



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE
CORSO DI LAUREA IN: INGEGNERIA BIOMEDICA

**MONITORAGGIO CARDIACO E
FOTOPLETISMOGRAFIA
NELL'IPERTENSIONE GIOVANILE**
(Cardiac monitoring and photoplethysmography of
hypertension in young adults)

TIPO TESI: SPERIMENTALE

Studente:
PASCUCCI GIULIANO

Relatore:
PROF. SSA BURATTINI LAURA

Correlatori:
DOTT. SSA MARCANTONI ILARIA
DOTT. TIGRINI ANDREA

ANNO ACCADEMICO 2021-2022

*Alla fine tutto andrà bene.
E se non va bene
significa che ancora non è la fine.*

ABSTRACT

L'Iipertensione Arteriosa (IA), il più diffuso fattore di rischio cardiovascolare (CV), è la principale causa di ictus cerebrale, malattia coronarica, insufficienza cardiaca ed insufficienza renale. L'ipertensione prolungata o non trattata in modo adeguato comporta un danno a carico dei vasi sanguigni che si ripercuote negativamente sull'irrorazione degli organi, i quali a loro volta sono vittima di danneggiamento. È facile comprendere quindi come un manifestarsi dell'ipertensione in giovane età (ipertensione giovanile) sia un rischio enorme per quella che può essere la salute cardiovascolare in età adulta. Scopo di questa tesi è stato quello di andare ad effettuare un monitoraggio elettrocardiografico (ECG) e fotopleiismografico (PPG) di un giovane iperteso. Il soggetto preso in esame è un ragazzo di 22 anni a cui è stata diagnosticata un'ipertensione verosimilmente essenziale, a seguito di una serie di visite volte ad escludere l'ipertensione secondaria. Dal 2020 segue una terapia antipertensiva.

La scelta del monitoraggio ECG e PPG non è casuale: l'elettrocardiografia è una rilevazione dell'attività elettrica del cuore, durante il periodo in cui viene effettuata la misurazione sul soggetto, mentre la fotopleiismografia è una tecnica non invasiva che permette di rilevare le variazioni di volume di sangue all'interno dei tessuti. I recenti progressi hanno permesso, di integrare in smartphone e dispositivi indossabili, tecnologia elettrocardiografica e fotopleiismografica, diventata molto più accessibile, economica e disponibile. La combinazione delle due tecnologie è in grado di restituire alcuni parametri che possono essere sfruttati per ricavare, in maniera molto approssimata i valori di pressione arteriosa.

Pur non essendo in alcun modo sostituibile alla diagnosi medica, possiamo notare il potenziale posseduto da questi dispositivi, i quali potrebbero rendere soggetti

preipertesi consapevoli di anomalie nei loro valori pressori, in modo tale da porsi a monitoraggio ambulatoriale.

La diffusione di questi dispositivi tra i giovani è di fondamentale importanza, in quanto l'ipertensione giovanile, pur avendo mostrato un indice di prevalenza elevato, rimane ad oggi un problema molto sottovalutato, soprattutto dai giovani stessi, in quanto è risaputo essere una patologia che si manifesta generalmente in età avanzata. Sarebbe auspicabile che ogni giovane, soprattutto se obeso oppure fumatore, dedito alla vita sedentaria e in virtù di tanti altri fattori riportati all'interno dell'elaborato, si sottoponesse periodicamente ad un controllo della pressione: fare diagnosi precoce di ipertensione arteriosa significa prevenire i danni ad essa legata e, quindi, malattie cardiovascolari anche invalidanti.

In questa tesi si è andato quindi a valutare l'attendibilità dei parametri ricavabili da queste tecnologie. I segnali ricavati dal monitoraggio sono stati sottoposti ad elaborazione sfruttando il software di programmazione Matlab. Grazie a quest'ultimo è stato possibile filtrare i segnali, analizzarli in opportune finestre d'interesse e ricavare i parametri necessari allo scopo. In particolare il monitoraggio elettrocardiografico con holter non ha mostrato alcun tipo di anomalia; graficamente il tracciato è facilmente interpretabile e non vi sono tracce di aritmie o alterazioni strutturali, ma ciò era prevedibile dal momento che il soggetto si era già sottoposto a tutti i controlli necessari volti ad escludere il danno d'organo. La fotopletiografia è stata invece sfruttata per andare a valutare il tempo di arrivo dell'impulso (pulse arrival time, PAT); questo parametro non è altro che la differenza di tempo tra il picco dell'onda R nel segnale dell'elettrocardiogramma (ECG) (corrispondente alla depolarizzazione del ventricolo sinistro) e un punto fiduciale nella forma d'onda del fotopletiogramma (PPG). Recenti studi hanno mostrato come il PAT sia inversamente proporzionale al valore di pressione arteriosa; pertanto, in soggetti ipertesi risulta essere leggermente più breve che in soggetti normotesi. La durata media del PAT nel soggetto monitorato è risultata essere di $0,21 \pm 0,01$ s, valore che si discosta enormemente da quelli che dovrebbero essere i valori di PAT di un soggetto iperteso. Risulta essere inferiore ai valori di un

soggetto normoteso (0,6 s) ma lo scarto è troppo eccessivo rendendo il risultato non utilizzabile come parametro per la distinzione di un soggetto iperteso da un normoteso.

Gli attuali studi si stanno comunque concentrando nell'andare a studiare la possibilità di implementare le tecnologie sfruttate in questo elaborato all'interno di un dispositivo pratico volto a dare un'indicazione del valore di pressione arteriosa del soggetto che lo indossa, in modo tale da rendere più consapevoli dell'attuale condizione di salute.

SOMMARIO

Introduzione.....	IX
Capitolo 1 Sistema cardiocircolatorio	1
1.1 Anatomia, patologia e fisiologia dell'apparato cardiovascolare	1
1.2 Relazione tra flusso sanguigno, pressione e resistenza	3
1.3 I vasi sanguigni	5
1.4 Il cuore.....	6
1.4.1 Fisiologia elettrica	8
1.4.2 Potenziale d'azione.....	8
1.4.3 Sistema di conduzione.....	10
1.4.4 Attività meccanica: il ciclo cardiaco	12
1.5 Meccanismi di controllo della pressione arteriosa	13
1.5.1 Fattori che determinano i valori sistolici e diastolici	17
Capitolo 2 L'elettrocardiogramma	19
2.1 Origine del segnale	19
2.2 Il rilevamento dei potenziali cardiaci: la posizione degli elettrodi.....	22
2.2.1 Derivazioni monopolari di Wilson	25
2.2.2 Derivazioni aumentate.....	27
2.3 Ruolo diagnostico	29
2.4 Nomenclatura del tracciato elettrocardiografico	30
2.5 Dispositivi elettrocardiografici indossabili per il monitoraggio a lungo termine: Holter	32
Capitolo 3 La fotopletismografia	35
3.1 Legge di Lambert Beer	35

3.2 Fotopleletismografia.....	37
3.2.1 Componenti di un sensore fotopleletismografico.....	41
3.3 Parametri fisiologici acquisibili tramite un sensore fotopleletismografico..	42
3.4 La fotopleletismografia come misura non invasiva della pressione arteriosa	
.....	47
3.5 Fattori che influenzano la qualità del segnale fotopleletismografico	49
Capitolo 4 L'ipertensione giovanile	51
4.1 Introduzione al problema	51
4.2 Prevalenza	53
4.3 Screening e diagnosi	54
4.4 Tecniche diagnostiche	56
4.4.1 La misurazione clinica.....	56
4.4.2 L'automisurazione domiciliare.....	58
4.4.3 Il monitoraggio ambulatorio delle 24 ore.....	59
4.5 Rischio cardiovascolare	60
4.6 Il danno d'organo asintomatico	61
4.6.1 Cuore	61
4.6.2 Vasi.....	62
4.6.3 Rene.....	63
4.6.4 Retina.....	64
4.6.5 Cervello	64
4.7 Il ruolo dello stile di vita	65
4.7.1 Apporto di sale con l'alimentazione.....	66
4.7.2 Consumo di bevande zuccherate	67
4.7.3 Consumo di alcol.....	67
4.7.4 Tipo di alimentazione	68
4.7.5 Caffè	69
4.7.6 Peso corporeo	70

4.7.7 Esercizio fisico	71
4.7.8 Fumo.....	71
4.8 Terapia	73
Capitolo 5 Monitoraggio elettrocardiografico e fotopleletismografia di un giovane iperteso	76
5.1 Descrizione del soggetto	76
5.2 Descrizione dei dispositivi utilizzati.....	77
5.2.1 Holter ECG digitale M12R Global Instrumentation®	77
5.2.2 Bracciale fotopleletismografico	77
5.3 Protocolli di acquisizione	78
5.3.1 Segnale elettrocardiografico	78
5.3.2 Segnale fotopleletismografico.....	79
5.4 Analisi.....	79
5.4.1 Segnale elettrocardiografico.....	79
5.4.2 Segnale fotopleletismografico.....	80
5.5 Risultati	82
5.5.1 Acquisizione elettrocardiografica.....	82
5.5.2 Acquisizione fotopleletismografica.....	89
5.6 Discussioni.....	92
Conclusioni.....	XI
Bibliografia.....	XII
Ringraziamenti	XXV

INTRODUZIONE

L'ipertensione, o ipertensione arteriosa (IA), è una condizione patologica caratterizzata dalla presenza costante (non occasionale) di livelli pressori a riposo superiori alla normalità. In altre parole, l'ipertensione è uno stato in cui la pressione arteriosa a riposo è costantemente superiore alla norma. L'IA è una condizione subdola, in quanto, a dispetto delle gravi complicanze a cui può dare luogo, è quasi sempre asintomatica, cioè priva di sintomi. Non è un caso che per descrivere l'ipertensione sia in uso la definizione di “killer silenzioso”. In rarissime occasioni, può dar luogo a sintomi, quali mal di testa, dispnea e sangue da naso. Tuttavia, come si può notare, sono disturbi così poco specifici, che non aiutano il diretto interessato a preoccuparsi di quanto gli stia accadendo.

L'ipertensione prolungata o non trattata in modo adeguato comporta un danno a carico dei vasi sanguigni; identificato principalmente nell'aterosclerosi, questo danno vascolare si ripercuote negativamente sull'irrorazione sanguigna degli organi del corpo, i quali, proprio per effetto dell'inefficiente irrorazione sanguigna, sono a loro volta vittime di un danneggiamento. È facile comprendere quindi come un manifestarsi dell'ipertensione in giovane età sia un rischio enorme per quella che può essere la salute cardiovascolare in età adulta. Purtroppo, però, come vedremo nei capitoli successivi, l'ipertensione giovanile, pur avendo mostrato un indice di prevalenza elevato rimane ad oggi un problema molto sottovalutato, soprattutto dai giovani stessi, in quanto è risaputo essere una patologia che si manifesta generalmente in età avanzata. Sarebbe auspicabile che ogni giovane, soprattutto se obeso oppure fumatore, dedito alla vita sedentaria e in virtù di tanti altri fattori che vedremo successivamente, si sottoponesse periodicamente ad un controllo della pressione: fare diagnosi precoce di ipertensione arteriosa significa prevenire i danni ad essa legata e, quindi, malattie cardiovascolari anche invalidanti.

Lo strumento più utilizzato per misurare la pressione arteriosa è lo sfigmomanometro (elettrico o manuale), ma non è detto tutti ne posseggano uno in casa. Oltretutto il bracciale ha delle misure standard che possono non adattarsi a tutti e pertanto nella maggior parte dei casi la pressione arteriosa non viene monitorata se non in ambulatorio durante le visite mediche. Auspicabilmente però, un individuo non è sottoposto a visite mediche così tanto frequentemente da poter affermare di sottoporsi a un monitoraggio costante e periodico della pressione arteriosa. Ecco che allora un paziente in stato preipertensivo può arrivare a trascurare il problema fino all'insorgere di sintomi, che possono manifestarsi in condizioni ormai irrecuperabili.

I recenti progressi però, hanno portato alla possibilità di integrare in dispositivi indossabili e smartphone, tecnologia fotopleletismografica ed elettrocardiografica, la quale è in grado, in maniera approssimativa, di determinare la pressione arteriosa dell'individuo che li utilizza.

Scopo di questa tesi è quello di andare ad osservare l'attendibilità di questi risultati attraverso il monitoraggio fotopleletismografico, con bracciale fotopleletismografico, e cardiaco, con holter, di un giovane iperteso, proprio per osservare se i parametri ricavabili da questi due dispositivi siano discriminanti tra soggetti ipertesi e normotesi. In particolare si andranno ad elaborare il segnale elettrocardiografico e fotopleletismografico al fine di ricavare il pulse arrival time (PAT) andando successivamente ad osservare se i valori ottenuti per quest'ultimo siano in grado di portarci a definire il soggetto come iperteso (quello che è) o meno. Un risultato positivo starebbe a significare la possibilità di rendere la patologia molto più semplice da monitorare e potrebbe essere d'aiuto a molti giovani ipertesi che non sono a conoscenza della loro condizione patologica.

Capitolo 1

SISTEMA CARDIOCIRCOLATORIO

1.1 Anatomia, patologia e fisiologia dell'apparato cardiovascolare

L'apparato cardiovascolare è un sistema idraulico composto da una pompa, dal cuore, e da conduttori, i vasi sanguigni; tale sistema ha come funzione principale il trasporto di ossigeno, nutrienti e ormoni in tutto l'organismo. Vi sono due differenti tipologie di vasi sanguigni: le arterie, sono i vasi che ricevono il sangue dal cuore e trasportano soprattutto sangue ossigenato ai tessuti corporei, ad eccezione dell'arteria polmonare; le vene invece ricevono il sangue deossigenato dalla cosiddetta circolazione sistemica e la riconducono nel cuore. I vasi sanguigni permettono al sangue di scorrere velocemente lungo una sola direzione imposta da un sistema di valvole presenti sia nel cuore sia nelle vene. Tali vasi hanno uno spessore che varia a seconda della funzione: le arterie sono caratterizzate da spesse pareti, con un grande raggio e soprattutto alta elasticità e pertanto sono una via di trasporto sanguigna molto veloce; le vene invece sono caratterizzate da pareti sottili, bassa resistenza.^[2]

Entrando nel particolare, il cuore è l'organo di pompaggio muscolare ed è localizzato nella regione toracica. La parte superiore del cuore, nota come base del cuore, si collega ai grandi vasi sanguigni del corpo: l'aorta, la vena cava, il tronco polmonare e le vene polmonari. Il cuore è diviso in due parti, quella destra e quella sinistra che sono separate da una parete centrale detta setto del cuore e che funzionano come due pompe indipendenti: il lato destro del cuore riceve sangue privo di ossigeno dalle vene sistemiche e lo pompa ai polmoni per l'ossigenazione, quello sinistro invece riceve sangue ossigenato dai polmoni e lo pompa attraverso le "arterie sistemiche" ai tessuti del corpo. Ogni battito cardiaco provoca il pompaggio simultaneo di entrambi i lati del cuore. Ambo le parti sono costituite da un atrio, una pompa che riceve il sangue

direttamente dai vasi sanguigni, e da un ventricolo, una pompa che conduce il sangue nei vasi sanguigni.^[2]

La circolazione del sangue viene definita doppia o completa e può essere di due tipi: polmonare e sistemica. Nel cosiddetto “circolo polmonare”, il sangue privo di ossigeno e carico di anidride carbonica, parte dal ventricolo destro, percorre l’arteria polmonare e i capillari alveolari ossigenandosi. Torna poi nell’atrio sinistro del cuore. Nel cosiddetto circolo sistemico, il sangue parte dal ventricolo sinistro imbocca l’aorta e si distribuisce a tutti gli organi, cedendo ossigeno e arricchendosi di anidride carbonica per poi tornare nell’atrio destro. Pertanto, l’atrio destro e il ventricolo destro sono le camere di pompaggio responsabili del ciclo di circolazione polmonare; viceversa, l’atrio sinistro e il ventricolo sinistro del cuore sono le camere di pompaggio responsabili del ciclo di circolazione sistemica.^[1] (Figura 1.1)

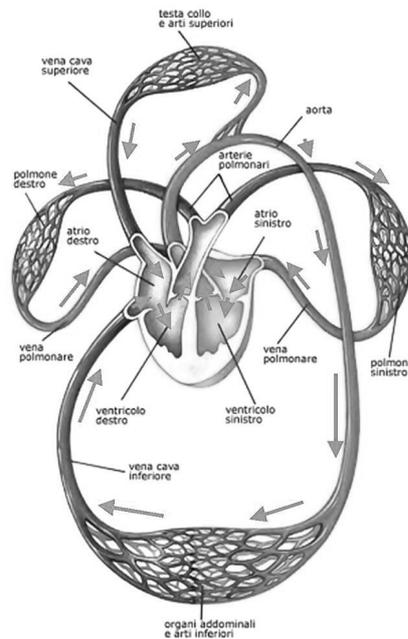


Figura 1.1 Sistema cardiovascolare. ^[1]

1.2 Relazione tra flusso sanguigno, pressione e resistenza

Il sangue trasporta quindi liquidi (plasma) e gas (ossigeno ed anidride carbonica) grazie ad un gradiente di pressione da regioni a pressione maggiore verso quelle a pressione minore. Il sangue può quindi scorrere nel sistema cardiovascolare solo se in una regione si sviluppa una pressione maggiore rispetto ad un'altra. Negli esseri umani, l'aumento della pressione è generato a livello delle camere cardiache quando queste si contraggono. Di conseguenza, il sangue scorre dal cuore (regione ad alta pressione) verso il circuito chiuso dei vasi sanguigni (regione a bassa pressione). Quando il sangue scorre attraverso il sistema, la pressione diminuisce a causa dell'attrito tra il liquido e la parete dei vasi sanguigni. Pertanto, la pressione diminuisce continuamente man mano che il sangue si allontana dal cuore. La pressione più elevata nei vasi del sistema circolatorio si trova a livello dell'aorta, immediatamente dopo la contrazione ed il rilascio del ventricolo sinistro; la pressione più bassa è invece riscontrabile a livello delle vene cave proprio nel punto in cui queste si svuotano nell'atrio di destra.^[2]

In generale, la pressione di un liquido corrisponde alla forza esercitata dal liquido stesso sulle pareti del contenitore ed in fisiologia viene misurata in Torricelli (1 torr = 1 mmHg) o in cmH₂O (1 cmH₂O = 0.74 mmHg). Se il liquido non è in movimento, la pressione è definita pressione idrostatica. A livello cardiaco, la pressione generata dalla contrazione muscolare è trasferita direttamente al sangue. Questo liquido ad alta pressione presente nel ventricolo fluisce poi verso le arterie, spostando il liquido che esse già contengono. Pertanto, la pressione generata all'interno dei ventricoli viene definita pressione di spinta poiché corrisponde alla forza che spinge il sangue nei vasi sanguigni. Inoltre, quando il cuore si rilassa e si espande, la pressione presente nelle camere ripiene di sangue diminuisce. Variazioni di pressione possono verificarsi anche a livello dei vasi sanguigni: se i vasi si dilatano, la pressione al loro interno diminuisce, se invece, i vasi si contraggono, la pressione del sangue aumenta.^[2]

