Parkinson dal punto di vista motorio è rimasto inalterato.

Nel maggio del 2017 è stato riscontrato un peggioramento delle prestazioni motorie descritte come “irregolari” accompagnate da continui blocchi motori nelle prime fasi del passo; in aggiunta risultano sempre più frequenti episodi confusionali riguardo la memoria e incubi notturni. Lo stadio della malattia è collocato pertanto alla fase 3.

Nel gennaio del 2018 oltre ai blocchi motori (*freezing*) viene riscontrato il fenomeno di *festinazione* tipico del malato di Parkinson che consiste nel rincorrere il proprio centro di gravità quando è in moto; ad esso si aggiunge un peggioramento del declino cognitivo.

A seguito di un eccessivo aumento della pressione arteriosa nel luglio del 2019 la paziente esegue un holter, in questo periodo i fenomeni demenziali, l’agitazione e l’insonnia aumentano sempre più e con loro anche i blocchi motori. Ad oggi non è più in grado di camminare, i fenomeni demenziali persistono anche se più raramente.

5.2 - Terapia seguita dal paziente

Il paziente in esame segue una terapia contro il Parkinson che negli anni, a fronte dell'avanzamento della malattia è stata modificata su consiglio di un neurologo, essa comprende farmaci che favoriscono la promozione della Levodopa in dopamina; contemporaneamente, per contrastare l'ipertensione arteriosa, il paziente assume farmaci diuretici che favoriscono l'abbassamento della pressione sanguigna.

Per quanto riguarda la terapia inerente al morbo di Parkinson i farmaci assunti sono i seguenti:

- *Madopar*: I principi attivi sono 200 mg di Levodopa, l'amminoacido che viene convertito in dopamina, e 50 mg di Benserazide, un inibitore della Levodopa che ostacola la conversione di quest'ultima in dopamina prima che raggiunga la barriera ematoencefalica, pertanto fa sì che la dopamina raggiunga principalmente il cervello. Emivita 30 minuti ~ 1 ora circa.
- *Requip*: Il principio attivo è 2 mg Ropinirolo che come il Benserazide è un antagonista della dopamina e focalizza la Levodopa nella regione dove è situato il Telencefalo verso i nuclei della base, esso impedisce la conversione in dopamina nel sistema nervoso periferico inibendo opportuni ricettori sensoriali. Agisce dopo circa 1.5 ore.
- *Sinemet*: I due principi attivi sono 300 mg di Levodopa e 75 mg di Carbidopa che ostacola la formazione di dopamina nel sistema nervoso periferico per aumentarne la concentrazione nel sistema nervoso centrale. Questo farmaco è a rilascio prolungato, permette l'assunzione del principio attivo durante il sonno in tutto l'arco notturno. L'emivita della Levodopa viene aumentata da 1.3 a 2.4 ore.

Nella terapia contro l'ipertensione arteriosa il paziente assume i seguenti farmaci:

- *Bisoprorolo*: 5 mg , per il mantenimento della gittata cardiaca. Emivita 10-12 ore
- *Diuresix*: Il cui principio attivo è 10 mg di Torasemide, è un diuretico. Emivita 2-3 ore.
- *Luivon*: Il cui principio attivo è 50 mg di Canrenone , è un diuretico. Emivita 10-35 ore.
- *Cardirene*: Farmaco per rendere più fluido il sangue, 75mg.

La terapia complessiva è riportata nella seguente immagine (Fig. 30).



Fig. 30 -Terapia del paziente secondo gli orari

5.3 – Studio effettuato sul paziente

Al paziente sono stati misurati i valori di frequenza cardiaca, pressione arteriosa sistolica e diastolica per un periodo totale di circa dieci mesi (dal 28 giugno 2019 al 18 aprile 2020) dove sono state effettuate 590 misurazioni in 297 giorni, queste, sono state in un primo momento trascritte su carta poi, per effettuare l'elaborazione dei dati, sono state digitalizzate in un file Excel.

Tali misurazioni non sono state effettuate con una frequenza fissa ma in orari diversi durante il giorno, inoltre il numero di misurazioni per ogni singola giornata non è sempre stato lo stesso dato che a volte, in particolar modo quando il paziente presentava valori di pressione troppo elevata o troppo bassa, sono state effettuate più acquisizioni rispetto alle altre giornate dove magari i valori erano pressoché nella norma. Sono presenti, causa la mancata trascrizione nel formato cartaceo, misurazioni in cui non è stata riportata l'ora (ventiquattro misurazioni) o tal volta anche la frequenza cardiaca (undici misurazioni) e giorni in cui non è stata effettuata nessuna acquisizione.

Lo strumento utilizzato per tali misure è un misuratore di pressione di tipo oscillometrico, modello *Omron M3* in grado di misurare pressioni sanguigne che vanno dagli 0 ai 299 mmHg con un'accuratezza di ± 3 mmHg e frequenze cardiache dai 40 ai 180 bpm $\pm 5\%$ della misura acquisita.

Le misure sono state effettuate con lo scopo di monitorare la pressione su consiglio del medico curante in quanto il paziente da sempre è soggetto a ipertensione arteriosa che cura con una terapia parallela a quella per il morbo di Parkinson.

Nella seguente ricerca sono state digitalizzate tutte le misure sotto forma di un database con il corrispondente riferimento giornaliero mediante data e ora (qualora presenti) ed eventuali episodi particolari associati a ciascuna giornata come svenimenti, febbre, ingresso e uscita dall'ospedale. Ben 566 delle 590 misurazioni totali sono state collocate temporalmente, per le restanti si sono soltanto considerati i valori senza il rispettivo riferimento temporale.

In un primo momento i dati sono stati riportati in una tabella *Microsoft Excel* per poi essere esportati sotto forma di array e tabelle in *Matlab*, grazie a questo software è stata effettuata l'intera elaborazione dei dati che ha mirato essenzialmente ad evidenziare gli andamenti di pressione sanguigna e frequenza cardiaca sia nell'arco temporale dei 297 giorni, sia in determinate fasce orarie giornaliere con lo scopo di valutare su tali parametri gli effetti dei farmaci utilizzati dal paziente come terapia contro il morbo di Parkinson.

Per prima cosa, dato che per ogni giorno è stata spesso effettuata più di una misurazione, si è voluto ottenere un singolo valore di pressione sistolica, diastolica e frequenza cardiaca per ciascuna giornata in modo tale da evidenziare l'andamento di tali parametri di giorno in giorno, per far ciò è stato implementato un algoritmo in grado di riconoscere le misurazioni effettuate nella stessa data per poi calcolare la media che è stata associata a quella specifica giornata; con questa procedura è stata ottenuta una tabella contenente rispettivamente i dati di pressione sistolica, diastolica e la frequenza cardiaca medie per ciascun giorno.

Si è inoltre dovuto tenere conto che, causa la mancanza di dati dovuta ad un campionamento delle misure irregolare, alcune giornate si sono rivelate essere sprovviste di misurazioni o prive del dato sulla frequenza cardiaca, pertanto nella costruzione del vettore dei tempi utilizzato per plottare questi parametri e nel calcolo dei valori medi, si sono dovuti valutare questi vuoti temporali.

Plottando questi dati in funzione del tempo, di giorno in giorno, se ne è ottenuto l'andamento globale.

Si è considerato poi, per ridurre le rapide oscillazioni dei valori nel plot, se considerarne o meno l'involuppo superiore o inferiore della sequenza dei dati; tale scelta non è stata infine effettuata perché in questa ricerca, seppur l'andamento sarebbe risultato più "morbido", la funzione involuppo alterava notevolmente i valori acquisiti pertanto non si sarebbe riportato un grafico rappresentativo del vero andamento. Per cercare quindi di "filtrare" i dati, cioè per evitare che le numerose oscillazioni locali nascondessero il trend della grandezza in esame nel lungo periodo, si è optato per andare a valutare l'andamento di tali parametri di settimana in settimana per un totale di 43 settimane, per far ciò è stata calcolata la media delle pressioni e della frequenza cardiaca sulle misurazioni effettuate in ogni settimana.

L'analisi è proseguita andando ad analizzare questi tre parametri in fasce orarie prestabilite quindi, mediante un algoritmo di ricerca, sono stati creati dei sotto raggruppamenti delle variabili aventi in comune una determinata fascia oraria di ampiezza pari ad un ora a partire dalle ore 08:00 fino alle ore 20:00.

Sono state ottenute con questo approccio dodici fasce orarie che contengono 537 misurazioni suddivise in quattro sottogruppi: verde, blu, celeste e rosso come mostra la figura seguente (*Fig. 31*) in cui in ogni fascia sono riportati i valori medi dei parametri e il numero di acquisizioni.

Il gruppo verde raccoglie quelle acquisizioni, per ognuna delle tre fasce orarie appartenenti a tale gruppo, effettuate a partire dal momento in cui il paziente ha assunto la terapia per il Parkinson fino all'ora seguente.

Il gruppo blu raccoglie quelle acquisizioni, per ognuna delle tre fasce orarie appartenenti a tale gruppo, effettuate a partire dall'ora successiva in cui il paziente ha assunto la terapia per il Parkinson.

Il gruppo celeste raccoglie quelle acquisizioni, per ognuna delle tre fasce orarie appartenenti a tale gruppo, effettuate a partire da due ore dopo che il paziente ha assunto la terapia per il Parkinson.