Come abbiamo visto in precedenza, affinché il sangue possa scorrere attraverso il sistema circolatorio deve essere presente un gradiente di pressione; questo gradiente di pressione è analogo alla differenza di pressione presente tra due estremità di un tubo

attraverso il quale scorre il liquido. Di conseguenza, il flusso attraverso il tubo è direttamente proporzionale al gradiente di pressione:

$$\text{flusso} \propto \Delta P \quad [1.1]$$

Tanto più è elevato il gradiente di pressione tanto maggiore sarà il flusso.^[2]

In un sistema ideale, un oggetto o del materiale in movimento dovrebbero restare in movimento. Non esiste tuttavia un sistema ideale poiché tutti i movimenti generano attrito. Anche il sangue che scorre nei vasi incontra attrito: questo è dovuto allo scorrimento del sangue sulle pareti dei vasi e alle cellule del sangue stesso che scorrono le une sulle altre durante il movimento. La tendenza del sistema cardiovascolare a opporsi allo scorrimento del sangue viene detta resistenza del sistema al flusso. Il flusso sanguigno è inversamente proporzionale alla resistenza:

$$\text{flusso} \propto 1/r \quad [1.2]$$

Un aumento della resistenza di un vaso sanguigno determina una diminuzione del flusso attraverso quel vaso. Di solito, per un liquido che scorre in un tubo, la resistenza è influenzata da tre parametri: il raggio del tubo r , la sua lunghezza L , e la viscosità (densità) del liquido η . La seguente equazione, descritta dal medico francese Jean Leonard Poiseuille e nota come legge di Poiseuille, mostra la relazione tra questi fattori:

$$R = \frac{8L\eta}{\pi r^4} \quad [1.3]$$

Questa equazione afferma che: la resistenza al flusso aumenta se la lunghezza del tubo aumenta; che la resistenza al flusso aumenta se la viscosità del liquido aumenta; ma anche che la resistenza al flusso diminuisce se aumenta il raggio del tubo.^[2] Tuttavia, nel caso del sistema cardiocircolatorio la lunghezza della circolazione sistemica è determinata dall'anatomia del sistema ed è essenzialmente costante; inoltre, la viscosità del sangue è determinata dal rapporto tra globuli rossi e plasma e dalla concentrazione delle proteine plasmatiche. Anche in questo caso, in condizioni non

patologiche, tale viscosità si mantiene costante. Di conseguenza il principale fattore che influenza la resistenza nel sistema circolatorio sono i cambiamenti del raggio dei vasi. Pertanto, se consideriamo solo la resistenza (R) e il raggio (r) nell'ultima equazione, la relazione tra raggio e resistenza può essere espressa come segue:

$$R \propto 1/r^4 \quad [1.4]$$

Quindi, un piccolo cambiamento del raggio del tubo ha un grande effetto sul flusso del liquido che scorre in quel tubo. Ne consegue che una piccola variazione del raggio di un vaso sanguigno ha un notevole effetto sulla resistenza al flusso offerta da quel vaso.^[2] Una diminuzione del diametro dei vasi sanguigni è definita vasocostrizione, mentre un aumento del diametro dei vasi è detto vasodilatazione. La vasocostrizione diminuisce il flusso del sangue attraverso il vaso, mentre la vasodilatazione lo aumenta. In conclusione, dalla combinazione delle equazioni [1.1], [1.2], possiamo ricavare:

$$flusso \propto \Delta P/R \quad [1.5]$$

Quindi, possiamo dedurre, che il flusso del sangue all'interno del sistema circolatorio è direttamente proporzionale al gradiente di pressione nel sistema e inversamente proporzionale alla resistenza del sistema al flusso.^[2]

1.3 I vasi sanguigni

I vasi sanguigni hanno come funzione principale il trasporto di nutrienti in tutto l'organismo. I conduttori del sistema circolatorio sono di diverso tipo:

- **Arterie:** sono alcune centinaia, caratterizzate come detto da spesse pareti, con un grande raggio e soprattutto alta elasticità. Sono la via di trasporto sanguigna molto veloce grazie alla bassa resistenza e al grande raggio. Inoltre, la loro elasticità permette di costituire un serbatoio di pressione evitando che la pressione passi da 120 mmHg a 0 mmHg durante la fase di sistole e diastole cardiaca. Durante la sistole ventricolare le pareti dell'arteria si espandono immagazzinando energia e sangue e durante la diastole ventricolare le pareti

liberano l'energia raccolta spingendo il sangue con una pressione lievemente minore. Questo è il motivo per cui la pressione oscilla tra 120 mmHg e 80 mmHg;^[2]

- **Arteriole:** sono mezzo milione, sono caratterizzate da pareti ricche di muscoli, ben innervate e a raggio piccolo. Sono le vie di trasporto a resistenza variabile che permettono di gestire il flusso sanguigno e di distribuirlo secondo le necessità in quantità diverse a diversi organi. Sono messe in parallelo e aumentando o diminuendo il raggio di una singola arteriola possiamo variare la quantità di sangue che affluisce all'organo collegato;^[2]
- **Capillari:** sono dieci miliardi e sono caratterizzati da pareti molto sottili. Sono il sito di scambio tra cellule e sangue. Esistono i capillari continui, quelli che hanno giunzioni permeabili che permettono all'acqua e piccoli soluti in essa disciolti di passare, e i capillari fenestrati che presentano pori ampi sulla membrana cosiddetta basale;^[2]
- **Vene:** sono alcune centinaia e come detto in precedenza sono caratterizzate da pareti sottili, altamente distendibili. Sono superficiali, caratterizzate da bassa resistenza e quindi alta velocità di flusso. Contengono circa il 60% del volume di sangue circolante e di conseguenza sono il principale bersaglio di modifiche in caso di variazioni di volume o di pressione.^[2]

1.4 Il cuore

Il cuore è un organo impari, suddivisibile in quattro cavità dette l'atrio destro, l'atrio sinistro, il ventricolo destro e il ventricolo sinistro. È composto da un tessuto molto particolare, il miocardio, capace di generare e condurre da solo gli impulsi nervosi per la contrazione degli atri e dei ventricoli. La sorgente di questi impulsi, che sono equiparabili a dei segnali di tipo elettrico, risiede a livello dell'atrio destro e prende il nome di nodo seno atriale. Il nodo seno atriale ha il compito di scandire la giusta frequenza di contrazione dell'organo cardiaco (la cosiddetta frequenza cardiaca), in maniera tale da garantire un ritmo cardiaco normale, detto comunemente ritmo sinusale.^[1]

La parte sinistra e destra del cuore sono separate da un setto centrale che evita che il sangue ossigenato si possa mischiare con quello deossigenato. Inoltre, una serie di valvole separa l'atrio dai ventricoli, dette valvole atrioventricolari (AV), e i ventricoli dalle arterie circostanti, dette valvole semilunari (SV): la funzione di tutte le valvole è quella di prevenire il flusso retrogrado di sangue durante la contrazione ed il rilascio delle camere cardiache (ciclo cardiaco).^[1]

Le valvole sono costituite da membrane sottili ma molto resistenti, che si aprono e chiudono ad ogni battito cardiaco in maniera coordinata, consentendo normalmente che il flusso di sangue si muova in una sola direzione attraverso il cuore, quella imposta dal gradiente pressorio. Le valvole atrioventricolari separano gli atri dai ventricoli, consentendo al sangue di fluire unidirezionalmente dall'atrio al ventricolo. Queste si aprono quando la pressione nell'atrio è più elevata di quella del ventricolo, mentre si chiudono se la pressione ventricolare è superiore a quella atriale. La chiusura della valvola corrisponde al primo tono cardiaco e corrisponde all'inizio della fase sistolica. Le valvole AV sono di due diverse tipologie, mitrale e tricuspide, costituite da una componente muscolare e da una fibrosa. La valvola mitrale (o bicuspidale), localizzata tra atrio e ventricolo sinistro, è costituita da due cuspidi e da un anello valvolare che congiunge le cuspidi alla parete del cuore. Le corde tendinee connettono i margini liberi dei lembi valvolari al muscolo cardiaco, in particolare ai muscoli papillari, che conferiscono stabilità alle corde tendinee; la valvola tricuspide è dotata di tre cuspidi e separa l'atrio destro dal ventricolo destro. Come per la valvola bicuspidale, il corretto funzionamento della tricuspide prevede l'interazione fra anello valvolare, corde tendinee, muscoli papillari e ventricolo destro.^[2]

Le valvole semilunari invece sono situate nel punto di passaggio tra i ventricoli e le grosse arterie. La loro funzione è la medesima di quella delle valvole AV. Le valvole semilunari, ognuna formata da tre cuspidi, si aprono quando la pressione ventricolare supera quella arteriosa a valle: il sangue può così lasciare i ventricoli ed entrare nelle arterie. Le valvole si chiudono quando i ventricoli si rilasciano e la pressione ventricolare diviene più bassa della pressione arteriosa; in simili circostanze

il sangue, tentando di fluire all'indietro, riempie i lembi valvolari chiudendole di scatto. Queste valvole possiedono una caratteristica struttura a nido di rondine.^[2]

Le valvole semilunari sono di due diverse tipologie: la valvola aortica e la valvola polmonare. Entrambe hanno tre cuspidi, non sono provviste di corde tendinee e la loro posizione sfalsata assicura la chiusura del vaso impedendo il reflusso del sangue nel ventricolo. La valvola semilunare aortica, localizzata tra il ventricolo sinistro e l'aorta, si apre quando la pressione nel ventricolo sinistro supera la pressione in aorta, permettendo la fuoriuscita del sangue nell'aorta. Quando termina la sistole ventricolare, la pressione nel ventricolo sinistro diminuisce rapidamente forzando la chiusura della valvola aortica: la chiusura della valvola aortica corrisponde al secondo tono cardiaco; viceversa, la valvola semilunare polmonare si trova tra il ventricolo destro e l'arteria polmonare, la quale conduce sangue povero di ossigeno al polmone.^[2]

1.4.1 *Fisiologia elettrica*

La constatazione di ordine fisiologico più evidente circa il cuore è la sua ritmicità. Si contrae a intervalli regolari, tipicamente circa 75 battiti al minuto (bpm) in un individuo a riposo. Nei vertebrati ai quali apparteniamo anche noi, il segnale che stimola ciascun battito cardiaco origina all'interno del cuore stesso. A dire il vero, si possono sezionare i nervi per il cuore, estrarlo dal corpo e metterlo in una soluzione salina, ed egli pulserà per ore. Anche se si seziona il cuore in piccole parti, ciascuna parte continua la sua propria pulsazione ritmica. Quindi per il suo ritmo non dipende, ovviamente, dal sistema nervoso. Il cuore ha il suo pacemaker ed il suo sistema di conduzione elettrica.^[1]

1.4.2 *Potenziale d'azione*

A riposo, la differenza di potenziale ai due lati della membrana cellulare dei miocardiociti è di -90 mV (potenziale di riposo). Tale potenziale è dovuto alla pompa sodio/potassio che, attraverso un meccanismo attivo che consuma adenosina trifosfato (ATP), espelle 3 ioni di Na^+ dalla cellula in cambio di 2 ioni K^+ . Il risultato netto è quindi la formazione di un potenziale di membrana negativo all'interno della cellula.

L'apertura dei canali del sodio favorirà quindi l'entrata del sodio (principale ione extracellulare) nella cellula secondo gradiente (positivizzazione del potenziale di membrana), mentre l'apertura dei canali del potassio (ione prevalente all'interno della cellula), secondo lo stesso principio, ne provocherà l'uscita dalle cellule (negativizzazione del potenziale di membrana).^[2]

A livello cardiaco possiamo distinguere due tipi di cellule: le cellule del miocardio comuni deputate all'attività meccanica di contrazione del cuore, e le cellule del miocardio specifico, il cui compito è quello di assicurare la genesi e la propagazione dell'attività elettrica a livello del cuore. Il potenziale d'azione delle cellule del miocardio comune è composto dalle seguenti fasi (Figura 1.2):

- Fase 0. Depolarizzazione rapida
In questa fase la stimolazione elettrica della membrana cellulare provoca l'apertura dei canali del sodio voltaggio dipendenti che permettono l'ingresso del Na^+ nella cellula (potenziale positivo).^[2]
- Fase 1. Ripolarizzazione precoce
Quando la membrana plasmatica (sarcolemma) si depolarizza, i canali del Na^+ si chiudono e si aprono quelli del K^+ . Ciò permette la fuoriuscita del potassio dalla cellula: inizia così la ripolarizzazione della membrana.^[2]
- Fase 2. Di plateau
L'entrata di ioni Ca^{2+} nella cellula attraverso appositi canali lenti uguaglia la fuoriuscita di ioni K^+ , in modo che il potenziale transmembrana si mantenga stabile. Durante questa fase si produce la contrazione dei miocardiociti.
Tale contrazione si deve al calcio, che entra nel sarcoplasma, da due zone distinte: dal reticolo sarcoplasmatico e dai tubuli T.^[2]
- Fase 3. Ripolarizzazione rapida
La cellula torna al suo stato di riposo grazie alla fuoriuscita massiva di ioni K^+ , associata a una riduzione significativa dell'ingresso di ioni Ca^{2+} .^[2]
- Fase 4.
Nei miocardiociti si tratta di una fase di riposo durante la quale la pompa sodio/potassio ristabilisce la normale distribuzione degli ioni tra la porzione intra ed extra-cellulare, sovvertita dal potenziale d'azione.^[2]

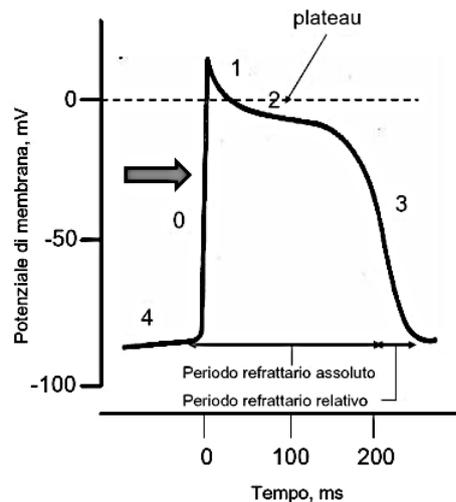


Figura 1.2 Potenziale d'azione ventricolare.^[3]

Il potenziale d'azione delle cellule del miocardio specifico ha delle caratteristiche peculiari: non ha la fase di plateau, per cui assume un aspetto caratteristico; la fase 0 è mediata prevalentemente da canali al calcio; la fase 4 non è una fase di riposo, in quanto è caratterizzata da una lenta depolarizzazione spontanea. In questo modo, quando la depolarizzazione spontanea della fase 4 raggiunge il potenziale soglia (-60 mV) si aprono i canali voltaggio-dipendenti, si avvia la depolarizzazione rapida e quindi il potenziale d'azione. Questo fenomeno è alla base dell'automatismo ed è regolato dal sistema nervoso autonomo.^[2]

1.4.3 Sistema di conduzione

Alcuni cardiociti hanno perso le capacità contrattile e si sono specializzati invece per generare e condurre segnali. Queste cellule costituiscono il sistema cardiaco di conduzione, che controlla la via e la regolazione della stimolazione per assicurare che le quattro cavità cardiache siano coordinate l'una con l'altra. I segnali elettrici hanno origine e viaggiano lungo il sistema di conduzione nell'ordine seguente (Fig. 1.3).

1. Il nodo senoatriale (SA), una porzione di cardiociti modificati localizzati nell'atrio destro, appena sotto l'epicardio in prossimità della vena cava. Questo è il pacemaker che inizia ogni battito cardiaco e determina il ritmo cardiaco.^[1]
2. I segnali dal nodo SA si diffondono attraverso gli atri.^[1]

3. Il nodo atrioventricolare (AV), localizzato in prossimità della valvola AV destra all'estremità inferiore del setto interatriale. Questo nodo agisce come un cancello elettrico che si interpone nella via ai ventricoli. Tutti i segnali elettrici che vanno verso i ventricoli devono passare attraverso il nodo AV, perché lo scheletro fibroso agisce come un isolatore per impedire ad eventuali correnti di raggiungere i ventricoli per qualsiasi altra via.^[1]
4. Il fascio AV (fascio di His), un cordone di miociti modificati attraverso il quale i segnali lasciano il nodo AV. Il fascio AV presto si biforca nelle branche destra e sinistra, che entrano nel setto intraventricolare e scendono fino all'apice.^[1]
5. Fibre di Purkinje, processi simili nella morfologia alle fibre nervose, che nascono dall'estremità inferiore delle branche del fascio di His e ripiegano in alto per diffondersi all'interno del miocardio ventricolare. Le fibre del Purkinje distribuiscono l'eccitazione elettrica ai cardiociti dei ventricoli.^[1]

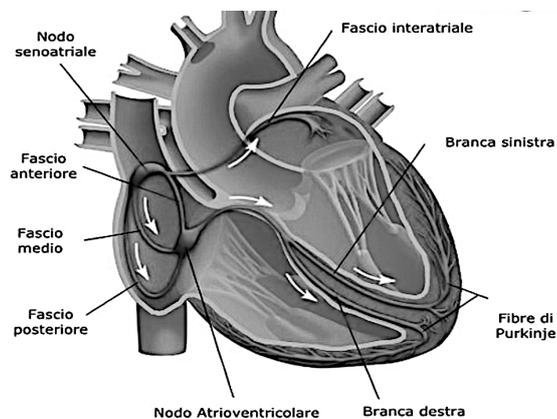


Figura 1.3 Sistema di conduzione cardiaco.^[1]

1.4.4 Attività meccanica: il ciclo cardiaco

Le caratteristiche anatomiche presentate precedentemente acquisiscono un significato maggiore se vengono correlate al ciclo cardiaco: un ciclo completo di contrazione e rilassamento. Questo mostrerà come le strutture del cuore lavorano insieme per realizzare la circolazione del sangue. L'eccitazione elettrica di una cavità cardiaca induce la contrazione, o sistole, che espelle il sangue dalla cavità. Il rilassamento di qualsiasi cavità è chiamato diastole e permette alla cavità di riempirsi. La Figura 1.4 mostra come l'attività elettrica e l'attività contrattile del cuore si correlano l'una con l'altra durante il ciclo cardiaco.