Il gruppo rosso raccoglie quelle acquisizioni, per ognuna delle tre fasce orarie appartenenti a tale gruppo, effettuate nell'ora precedente all'assunzione della terapia per il Parkinson.



Fig. 31 – Schematizzazione delle misurazioni effettuate nelle varie fasce orarie

L'idea di effettuare questa suddivisione è dovuta alla ricerca di una possibile correlazione tra i dati (in particolar modo le misure di pressione) e la terapia per il Parkinson che, stando ad alcune ricerche sopra riportate, sembrerebbe abbassarne i valori.

Conoscendo che di norma l'assunzione della terapia viene effettuata quattro volte al giorno (dalle 08:00 alle 20:00), in particolare alle ore 08:00, 12:00, 16:00, 20:00, è possibile effettuare questa correlazione tenendo presente che il farmaco utilizzato per la terapia contro il Parkinson (Madopar) entra in funzione dopo circa un'ora.

Avendo calcolato le medie dei parametri ottenute a partire da 537 misurazioni di ora in ora, per ogni fascia oraria è stato possibile associare un valore di pressione sistolica, diastolica e di frequenza cardiaca con i quali è stato tracciato un grafico che rappresenta l'andamento quotidiano ipotetico della pressione e della frequenza cardiaca nell'arco delle dodici ore con lo scopo, in un successivo momento, di andare ad effettuare sul paziente un vero e proprio monitoraggio ora per ora nell'arco di una singola giornata per valutare eventuali caratteristiche comuni dei due andamenti. Il singolo dato per ogni fascia oraria è stato attribuito all'ora centrale di tale fascia.

Nell'ultima fase di questa ricerca, come già preannunciato, è stato effettuato un vero e proprio trend giornaliero in cui sono state acquisite tredici misurazioni sul soggetto a partire dalle ore 08:00 una dopo ogni ora fino alle 20:00 del giorno otto maggio 2020, per poi andare a confrontare l'andamento con quello precedentemente descritto.

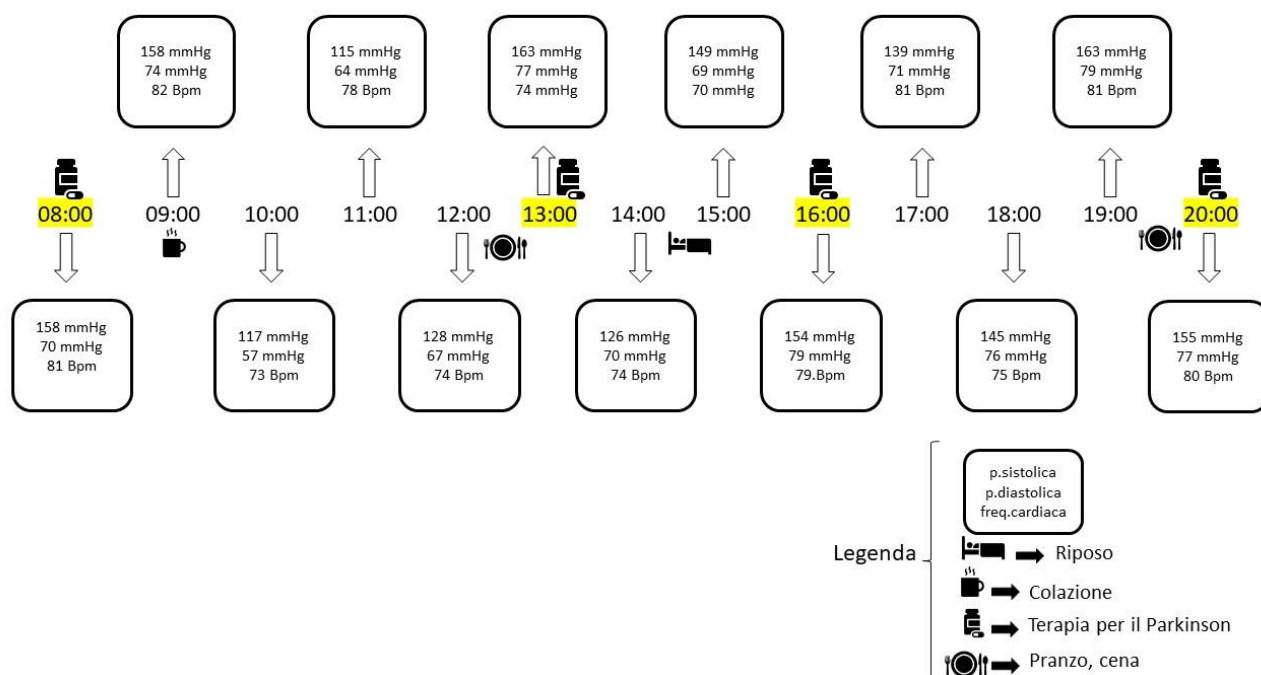


Fig. 32 – Acquisizioni effettuate nell'arco della singola giornata.

Da puntualizzare il fatto che nel suddetto giorno la terapia per il Parkinson (evidenziata in giallo) che normalmente il paziente assume alle ore 12:00 è stata assunta alle ore 13:00.

Questi dati sono stati elaborati con Matlab dove è stato effettuato un plot dei valori in funzione dell'orario in cui sono anche evidenziate le varie terapie assunte dal paziente nell'arco della giornata.

5.4 - Analisi statistica

Per evidenziare, qualora fosse presente, un legame tra i dati acquisiti sono stati effettuati in fase di elaborazione due test statistici: il Test dei ranghi (*Wilcoxon rank sum test*) e un secondo test in grado di calcolare l'indice di correlazione di Pearson.

Il *Wilcoxon rank sum test* è un test non parametrico, questo test permette di calcolare il coefficiente di significatività p tra due classi di dati ed associa a questo un valore logico H che può essere uguale a 0 nel caso in cui $p > 0.05$ nel caso in cui le due variabili in gioco non sono statisticamente diverse, o uguale ad 1 quando $p < 0.05$ il che equivarrebbe ad affermare che le due variabili sono statisticamente diverse.

Il secondo test statistico permette di calcolare l'*indice di correlazione di Pearson R* tra due variabili che è in grado di esprimere un'eventuale relazione di linearità tra esse; per come è definito tale coefficiente può assumere un valore compreso tra +1 e -1 in cui il segno + sta a simboleggiare una correlazione positiva (le variabili crescono o decrescono di pari passo) mentre il segno - una correlazione negativa (quando una variabile cresce l'altra decresce e viceversa), il modulo di tale indice esprime la forza del legame tra le variabili quindi un valore prossimo a ± 1 simboleggia un forte legame di una correlazione positiva o negativa.

- Se $0 < |R| < 0.3$ si ha una correlazione debole;
- Se $0.3 < |R| < 0.7$ si ha una correlazione moderata;
- Se $|R| > 0.7$ si ha una correlazione forte.

A fianco al coefficiente di correlazione di Pearson è stato anche affiancato il coefficiente di significatività p precedentemente definito.

Questi due test sono stati effettuati grazie al software Matlab in cui è stato possibile implementare il secondo test descritto solamente su distribuzioni di due variabili contenenti lo stesso numero di campioni; mediante questi test sono state valutate le possibili correlazioni tra i campioni di pressione sistolica, diastolica e frequenza cardiaca nell'arco dei 297 giorni, negli andamenti settimanali, negli andamenti giornalieri (ipotetico e reale) ed in particolar modo tra i dati relativi alle fasce orarie sia in

quelle appartenenti a gruppi diversi (verde, blu, celeste e rosso) sia tra quelle appartenenti ad un medesimo gruppo.

Riguardo i dati di pressione sistolica e diastolica nel lungo periodo e quelli di pressione e frequenza cardiaca nei singoli trend giornalieri (reale e ipotetico), la loro eventuale correlazione è stata valutata con coefficiente di Pearson.

A proposito della suddivisione in fasce orarie, dato che per ogni finestra temporale sono state effettuate un numero diverso di misurazioni, per valutare se fossero statisticamente differenti o meno, è stato effettuato il test dei ranghi dove sono stati confrontati in un primo momento i valori di pressione sistolica appartenenti alle fasce orarie del gruppo verde con le relative fasce orarie dei gruppi blu, celeste e rosso; successivamente, per verificare se la suddivisione in gruppi fosse legittima sono state valutate le misurazioni nelle fasce orarie appartenenti a ciascun gruppo effettuando tutti gli incroci possibili. Con lo stesso test sono stati infine valutati i dati di pressione sistolica, diastolica e frequenza cardiaca tra il trend giornaliero reale e quello ipotetico.