1. All'inizio tutte le quattro cavità sono distese, nella diastole. Le valvole AV sono aperte e quando il sangue entra nel cuore dalle vene cave e dalle vene polmonari passa attraverso queste valvole e riempie parzialmente i ventricoli.^[1]
2. Il nodo senoatriale si attiva producendo l'onda P dell'ECG ed iniziando la sistole atriale. Gli atri contraendosi completano il riempimento dei ventricoli.^[1]
3. Il nodo atrioventricolare (AV) si attiva e l'eccitazione elettrica si diffonde in basso al fascio AV, ai rami del fascio, alle fibre del Purkinje ed ai ventricoli. La depolarizzazione ventricolare genera il complesso QRS. La contrazione ventricolare forza la chiusura delle valvole AV e le valvole semilunari (aortica e polmonare) si aprono. I ventricoli spingono il sangue nel tronco dell'aorta e della polmonare.^[1]
4. Si verifica la depolarizzazione (indicata dall'onda T) ed il rilassamento dei ventricoli; tutte le quattro cavità sono di nuovo in diastole. Le valvole semilunari si richiudono per la pressione esistente nelle grandi arterie, le valvole AV si riaprono ed i ventricoli cominciano a riempirsi in preparazione del nuovo ciclo.^[1]

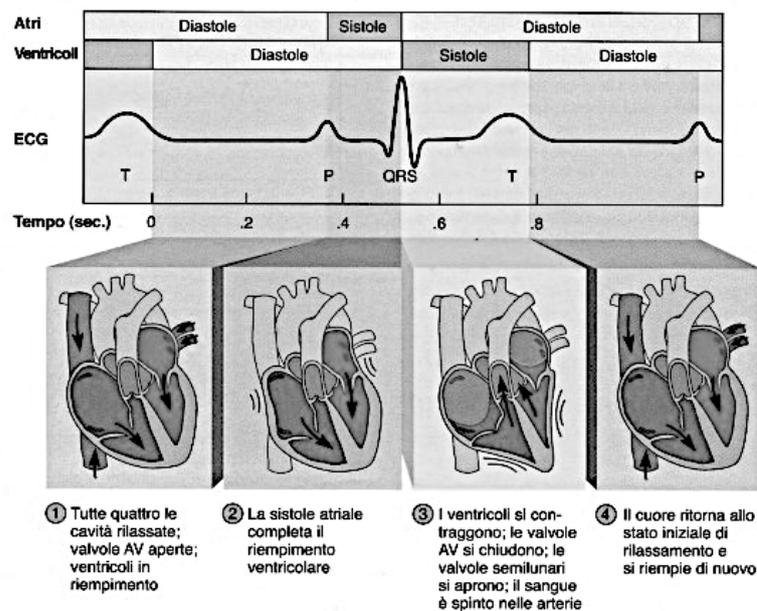


Figura 1.4 Il ciclo cardiaco.^[1]

1.5 Meccanismi di controllo della pressione arteriosa

La pressione arteriosa è la pressione esercitata dal sangue sulle pareti delle arterie.

La pressione arteriosa viene determinata da tre fattori principali:

1. la quantità di sangue che viene immessa in circolo durante la sistole e la sua viscosità (ematocrito);^[2]
2. la forza di contrazione del cuore;^[2]
3. le resistenze offerte dai vasi (arterie e vene) al passaggio del flusso sanguigno.^[2]

Questi tre fattori subiscono un controllo esterno mediato soprattutto da stimoli ormonali e nervosi. Il nostro corpo è infatti in grado di regolare autonomamente la pressione cardiaca in base alle esigenze metaboliche dei vari organi. A causa dei ritmi circadiani la pressione arteriosa varia durante la giornata, raggiungendo i valori massimi durante la prima mattinata e nel tardo pomeriggio. Durante il ciclo cardiaco la pressione arteriosa più alta è rilevata nell'aorta quando la valvola è aperta e il sangue viene rilasciato dal ventricolo durante la sistole; pertanto tale valore più alto viene

chiamato pressione sistolica. Viceversa, il valore minimo viene comunemente chiamato pressione diastolica in quanto è rilevato durante la diastole ventricolare.^[2]

La pressione del sangue deve rimanere entro un intervallo di valori prestabiliti per assicurare ossigeno e nutrienti a tutti i tessuti. Tale intervallo varia dai 75 agli 80 mmHg per la pressione minima e dai 115 ai 130 mmHg per la pressione massima. La pressione differenziale è una misura di ampiezza dell'onda pressoria, definita dalla differenza tra valori di pressione sistolica e diastolica. Generalmente si definisce un valore medio chiamato MAP, definito come:

$$MAP = P_{diastolic} + 1/3(P_{systolic} - P_{diastolic}) \quad [1.6]$$

Pertanto, il valore di MAP è molto simile a quello di pressione diastolica.^[2]

Una funzione cruciale del sistema cardiovascolare (CVS) è quella di eseguire il controllo omeostatico della pressione sanguigna (BP) al fine di assicurare la perfusione sanguigna ottimale degli organi critici: attività quotidiane comuni come alzarsi in piedi o fare jogging sono possibili grazie a questo meccanismo di controllo molto sofisticato che regola la BP entro un intervallo molto stretto in alcune frazioni di secondi. La Figura 1.5 fornisce un riepilogo dei due meccanismi di controllo della BP disponibili, organizzati in base al loro tempo di risposta:

- Il baroriflesso è responsabile della regolazione istantanea e rapida della BP: un insieme di mecano sensori a pressione invia messaggi al sistema nervoso centrale (CNS) informando sullo stato emodinamico corrente. Tramite impulsi elettrici inviati attraverso il sistema nervoso autonomo (ANS) il baroriflesso modifica istantaneamente la funzionalità del cuore e dei vasi al fine di raggiungere valori di BP target, variando rispettivamente la portata cardiaca e la resistenza vascolare.^[2]
- Il controllo del volume extracellulare del fluido eseguito dai reni è responsabile del mantenimento della BP normale a lungo termine. Quando l'efficienza del baroriflesso inizia a diminuire, ad esempio dopo alcune ore di attività o in ipertensione cronica, questo meccanismo più lento ma più duraturo prende il sopravvento sul controllo omeostatico della BP. In particolare, l'escrezione

renale di sale e acqua regola il volume circolante del sangue e modifica quindi la quantità di riempimento cardiaco e di ritorno venoso.^[2]

Dal punto di vista del controllo della pressione arteriosa, le due variabili cruciali che determinano la pressione sanguigna arteriosa sistemica sono la gittata cardiaca (CO, il flusso di sangue espulso dal cuore nell'aorta, in l/min) e la resistenza vascolare sistemica (SVR, la resistenza fluidica opposta dal sistema arterioso al flusso di sangue, in mmHg.min/l), attraverso la seguente relazione:

$$BP = CO \cdot SVR \quad [1.7]$$

Il raggiungimento di una determinata CO dipende anche da due variabili, frequenza cardiaca (FC, la quantità di contrazioni cardiache per unità di tempo, in battiti/min) e volume di sangue rilasciato dal cuore ad ogni contrazione (SV), cioè

$$CO = HR \cdot SV \quad [1.8]$$



Figura 1.5 Meccanismi di controllo della pressione, in relazione al loro tempo di risposta.^[2]

Nel CVS di un soggetto, la determinazione della frequenza cardiaca viene eseguita dalla frequenza di attivazione del nodo del seno atriale (il pacemaker naturale del cuore), che risponde allo stimolo del nervo para-simpatico. Il raggiungimento di un determinato volume di dipende da un lato della contrattilità cardiaca influenzata dal ramo cardiaco del sistema nervoso simpatico e dall'altra parte dal ritorno venoso.^[2]

Inteso come la quantità di riempimento cardiaco, il ritorno venoso dipende da quattro variabili principali: dall'innervazione del tono simpatico (inducendo la vasocostrizione venosa delle vene splancniche e cutanee), dal volume del fluido extracellulare (come controllato dai reni), dalla posizione del corpo (modificando il ritorno venoso tramite i cambiamenti di pressione ortostatica) e dall'attività muscolare (aumento del ritorno venoso pompando il sangue dalle vene dei muscoli scheletrici).^[2]

Un elemento cruciale della regolazione della pressione sanguigna è il sistema nervoso autonomo (ANS). Attivandosi attraverso due rami opposti (i sistemi simpatico e para-simpatico), l'ANS è in grado di ottenere rapidi aumenti della Pressione arteriosa PA (innervazione della contrattilità del muscolo cardiaco, innervazione del tono del vaso di resistenza e innervazione del tono venoso) o esecuzione di riduzioni molto veloci di BP (innervazione del nodo del seno e, quindi, riduzione della frequenza cardiaca). La quantità di attività elettrica del sistema nervoso autonomo è controllata dalla corteccia cerebrale: confrontando l'equilibrio tra i riflessi del pressore e del depressore con un set-point centrale, i comandi elettrici vengono continuamente inviati al CVS attraverso i diversi percorsi ANS.^[2]

I recettori del baro riflesso sono recettori di stiramento situati nelle principali arterie elastiche che segnalano la pressione del polso e i livelli di pressione media della corteccia cerebrale attraverso un riflesso depressore (feedback negativo). I riflessi pressori, o i riflessi che aumentano la pressione, sono un insieme di meccanismi che interferiscono con il sistema del baroriflesso inducendo un aumento della pressione sanguigna. Sono i recettori chemioterapici (stimolati dall'ipossiemia del sangue arterioso, dall'ipercapnia, dall'acidosi), i recettori di stiramento polmonare (meccanorecettori localizzati al polmone stimolati ad ogni respiro e parzialmente responsabili di aritmia sinusale, cioè l'aumento della frequenza cardiaca a ogni

inspirazione) , i recettori del lavoro muscolare situati nel muscolo (meccanorecettori che contribuiscono al rapido aumento della frequenza cardiaca nei primi secondi di esercizio, o metaborecettori attivati da sostanze chimiche rilasciate in particolare durante l'esercizio isometrico) e ai recettori del dolore e dei sensi speciali (attivati da dolore somatico o viscerale, freddo, situazioni di allerta e stimolazione sessuale).^[2]

1.5.1 Fattori che determinano i valori sistolici e diastolici

La pressione Sistolica è direttamente proporzionale al volume sistolico, ovvero al volume di sangue pompato dal ventricolo sinistro ad ogni battito, al tasso di eiezione cardiaca e alla distensibilità delle arterie. In particolare, dal momento che la distensibilità arteriale diminuisce con l'età come conseguenza di arteriosclerosi, la crescita della pressione è direttamente correlata con l'età. Viceversa, la pressione diastolica è determinata dalla resistenza periferica, dalla frequenza cardiaca e dal rinculo elastico arterioso, che in particolare diminuisce con l'età causando una diminuzione della pressione diastolica. Pertanto, la MAP dipende dal bilancio tra output cardiaco (CO), definito come

$$CO = HR \cdot SV \quad [1.9]$$

considerando HR=heartrate e SV=strokevolume, e la resistenza periferica (Rp), ma anche dal volume totale di sangue e dalla sua distribuzione nella circolazione sistemica.^[2]

I benefici nel mantenere dei valori normali la pressione sono numerosi: per esempio, una diminuzione della pressione sanguigna porta alla riduzione del flusso sanguigno e dell'ossigeno che viene portato ai tessuti periferici, causando quindi una disfunzione del sistema cellulare. Viceversa, un aumento della pressione può causare un danno irreparabile agli organi. Di conseguenza per mantenere la pressione nei valori normali, bisogna agire direttamente sui seguenti parametri:

- l'output cardiaco può essere modificato variando il volume sistolico o la frequenza cardiaca;^[2]

- la resistenza dei vasi sanguigni può essere variata cambiando il diametro dei vasi, tramite vasodilatazione e vasocostrizione. Inoltre, cambiamenti nella viscosità sanguigna o nella lunghezza dei vasi possono alterare la resistenza al flusso sanguigno. Nel nostro organismo ci sono diversi meccanismi di controllo di questi parametri:
 - il centro cardiaco può regolare la pressione sanguigna variando l'output cardiaco (agendo su frequenza cardiaca e contrattilità);^[2]
 - il centro vasomotorio regola il diametro dei vasi sanguigni, inviando impulsi nervosi ai neuroni motori simpatici (chiamati nervi vasomotori) che innervano i muscoli lisci delle arteriole in tutto il corpo per mantenere il tono vasomotorio, uno stato stazionario di vasocostrizione.^[2]

Il sistema cardiovascolare utilizza un sistema sensoriale per controllare lo stato del corpo, ad esempio i barocettori che sono sensori localizzati nel seno carotideo, arco aortico e atrio destro e i chemiocettori, sensori che monitorano i livelli di CO₂ e O₂. In particolare, quando aumenta la pressione sanguigna, aumenta la frequenza di scarico dei barocettori inducendo il riflesso chiamato baroriflesso che varia sia l'output cardiaco che la resistenza periferica, modificando l'attività del sistema simpatico. Di conseguenza, agendo direttamente su CO e la resistenza periferica si può influenzare la MAP.^[2]

Capitolo 2

L'ELETTROCARDIOGRAMMA

2.1 Origine del segnale

I nervi ed i muscoli costituenti il cuore possono essere considerati come una sorgente di cariche elettriche, le quali viaggiano entro un conduttore che è il torace. Il campo elettrico prodotto da queste cariche in movimento (quali effettivamente sono nel processo di depolarizzazione e ripolarizzazione del muscolo cardiaco) affiora sulla superficie del torace con le sue linee equipotenziali. Pertanto, se sulla superficie toracica (ma in realtà tale campo rilevabile in tutto il corpo) vengono posti appositi elettrodi su due linee del campo potenziale diverso, potrà essere rilevata una differenza di potenziale (ddp). Tale ddp varia così come varia nel tempo la depolarizzazione e la ripolarizzazione delle fibre cardiache, e la sua registrazione in funzione del tempo assume il nome di elettrocardiogramma (ECG).^[3]

Si può notare come queste ddp dipendono dalla posizione degli elettrodi, ed ancora, che la forma delle linee equipotenziali è quella ottenibile da un dipolo costituito da due cariche elettriche di segno opposto. Ciò significa che l'attività elettrica del cuore può pensarsi, in via astratta, come originata da un dipolo, e quindi rappresentabile con un vettore che varia ciclicamente nel tempo di intensità e di direzione. Questo concetto è fondamentale e perciò è conveniente esporre con maggiore dettaglio:

- l'origine dei potenziali cardiaci;
- la loro distribuzione spaziale;
- le modalità sulla base delle quali è possibile rilevare e registrare tali potenziali in modo ripetibile ed indipendente (per quanto attiene i risultati pratici) delle modalità sperimentali con le quali si acquisisce la storia temporale degli stessi potenziali (elettrocardiogramma).

Il meccanismo di propagazione dell'impulso elettrico che parte dal nodo AV, una volta che sia stato eccitato dal nodo SA, è tale che la velocità di propagazione nelle due branche del fascio di His è diversa ed in particolare si verifica che il ventricolo sinistro si contrae con un modesto ritardo (0.01s circa) rispetto al ventricolo destro. La depolarizzazione procede dalla superficie interna della parete dei ventricoli verso la superficie esterna, e dall'apice del cuore verso la base dei ventricoli. Ne deriva che la mappa dei luoghi dove si trovano in un certo istante le cariche negative e positive cambia istante per istante.^[3]

Il fatto che l'intero sistema non si depolarizza e ripolarizza simultaneamente, porta che il vettore rappresentativo del potenziale cardiaco vari nel tempo sia in lunghezza (intensità o modulo), sia in direzione (angolo o fase). Vi è da osservare peraltro che le ddp registrabile all'esterno della gabbia toracica costituiscono una piccola frazione delle ddp rilevabili come potenziali d'azione. Ai fini di semplificare la descrizione dei campi elettrici risultanti per effetto dei movimenti delle cariche positive e negative, che cambiano istante per istante la loro mappatura descrivendo la depolarizzazione e ripolarizzazione del muscolo cardiaco, è conveniente attribuire la presenza di tali campi elettrici come originati dal citato dipolo che assume il nome di dipolo elettrico equivalente del cuore.^[3]

Come è ben noto, il potenziale elettrico E prodotto da una carica elettrica Q in un punto P a distanza d dalla carica elettrica stessa, vale:

$$E(d) = \frac{Q}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r d} \quad [3.1]$$

con ϵ_r costante dielettrica del mezzo e ϵ_0 costante dielettrica del vuoto ($8.8510^{-12} \text{F} \cdot \text{m}^{-1}$).^[3]

A questo riguardo è utile ricordare che l'effetto globale di un certo numero di cariche elettriche, variamente distribuite in una certa regione dello spazio, su un punto a distanza molto maggiore di quella esistente tra le cariche, è lo stesso di quello che si

avrebbe se queste fossero concentrate nel loro centro di carica (omologo al centro di gravità). Per tale motivo è possibile in ogni istante rappresentare tutte le cariche positive del cuore con un'unica carica positiva (di valore pari alla somma di quelle esistenti) posta in un certo punto interno al cuore, e tutte le cariche negative (molte delle quali sono all'interno delle membrane polarizzate, oppure fuori da quelle depolarizzate) con una singola carica negativa, posta in un altro punto.^[3]

Generalmente, nel corso del processo di depolarizzazione e ripolarizzazione, il centro di tutte le cariche positive non coincide con quello di tutte le cariche negative, ed è perciò possibile immaginare il dipolo elettrico sopra definito caratterizzato dai seguenti parametri:

- quantità di carica elettrica;^[3]
- distanza tra le due cariche;^[3]
- orientazione della linea congiungente le due cariche (asse del dipolo).^[3]

Da ciò deriva che il potenziale elettrico E in un punto dello spazio P posto ad una distanza d molto maggiore rispetto alla distanza L tra le due cariche, è fornito da:

$$E(P) = \frac{\mu \cos \vartheta}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r d^2} \quad [3.2]$$

dove:

μ : momento del dipolo ($\mu = Q \cdot L$);

Q : carica del dipolo;

d : distanza del punto P dal centro del dipolo;

ϑ : angolo tra asse del dipolo e la congiungente il punto P con il punto medio di L .