5.5 – Risultati

Nelle seguenti figure (Fig. 33 & 34) sono riportati gli andamenti dei parametri acquisiti nei 297 giorni con l'aggiunta di opportuni marker che indicano eventi peculiari che hanno caratterizzato alcune giornate

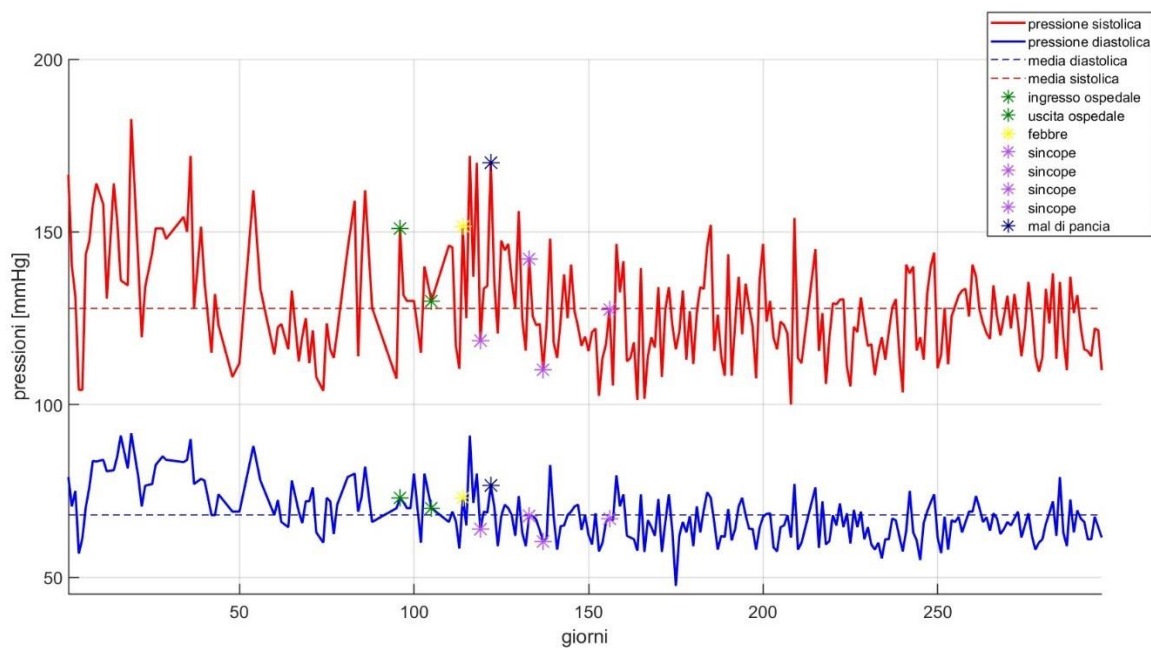


Fig. 33 – Andamento della pressione sistolica e diastolica con le rispettive medie (rappresentate con il tratteggio) nell'arco dei 297 giorni.

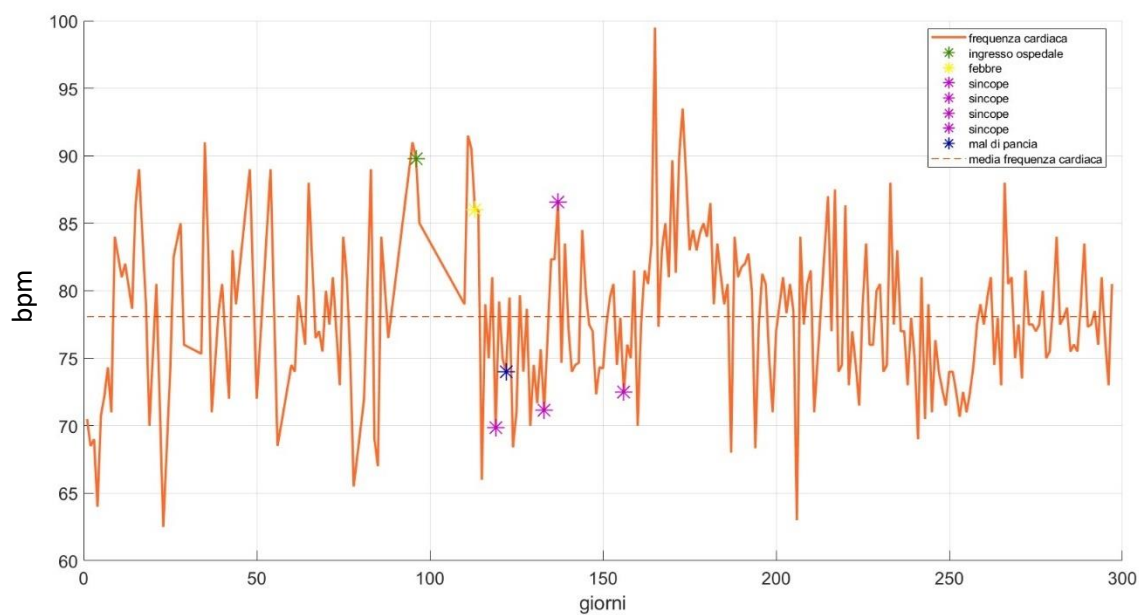


Fig. 34 – Andamento della frequenza cardiaca con la rispettiva media (rappresentata con il tratteggio) nell'arco dei 297 giorni.

Nell'arco dei 297 giorni è emerso che il valor medio della pressione sistolica è di 128 mmHg, quello della diastolica è di 68 mmHg mentre quello della frequenza cardiaca è di 78 bpm.

Con il software Matlab, è emerso che la correlazione tra i dati di pressione sistolica e diastolica è forte e significativa. Andando poi a valutare l'andamento settimanale dei parametri sono stati ottenuti i seguenti plot (Fig. 35 & 36).

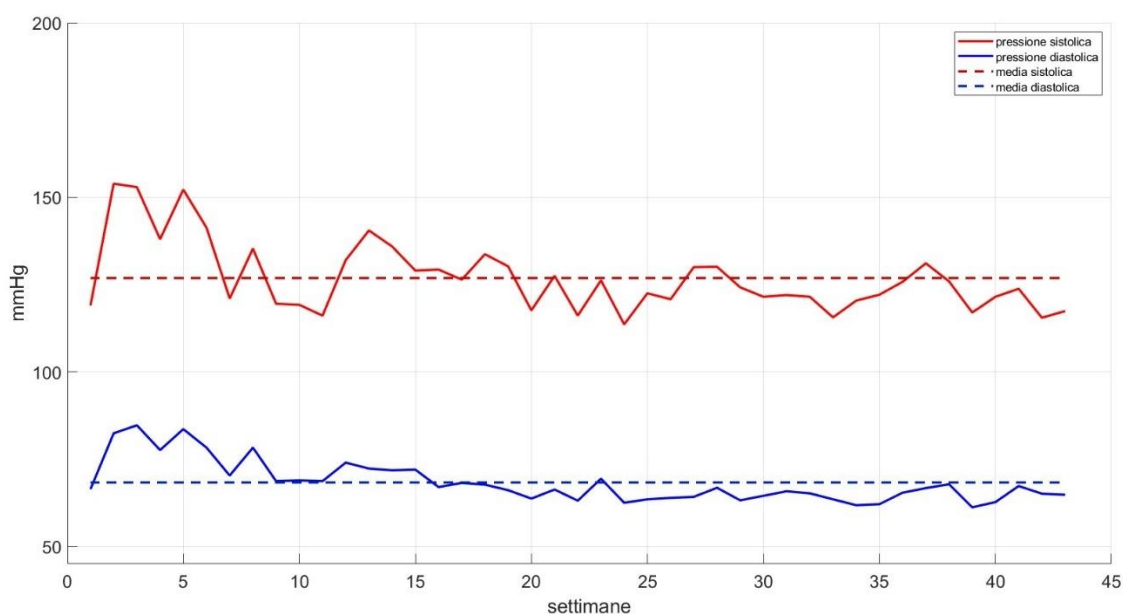


Fig. 35 – Andamento della pressione sistolica e diastolica di settimana in settimana nell'arco dei 297 giorni con i relativi valor medi (rappresentati con il tratteggio).

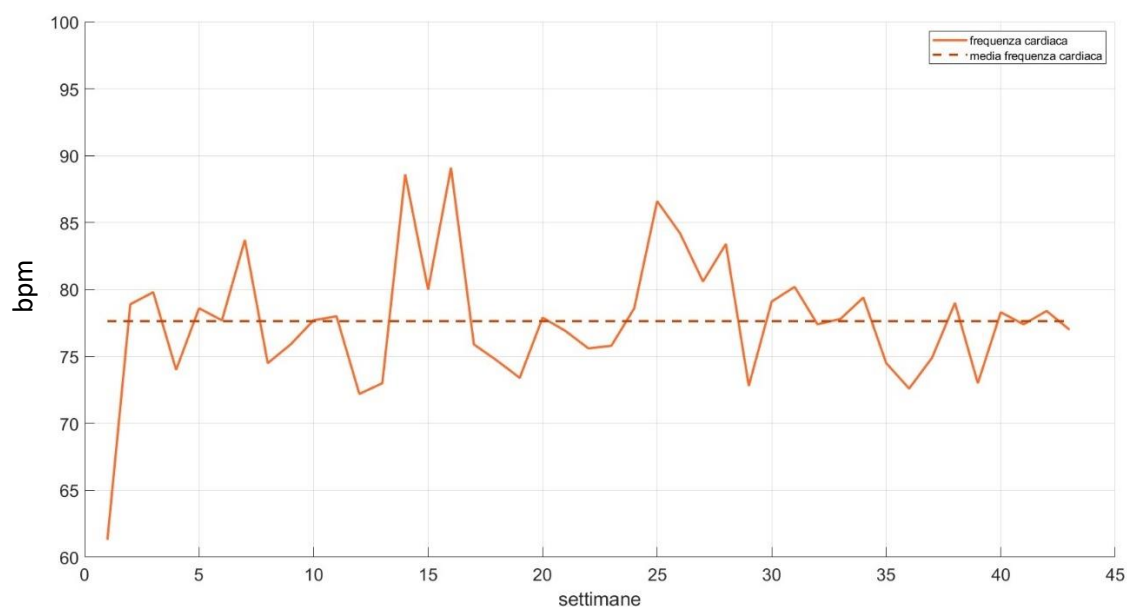


Fig. 36 – Andamento della frequenza cardiaca di settimana in settimana nell'arco dei 297 giorni con il relativo valor medio (rappresentato con il tratteggio).