Per quanto detto è chiaramente legittimo, ed anche molto conveniente, studiare l'evoluzione della mappa delle cariche durante il ciclo cardiaco in termini di cambiamento del dipolo che, per effetto della sua origine, viene meglio richiamato come dipolo equivalente, per il quale il suo momento elettrico μ e l'orientamento del suo asse variano da istante ad istante.^[3]

L'asse del dipolo equivalente viene chiamato asse elettrico istantaneo del cuore. Poiché il dipolo è caratterizzato da un'intensità (grandezza scalare pari al momento del dipolo μ) e da una direzione (asse del dipolo), esso è rappresentabile da un vettore H che risulta espressione della somma (istantanea) delle attività elettriche del cuore. Le proiezioni di H lungo determinate direzioni sono rilevabili in intensità e verso a mezzo di misurazioni di ddp effettuabili sulla superficie corporea.^[3]

2.2 Il rilevamento dei potenziali cardiaci: la posizione degli elettrodi

Il rilevamento e la registrazione dei potenziali cardiaci devono essere effettuati, in linea di principio, disponendo di almeno due elettrodi applicati sulla superficie del corpo e posti in luoghi non equipotenziali. Le ddp registrabili dipendono da dove sono stati posti gli elettrodi. È evidente che dovendo confrontare elettrocardiogrammi eseguiti su individui diversi o in tempi e luoghi diversi su di un medesimo individuo, al fine di valutare l'esistenza di eventuali patologie, è essenziale che le posizioni dove vengono posti gli elettrodi siano standardizzate. Il primo studioso che si occupò del problema è il fisiologo olandese Einthoven, il quale per primo schematizzò il corpo umano come un conduttore di ampio volume contenente la sorgente di attività elettrica cardiaca al suo centro.^[3]

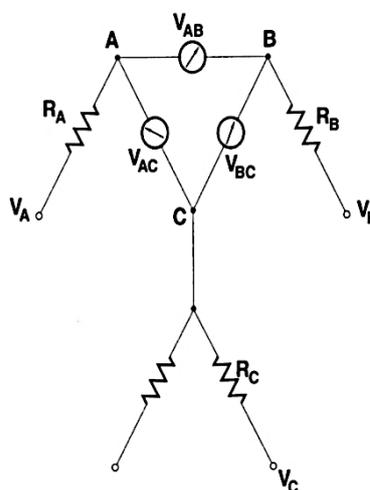


Figura 3.1 Circuito equivalente relativo al triangolo di Einthoven.^[3]

Quindi, per quanto attiene alla determinazione dei siti ove applicare gli elettrodi in modo che il tracciato elettrocardiografico risulti funzione delle sole condizioni fisiologiche o patologiche del cuore, indipendentemente dall'individuo oggetto delle indagini o dalle condizioni temporali del rilevamento, Einthoven situò gli elettrodi ai vertici di un triangolo equilatero al centro del quale immaginò esservi il cuore. Egli indicò il punto A braccio destro, il punto B braccio sinistro, ed il punto C la base dello sterno (processo xifoideo).^[3] Una disposizione degli elettrodi così come mostrato nella Figura 3.1, fornisce l'andamento temporale delle proiezioni del vettore H lungo tre direzioni appartenenti al piano frontale. Vi è da osservare che i tre elettrodi costituiscono i nodi di una maglia cui può applicarsi il I principio di Kirchhoff, il quale afferma che in una maglia chiusa, in ogni istante la somma delle differenze di potenziale deve essere uguale a zero. Ciò consente di dedurre il valore di una derivazione conoscendo le altre due ddp.^[3]

Il triangolo in Figura 3.2 viene denominato triangolo di Einthoven ed i luoghi A, B, C vengono meglio identificati rispettivamente come RA (right arm), LA (left arm) LL (left leg) simboli che sono internazionalmente accettati e diffusi in tutta la letteratura del settore.^[3]

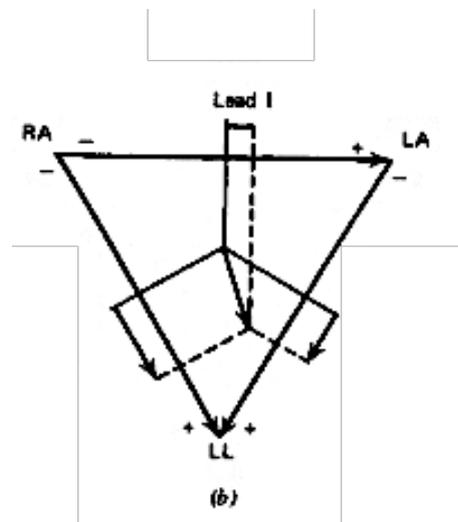


Figura 3.2 Triangolo di Einthoven: proiezioni del vettore cardiaco H.^[3]

Le rette congiungenti RA con LA, RA con LL, e LA con LL individuano tre direzioni rappresentabili rispettivamente con tre versori a_I , a_{II} ed a_{III} , che costituiscono un triangolo equilatero per il quale il versore a_I individua la direzione orizzontale (da braccio destro a braccio sinistro).^[3]

Le altre due direzioni risultano definite di conseguenza. La proiezione del vettore H sulle direzioni a_I , a_{II} ed a_{III} individuano quantità scalari V_I , V_{II} e V_{III} secondo la relazione $V_i = H \cdot a_i$ dove $i = I, II, III$. Esse sono pertanto il prodotto scalare tra il vettore cardiaco H ed i versori a_i . In particolare:

- La ddp misurata tra RA e LA e cioè $V_{LA} - V_{RA} = V_I$ assume la denominazione di I derivazione;^[3]
- La ddp misurata tra RA e LL e cioè $V_{LL} - V_{RA} = V_{II}$ assume la denominazione di II derivazione;^[3]
- La ddp misurata tra LA e LL e cioè $V_{LL} - V_{LA} = V_{III}$ assume la denominazione di III derivazione.^[3]

Con questa definizione e tenendo conto che dal punto di vista elettrico il triangolo di Einthoven è una maglia chiusa, si ha che $V_{III} + V_I = V_{II}$ e cioè che in ogni istante la seconda derivazione è pari alla somma della prima e della terza e cioè indipendente dalla posizione degli elettrodi.^[3]

La registrazione dei potenziali cardiaci sopra definiti si esegue con un voltmetro registratore (elettrocardiografo) per il quale, rispetto al potenziale di riferimento chiamato isoelettrica, si indica come positivo lo spostamento della penna del galvanometro al di sopra di questa e negativo l'opposto. Nella registrazione di un elettrocardiogramma, gli elettrodi come già accennato vengono posti ai polsi della mano sinistra e destra e dalla caviglia della gamba sinistra. Tali elettrodi hanno colori codificati: quello posizionato in RA è bianco (nel sistema USA) o rosso (nel sistema europeo); quello posizionato in LA è nero (nel sistema USA) o giallo (nel sistema europeo); quello posizionato in LL è rosso (nel sistema USA) o nero (nel sistema europeo).^[3]

La scelta della gamba a cui applicare l'elettrodo è emersa dalla considerazione che la gamba sinistra, rispetto a quella destra, potesse offrire maggiore vantaggio in relazione alla resistenza elettrica, data la posizione del cuore nella parte sinistra della gabbia toracica. In realtà un ECG eseguito utilizzando la gamba destra anziché quella sinistra non sarebbe significativamente diverso. La gamba destra viene comunque utilizzata come potenziale di riferimento e per ridurre per quanto possibile il rumore elettrico introdotto dall'ambiente.^[3]

2.2.1 Derivazioni monopolari di Wilson

Le tre derivazioni delle quali si è parlato sono quelle che vengono di norma utilizzate sia per eseguire elettrocardiogrammi diagnostici, sia per effettuare il monitoraggio cardiaco. Esse sono chiamate anche derivazioni bipolari in quanto, per poterle registrare, occorrono due dei tre elettrodi disponibili. Un altro modo largamente impiegato per eseguire un ECG utilizza derivazioni unipolari. Ciò significa che viene rilevato dallo strumento il potenziale in un sito anatomico rispetto ad un riferimento.^[3]

Come è stato accennato, si è assunto che le derivazioni principali forniscano le componenti del vettore cardiaco lungo tre direzioni giacenti sul piano frontale. Esse sono certamente sufficienti per le azioni di monitoraggio, e spesso, anche per una prima informazione diagnostica. Non sono tuttavia sufficienti ad individuare la posizione e l'intensità nel tempo del vettore H, dal quale dedurre un'informazione diagnostica più ampia ed accurata. La conoscenza delle componenti di H sul piano trasverso risolve il problema diagnostico nella pressoché totalità dei casi.^[3]

A questo fine nel 1944 G.A. Wilson propose di valutare lo spostamento del vettore cardiaco nel corso del ciclo su di un piano orizzontale, utilizzando come riferimento un centro elettrico W chiamato terminale centrale di Wilson, formato connettendo ogni elettrodo costituente le tre derivazioni principali, tramite una resistenza di identico valore R, ad un nodo comune (Figura 2.5).^[3]

Disponendo del terminale di Wilson, con un elettrodo esplorante E si possono valutare le differenze di potenziale rispetto a W in determinati siti chiamati P_1, P_2, P_3, P_4, P_5 e P_6 che hanno le seguenti posizioni anatomiche (Figura 2.5):

P_1 : quarto spazio intercostale a destra del margine sternale;

P_2 : quarto spazio intercostale a sinistra del margine sternale;

P_3 : a metà strada tra P_2 e P_4 ;

P_4 : nel quinto spazio intercostale;

P_5 : sulla linea ascellare anteriore allineato con P_4 ;

P_6 : allineato esternamente con P_4 e P_5 .

Tali differenze di potenziale sono denominate derivazioni precordiali e indicate con V_1, V_2, V_3, V_4, V_5 e V_6 .^[3]

Sebbene questa disposizione non abbia il significato quantitativo che originariamente si riteneva avesse, tali derivazioni riflettono l'attività del cuore nel suo insieme e consentono di ottenere un quadro più completo della posizione del vettore H.

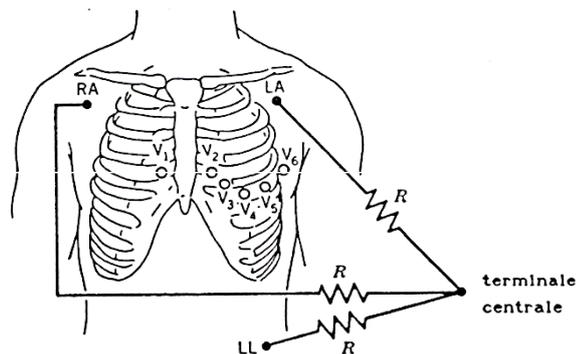


Figura 3.3 Disposizione degli elettrodi nel rilevamento delle derivazioni precordiali.^[3]

2.2.2 Derivazioni aumentate

Un'altra importante applicazione delle derivazioni monopolari che deriva direttamente dal circuito utilizzato per ottenere le derivazioni precordiali, è quella relativa alle derivazioni aumentate. Esse sono tre, pari alle derivazioni standard, e delle quali utilizzano i medesimi punti di prelievo del segnale (RA, LA, LL). Dall'osservazione della Figura 3.4 si riconosce che esse sono unipolari in quanto alla derivazione viene attuata tra il potenziale di riferimento V_w , ottenuto tramite due dei tre elettrodi disponibili, ed il terzo elettrodo che può essere quello riferito al braccio destro, braccio sinistro o alla gamba sinistra.^[3]

Si può osservare come le tre derivazioni denominate aV_R , aV_L ed aV_F si ottengono eliminando il resistore che nel circuito di Wilson è connesso rispettivamente al braccio destro, al braccio sinistro ed al piede sinistro sostituendolo con lo strumento misuratore della ddp. Le già menzionate derivazioni vengono chiamate aumentate in quanto, sempre facendo riferimento al circuito di Wilson, la ddp rilevabile tra il polo di riferimento W' ed il corrispondente arto è incrementata di circa il 50%, per effetto dell'eliminazione della resistenza R . In altri termini vengono aumentate le ddp V_R , V_L ed V_F che si misurano in presenza del resistore R tra gli elettrodi posti in RA, LA ed LL; tale è l'origine della loro denominazione dei simboli con cui vengono indicate.^[3]

Le derivazioni aumentate sono assai utili in quanto forniscono un'ulteriore informazione diagnostica poiché consentono di effettuare una proiezione del vettore cardiaco sui lati di un triangolo equilatero ruotato di 30° in senso antiorario rispetto a quello di Einthoven e quindi ne consentono una nuova vista senza che vengano spostati gli elettrodi di rilevamento del segnale.

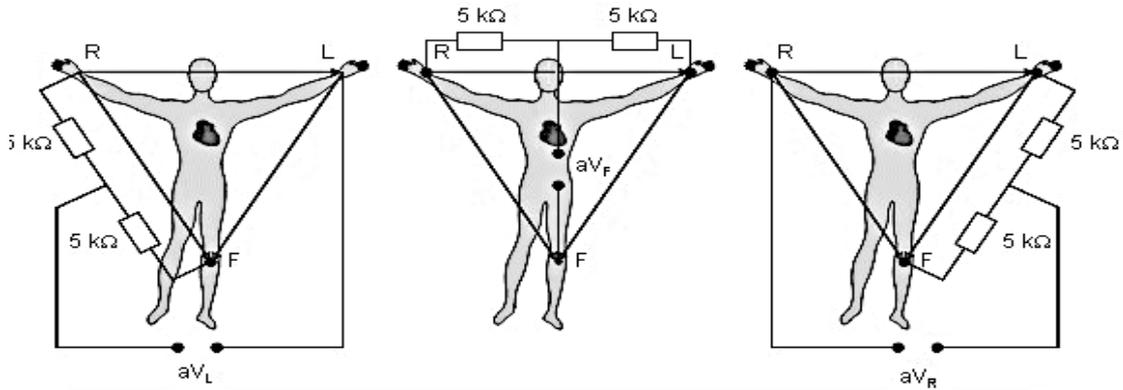


Figura 3.4 Circuiti relativi alla registrazione del potenziale cardiaco mediante le derivazioni aumentate.^[3]

Si possono porre in relazione le derivazioni principali ed aumentate come segue. La ddp a V_R è per disposizione circuitale pari al potenziale in RA meno la metà del potenziale esistente tra LA ed LL (III derivazione), essendo le due resistenze R uguali. Pertanto, la differenza di potenziale tra i punti RA e W' è:

$$V_{RA} - V_{W'} = aV_R = V_{RA} - \frac{1}{2}(V_{LL} + V_{LA}) \quad [3.3]$$

Al fine di esprimere questa ddp in funzione delle derivazioni principali si osservi che $V_{LL} + V_{LA}$ costituisce la terza derivazione e pertanto, con riferimento alla Figura 3.4, si può esprimere aV_R seguendo i percorsi RA, LA, W', oppure RA, LL, W', in maniera del tutto equivalente.^[3] Nel primo caso si ottiene:

$$aV_R = -\left(I + \frac{III}{2}\right) = -\left(I + \frac{II - I}{2}\right) = -\frac{1}{2}(I + II) \quad [3.4]$$

mentre seguendo il secondo percorso si perviene all'espressione seguente:

$$aV_R = -II + \frac{III}{2} = -II + \frac{II - I}{2} = -\frac{1}{2}(I + II) \quad [3.5]$$

Quando è esposto significa che il valore scalare della derivazione aV_R è pari alla metà della somma cambiata di segno dei valori scalari della I e II derivazione.^[3]

Ripetendo il procedimento indicato per le altre derivazioni aumentate si ottiene, assieme alla prima relazione:

$$\begin{aligned} aV_R &= -\frac{1}{2}(I + II) \\ aV_L &= \frac{1}{2}(I - III) \\ aV_F &= \frac{1}{2}(II + III) \end{aligned} \quad [3.6]$$

Utilizzando queste relazioni è possibile costruire il triangolo equilatero relativo alle derivazioni aumentate, che fornisce una rappresentazione del vettore cardiaco le cui proiezioni sono ora ruotate di 30° in senso antiorario rispetto alle corrispondenti proiezioni bipolari. È possibile dimostrare per via trigonometrica che si proietta al vettore cardiaco h sul triangolo equilatero dotato di 30° rispetto a quello delle derivazioni fondamentali si ottengono, come valori delle proiezioni, quelli forniti dalle equazioni sopra riportate a meno di un fattore costante prossimo ad 1.^[3]

2.3 Ruolo diagnostico

L'elettrocardiogramma permette al cardiologo di rilevare:

- La presenza di aritmie cardiache. Un'aritmia cardiaca è un'alterazione del normale ritmo cardiaco (ritmo sinusale). Il normale ritmo cardiaco di un essere umano adulto ha una frequenza di contrazione a riposo compresa tra i 60 e i 100 bpm;^[4]
- Un'ischemia o un infarto del miocardio, probabilmente secondario a un restringimento o a un'occlusione completa delle arterie coronarie del cuore. Le arterie coronarie del cuore sono i vasi arteriosi che forniscono di sangue ossigenato e sostanze nutritive il miocardio. In medicina, il restringimento e

l'occlusione completa delle arterie coronarie del cuore prendono il nome generico di coronaropatie o malattie delle coronarie.^[4]

- La presenza di alterazioni strutturali delle cavità cardiache, atri e/o ventricoli. Tra le alterazioni strutturali delle cavità cardiache, rientrano condizioni quali: la cardiomiopatia dilatativa, la cardiomiopatia ipertrofica, l'ipertrofia ventricolare sinistra e il cuore ingrossato. In siffatte circostanze, le pareti di atri e/o ventricoli possono ispessirsi oppure stirarsi.^[4]
- Gli esiti di un precedente attacco di cuore. L'attacco di cuore lascia dei segni indelebili a livello sia anatomico che funzionale. I pazienti che hanno subito un infarto del miocardio devono sottoporsi periodicamente a un elettrocardiogramma, per monitorare le condizioni del proprio cuore.^[4]
- La presenza di condizioni cardiache caratterizzate da un'alterazione della conduzione elettrica. Alcuni esempi di queste condizioni cardiache sono: la sindrome del QT lungo e i blocchi di branca (destra o sinistra).^[4]

Inoltre, l'elettrocardiogramma consente di valutare:

- Il funzionamento di pacemaker e dispositivi analoghi (come, per esempio, il defibrillatore cardioverter impiantabile), nei soggetti che ne sono chiaramente portatori.^[4]
- Gli effetti sul cuore di quei farmaci che potrebbero alterare, in alcune circostanze, la frequenza o la conduzione elettrica del cuore.^[4]

2.4 Nomenclatura del tracciato elettrocardiografico

Un elettrocardiogramma tipico, ottenuto in seconda derivazione e rappresentato con i simboli validi internazionalmente è riportato in Figura 3.5. La prima deflessione, chiamata onda P, corrisponde alla depolarizzazione degli atri. Le onde successive, chiamate QRS, derivano dalla depolarizzazione dei ventricoli, ed in particolare l'onda Q è un'onda iniziale negativa, l'onda R è una deflessione positiva che segue l'onda Q e l'onda S è una deflessione negativa che segue l'onda R.

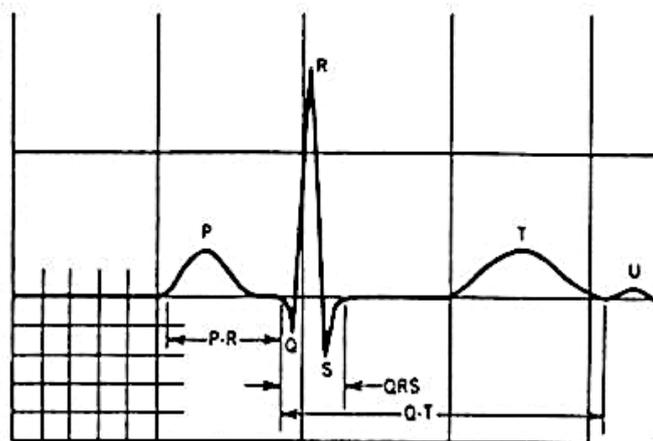


Figura 3.5 Andamento tipico di un ciclo cardiaco come rilevabile in II derivazione.

L'onda T rappresenta la ripolarizzazione dei ventricoli ed a volte seguita dall'onda U il cui significato è a tutt'oggi poco chiaro. La ripolarizzazione del miocardio atriale cade durante l'intervallo PR o il complesso QRS e pertanto è di difficile identificazione.^[3]

La forma d'onda in Figura 3.5 si ottiene mediante registrazione galvanometro su carta millimetrata con una velocità standardizzata di $25 \text{ mm} \cdot \text{s}^{-1}$ o di $50 \text{ mm} \cdot \text{s}^{-1}$ ogni millimetro rappresenta perciò 0.04s o 0.02s .^[3] L'amplificazione standard è di $0.1 \text{ mV} \cdot \text{mm}^{-1}$.

Le prestazioni fondamentali di un elettrocardiografo sono pertanto le seguenti:

- Almeno due velocità di registrazione sulla carta ($25 \text{ mm} \cdot \text{s}^{-1}$, $50 \text{ mm} \cdot \text{s}^{-1}$);
- Un segnale di taratura da 1mV cui si faranno corrispondere 10mm sulla carta;
- Possibilità di ottenere separatamente le 12 derivazioni del vettore H; ed in particolare:
 - le 3 derivazioni fondamentali;
 - le 3 derivazioni aumentate;
 - le 6 derivazioni precordiali;

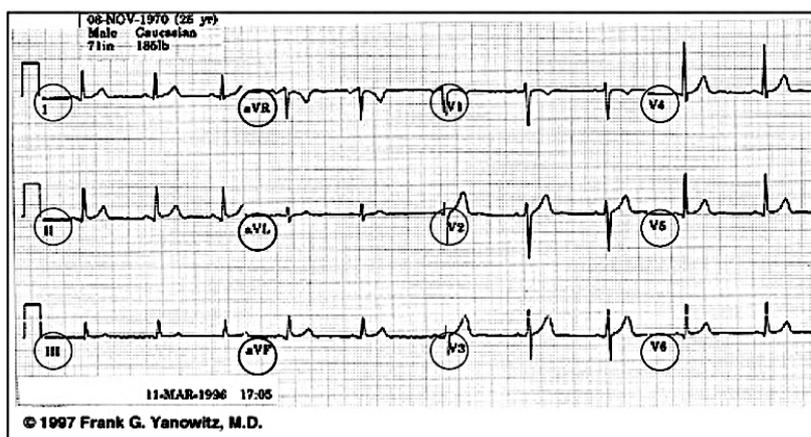


Figura 3.6 Tracciati ottenibili dalla registrazione di quattro gruppi di derivazione ciascuno dei quali è composto di tre registrazioni simultanee.

La forma d'onda indicata in Figura 3.5 rappresenta la II derivazione che è quella che fornisce il segnale QRS più ampio.^[3] Come già esposto in precedenza, le ampiezze delle tre derivazioni principali, così come quelle delle aumentate, sono sempre tali che, prese con i versi convenzionali in un determinato istante, la loro somma sia zero. Si può così verificare direttamente sul tracciato che l'ampiezza del complesso QRS della II derivazione è uguale alla somma delle ampiezze dei QRS in I e III derivazione. In Figura 3.6 viene mostrata una serie completa delle 12 derivazioni per un cuore adulto normale.^[3]

2.5 Dispositivi elettrocardiografici indossabili per il monitoraggio a lungo termine: Holter

L'invenzione dell'ECG dinamico è dovuta ad un pionieristico lavoro di Norman J. Holter, che progettò per primo un prototipo di uno strumento mobile per la rilevazione dell'attività cardiaca. Fu progettato uno strumento del peso di circa 40 Kg da indossare sulla schiena del paziente, mentre questo pedalava su una bicicletta statica. Il progresso tecnologico ha permesso di ottenere strumenti leggeri e poco appariscenti, in grado di migliorare l'efficacia diagnostica grazie al monitoraggio continuo battito per battito, al rilevamento automatico delle aritmie e alla trasmissione in tempo reale dei dati. La

miniaturizzazione degli strumenti sta procedendo di pari passo con l'evoluzione dei microcircuiti elettronici e con il miglioramento delle tecnologie wireless in campo medico. Alcuni dispositivi sono dotati di sensori che permettono la registrazione di diversi altri parametri, tra cui la frequenza respiratoria, la saturazione periferica dell'ossigeno e il grado di attività fisica, in modo da ottenere un miglior inquadramento clinico del paziente. La sfida costante che devono affrontare sia i medici che i produttori di questi strumenti è quella di riuscire a gestire e ad analizzare una mole così consistente di dati.^[5]

L'ECG dinamico fornisce un monitoraggio elettrocardiografico per un periodo di tempo più esteso rispetto al campione di dieci secondi di attività cardiaca registrato dall'ECG standard.

Ciò permette una valutazione dei fenomeni elettrici cardiaci che possono essere dinamici e transitori, che al contrario risulterebbe difficile attraverso un normale ECG.^[6] Lo strumento tipicamente utilizzato è di piccole dimensioni, leggero ed è costituito da cavi ed elettrodi adesi alla cute. Esistono diversi tipi di registratore, che possono avere 2, 3 o 12 derivazioni oppure possono sfruttare il sistema di monitoraggio EASI con sole 5 derivazioni.^[5] Esse sono bipolari e registrano la differenza di potenziale tra gli elettrodi positivi e quelli negativi e sono diverse dalle derivazioni usate nell'ECG standard che invece sono unipolari e registrano la differenza di potenziale tra gli elettrodi toracici e il terminale centrale di Wilson. Le derivazioni dell'ECG dinamico secondo Holter sono comunque simili ad alcune di quelle utilizzate nell'ECG standard, in particolare V1 e V5.

Nonostante ciò, questa metodica non permette lo studio dell'asse cardiaco e da questo deriva l'impossibilità di diagnosticare alterazioni della conduzione come i blocchi di branca destro e sinistro.^[7]

Comunemente questa tecnica viene utilizzata per la diagnosi e lo studio di aritmie o anomalie di conduzione in pazienti con sincope o presincope.^[6]

La maggior parte dei pazienti ha solo sporadici episodi di aritmia, mentre per la maggior parte del tempo mantengono il loro normale ritmo di base (es. ritmo sinusale, FA). L'esecuzione di un ECG a riposo può fornire indizi riguardo ad un ritmo basale che potrebbe essere substrato per l'insorgenza di episodi aritmici.

La registrazione elettrocardiografica prolungata è la misura non invasiva più utile per documentare e quantificare la frequenza e la morfologia di eventi aritmici, per correlarli con la sintomatologia del paziente e per valutare l'efficacia della terapia antiaritmica. L'ECG dinamico secondo Holter è in grado di registrare 3 o più derivazioni per un tempo che va da 24 a 48 ore. Nel 25-50% dei casi i pazienti riferiscono sintomi durante una registrazione di 24 ore; nel 2-15% dei casi si riscontra una corrispondenza tra sintomatologia ed evento aritmico. Uno dei principali punti di forza di questa tecnica è proprio quello di riuscire a correlare temporalmente l'evento aritmico alla sintomatologia.

Sono necessarie due considerazioni, la prima è che il tracciato viene visualizzato solo a posteriori, questo rende inutilizzabile l'ECG secondo Holter per la diagnosi di aritmie maggiori, la seconda è che la sintomatologia raramente si presenta quotidianamente. Più frequente è la sintomatologia, maggiore è la probabilità di riscontrare un'aritmia durante la registrazione.^[7] Inoltre, la presenza del registratore viene spesso vista come un disagio che comporta attivazione del sistema simpatico come in una situazione di stress e questo potrebbe mascherare o prevenirne l'insorgenza di alcune aritmie, in particolare quelle a genesi vagale.

Questa è una delle motivazioni per cui, in caso di negatività del primo tracciato e di persistenza dei sintomi, non si dovrebbe esitare a ripetere la registrazione.^[7]

L'ECG dinamico secondo Holter offre l'opportunità di rivalutare il tracciato elettrocardiografico sia durante le attività quotidiane che in periodi di stress fisico o psicologico. Questo tipo di monitoraggio, se messo a confronto con l'ECG standard della durata di dieci secondi, ha maggior sensibilità nel riscontro di aritmie o anomalie nella conduzione, che sono spesso altamente variabili.^[6]

Capitolo 3

LA FOTOPLETISMOGRAFIA

3.1 Legge di Lambert Beer

Un raggio di luce monocromatica, avente una determinata lunghezza d'onda λ , è una forma di radiazione elettromagnetica che possiede una natura corpuscolare e che può essere vista come un flusso di fotoni aventi una certa energia. La sua intensità è proprio l'energia trasportata dalla radiazione nell'unità di tempo attraverso una superficie unitaria perpendicolare alla direzione di propagazione. Quando un raggio di luce monocromatica attraversa con una data intensità I_0 un campione omogeneo di materia, l'intensità del raggio emergente dalla superficie opposta I_1 sarà minore di I_0 se la materia avrà assorbito parte della radiazione, mentre si avrà $I_0 = I_1$ se non vi sarà stato alcun assorbimento da parte del mezzo (Fig. 2.1).^[8]

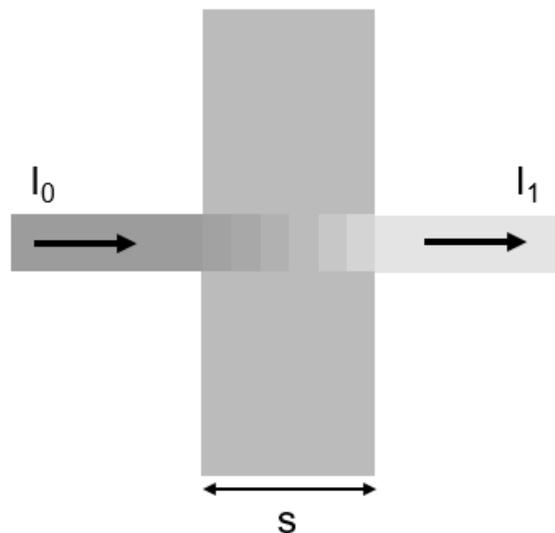


Figura 2.1 Assorbimento da parte del mezzo del raggio incidente che mostra un'intensità superiore rispetto al raggio emergente.^[8]

Semplificando, si potrebbe affermare che una frazione dei fotoni sono stati “trattenuti”, o meglio “assorbiti” da parte del mezzo. Ogni materia attraverso la quale viaggia la luce ha un proprio spettro di assorbimento, ovvero un’attitudine ad assorbire la radiazione elettromagnetica in funzione della lunghezza d’onda che essa possiede. Ancor prima di approfondire l’applicazione di tale principio in ambito biomedico, è opportuno anticipare una considerazione, ovvero che il corpo umano, che possiamo immaginare come una serie di strati e mezzi con differenti proprietà ottiche, non è omogeneo e pertanto ciascun tessuto o sostanza assorbirà in maniera differente la luce che lo attraversa. In Figura 2.2 è possibile osservare lo spettro di assorbimento della pelle e del sottocute. Le diverse sostanze presenti hanno un diverso assorbimento al variare della lunghezza d’onda della luce incidente.^[8]

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

$$A_{\lambda} = \varepsilon c l \quad [2.1]$$

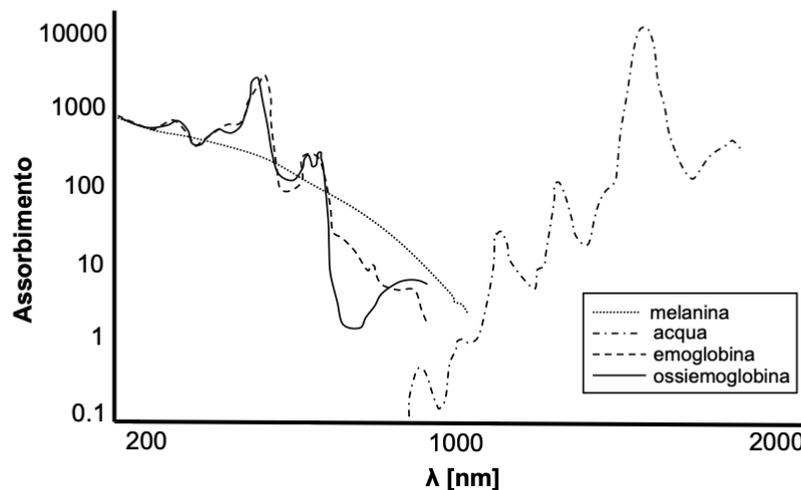


Figura 2.2 Spettro di assorbimento della pelle al variare della lunghezza d’onda.^[12]

Dove:

A_λ = Assorbimento ad una data lunghezza d'onda;

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

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

l = Cammino ottico (cm).

Questa legge non può però essere utilizzata per calcolare l'assorbimento della luce in tessuti organici, senza opportune modifiche che tengano conto dell'assenza del presupposto di omogeneità dei tessuti attraversati e della differente diffusione ottica tra i vari strati di tessuto. L'equazione modificata è la seguente^{[8][9]}:

$$A_\lambda = (\varepsilon c l) \mu + G \quad [2.2]$$

Dove, i nuovi coefficienti sono:

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

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

3.2 Fotopletismografia

La fotopletismografia è una tecnica non invasiva che permette di rilevare le variazioni di volume di sangue all'interno dei tessuti. Nel caso di un'applicazione clinica, tale variazione è data dalla pulsazione del flusso determinata dai battiti cardiaci, che si riflette dalle grandi arterie fino, con una minore intensità, alle vene.^{[10][11]}

Il principio di funzionamento del fotopletismografo è piuttosto semplice: il sensore, da applicare sulla pelle, è costituito da un LED che emette un fascio di luce ad una certa lunghezza d'onda e con un'intensità nota. La radiazione emessa, dopo aver attraversato i tessuti sottostanti e aver ridotto la propria intensità, viene acquisita da un fotorilevatore (PD, photodetector) che ne quantifica l'attenuazione convertendo l'intensità della luce in un segnale elettrico proporzionale ad essa. Parte della diminuzione di intensità sarà costante, e provocata dai tessuti attraversati che

contengono molecole e strutture tissutali molto “compatte” e poco sanguificate (e.g. grasso, tessuto connettivo, melanina).^[12]

L’unico “mezzo” incontrato dalla luce che non causerà un assorbimento costante nel tempo è il sangue, poiché varia in volume ad ogni battito cardiaco. Così il PD riceverà un segnale con due componenti distinte (Fig. 2.3), una continua (DC) ed una alternata (AC). La componente alternata varierà ciclicamente la propria ampiezza ad ogni ciclo cardiaco, cioè quando vi sarà il passaggio di sangue dentro il vaso attraversato dal fascio luminoso e dunque una variazione di volume. Questa componente è circa l’1-2% di quella continua ed è la ragione per la quale il segnale ha bisogno di essere amplificato perché possa essere analizzato.^[13]

Dato che la tecnica di misurazione si basa sull’assorbimento della radiazione, è molto importante conoscere le proprietà ottiche dei tessuti incontrati dal fascio luminoso. Il primo mezzo attraversato dalla luce emessa dal LED del sensore fotopleletismografico (PPG) è la pelle, che malgrado non produca una componente alternata, utile per la rilevazione di parametri fisiologici, può in certi casi rappresentare un ostacolo alla misurazione. Procedendo fino agli strati sottocutanei vascolarizzati, numerosi studi^{[14][15]} hanno descritto l’interazione tra la luce irradiata dal PPG e i tessuti, studiando i principali fattori che hanno un ruolo chiave nell’assorbimento della luce e che producono la componente alternata ricercata per le misurazioni dei parametri fisiologici. Questi studi hanno individuato una significativa variazione della componente AC dovuta principalmente sia all’orientamento degli eritrociti nel sangue, (cellule che riflettono significativamente la luce e si comportano come dei piccoli specchi), sia all’entità del volume di sangue e sia al movimento delle pareti dei vasi.^[16]

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

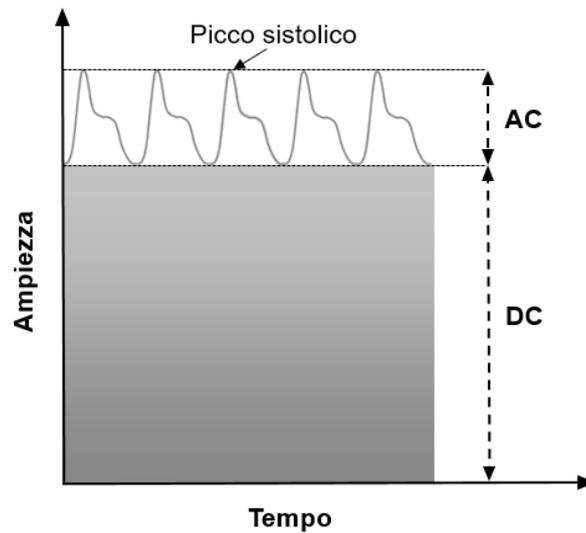


Figura 2.3 Componente continua ed alternata di un segnale PPG.^[12]

In questo secondo caso, il PD rileverà la parte della luce che, dopo aver effettuato una curvatura, inciderà sulla sua superficie (Figura. 2.4). In genere, nella configurazione a riflessione, il segnale AC che si acquisisce ha un'ampiezza più bassa rispetto a quello ottenuto tramite la configurazione a trasmissione. Tuttavia, la configurazione a riflessione permette di costruire sensori più semplici e meno fastidiosi per l'utente se applicati, per esempio, nella cassa posteriore di un bracciale. Oltre le specifiche configurazioni appena descritte, i sensori PPG possono differire per un'altra caratteristica molto importante, che può incidere significativamente sulle prestazioni del sensore in base al particolare utilizzo a cui è destinato: la lunghezza d'onda della radiazione emessa dal LED.^[12]

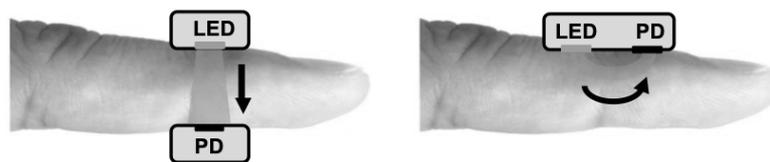


Figura 2.4 È possibile osservare la configurazione a trasmissione a sinistra e a riflessione a destra.^[12]

Ci sono tre considerazioni da valutare prima di prendere tale scelta:

1. la profondità di penetrazione (Figura 2.5) all'interno del corpo, per una data lunghezza d'onda dell'emissione,
2. ad alcune particolari lunghezze d'onda, può trovarsi il punto isobestico che è quella condizione in cui l'assorbanza di alcune sostanze diviene indipendente dalle caratteristiche delle sostanze stesse (come vedremo più avanti una cattiva scelta della lunghezza d'onda potrebbe rendere difficile la misurazione dell'ossigenazione del sangue),
3. l'acqua, contenuta in percentuali differenti in tutti i tessuti, ha una finestra di assorbimento molto ampia e in particolar modo assorbe le radiazioni a lunghezze d'onda più elevate.^[12]