Nell'andamento settimanale si è registrata una pressione sistolica media pari a 128 mmHg contro i 127 mmHg ottenuti dai 590 campioni totali, 68 mmHg per quanto riguarda la pressione diastolica contro i 68 mmHg precedentemente ottenuti ed infine 78 bpm a fronte dei 77 bpm già calcolati.

È stata anche valutata una possibile correlazione tra i vari parametri dalla quale è emerso con coefficiente di Pearson che i dati di pressione sistolica e diastolica sono fortemente correlati mentre i dati relativi alla frequenza cardiaca con quelli pressori hanno mostrato una debole correlazione, rispettivamente con la pressione sistolica e con la pressione diastolica.

Riguardo gli andamenti dei parametri nelle rispettive finestre temporali, i valori sono stati plottati in funzione dei giorni effettuando la media per quelle misure acquisite nello stesso giorno nella medesima fascia oraria. Le rappresentazioni sono state suddivise in gruppo verde (Fig. 37) gruppo blu (Fig. 38) gruppo celeste (Fig. 39) e gruppo rosso (Fig. 40) dove per ogni gruppo sono rappresentati i dati parametrici acquisiti in fasce orarie le quali dal punto di vista statistico si sono supposte appartenenti alla stessa classe, tale supposizione è stata poi verificata con il test dei ranghi.

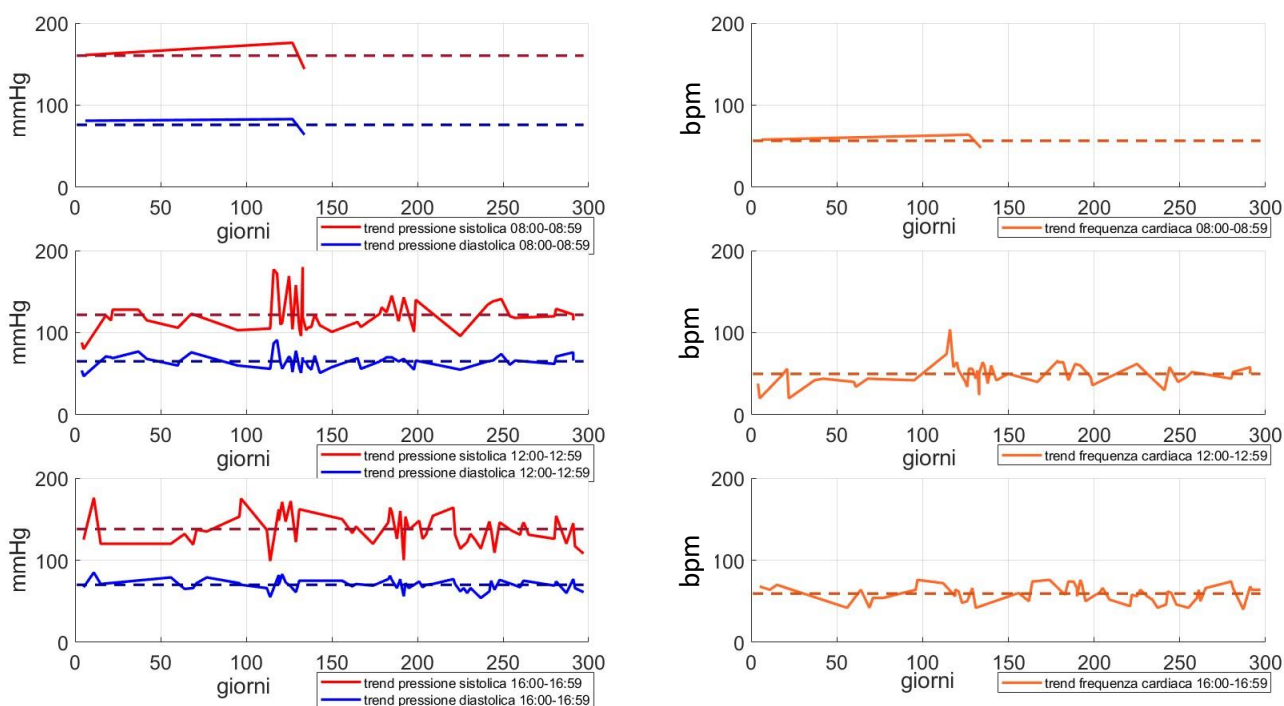


Fig. 37 – Andamento della pressione sistolica, diastolica e frequenza cardiaca nella fascia oraria di ampiezza un'ora dopo l'assunzione della terapia (08:00-08:59, 12:00-12:59, 16:00-16:59) . Da tenere presente che il paziente alle ore 12:00 e 16:00 assume un diuretico. ●

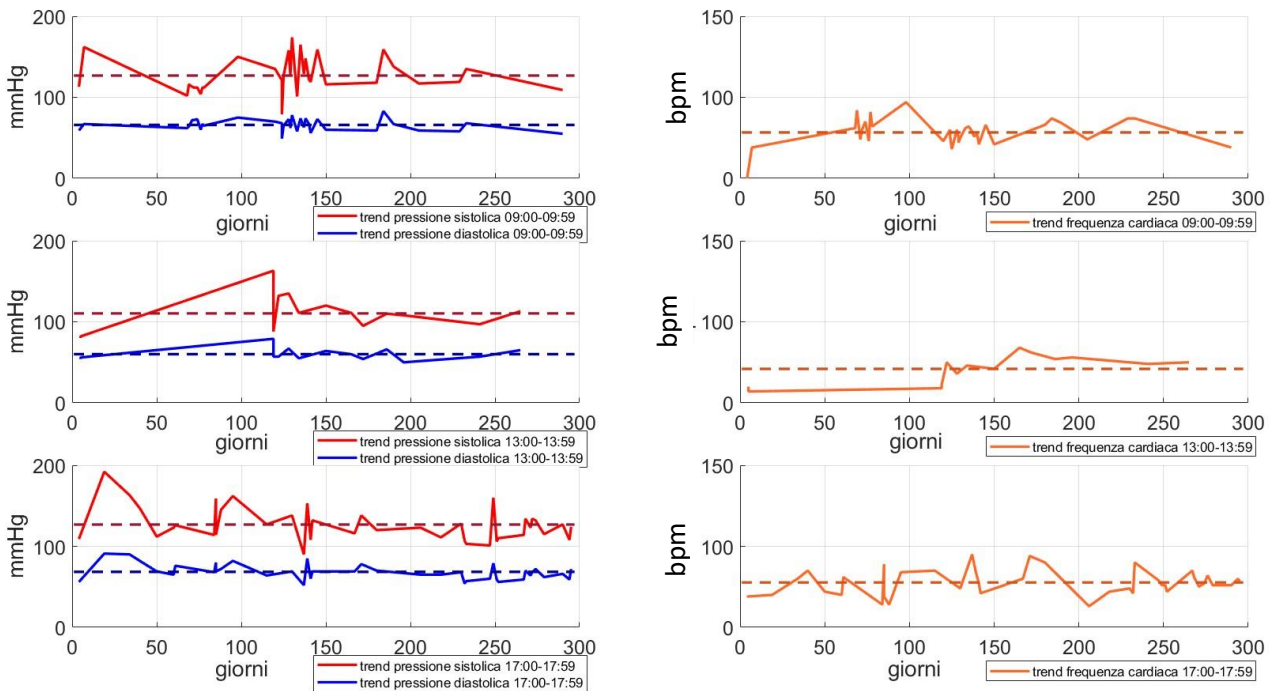



Fig. 38 – Andamento della pressione sistolica, diastolica e frequenza cardiaca nella fascia oraria di ampiezza un'ora dopo l'assunzione della terapia (09:00-09:59, 13:00-13:59, 17:00-17:59). 