Esiste comunque una finestra nello spettro di assorbimento dell'acqua che permette una trasmissione più agevole di luce rossa e infrarossa, motivo per il quale anche queste specifiche lunghezze d'onda sono frequentemente scelte come sorgente luminosa dei sensori PPG.^[14]

Va comunque sottolineato che la melanina tende ad assorbire le lunghezze d'onda più basse e dunque luci come quella verde, non sono immuni da elevati assorbimenti specifici. Tuttavia, la luce verde, proprio in virtù del fatto che ha una profondità di penetrazione minore, ha un maggiore rapporto segnale/rumore.^{[17][18]}

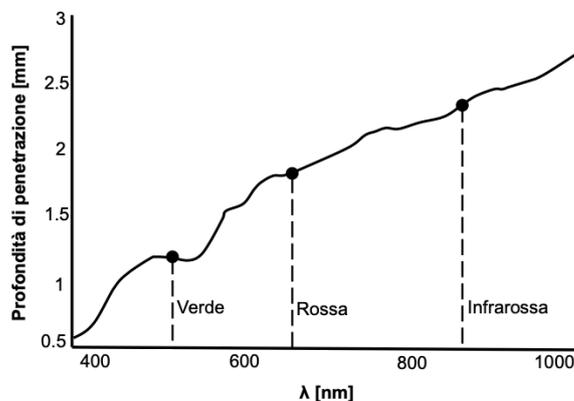


Figura 2.5 Profondità di penetrazione della luce nella pelle al variare della lunghezza d'onda.^[12]

3.2.1 Componenti di un sensore fotopleletismografico

Grazie allo sviluppo dei dispositivi a semiconduttore, i moderni sistemi PPG possono essere contenuti in piccoli circuiti integrati che offrono grande affidabilità e precisione nelle misurazioni. ciò ha anche permesso la loro diffusione in dispositivi sportivi, come gli smartwatch, e in dispositivi clinici, come i pulsossimetri.^[19]

La generazione della luce avviene per elettroluminescenza ed è assicurata da uno o più LED, che solitamente vengono scelti nella banda di luce verde, rossa o infrarossa. Sono di dimensioni estremamente contenute ($\approx 1 \times 1$ mm), con una vita utile maggiore di 10^5 ore e una larghezza di emissione di 50 nm. Sono anche in grado di generare poco calore e di funzionare in un ampio range di temperature, adatto per le applicazioni biomediche.^[19]

Un altro importante componente, atto a convertire la luce riflessa in energia elettrica, è il PD. È anch'esso di dimensioni molto ridotte e viene solitamente scelto abbinando le sue caratteristiche spettrali a quelle del LED. Il PD ha solitamente un campo di risposta che varia tra 400 a 1100 nm che è, pertanto, assolutamente conforme alle lunghezze d'onda tipicamente scelte per il LED.^[19]

I circuiti integrati su cui questi componenti principali sono montati, possiedono un sistema di amplificazione (amplificatori operazionale) e un circuito di condizionamento costituito da filtri per eliminare dal segnale rumori indesiderati. La frequenza di un segnale PPG è all'incirca di 1-2 Hz, corrispondente alla frequenza del battito cardiaco e solitamente vengono utilizzati filtri passa banda con frequenza di taglio di 0.1 e 20 Hz per eliminare rumori ad alta (elettrici o di luce ambientale) e bassa frequenza (dovuti al movimento del corpo o del sensore). La giusta scelta della frequenza di taglio è molto importante poiché filtrare eccessivamente potrebbe compromettere il segnale, facendo perdere parte delle informazioni contenute in esso, mentre, filtrare troppo poco, potrebbe restituire un segnale quasi continuo, in cui la componente DC prevale e nasconde quella AC.^[19]

3.3 Parametri fisiologici acquisibili tramite un sensore fotopleletismografico

Le aziende produttrici di sistemi indossabili per la rilevazione di parametri fisiologici, sia per uso clinico che sportivo, tendono alla progettazione di un singolo dispositivo che da solo possa fornire quante più informazioni possibili sullo stato di salute del soggetto che lo indossa. Per tali ragioni, il sensore PPG è un candidato ideale per questo impiego poiché è in grado di dare molte informazioni sull'apparato cardiocircolatorio e quindi sul funzionamento del cuore; ciò è di rilevante impatto dato che le malattie cardiovascolari sono quelle epidemiologicamente più diffuse nel mondo e costituiscono la principale causa di morte. Il sensore PPG è stato studiato e sfruttato per implementare diverse tecniche di misurazione di parametri fisiologici (frequenza cardiaca, ossigenazione del sangue, frequenza respiratoria e pressione arteriosa), di parametri del sistema vascolare (elasticità e proprietà meccaniche dei vasi sanguigni) e, infine, di quelli riguardanti il sistema nervoso autonomo (variabilità della frequenza cardiaca, termoregolazione). Nel dettaglio sono descritti brevemente i principi e le tecniche adottate.^[20]

Frequenza cardiaca:

la misurazione della frequenza cardiaca è il parametro rilevato più comune e diffuso nei dispositivi basati sul sensore PPG. L'ottenimento di tale informazione è possibile dal momento che i picchi della componente del segnale AC sono sincroni rispetto ai battiti del cuore e dunque basterà semplicemente conteggiarli nell'unità di tempo (Figura 2.6) per ottenere l'informazione desiderata.

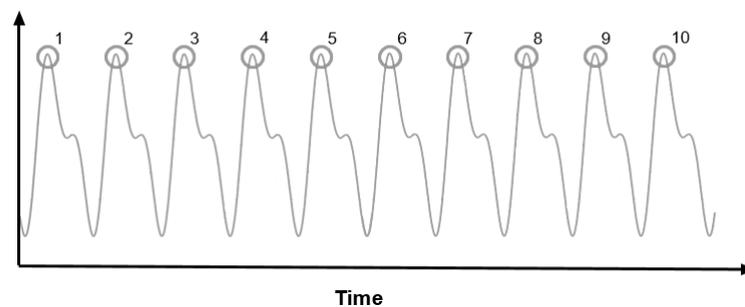


Figura 2.6 Calcolo dei numeri di picchi nell'unità di tempo per ottenere la frequenza cardiaca.^[20]

Ossigenazione:

la misura dell'ossigenazione del sangue ($SpO_2\%$, ovvero il rapporto tra il numero di molecole di ossigeno legate all'emoglobina e il numero massimo di molecole di ossigeno che potrebbero essere legate alle stesse molecole di emoglobina) trova principalmente impiego nei dispositivi clinici quali, ad esempio, i pulsiossimetri. Questa misurazione è resa possibile dal fatto la luce rossa e quella infrarossa vengono assorbite in maniera differente dall'ossiemoglobina (HbO_2 , emoglobina legata all'ossigeno) e desossiemoglobina (Hb , emoglobina non legata all'ossigeno). In particolare, l'ossiemoglobina, rispetto alla desossiemoglobina, assorbe più luce infrarossa che rossa (Fig. 2.7). Questo permette di calcolare l'ossigenazione come rapporto tra la concentrazione di emoglobina ossigenata e quella totale come segue^[21]:

$$SaO_2(\%) = \frac{[HbO_2]}{[HbO_2] + [Hb]} \quad [2.3]$$

Frequenza respiratoria:

la misurazione della frequenza respiratoria è molto utile sia all'interno degli ospedali (specialmente nelle sale operatorie e per applicazioni pediatriche), sia per il monitoraggio del respiro in soggetti con disturbi del sonno.

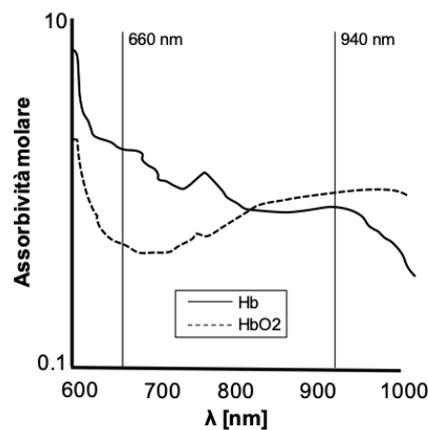


Figura 2.9 Coefficiente di assorbimento molare dell'ossiemoglobina e della desossiemoglobina al variare della lunghezza d'onda.^[21]

La misurazione è legata al fatto che l'atto del respirare si riflette nella circolazione periferica, causandone leggere variazioni.^{[22][23]} La frequenza respiratoria può essere acquisita applicando dei filtri passa banda con frequenza di taglio compresa tra 0.1 e 0.8 Hz, dato che è proprio l'intervallo di frequenze respiratorie che si riflettono nella circolazione periferica.^[24]

Elasticità dei vasi:

dal momento che il PPG misura una variazione di volume dovuta al passaggio dell'onda di pressione sanguigna nelle arterie, deformandole anche in base alla loro rigidità, molti gruppi di ricerca hanno cercato di identificare, nel segnale PPG, alcuni indici che potessero essere utili per descrivere lo stato di salute delle arterie in termini di elasticità, invecchiamento e particolari condizioni endoteliali.^{[25][26]} Infatti, a seguito dell'invecchiamento, le arterie si ingrossano e diventano meno rigide^[27] e dunque il segnale PPG diviene utile nell'identificazione e nel monitoraggio delle loro proprietà elastiche.^[28]

Termoregolazione:

nel corpo umano, il flusso di sangue a livello capillare può essere modificato anche in risposta a una particolare condizione termica. Ciò si traduce in una vasocostrizione o in una vasodilatazione, che può essere identificata nel segnale PPG (Fig. 2.8) proprio a seguito di una variazione nel volume ematico.^[29]

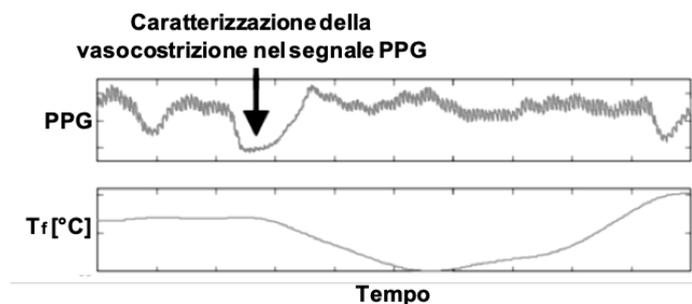


Figura 2.8 Relazione fra temperatura rilevata in un dito e il segnale PPG.^[29]

Pressione arteriosa:

Ogni contrazione sistolica, genera un'onda di pressione nel sangue che viaggia verso la periferia seguendo leggi fisiche che dipendono anche dalle caratteristiche meccaniche dei vasi (i.e. diametro, spessore, elasticità e rigidità). È proprio il legame tra proprietà meccaniche dei vasi e l'onda pressoria che candida il sensore PPG alla rilevazione della pressione arteriosa. Un metodo di misurazione in continuo della pressione che ha riscontrato molto successo è quello del Pulse Transit Time (PTT), che è il tempo che impiega l'onda di flusso a viaggiare tra due punti noti all'interno di un'arteria (Figura 2.9). Esso si ricava o usando due sensori PPG posti a distanza nota lungo una stessa arteria o tramite un sistema abbinato PPG-ECG.^[30] Ricavata la velocità di quest'onda (PWV) tramite il tempo e il diametro dell'arteria scelta, la si correla alla pressione tramite l'equazione di Moens-Korteweg^[31]:

$$PWV = \frac{D}{PTT} = \sqrt{\frac{tE_0e^{\alpha P}}{\rho d}} \quad [2.4]$$

Dove D è la distanza tra i due punti noti dell'arteria, t è lo spessore del vaso, E_0 è il modulo di Young per una pressione arteriosa di 0 mmHg, α è un parametro legato all'arteria, P è la pressione arteriosa, ρ è la densità del sangue ed infine d è il diametro del vaso. Questo metodo, malgrado non abbia bisogno del manicotto gonfiabile e si presti ad essere integrato in dispositivi indossabili per misurazioni della pressione in continuo, necessita di calibrazioni periodiche e l'accuratezza è influenzata da diversi fattori (come si può evincere dall'equazione di Moens-Korteweg si devono approssimare tanti valori, come il diametro e l'elasticità del vaso). In più la necessità degli elettrodi ECG o della disposizione di due PPG in punti esatti lungo la stessa arteria, ne riduce la praticità e ne compromette un semplice utilizzo.

Maggiori dettagli in merito alla stima della pressione arteriosa con tecniche non invasive, che sfruttano la fotopleiometria, sono presentati nel paragrafo 3.4.

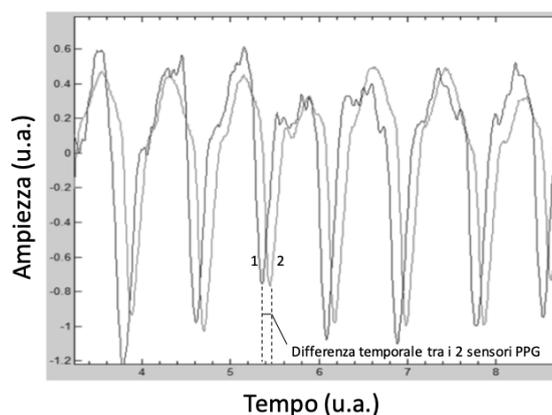


Figura 2.9 Sfasamento temporale dei segnali di due PPG posti lungo una stessa arteria per ricavare il PTT. Il flusso incontra prima il sensore 1 (più chiaro) e successivamente il sensore 2 (più scuro).^[31]

Variabilità della frequenza cardiaca:

Il cuore è un muscolo che riceve uno stimolo dal sistema nervoso che lo induce ad effettuare le contrazioni. Tuttavia, il tempo che trascorre tra un battito e quello successivo non è sempre costante e tale variabilità (Fig. 2.10) prende il nome di variabilità del ritmo cardiaco (heart rate variability, HRV). Il sistema nervoso autonomo è responsabile della regolazione della frequenza cardiaca. Esso è costituito dal sistema simpatico e dal sistema parasimpatico^[32] che svolgendo due funzioni opposte, regolando rispettivamente “le emozioni” e le “funzioni vitali di base”.

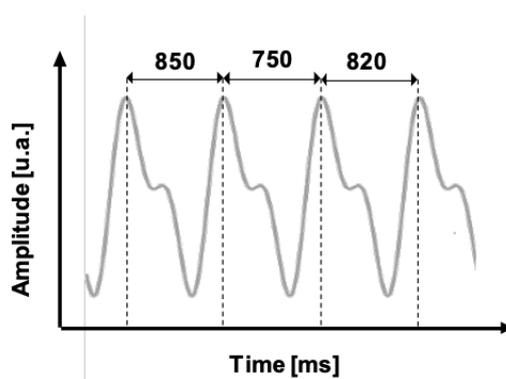


Figura 2.10 Variazione della durata dei singoli battiti nell’unità di tempo.^[34]

Dato che entrambi i sistemi controllano e regolano il sistema cardiocircolatorio, la conoscenza del parametro HRV ci dà la possibilità di conoscere l'azione dei due sistemi e la prevalenza di uno rispetto all'altro, con significative applicazioni cliniche di diagnosi e prevenzione. Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia dell'uso del sensore PPG per la rilevazione del HRV confrontando le misurazioni con quelle della strumentazione di riferimento (i.e. ECG) e trovando una significativa corrispondenza dei risultati.^{[33][34][35]}

3.4 La fotoplethysmografia come misura non invasiva della pressione arteriosa

I recenti progressi nella stima non invasiva della PA si sono concentrati sul tempo di transito dell'impulso (PTT) (visto precedentemente), definito come il tempo impiegato dall'onda di pressione prodotta dalla contrazione del ventricolo sinistro per viaggiare da un sito arterioso all'altro. Il PTT viene generalmente calcolato come il ritardo temporale tra due forme d'onda in una posizione prossimale e distale lungo l'albero arterioso^[36].

La maggior parte dei ricercatori in realtà, quando misurano la differenza di tempo tra il picco dell'onda R nel segnale dell'elettrocardiografico (ECG) (corrispondente alla depolarizzazione del ventricolo sinistro) e un punto fiduciale nella forma d'onda del fotoplethysmogramma (PPG) (misurata da un pulsossimetro), lo descrivono erroneamente come PTT. Questo è infatti il tempo di arrivo dell'impulso (pulse arrival time, PAT), che include non solo il PTT, ma anche il ritardo tra la depolarizzazione elettrica del ventricolo sinistro del cuore e l'espulsione del sangue attraverso l'aorta^[36], noto come periodo di pre-eiezione (PEP) ; cioè $PTT = PAT - PEP$. Il PEP può variare a seconda della contrattilità, dell'attività del sistema nervoso simpatico, del precarico e del postcarico^[36].

Nonostante il contributo sconosciuto del PEP, il PAT offre una buona alternativa per il monitoraggio non invasivo della PA. ECG e PPG sono prontamente disponibili in ospedale, consentendo così lo sviluppo di algoritmi di stima della PA utilizzando PAT su grandi database ospedalieri open source disponibili al pubblico. Zheng et al.^[36] hanno sviluppato un bracciale indossabile, in grado di registrare simultanee forme

d'onda ECG e PPG per la stima del PAT. Il dispositivo è stato testato su 10 volontari sani per 24 ore ciascuno con registrazioni di PA effettuate ogni 30 min. È stato riportato un valore RMSE della stima della PA di 6,2 mmHg. Questi due fattori principali hanno portato la grande maggioranza della ricerca sul monitoraggio non invasivo della PA a concentrarsi sul PAT. Altre forme d'onda prossimali sono state proposte come alternative all'ECG, come il ballistocardiogramma (BCG) e il cardiogramma ad impedenza (ICG). Sebbene queste forme d'onda rimuovano l'impatto del PEP, spesso richiedono attrezzature specialistiche e utilizzano segnali più vulnerabili al rumore rispetto all'ECG.^[36]

La figura 2.11 illustra, a livello qualitativo, come la PAT può essere utilizzata per stimare la pressione arteriosa nei diversi stadi dell'ipertensione. Questi esempi sono stati presi dal database MIMIC-II ^[37] e includevano segnali PPG ed ECG, oltre all'ABP che è considerato il gold standard. Si può vedere che esiste una relazione inversa tra la pressione sanguigna e la durata della PAT, maggiore è la pressione sanguigna, minore è la durata della PAT e viceversa.