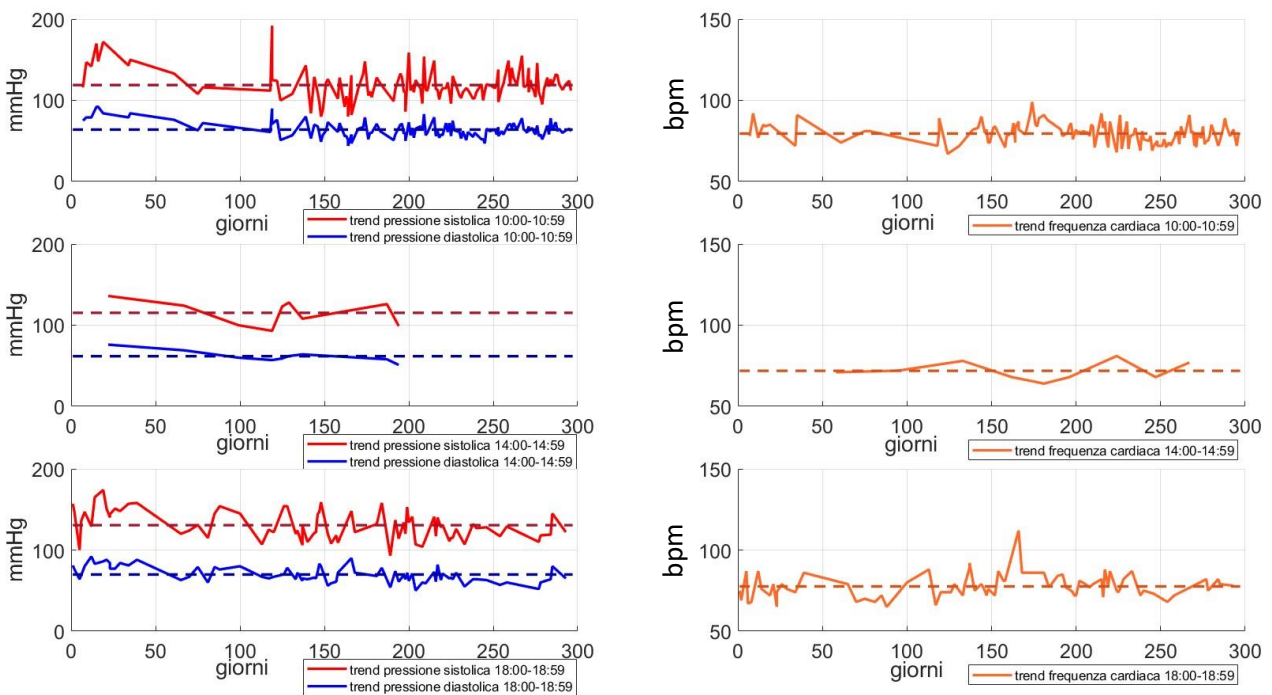



Fig. 39 – Andamento della pressione sistolica, diastolica e frequenza cardiaca nella fascia oraria di ampiezza un'ora dopo l'assunzione della terapia (10:00-10:59, 14:00-14:59, 18:00-18:59). 

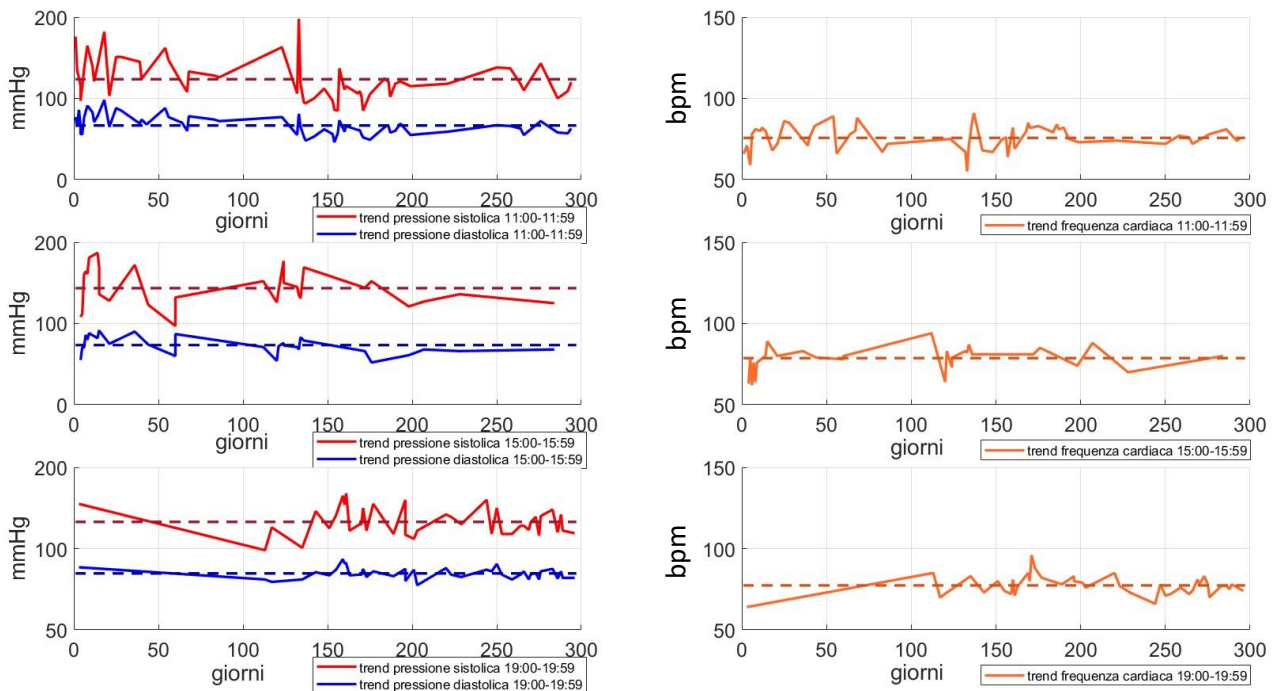


Fig. 40 – Andamento della pressione sistolica, diastolica e frequenza cardiaca nella fascia oraria di ampiezza un'ora precedente all'assunzione della terapia (11:00-11:59, 15:00-15:59, 19:00-19:59). ⊙

Complessivamente i dati relativi alle dodici fasce orarie contemplano il 91% delle acquisizioni totali in quanto sono stati esclusi quelli registrati prima delle 08:00, successivamente alle 20:00 e quelli sprovvisti del riferimento orario.

Successivamente è stato prima rappresentato un ipotetico trend giornaliero (Fig. 41) utilizzando i valor medi di ciascuna fascia oraria, poi un vero e proprio trend giornaliero (Fig. 42) ottenuto andando ad effettuare una misura dei parametri ogni ora a partire dalle ore 08:00 fino alle ore 20:00.

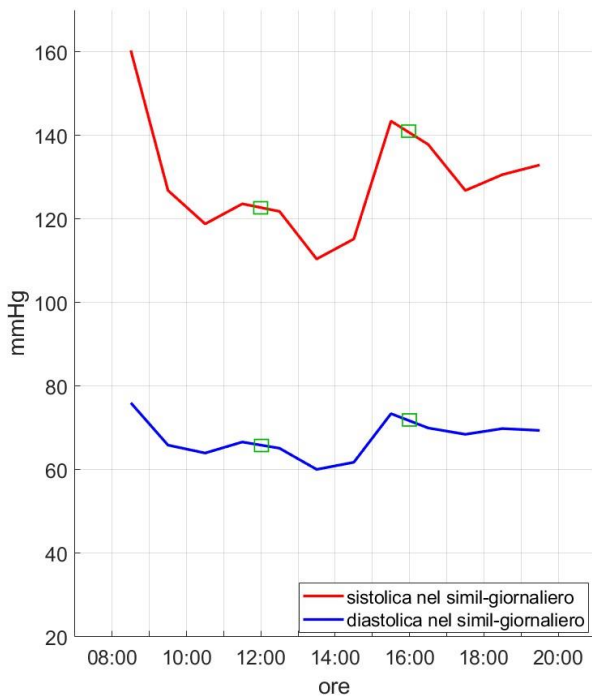


Fig. 41 – Andamento dei parametri in un ipotetico trend giornaliero costruito valutando le 537 misurazioni suddivise per ogni fascia oraria dove sono evidenziati con dei marker i valori nell'orario in cui è stata assunta la terapia per il Parkinson. Il valor medio per ogni fascia oraria è stato assegnato all'orario centrale della stessa.

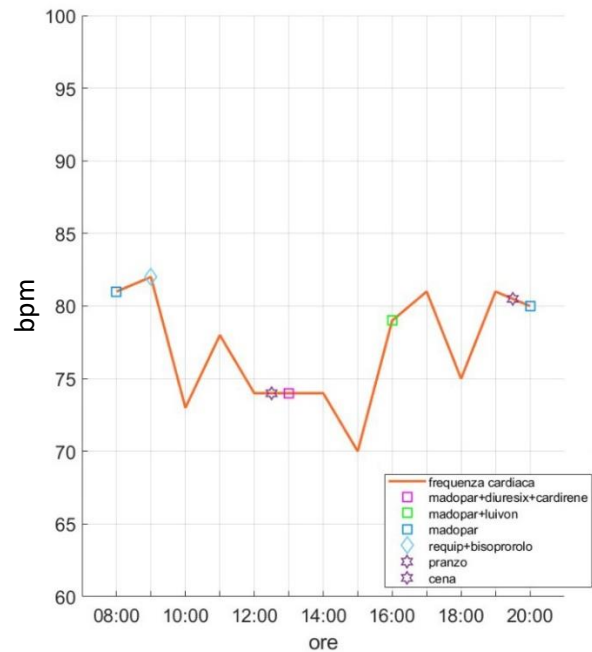
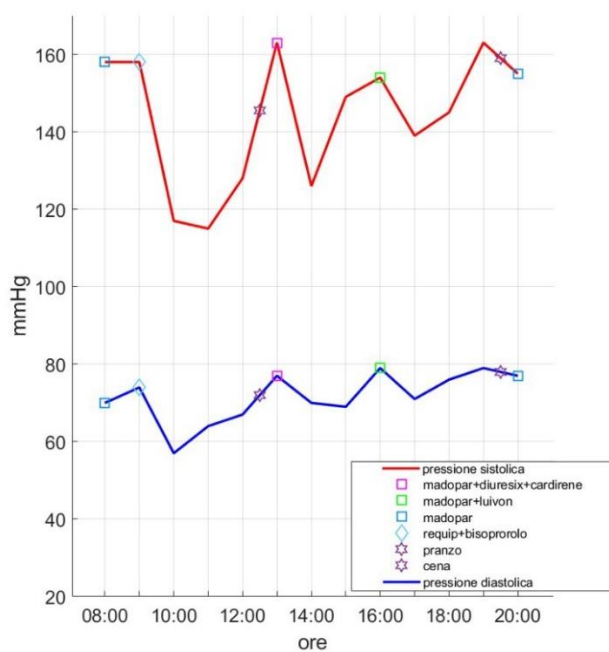


Fig. 42 – Andamento dei parametri del trend giornaliero in cui sono riportate tutte le terapie seguite dal paziente in quella giornata oltre al pranzo e la cena.