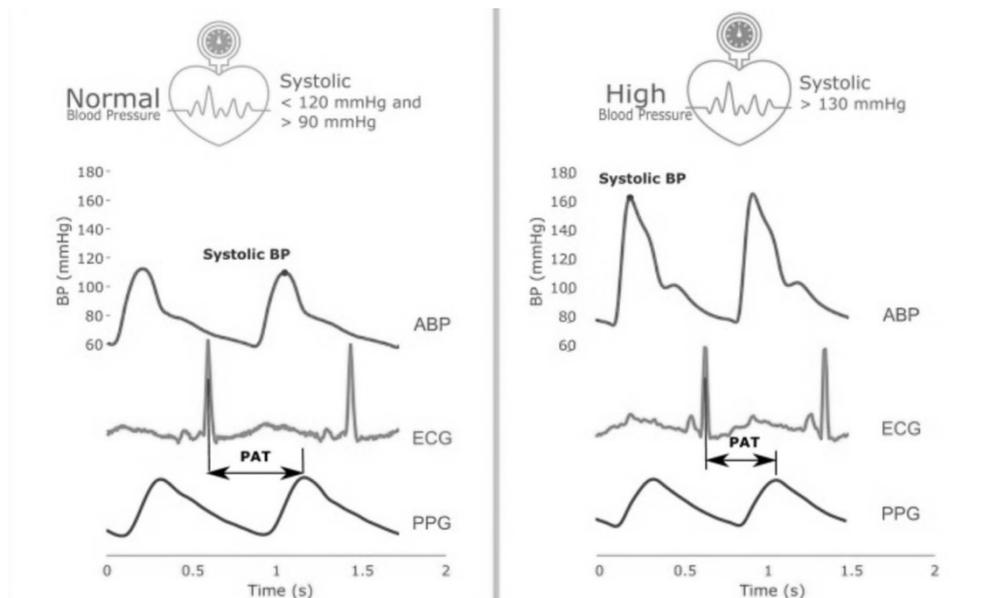


Figura 2.11 Pulse arrival time (PAT) nei diversi stadi d'ipertensione.^[37]

Tuttavia, non è possibile una correlazione più precisa dato che i dati in MIMIC-II non contengono una corretta sincronizzazione temporale tra i segnali e quindi non sono progettati per l'analisi PAT/PTT. Per lo scopo di questa tesi, andremo comunque a valutare il valore del PAT, per osservare se effettivamente, nel soggetto iperteso preso in esame, la durata di quest'intervallo sia davvero più breve rispetto a quanto osservabile in una popolazione di soggetti sani, dandoci così la possibilità di valutare l'effettiva possibilità di utilizzare questo parametro come discriminante.

3.5 Fattori che influenzano la qualità del segnale fotopletismografico

Ci sono tanti fattori che possono avere una ripercussione sulla qualità del segnale PPG, alcuni prevedibili, su cui le giuste scelte di progetto e l'elaborazione dei dati possono, in parte, porre rimedio, ed altre meno prevedibili e dunque difficilmente ovviabili. A complicare ancora di più l'analisi dei risultati è il fatto che, trattandosi di un sensore ottico, vi è una profonda variabilità dell'assorbimento della luce che dipende dalle caratteristiche di ciascun soggetto e pertanto una difficoltà intrinseca nello sviluppare una metodologia e un algoritmo di analisi ed elaborazione dei dati che possa essere trasversalmente efficace malgrado le molteplici caratteristiche di ogni soggetto. La Tabella 2.1 riporta le più significative cause di errore nel segnale PPG.^[38]

Tabella 2.1 I fattori che possono alterare il segnale PPG.^[38]

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

In generale si può affermare che tutte le variazioni nei tessuti generate da movimenti involontari o volontari, come quelli dei muscoli, o dal sistema simpatico e parasimpatico, possono generare una profonda variazione del segnale acquisito.^[28] Ancora, il movimento può causare sia uno spostamento relativo tra il sensore e la pelle sia la variazione della pressione di contatto tra il PPG e la pelle causando l'alterazione del segnale.^[39]

Si deve sempre considerare che la componente DC del segnale, che solitamente viene filtrata, è comunque parte integrante del segnale, sovrapposta alla componente AC, e può anch'essa portare a errori di quantificazione della componente alternata. Infatti, è soggetta a oscillazioni a bassa frequenza dovute a variazioni del sistema nervoso, del volume ematico, e da influenze esterne quali effetti causati da farmaci o da variazioni di temperatura. Anche l'idratazione e le caratteristiche ottiche individuali dei tessuti (e.g. melanina) possono variare e ostacolare la propagazione della luce nei tessuti. Infine, si dovrebbe cercare di evitare che il sistema possa risentire della luce esterna, che causerebbe rumori dovuti alla sensibilità del PD e di mantenere costante l'intensità di luce generata dal LED, per evitare fluttuazioni del segnale.^[40]

Capitolo 4

L'IPERTENSIONE GIOVANILE

4.1 Introduzione al problema

Le Malattie Cardiovascolari (MCV) sono la principale causa di morte nei paesi sviluppati, essendo responsabili, ogni anno, di circa un terzo di tutti i decessi nel mondo.^[40] Recentemente, la prevalenza delle MCV è aumentata in modo allarmante anche nei paesi in via di sviluppo e si prevede diventerà la principale causa di morte entro il 2020 anche in quei paesi.^{[41][42]} L'Ipertensione Arteriosa (IA), il più diffuso fattore di rischio Cardiovascolare (CV), è la principale causa di ictus cerebrale, malattia coronarica, insufficienza cardiaca ed insufficienza renale.^[40] Una volta consolidata nel paziente adulto o anziano, l'IA diviene poco responsiva alle modifiche dello stile di vita e meno sensibile al trattamento farmacologico. Allo stesso tempo le alterazioni morfo-funzionali del danno d'organo che caratterizzano l'IA stabile vanno a costituire il background per lo sviluppo degli eventi cardio-cerebro-vascolari del paziente iperteso.^[40]

Negli ultimi dieci anni, a livello internazionale, si è assistito ad un notevole cambiamento di atteggiamento nei confronti dell'IA nei bambini, negli adolescenti e nei giovani adulti.^{[43][44]} In primo luogo, è stato dimostrato che la prevalenza di IA di grado lieve nella fascia di età giovane è più comune di quanto si credesse ed in costante aumento.^[45] Questo fenomeno è attribuibile principalmente alla crescente prevalenza di obesità tra i bambini e gli adolescenti.^[46-48] Inoltre, studi longitudinali hanno dimostrato che alti livelli pressori durante l'infanzia e l'adolescenza progrediscono spesso fino a sviluppare IA stabile in età adulta, con un impatto epidemiologico e clinico rilevante. Questo fenomeno è noto con il termine di "blood pressure tracking"^[49-52] e può essere descritto come "il fatto che un certo livello di PA nei primi anni di vita precorre e predice i livelli di PA nelle fasi successive della vita".^[53]

Una recente revisione sistematica ha largamente confermato questa ipotesi^[54] ed è stato anche dimostrato che fattori come un elevato indice di massa corporea, il sesso maschile, la storia familiare di IA essenziale aumentano il rischio di IA persistente in età adulta.^{[55][56]} Inoltre, in un recente ampio studio di coorte condotto in Svezia, i livelli di PA all'età di 18 anni hanno mostrato una significativa associazione con la mortalità CV in età adulta.^[57] Allo stesso modo, lo studio CARDIA, che ha seguito giovani adulti di età compresa tra 18 e 30 anni per 25 anni, ha dimostrato la presenza di modificazioni di tipo aterosclerotico in giovane età che hanno determinato un impatto clinico sulla salute CV negli anni successivi.^[58-62] Si ritiene inoltre che l'attuale scarsa conoscenza e comprensione da parte dei giovani circa l'IA e le sue conseguenze potrà comportare un incremento del carico di malattie correlato all'IA ed un aumento delle morti per MCV nei prossimi 10-20 anni.^[63]

Nel loro insieme, questi dati supportano quindi la necessaria programmazione di interventi volti a prevenire o controllare in futuro valori pressori tendenzialmente o chiaramente elevati durante la giovane età adulta al fine di contenere le conseguenze nei decenni successivi^[64-69] e rendono pertanto essenziale la necessità di ricercare l'IA nei giovani adulti, sebbene le linee guida principali sull'IA in Europa e negli Stati Uniti spesso non dedichino un'attenzione ed un rilievo adeguato allo sviluppo nell'IA nel giovane, fatto salvo alcuni documenti recenti che peraltro appaiono generici e non sufficientemente incisivi.

Il lungo lasso temporale che separa gli eventi CV nell'età avanzata dai valori pressori elevati nella giovane età rende molto difficile la correlazione tra essi. I grandi studi di intervento sono carenti e comunque coprono uno spazio temporale ragionevolmente limitato e, quindi, non sono in grado di fornire suggerimenti per raccomandazioni basate sulle evidenze circa l'inizio del trattamento, gli obiettivi terapeutici, i valori di PA ottimali, o l'uso preferenziale delle classi di farmaci in condizioni cliniche diverse. Molte delle classificazioni e delle raccomandazioni riguardanti la popolazione giovane si basano su considerazioni statistiche, e sono spesso formulate su ipotesi o da estrapolazione dei dati ottenuti negli adulti.^[70] Ancora più spesso, in questi documenti ci si concentra più sulle forme secondarie (relativamente rare) e poco sull'IA

essenziale. Per quanto riguarda poi la valutazione del rischio nei pazienti giovani, nelle tabelle del rischio SCORE, il rischio CV totale è espresso come rischio assoluto di morte per MCV in dieci anni. A causa della sua forte dipendenza dell'età, pertanto, il rischio CV totale assoluto in pazienti giovani è generalmente basso, persino in presenza di valori pressori elevati o anche molto elevati o in presenza di fattori di rischio aggiuntivi. Se non corretta, viceversa, una tale condizione può ovviamente determinare negli anni una situazione ad alto rischio CV, in larga misura irreversibile. Nei soggetti più giovani, le decisioni terapeutiche dovrebbero essere guidate quindi dalla quantificazione del rischio relativo oppure attraverso l'uso del "lifetime risk".^[71] Un grafico del rischio relativo è disponibile nelle raccomandazioni "Joint European Societies' Guidelines on CVD Prevention in Clinical Practice".^[72]

4.2 Prevalenza

La prevalenza esatta di IA nei giovani è difficile da valutare, in quanto i dati variano notevolmente a seconda dell'età, della selezione dei soggetti considerati (studi sulla popolazione generale a fronte di indagine nelle scuole), metodi di misurazione della PA (auscultatorio vs oscillometrico), il numero di misurazioni disponibili, il numero di visite ambulatoriali e le differenze etniche.^[73] Si stima comunque che quasi un giovane adulto su cinque negli USA sia affetto da IA. Secondo lo studio Add Health (National Longitudinal Study of Adolescent Health) infatti, il 19% dei 14.000 partecipanti di età compresa tra 24 e 32 anni, presenta elevati valori pressori (27% dei maschi vs 11% delle femmine).^{[74][75]} Questi risultati si discostano di molto da quelli rilevati precedentemente dal NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), secondo cui solo il 4% dei giovani adulti soffre di IA.^{[76][77]} Le differenti caratteristiche delle due popolazioni oggetto di studio e le diverse modalità di registrazione dei valori pressori sono state chiamate in causa da Nguyen et al. Per spiegare la discrepanza tra i risultati di questi due studi.^[78] Zhao et al., esaminando 85.371 soggetti della provincia cinese di Shandong, hanno osservato un incremento della prevalenza dell'IA dal 1991 al 2007 con valori rispettivamente del 4.4% e del 14.1% nella fascia di età compresa tra i 18 e i 29 anni e del 7.9% e del 28.5% in quella tra i 30 e i 39 anni.^[79] Non sembra essere migliore la situazione in Brasile, dove una

ricerca condotta su 2.060 soggetti di età compresa tra 23 e 25 anni ha messo in luce una prevalenza del 13.5% per valori di PA borderline e del 9.5% per IA.^[80] Dati provenienti dall'India, in particolare dal Kerala State, indicano una prevalenza di ipertensione del 30.5% e 15.3% rispettivamente negli uomini e nelle donne di età compresa fra i 20 ed i 29 anni e del 37.7% e 25.8% in quelli di età compresa fra i 30 ed i 39 anni.^[81] Infine, la prevalenza di ipertesi in una coorte di 1.464 individui dell'Africa Sub-Sahariana è stata stimata nell'8.5% per le donne e nel 21.2% per gli uomini nella fascia di età compresa tra 18 e 40 anni.^[82] I soggetti con valori di pressione arteriosa borderline o ipertesi sembrerebbero caratterizzati da un più elevato consumo di alcol e di sale nella dieta e da un BMI significativamente elevato, da uno stile di vita fisicamente attivo e basso livello culturale e socioeconomico.^{[79][81][83]} Alcune informazioni riguardanti queste fasce di età in Italia sono state fornite dallo studio HARVEST (Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study) agli inizi degli anni Novanta e coinvolgente circa 1.000 soggetti ipertesi o con valori di pressione arteriosa borderline, di età compresa tra 18 e 45 anni. In questi soggetti i valori della PA delle 24 ore e della PAS diurna crescevano proporzionalmente al tasso di alcol consumato, mentre fumo e caffè erano connessi ad un incremento dei soli valori di PAS diurna.^[84-87]

4.3 Screening e diagnosi

Numerose società scientifiche raccomandano lo screening per l'IA negli adulti di età maggiore a 18 anni.^[88-90] In una recente revisione delle sue raccomandazioni, il National Heart, Lung and Blood Institute non raccomanda nessuna misura di routine tra 0 e 3 anni e misurazioni della PA ogni anno nei bambini e negli adolescenti da 3 a 17 anni di età. La Società Europea di Ipertensione Arteriosa raccomanda di misurare la PA nei bambini di età superiore ai 3 anni che si recano in un ambiente medico. I criteri per la diagnosi di ipertensione nei bambini si basano infatti sull'assunto che la pressione sanguigna aumenti con l'età e le dimensioni del corpo.^[91] L'IA viene quindi diagnosticata in un bambino o adolescente se la media della PAS o PAD è al di sopra del 95° percentile per sesso, età e altezza in tre o più misurazioni. La pre-IA è definita come la PAS o PAD uguale o superiore al 90° percentile, ma al di sotto del 95°

percentile o PA 120/80 mmHg o superiore, anche qualora la PA è pari o inferiore al 90° percentile. L'IA di stadio 1 è definita come la PA tra il 95° e il 99° percentile più 5 mmHg, e l'IA di stadio 2 è definita come PA al di sopra del 99° percentile più 5 mmHg.^[89] L'estensione della valutazione clinica di un giovane affetto da IA deve essere guidata dall'entità dell'incremento dei valori pressori e dall'età del soggetto.^[90] Più piccolo è il bambino, più probabile è che possa essere identificata una causa patologica responsabile dell'IA. Tra i bambini di età superiore ai 10 anni, l'IA essenziale è molto più diffusa dell'IA secondaria, in particolare se il paziente è in sovrappeso o obeso, ha una storia familiare positiva per ipertensione, o entrambi.^[92] Nei bambini di età inferiore ai 12 anni, le patologie renali e l'IA renovascolare sono le cause più comuni, seguite dalla coartazione aortica e dall'IA primaria. Cause endocrine, come il feocromocitoma, l'iperaldosteronismo primario, la sindrome di Cushing, sono invece condizioni rare. D'altra parte, dopo i 12 anni, l'IA primaria è la causa più comune ed è caratterizzata da elevazione della sola PAS, o anche della PAD. Negli ultimi anni è stata riconosciuta l'associazione dell'ipertensione con l'apnea ostruttiva del sonno, in particolare nei giovani obesi.^[93-95]

Anche se i valori ambulatoriali della PA rimangono l'elemento fondamentale per la diagnosi di IA, il monitoraggio domiciliare della PA delle 24 ore è obbligatorio per confermare la diagnosi di ipertensione ed escludere una condizione di IA mascherata o da camice bianco.^{[96][97]} La valutazione del giovane iperteso dovrebbe poi includere la raccolta dell'anamnesi familiare, la sua storia clinica e la presenza di fattori di rischio (comprese le abitudini di dieta, il sonno ed il livello di attività fisica), l'uso di farmaci. L'esame obiettivo dovrebbe concentrarsi sulla ricerca dei segni di una condizione di base che possa causare l'IA e sugli indici di danno degli organi bersaglio.^[98] La valutazione preliminare dovrebbe comprendere gli esami di laboratorio di routine (misura dei livelli di azotemia, creatinina, elettroliti, emocromo completo, esame delle urine). Ulteriori indagini con test più complessi e costosi (dosaggi ormonali, esami di imaging, diagnostica nucleare, genetica molecolare, ecc.) dovrebbero essere eseguiti in centri specializzati, solo qualora sussistesse il dubbio clinico di IA secondaria alle indagini di primo livello.^[99] La ricerca dell'Ipertrofia Ventricolare Sinistra (IVS) deve essere condotta nei pazienti di tutte le età, tenendo

conto dell'altezza, della superficie corporea e del livello di forma fisica del paziente. L'IVS è presente in circa il 20-40% dei bambini e adolescenti affetti da IA^{[100][101]} e rappresenta un'indicazione per l'inizio del trattamento farmacologico antiipertensivo. Pertanto, tutti i pazienti in età pediatrica o adolescenziale con elevata PA dovrebbero essere sottoposti ad un ecocardiogramma. La ricerca di altri indici di danno d'organo non è indicata di routine nei pazienti minori di 18 anni.^{[102][103]}

4.4 Tecniche diagnostiche

Per la conferma della diagnosi di IA, è stato quindi stabilito che i pazienti con valori di pressione clinica uguale o superiore a 140/90 mmHg in almeno due differenti occasioni, e i pazienti con sospetto clinico-anamnestico di IA, debbano essere sottoposti ad automisurazione domiciliare della PA (HBPM) e/o a monitoraggio ambulatoriale delle 24 ore (ABPM).^[104]

Questo soprattutto per riconoscere quelle particolari condizioni cliniche quali "l'ipertensione da camice bianco" e "l'ipertensione mascherata", per le quali il solo utilizzo corretto delle tre metodiche, che vedremo in dettaglio successivamente, permette di formulare una diagnosi di certezza.^[104]

Un'accurata misurazione della pressione arteriosa è quindi il cardine per una corretta diagnosi e per il trattamento efficace del paziente affetto da IA, a prescindere dall'età dello stesso. Le principali metodiche per la misurazione della PA sono:

- Misurazione clinica (OBP – Office Blood Pressure)
- Auto-misurazione domiciliare (HBPM – Home Blood Pressure Monitoring)
- Monitoraggio ambulatorio delle 24 ore (ABPM – Ambulatory Blood Pressure Monitoring)

4.4.1 *La misurazione clinica*

I criteri per la diagnosi di IA con la misurazione clinica sono descritti nella Tabella 4.1. La misurazione convenzionale della PA (Office Blood Pressure-OBP) va eseguita mediante un apparecchio accreditato secondo i protocolli internazionali, cioè sicuro

(certificazione della Comunità Europea) e clinicamente validato (misurazioni accurate):

- Sfigmomanometri a mercurio o aneroidi, che utilizza la tecnica auscultatoria;
- Apparecchio semiautomatico o automatico elettronico, che utilizza la tecnica oscillometrica.