Nella seguente figura (Fig. 43) sono rappresentati sovrapposti i due trend giornalieri.

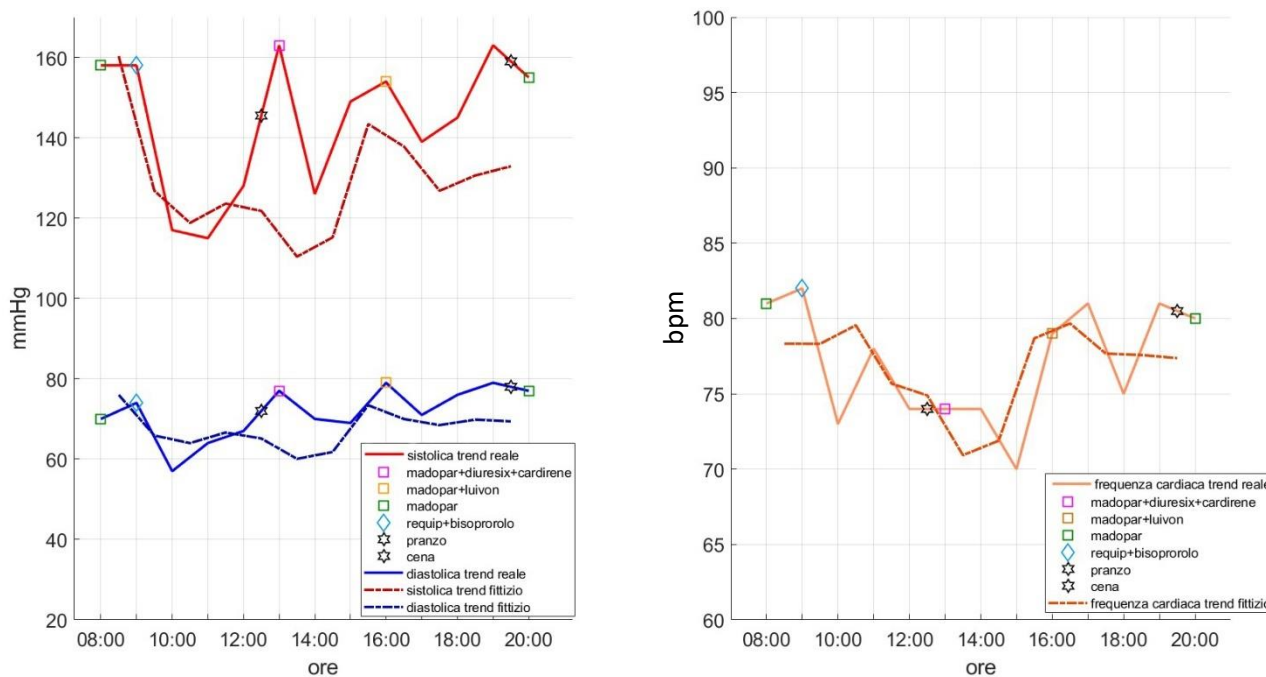


Fig. 43 – Andamento dei parametri dell'ipotetico trend giornaliero (rappresentato con una linea discontinua) e del trend giornaliero reale (rappresentato con una linea continua).

I risultati ottenuti dai due test statistici sono contenuti nelle seguenti tabelle (Tab. 12 & 13).

Tab. 12 – Test di Pearson restituisce un coefficiente di correlazione (R) e uno di significatività (p), tale significatività vi è quando $p < 0.05$. In grassetto sono riportati i casi in cui le due variabili presentano una forte correlazione.

VARIABILE 1	VARIABILE 2	COEFFICIENTE DI CORRELAZIONE (di Perason)	COEFFICIENTE DI SIGNIFICATIVITÀ
P. sistolica nei 297 giorni	P. diastolica nei 297 giorni	R=0.79	p<10⁻⁵³
P. sistolica andamento settimanale	P. diastolica andamento settimanale	R=0.87	p<10⁻¹³
P. sistolica andamento settimanale	Frequenza cardiaca andamento settimanale	R=0.07	p=0.65
P. diastolica andamento settimanale	Frequenza cardiaca andamento settimanale	R=0.02	P=0.92
P. sistolica andamento giornaliero reale	P. diastolica andamento giornaliero reale	R=0.82	p<10⁻³
P. sistolica andamento giornaliero reale	Frequenza cardiaca andamento giornaliero reale	R=0.40	p=0.18
P. diastolica andamento giornaliero reale	Frequenza cardiaca andamento giornaliero reale	R=0.42	p=0.15
P. sistolica andamento giornaliero ipotetico	P. diastolica andamento giornaliero ipotetico	R=0.97	p<10⁻⁶
P. sistolica andamento giornaliero ipotetico	Frequenza cardiaca andamento giornaliero ipotetico	R=0.63	p=0.03
P. diastolica andamento giornaliero ipotetico	Frequenza cardiaca andamento giornaliero ipotetico	R=0.70	p=0.01
P. sistolica andamento giornaliero reale	P. sistolica andamento giornaliero ipotetico	R=0.46	p=0.14
P. diastolica andamento giornaliero reale	P. diastolica andamento giornaliero ipotetico	R=0.48	p=0.11
Frequenza cardiaca andamento giornaliero reale	Frequenza cardiaca andamento giornaliero ipotetico	R=0.69	p=0.01

Tab.13 – Wilcoxon rank sum test o Test dei ranghi, restituisce un valore logico il coefficiente di significatività (p). In grassetto sono evidenziate le fasce orarie dello stesso gruppo appartenenti alla stessa classe e quelle appartenenti a gruppi diversi che non appartengono alla stessa classe.

VARIABILE 1	VARIABILE 2	COEFFICIENTE DI SIGNIFICATIVITÀ	VALORE LOGICO
P. sistolica 08:00-08:59	P. sistolica 09:00-09:59	p=0.03	H=1
P. sistolica 12:00-12:59	P. sistolica 13:00-13:59	p=0.09	H=0
P. sistolica 16:00-16:59	P. sistolica 17:00-17:59	p<10⁻²	H=1
P. sistolica 10:00-10:59	P. sistolica 08:00-08:59	p=0.01	H=1
P. sistolica 14:00-14:59	P. sistolica 12:00-12:59	p=0.54	H=0
P. sistolica 18:00-18:59	P. sistolica 16:00-16:59	p=0.03	H=1
P. sistolica 08:00-08:59	P. sistolica 11:00-11:59	p=0.02	H=1
P. sistolica 12:00-12:59	P. sistolica 15:00-15:59	p<10⁻⁴	H=1
P. sistolica 16:00-16:59	P. sistolica 19:00-19:59	p=0.19	H=0
P. sistolica 08:00-08:59	P. sistolica 12:00-12:59	p=0.02	H=1
P. sistolica 08:00-08:59	P. sistolica 16:00-16:59	p=0.07	H=0
P. sistolica 12:00-12:59	P. sistolica 16:00-16:59	p<10 ⁻⁴	H=1
P. sistolica 09:00-09:59	P. sistolica 13:00-13:59	p=0.02	H=1
P. sistolica 09:00-09:59	P. sistolica 17:00-17:59	p=0.93	H=0
P. sistolica 13:00-13:59	P. sistolica 17:00-17:59	p=0.02	H=1
P. sistolica 10:00-10:59	P. sistolica 14:00-14:59	p=0.75	H=0
P. sistolica 10:00-10:59	P. sistolica 18:00-18:59	p<10 ⁻⁵	H=1
P. sistolica 14:00-14:59	P. sistolica 18:00-18:59	p=0.03	H=1
P. sistolica 11:00-11:59	P. sistolica 15:00-15:59	p<10 ⁻³	H=1
P. sistolica 11:00-11:59	P. sistolica 19:00-19:59	p=0.01	H=1
P. sistolica 15:00-15:59	P. sistolica 19:00-19:59	p=0.04	H=1
P. sistolica andamento giornaliero reale	P. sistolica andamento giornaliero ipotetico	p=0.05	H=1
P. diastolica andamento giornaliero reale	P. diastolica andamento giornaliero ipotetico	p=0.04	H=1
Frequenza cardiaca andamento giornaliero reale	Frequenza cardiaca andamento giornaliero ipotetico	p=0.61	H=0

5.6 – Discussione

In merito all'andamento giorno per giorno dei parametri nel lungo periodo esaminato (297 giorni), si può osservare che i primi 150 giorni circa sono stati caratterizzati da importanti fluttuazioni della pressione con picchi della sistolica che hanno anche raggiunto e superato più di una volta i 170 mmHg, nella seconda parte invece le fluttuazioni, seppur presenti, sono allocate intorno a valori pressoché nella norma.

In questa finestra temporale di nove mesi e venti giorni mediamente si sono registrati valori tutto sommato rientranti nei range di normalità fatta eccezione per la pressione diastolica che mediamente ha assunto un valore inferiore ai valori raccomandati.

Andando a valutare un possibile legame tra i dati di pressione con la frequenza cardiaca, risulterebbe che in corrispondenza del massimo picco riscontrato nei valori medi delle frequenze cardiache (pari a 100 bpm) la pressione sistolica media in quella giornata sarebbe stata pari a 140 mmHg e la diastolica pari a 74 mmHg, valori entrambi al di sopra della media relativa alle misurazioni totali, mentre in corrispondenza del picco massimo nei valori medi di pressione sistolica (pari a 183 mmHg) la frequenza cardiaca media in quella giornata sarebbe stata pari a 70 bpm, un valore nella norma inferiore alla media relativa alle 590 misurazioni.

Riguardo il valore minimo riscontrato nelle medie delle frequenze cardiache (pari a 63 bpm) si è registrato un valore medio di pressione sistolica pari a 134 mmHg e un valore di pressione diastolica pari a 77 mmHg, entrambi sopra alla media; a proposito invece del valore minimo riscontrato nelle medie della pressione sistolica (pari a 100 mmHg) il valore di frequenza cardiaca associato a quella giornata è stato di 78 bpm, leggermente inferiore alla media.

Da questa breve analisi si può osservare come le variazioni di pressione sanguigna corrispondenti a picchi di massimo e minimo della frequenza cardiaca sono dell'ordine di pochi mmHg come anche le variazioni di frequenza cardiaca corrispondenti ai picchi di massimo e minimo della pressione sistolica sono dell'ordine di pochi bpm quindi una marcata correlazione tra questi parametri nel caso preso in esame sembrerebbe non esserci. Inoltre, dal calcolo del coefficiente di Pearson tra i dati di pressione sistolica e diastolica, si riscontra una forte correlazione statisticamente significativa.

In corrispondenza dei marker che segnalano un episodio di svenimento (sincope) registrato per quattro volte, si può notare che ad eccezione della terza circostanza, i valori di pressione e di frequenza cardiaca sono risultati essere al di sotto dei valori medi ma è bene tenere presente che i

dati plottati non fanno riferimento al momento specifico in cui è avvenuto lo svenimento ma alle intere giornate.

Riguardo invece l'andamento totale dei parametri nei 297 giorni, considerando però l'evoluzione settimanale dei dati, è stato possibile ridurre le brusche oscillazioni giornaliere nei plot dovute alla numerosità dei dati che, con quest'ultima strategia si è ridotta ad appena 43 campioni.

In merito ai valori medi di pressione e frequenza cardiaca i dati sono pressoché simili a quelli precedentemente trovati, si è quindi ottenuto un tracciato contenente un numero inferiore di brusche oscillazioni mantenendo contemporaneamente dei dati fedeli. L'analisi ha evidenziato una correlazione statisticamente significativa molto forte tra i dati di pressione sistolica e diastolica proprio come era stato riscontrato precedentemente nell'analisi giorno per giorno. È risultata invece piuttosto bassa la correlazione tra i dati di pressione e quelli di frequenza cardiaca seppur con una poca significatività.

Dai dati inerenti alla suddivisione in fasce orarie è emerso un dato molto interessante: come afferma lo studio pubblicato nel 2011 anche nel caso preso in esame si è registrato un abbassamento dei valori di pressione sistolica nelle fasce orarie dove ha inizio l'effetto del farmaco utilizzato per la terapia contro il Parkinson.

Considerando le fasce orarie appartenenti al "gruppo verde", ossia quelle che comprendono misurazioni effettuate appena somministrata la terapia (dove ancora non ha fatto effetto), si sono registrati rispetto alle fasce orarie successive (gruppo blu e celeste) valori più alti;

C'è da tener conto però che alle ore 12:00 e alle ore 16:00 il paziente assume anche la terapia per contrastare l'ipertensione pertanto tali abbassamenti di pressione, successivi ai suddetti orari, non sarebbero univocamente da attribuire alla terapia per il Parkinson. A partire dalle ore 09:00 però, a seguito della terapia a base di Levodopa assunta alle ore 08:00, si può evidenziare un abbassamento di pressione che sembrerebbe essere correlato alla terapia per il Parkinson anche se riguardo i valori di pressione (più alti) relativi alla fascia oraria 08:00-09:00 ci sono solamente tre campioni pertanto la robustezza di tale dato non è al pari delle altre fasce. Riguardo questa suddivisione in fasce orarie con il Test dei ranghi si sono analizzati sia i dati di pressione sistolica appartenenti a gruppi (verde blu celeste e rosso) differenti sia, proprio per legittimare i raggruppamenti, tra i campioni acquisiti in fasce orarie diverse ma classificati come appartenenti allo stesso gruppo; nell'analisi tra campioni classificati come appartenenti a gruppi differenti è emerso che su nove incroci effettuati ben sei (il

66.6%) si sono rivelati statisticamente diversi, a proposito invece degli incroci tra i campioni appartenenti ad uno stesso gruppo sono state tratte le seguenti conclusioni:

- Nel gruppo verde l'unico valore significativo in cui i campioni sono risultati tra loro non statisticamente diversi è stato ottenuto confrontando i dati di pressione sistolica acquisiti tra le ore 08:00-08:59 e 16:00-16:59; si può osservare come i dati acquisiti tra le ore 08:00-08:59 e 12:00-12:59 non appartenendo alla stessa classe (essendo quindi statisticamente diversi) e coerentemente non appartengono alla stessa classe anche quelli acquisiti tra le 12:00-12:59 e 16:00-16:59.
- Nel gruppo blu l'unico valore significativo è stato ottenuto confrontando i dati di pressione sistolica acquisiti tra le ore 09:00-09:59 e 17:00-17:59; si può osservare come i dati acquisiti tra le ore 09:00-09:59 e 13:00-13:59 non appartenendo alla stessa classe e coerentemente non appartengono alla stessa classe anche quelli acquisiti tra le 13:00-13:59 e 17:00-17:59.
- Nel gruppo celeste l'unico valore significativo è stato ottenuto confrontando i dati di pressione sistolica acquisiti tra le ore 10:00-10:59 e 14:00-14:59; si può osservare come i dati acquisiti tra le ore 10:00-10:59 e 18:00-18:59 non appartenendo alla stessa classe e coerentemente non appartengono alla stessa classe anche quelli acquisiti tra le 14:00-14:59 e 18:00-18:59.
- Nel gruppo rosso invece le varie acquisizioni nelle rispettive fasce orarie non si sono rivelate essere significative tra loro.

Alla luce di ciò è emerso che alcune misurazioni effettuate in specifiche fasce orarie sarebbero state illegittimamente attribuite ad un determinato gruppo. Infatti, nei gruppi verde, blu e celeste due dei tre confronti tra le rispettive fasce orarie risulterebbero non legittimi.

Tale illegittimità potrebbe essere dovuta al fatto che in alcune fasce orarie sono presenti poche acquisizioni pertanto la loro robustezza non è al pari di quella relativa ad altre finestre temporali.

In tutti i confronti effettuati, per valutare se le fasce orarie sono state legittimamente considerate appartenenti a ciascun gruppo, si è scelto di considerare esclusivamente i dati di pressione sistolica in quanto si è visto già sia nell'analisi dei 297 giorni sia nell'andamento settimanale come i dati di pressione sistolica e diastolica siano fortemente correlati. Gli abbassamenti di pressione avvenuti in concomitanza dell'orario in cui si suppone abbia fatto effetto la terapia per il Parkinson sono ancor

più evidenti andando ad osservare il grafico che mostra il trend giornaliero ipotetico ottenuto a partire da tredici misurazioni in cui sono evidenti gli abbassamenti di pressione successivi all'assunzione della terapia per il Parkinson; riguardo la frequenza cardiaca invece l'andamento mostra un abbassamento nella parte centrale della giornata (a partire dalla tarda mattinata fino alle prime ore pomeridiane) seppur di pochi bpm probabilmente dovuto ad una fase di riposo successiva al pranzo. L'analisi statistica nel trend giornaliero ipotetico mostra come si era osservato in precedenza una marcata correlazione tra i dati di pressione sistolica e diastolica accompagnata da un'ottima significatività e una moderata correlazione tra i dati di pressione e frequenza cardiaca con una buona significatività. Nel trend giornaliero reale effettuato l'otto maggio 2020 si sono registrati valori di pressione sistolica superiori alla media calcolata nei 297 giorni, in particolar modo si evidenzia un picco della stessa in prossimità delle ore 13:00. Come nel trend giornaliero ipotetico si evidenzia dal punto di vista statistico una correlazione piuttosto forte tra i dati di pressione sistolica e diastolica con un'ottima significatività ma, una scarsa correlazione tra pressione sanguigna e frequenza cardiaca, in questo trend esso non emerge vista la scarsa correlazione.

Confrontando invece il trend giornaliero reale con il trend giornaliero ipotetico costruito a partire dai valori medi dei parametri per ogni fascia oraria si possono evidenziare andamenti piuttosto simili salvo l'elevato picco della pressione sistolica presente nel trend giornaliero reale delle ore 13:00 ma dal punto di vista statistico questo possibile legame sembrerebbe venire meno: innanzitutto, dato che i due trend contemplano dati non appaiati in quanto il trend ipotetico si basa su tredici fasce orarie (dove la singola acquisizione è riferita all'ora centrale della singola finestra temporale) mentre il trend reale si basa su dodici fasce orarie (in cui la singola acquisizione è relativa all'ora esatta), in linea teorica non si sarebbe potuto effettuare il test in grado di esprimere l'indice di correlazione di Pearson ma, escludendo il primo valore attribuito al trend ipotetico, è stato possibile calcolare tale indice ed è emerso che tra i dati di pressione sistolica e diastolica nei due trend ci sarebbe una correlazione debole/moderata, tale risultato è stato poi confermato dal test dei ranghi dal quale è emerso che sia le pressioni sistoliche che le diastoliche (considerando il trend giornaliero reale e ipotetico) sono statisticamente diverse. Per essere certi di tale affermazione sarebbe opportuno ripetere il test nelle stesse condizioni di misura in un'altra giornata per valutare se si ritrovano le medesime osservazioni. Riguardo la frequenza cardiaca, tra quella acquisita nel trend giornaliero reale e quella acquisita nel trend giornaliero ipotetico è invece emersa una buona correlazione. Come ci si sarebbe aspettato, sia nel trend giornaliero reale che in quello ipotetico, si sono riscontrati degli abbassamenti dei valori di pressione nelle ore seguenti all'assunzione della terapia per il Parkinson.

CONCLUSIONI

Lo scopo della mia tesi era quello di acquisire ed analizzare dei dati di pressione sanguigna e frequenza cardiaca in un soggetto affetto da Parkinson con lo scopo di monitorare l'andamento di questi parametri in relazione alla terapia per il morbo. Dal caso preso in esame è emerso che, come confermato anche da alcune ricerche in letteratura, sembrerebbe esserci una relazione tra i valori di pressione sanguigna e la terapia seguita dal paziente: in particolar modo si sono registrate delle diminuzioni di tale parametro in concomitanza degli orari in cui entra in funzione la terapia sia in un periodo di 297 giorni in cui le acquisizioni sono state suddivise in fasce orarie sia nel corso di una singola giornata.

Riguardo invece i valori della frequenza cardiaca non sembrerebbe esserci una particolare relazione con la terapia per il morbo di Parkinson visto che i dati acquisiti si sono mantenuti mediamente intorno ai valori raccomandati.

Alla luce degli studi presenti in letteratura e dei risultati ottenuti nel presente studio sembrerebbe che la terapia per il Parkinson promuova un abbassamento della pressione sanguigna.

BIBLIOGRAFIA

- [1] L. Testut e A. Latarjet, *Miologia-Angiologia*, in *Trattato di anatomia umana. Anatomia descrittiva e microscopica – Organogenesi*, Vol. 2, 5ª ed., 1973 ;
- [2] G. Anastasi, S. Capitani, M. Carnazza, S. Cinti, R. De Caro, et al. *Trattato di Anatomia Umana*, Vol. 1, 2012;
- [3] S. Nazari, F. Carli, S. Salvi , C. Banfi, A. Aluffi, et al , *Patterns of systolic stress distribution on mitral valve anterior leaflet chordal apparatus. A structural mechanical theoretical analysis*, Journal of cardiovascular surgery, Vol. 41, pp. 193-202, 2000;
- [4] M. Mattioli, *La scoperta della circolazione del sangue*, ed. Scientifiche Italiane, 1972 ;
- [5] R.D. Miller, *Anestesia, Funzione diastolica: fase auxotonica atriale*, Vol. 1 ,6ª ed., pp. 728, 2006;
- [6] A. V. Chobanian, G.L. Bakris, ,H.R. Black, W.C. Cushman, L.A. Green et al, *Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure*, Hypertension, Vol 42, pp.206-1252, 2003;
- [7] World Health Organization, *World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension: guidelines subcommittee*, pp. 151-183, 1999;
- [8] D. W. Chen, J. W. Chen, W. Liu, W. Y. Wang, *An Elderly Parkinsonian Patient with Extreme Blood Pressure Fluctuations*, International Journal of Gerontology, Vol. 8, 2014;
- [9] C. Guyton, J.E. Hall, *Fundamentos de Guyton: tratado de fisiologia medica*, 2ª ed., Guanabara koogan, 2002 ;

- [10] G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este et al, *Anatomia dell'uomo*, pp. 170-171, 2016 ;
- [11] P. Rosati, R. Colombo, N. Maraldi, *Istologia*, 5^a ed, 2006;
- [12] G. Anastasi, G. Balboni, P. Motta, *Trattato di Anatomia Umana*, Vol. 3, 4^a ed., 2007 ;
- [13] G. Balboni et al., *Anatomia Umana*, Vol. 3, 3^a ed, 1991 ;
- [14] H. Schroll e F.H. Hamker, *Computational models of basal-ganglia pathway functions: focus on functional neuroanatomy* in *Frontiers in Systems Neuroscience*, Vol. 7, 2013 ;
- [15] M. DeLong, T. Wichmann, *Update on models of basal ganglia function and dysfunction*, in *Parkinsonism & Related Disorders*, Vol. 15, pp. 237–240 , 2009 ;
- [16] G. Anastasi, G. Balboni, P. Motta, *Trattato di Anatomia Umana*, Vol. 3, 1^a ed., 2006;
- [17] G. Lotha, K. Rogers, *The Editors of Encyclopaedia Britannica See Article History Sympathetic nervous*, 2019 ;
- [18] J. N. Langley, *The autonomic nervous system*, 1921 ;
- [19] Ministero della salute, *La nostra salute, Malattia di Parkinson*, 2013 ;
- [20] K. Arima, K. Ueda, N. Sunohara, K. Arakawa, S. Hirai et al, *NACP/ α -synuclein immunoreactivity in fibrillary components of neuronal and oligodendroglial cytoplasmic inclusions in the pontine nuclei in multiple system atrophy*, *Acta neuropathologica* Vol. 96, pp. 439-444, 1998.
- [21] M. J. Aminoff, D. A. Greenberg, R. P. Simon, *Clinical Neurology*, 10^a ed., 2018;

- [22] M. Hoehn, M. Yahr , *Parkinsonism: onset, progression and mortality*, Vol. 17 pp. 427–442, 1967;
- [23] R. S. Schwab, *Projection techniques for evaluating surgery in Parkinson's Disease. Third Symposium on Parkinson's Disease*, 1969;
- [24] B.R. Kummer, I. Diaz, X. Wu, A. E. Aaroe, M. L. Chen, et al, *Associations between cerebrovascular risk factors and parkinson disease*, pp. 572-581, 2019;
- [25] U. Bonuccelli *La malattia di Parkinson. Diagnosi e terapia all'esordio*, 1999 ;
- [26] J. McMurry, *Organic Chemistry*, Hellenic Journal, 8^a ed, pp. 63, 2012 ;
- [27] F. Fang, Y. Zhan, N. Hammar, X. Shen, K. Wirdefeldt, et al, *Lipids, Apolipoproteins, and the Risk of Parkinson Disease.* , pp. 643-652, 2019;
- [28] J.S. Hartwing, G.Pezzoli, *Parkinson e colesterolo*, *ParkinsonNews*, 2010.
- [29] G.Pezzoli, F. Cavanna, E. Cassani, M. Barichella, E. Cereda et all, *Endothelial progenitor cells: Cardiovascular protection in Parkinson's disease*, *International Journal of Cardiology* ,Vol. 197, pp.200-202, 2015 ;
- [30] A. Pilotto , R. Turrone , L. Scarfone, M. Bianchi ,L. Poli et al, *Vascular risk factors and cognition in Parkinson's disease*. *Journal of Alzheimer's Disease*, pp. 563-570 2016;
- [31] S. Reed, *European Parkinson Therapy Centre*, 2019;

- [32] M. Costantini, *L'elettrocardiogramma - dalle basi fisiologiche alla facile interpretazione*, 3^a ed., 2012;
- [33] M. Pagani , F. Lombardi , S. Guzzetti , G. Sandrone , O. Rimoldi , et al, *Power spectral density of heart rate variability as an index of sympatho-vagal interaction in normal and hypertensive subjects* , Journal of hypertension, pp. 383-385, 1984;
- [34] G. E. Billman, *The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance*, Frontiers in Physiology, Vol 4, 2013;
- [35] T. H. Haapaniemi, V. Pursiainen, J. T. Korpelainen, H. V. Huikuri, K. A. Sotaniemi, et al, *Ambulatory ECG and analysis of heart rate variability in Parkinson's disease*, Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry, pp. 305-310 , 2001;
- [36] H. Mochizuki , N. Ishii , K. Shiomi , M. Nakazato, *Clinical features and electrocardiogram parameters in Parkinson's disease*, Neurology international, Vol. 9, 2017;
- [37] C. Qiu , G. Hu, M. Kivipelto, T. Laatikainen, R. Antikainen, et al, *Association of Blood Pressure and Hypertension With the Risk of Parkinson Disease, The National FINRISK Study*, Hypertension, 2011;
- [38] C. Da-Wei., C. Jin-Wen, L. Wei, W. Wen Yan, *An Elderly Parkinsonian Patient with Extreme Blood Pressure Fluctuations*, International Journal of Gerontology, pp. 168-170, 2014;

RINGRAZIAMENTI

Vorrei ringraziare la mia relatrice, la Prof. Burattini Laura per avermi offerto la possibilità di redigere questa tesi ed avermi dato consigli in sede d'esame per migliorarla e la mia Correlatrice, la Dott. Marcantoni Ilaria che con molta pazienza, disponibilità e professionalità mi ha guidato per quattro mesi nella definizione dei punti chiave e nella stesura dell'elaborato.

Un grande ringraziamento alla mia famiglia e agli amici che mi hanno sostenuto in questo percorso universitario durato tre anni in cui sono sempre stati pronti a darmi una mano.

In fine ringrazio Maria, il paziente preso in esame, per la pazienza che ha avuto nel sottoporsi a più di 600 acquisizioni nel corso dell'anno utili per il compimento e l'elaborazione della tesi.