Inoltre, è importante che gli strumenti utilizzati siano in buono stato e sottoposti a regolare manutenzione.^[104]

In caso di misurazione auscultatoria, l'operatore deve possedere capacità visive ed uditive che lo rendano capace di interpretare correttamente i toni di Korotkoff, ed evitare qualsiasi "pregiudizio" che possa adattare il valore misurato alle attese medico/paziente. La misurazione della PA deve essere effettuata in ambiente tranquillo, con il paziente da 3-5 minuti in posizione seduta o supina. Il paziente deve astenersi dall'assunzione di cibo, alcool, fumo di sigaretta e dall'esercizio fisico nei 30 minuti che precedono la misurazione della PA.^[104]

Alla prima visita occorre sempre misurare la pressione a entrambe le braccia e selezionare come riferimento il braccio con la PA più alta. Se la differenza tra le due braccia è costantemente superiore a 20 mmHg per la PA sistolica (PAS) o superiore a 10 mmHg per la PA diastolica (PAD), il paziente andrebbe sottoposto ad indagini diagnostiche nel sospetto di una possibile arteriopatia.

Tabella 4.1 Criteri per la diagnosi di ipertensione arteriosa.^[104]

Pressione arteriosa (mmHg)			
Normale-Alta	Ipertensione Grado 1	Ipertensione grado 2	Ipertensione Grado 3
PAS 130-139 e/o	PAS 140-159 e/o	PAS 160-179 e/o	PAS>180 e/o
PAD 85-89	PAD 90-99	PAD 100-109	PAD>110

È consigliabile effettuare almeno 2 misurazioni, distanziate 1-2 minuti l'una dall'altra, alle quali aggiungerne una terza qualora vi sia una grossa differenza tra le prime due. Al termine della misurazione, i valori di PAS, PAD e FC vanno registrati in cartella clinica. In caso di misurazione ascoltoria bisogna arrotondare la misurazione ai 2 mmHg più vicini mentre, in caso di misurazione automatica, devono essere riportati i valori di pressione e frequenza visualizzati sul display dello strumento.^[104]

4.4.2 *L'automisurazione domiciliare*

L'automisurazione domiciliare della PA (Home Blood Pressure Monitoring – HBPM) si avvale oggi dell'utilizzo di sofisticati sfigmomanometri elettronici dotati di bracciale, completamente automatici, accurati nella misurazione e, particolare importante, di facile utilizzo da parte del paziente e disponibili sul mercato a costi contenuti.^[104]

Si raccomanda l'utilizzo della HBPM sia nella valutazione iniziale che nel follow-up del paziente iperteso. L'HBPM, in primo luogo, è esente dal cosiddetto “effetto camice bianco” (rialzo pressorio generato dalla reazione emotiva del paziente) che può condizionare sia la diagnosi iniziale (ipertensione da camice bianco) che il controllo del paziente in trattamento farmacologico (ipertensione pseudo-resistente). Quindi l'HBPM è un utile complemento alla misurazione tradizionale effettuata dal medico in ambulatorio nel rendere più accurata sia la diagnosi di IA che la valutazione del trattamento antipertensivo.^[104]

Un altro vantaggio della HBPM è che essa fornisce un numero di valori pressori assai più elevato di quello ottenibile in ambulatorio, consentendo di quantificare le modificazioni che la PA può subire nel corso della stessa giornata, in rapporto alle diverse situazioni della vita di tutti i giorni, o nel corso del tempo.^[104]

Essenziale, comunque, l'utilizzo di apparecchiature validate, dotate di display e memoria sufficiente per permettere la memorizzazione di un numero utile di misurazioni da sottoporre all'attenzione del medico. A questo proposito è interessante

sottolineare la crescente presenza e disponibilità di app per la teletrasmissione del dato e la gestione “remota” del paziente.^[104]

4.4.3 *Il monitoraggio ambulatorio delle 24 ore*

Il monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa nelle 24 ore (Ambulatory Blood Pressure Monitoring, ABPM) è una metodica non invasiva che permette il monitoraggio della misurazione automatica della PA nel corso delle 24 ore, durante le comuni attività quotidiane del giorno e durante il riposo notturno. I dispositivi per l'ABPM si compongono di un manicotto, che viene applicato attorno al braccio dominante, collegato tramite un tubo al registratore automatico, programmato dall'operatore per la misurazione automatica della PA, con tecnica microfonica e/o oscillometrica, e per la memorizzazione dei valori registrati; un computer dotato di apposito software, nel quale il registratore scarica i dati memorizzati, per poter essere infine elaborati, interpretati e refertati.^[104]

Molteplici sono i vantaggi offerti da questa metodica, primo fra tutti l'assenza di “reazione d'allarme”. Ma è soprattutto il numero elevato di misurazioni della PA nel corso delle normali attività quotidiane che rende il risultato rappresentativo del reale livello pressorio del soggetto. Inoltre, ancora più importante, permette di ottenere informazioni sulla pressione arteriosa durante il sonno, con le implicazioni cliniche che ne derivano. Infine, è dimostrata l'elevata riproducibilità della metodica, migliore rispetto alla misurazione clinica, e l'assenza di effetto placebo presente invece nella misurazione effettuata dal medico.^[104]

Per quanto riguarda gli svantaggi il limite principale di questa metodica sta nella natura intermittente delle rilevazioni ad intervalli preordinati, che non consente di stimare la variabilità pressoria a breve e a lungo termine, a meno di effettuare rilevazioni pressorie automatiche molto frequenti, procedura che tuttavia rende la stessa metodica fastidiosa per il paziente.^[104]

Altri potenziali limiti possono essere:

- Stima della variabilità pressoria imprecisa

- Scarsa riproducibilità delle singole ore
- Costo del dispositivo relativamente elevato
- Possibile disturbo al paziente nel corso delle sue attività
- Possibile disturbo del sonno notturno
- Possibili imprecisioni da artefatti
- Possibile scarsa collaborazione da parte del paziente

4.5 Rischio cardiovascolare

Il trattamento dell'ipertensione non può prescindere dalla stima del rischio cardiovascolare globale, che ne condiziona le scelte terapeutiche e le strategie di follow up da adottare. Infatti, la relazione tra PA, morbilità e mortalità CV varia in relazione alla concomitante presenza di altri fattori di rischio CV.^[104]

Sono stati sviluppati alcuni modelli computerizzati per la stima del rischio CV totale, tra cui il più noto e utilizzato è il modello SCORE (Systematic COronary Risk Evalutaion), che stima il rischio assoluto di mortalità CV a 10 anni, basandosi su età, sesso, abitudine al fumo, colesterolo totale e PAS.^[104]

Nelle Linee Guida europee per l'IA, è stata data particolare enfasi all'identificazione del danno d'organo asintomatico, in quanto le modificazioni asintomatiche della struttura e/o funzione di alcuni organi bersaglio dell'IA sarebbero espressione della progressione della malattia ipertensiva, conducendo ad una condizione di rischio CV superiore rispetto a quella legata semplicemente alla presenza di fattori di rischio.^[104]

Tutti i modelli attualmente disponibili hanno comunque dei limiti concettuali, in primo luogo legati all'alto impatto che ha l'età sulla stratificazione del rischio CV, con il risultato frequente di sottostimare il rischio nei soggetti più giovani e di sovrastimarli nei soggetti più anziani.^[104]

Nei soggetti giovani, infatti, specie se di sesso femminile, anche in presenza di PA elevata e di fattori di rischio associati, il rischio assoluto di eventi CV può risultare

basso; la scelta terapeutica in questi casi dovrebbe essere guidata dalla quantificazione del rischio relativo o dalla stima dell'età CV.^[104]

Al contrario, molti anziani (ad esempio gli ultrasessantenni), raggiungono un rischio assoluto elevato a fronte di un lieve incremento del rischio relativo rispetto ai loro pari. La conseguenza è che la maggior parte delle risorse sono concentrate nei soggetti anziani, le cui aspettative di vita sono comunque ridotte nonostante l'intervento terapeutico; al contrario meno risorse sono destinate ai giovani, nei quali la lunga esposizione ad un rischio relativo elevato può portare in alcuni anni a situazioni ad alto rischio assoluto, con potenziale riduzione delle aspettative di vita.^[104]

Deve essere ricordato che tutti i cut-off impiegati per definire il RCV sono arbitrari, basati su criteri probabilistici di rischio, e che l'obiettivo è quello di impiegare nel modo migliore le limitate risorse economiche disponibili per prevenire le malattie cardiovascolari.^[104]

4.6 Il danno d'organo asintomatico

Il danno d'organo asintomatico costituisce un importante determinante del RCV nel paziente iperteso; pertanto, esso va ricercato attentamente con le metodiche appropriate. Qui di seguito ne è riportata una descrizione.^[104]

4.6.1 Cuore

Elettrocardiografia:

Un ECG a 12 derivazioni è parte degli esami di routine per tutti i pazienti ipertesi. Esso può svelare la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) (Indice di Sokolow-Lyon: $SV_1 + RV_5 > 3,5 \text{ mV}$; $R_{aVL} > 1,1 \text{ mV}$), fattore indipendente per eventi CV. L'ECG può inoltre identificare quadri di sovraccarico del ventricolo sinistro VS, ischemia, anomalie della conduzione, dilatazione atriale sinistra, aritmie tra cui la fibrillazione atriale.^[104]

ECG dinamico secondo Holter:

L'ECG Holter delle 24 ore è indicato quando sono sospettate aritmie o possibili episodi ischemici. La fibrillazione atriale è molto frequente nei pazienti ipertesi ed è causa di complicanze CV quali l'ictus trombo-embolico. Il suo precoce riconoscimento consente di attuare misure di prevenzione attraverso l'inizio di una terapia anticoagulante.^[104]

Ecocardiografia:

L'ecocardiografia è più sensibile rispetto all'ECG nella diagnosi di IVS (Massa ventricolo sinistro (VS) indicizzata; spessore parietale del setto interventricolare e della parete posteriore del VS) e perciò può essere utile per una più precisa stratificazione del RCV e nella scelta terapeutica. La metodica inoltre consente di individuare, grazie al doppler transmitralico, le alterazioni del rilasciamento e del riempimento del VS che costituiscono nel loro insieme la disfunzione diastolica indotta dall'IA, indicatore precoce di Cardiopatia Ipertensiva. In linea teorica quindi, l'ecocardiografia dovrebbe essere raccomandata in tutti i pazienti ipertesi come valutazione iniziale, ma costi e limitata disponibilità della metodica ne condizionano l'utilizzo, limitandolo a casi selezionati.^[104]

4.6.2 *Vasi*

Eco-color-doppler:

La valutazione ad ultrasuoni delle carotidi con la misurazione dell'IMT e/o la presenza di placche è in grado di predire lo sviluppo sia di ictus che di infarto miocardico, indipendentemente da altri fattori di rischio CV. Un IMT carotideo > 0.9 mm è considerato il valore soglia per un aumento del RCV. La presenza di placche può essere definita da un IMT > 1.5 mm o da un ispessimento focale del 50% rispetto ai valori adiacenti di IMT. Attualmente si ritiene che il valore predittivo aggiunto da uno screening carotideo può essere utile primariamente in individui asintomatici a rischio CV intermedio.^[104]

Pulse Pressure e Pulse Wave Velocity (Velocità dell'onda pulsatoria):

La Pulse Pressure viene definita come la differenza tra PAS e PAD ed è considerato il più semplice indicatore di rigidità arteriosa. Un valore superiore a 60 mmHg è da considerarsi potenzialmente indicativo di danno vascolare. La Pulse Wave Velocity (PWV) esprime la velocità dell'onda sfingica nel percorrere la distanza tra due punti dell'albero arterioso, espressa in metri al secondo, ed è inversamente proporzionale alla compliance del vaso. Entrambi gli indici di rigidità arteriosa esprimono l'età vascolare e sono fattori predittivi indipendenti di eventi CV. La PWV trasmessa attraverso la parete arteriosa viene rilevata posizionando due sensori tonometrici a livello di due diversi polsi arteriosi, con la tecnica della tonometria ad appianamento (Applanation Tonometry) e viene eseguita in ambiente specialistico.^[104]

Indice caviglia-braccio:

L'indice caviglia-braccio (ABI) esprime il rapporto tra PAS misurata a livello della caviglia (arteria tibiale posteriore o anteriore) e PAS omerale; la PAS a livello della caviglia può essere valutata con apparecchi automatici o preferibilmente con un doppler ad onda continua ed uno sfingomanometro. Un ABI basso (< 0.9) è un indice di arteriopatia periferica ed in generale di aterosclerosi avanzata, con un valore predittivo di eventi CV, ed è associato ad un raddoppio circa della mortalità CV a 10 anni se confrontato a ciascuna delle categorie del Framingham.^[104]

4.6.3 Rene

La diagnosi del danno renale indotto dall'IA è basata sul riscontro di una ridotta funzione renale con riduzione del filtrato glomerulare eGFR (preferibilmente misurato con la formula del CKD-EPI-Chronic Kidney EPIdemiology Collaboration) e/o di elevati livelli di escrezione urinaria di albumina. Quando il valore di eGFR è < 60 ml/min/1,73m², sono identificati differenti stadi di MRC. Anche il livello dell'albuminuria può essere stadiato per una migliore valutazione clinica del dato. Queste formule aiutano a identificare il danno renale anche quando la creatinina serica è ancora all'interno del range di normalità. Elevati valori di creatinina e/o un basso valore di eGFR suggeriscono la presenza di una diminuita funzione renale. Un aumento dell'escrezione urinaria di albumina indica un'alterazione della filtrazione

glomerulare per danno endoteliale (microalbuminuria) o evidente danno al parenchima renale (albuminuria clinica). Entrambi questi fattori costituiscono dei fattori di rischio indipendenti e cumulativi di malattie cardiovascolari nella popolazione generale, e nei pazienti ipertesi e/o diabetici costituiscono un potente predittore di futuri eventi CV e di morte. Pertanto in tutti i pazienti ipertesi è raccomandato che venga effettuata la stima del eGFR e il dosaggio della microalbuminuria sulle urine spot.^[104]

4.6.4 *Retina*

Rispetto al tradizionale sistema di classificazione della retinopatia ipertensiva, sono molte oggi le perplessità sulla accuratezza e sul valore predittivo per patologie CV del Grado I (restringimento e tortuosità dei vasi retinici) e del Grado II (incroci arterovenosi) della stessa. Pertanto, il fundus oculi non riveste oggi un ruolo di primaria importanza nello screening del paziente iperteso per la ricerca del danno d'organo asintomatico e non compare più, come in passato, tra gli esami di routine, come avveniva invece in passato. Resta intatto il valore prognostico negativo della retinopatia ipertensiva severa di Grado III (emorragie retiniche, microaneurismi, essudati) e Grado IV (Grado III + papilledema o edema maculare), nel quadro di una malattia ipertensiva complicata.^[104]

4.6.5 *Cervello*

L'IA è associata al rischio di danno cerebrale asintomatico, osservato alla Risonanza Magnetica (RMN), in particolare nei soggetti anziani. Le alterazioni più comuni a livello cerebrale sono:

- lesioni della materia bianca (iperintensità, processi riparativi, gliosi)
- infarti silenti / infarti lacunari (10 – 30 %)
- microsanguinamenti (5%)

Queste lesioni sono associate ad un aumentato rischio di ictus, decadimento cognitivo e demenza. Ma il costo e la disponibilità della RMN non ne permettono un uso su larga scala nella valutazione del paziente iperteso, pertanto l'uso della metodica va limitato

a pazienti sintomatici (disturbi neurologici, perdita della memoria, decadimento cognitivo...).[104]

4.7 Il ruolo dello stile di vita

Lo stile di vita è un essenziale determinante della pressione arteriosa.^[105] Infatti, le modificazioni dello stile di vita sono alla base del trattamento antipertensivo, avendo un'efficacia nell'abbassare i valori pressori equivalente a quella di una monoterapia farmacologica. Cambiamenti appropriati nello stile di vita ritardano o prevengono l'insorgenza di IA in soggetti non ipertesi, ritardano o prevengono l'uso della terapia farmacologica in soggetti ipertesi non ancora in trattamento e contribuiscono all'abbassamento dei valori pressori in soggetti ipertesi già in terapia.

Per quanto riguarda la fascia di età più giovane, molti dati li possiamo ricavare da uno studio italiano molto importante condotto da 17 centri del Nord Italia su individui di razza caucasica di età compresa tra 18 e 45 anni chiamato HARVEST (Hypertension Ambulatory Recording VEnetia SStudy).^[106] Sono stati reclutati circa 1000 partecipanti con ipertensione arteriosa di grado 1 (pressione sistolica compresa tra 140 e 159 mmHg e diastolica tra 90 e 99 mmHg). Gli investigatori hanno esaminato l'impatto sulla pressione arteriosa da parte dello stile di vita, fattori ambientali, background genetico (familiarità per ipertensione arteriosa intesa come uno o entrambi i genitori affetti da ipertensione arteriosa o che fanno uso di farmaci antipertensivi), valutati sia all'inizio dello studio che durante il follow-up di 6 anni.

Negli Stati Uniti, invece, è stato condotto uno studio che esamina i fattori di rischio per l'ipertensione nella fascia di età più giovane ed è lo studio CARDIA (Coronary Artery Risk Development In young Adults). Questo studio multicentrico ha valutato la prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolari su di una popolazione di 5115 giovani di età compresa tra 18 e 30 anni, reclutati nel 1985 e seguiti per vent'anni. Lo studio americano CARDIA ha dimostrato come mantenere uno stile di vita sano durante la giovinezza sia fortemente associato ad un basso profilo di rischio cardiovascolare durante l'età più avanzata.^[107] I parametri di riferimento per definire

un basso profilo rischio cardiovascolare sono: colesterolo < 200 mg/dl non trattato farmacologicamente, pressione arteriosa < 120/80 mmHg non trattata, astensione dal fumo di sigaretta, nessuna storia di diabete mellito e infarto miocardico. In realtà la prevalenza di un tale profilo di rischio è estremamente bassa, interessando soltanto il 7.5% degli individui di età compresa tra 24 e 74 anni negli USA. Si può osservare come un basso profilo cardiovascolare sia stato riscontrato significativamente più spesso in coloro aventi un BMI < 25 kg/m², che non hanno mai fumato, che fanno un uso moderato di alcol o nessun uso, che fanno più attività fisica e che seguono una dieta più salutare. I provvedimenti atti a determinare un abbassamento dei livelli pressori relativamente allo stile di vita riguardano: la restrizione di sale con l'alimentazione; la riduzione del consumo di alcol; cambiamenti nel tipo di alimentazione; la perdita di peso corporeo; un'attività fisica regolare; la cessazione dell'abitudine al fumo.

4.7.1 Apporto di sale con l'alimentazione

Esiste una relazione causale tra eccessivo consumo di sale con l'alimentazione ed aumento dei valori pressori.^[105] Questa correlazione potrebbe essere spiegata con l'aumento del volume extracellulare e l'incremento delle resistenze periferiche, dovuto in parte all'attivazione simpatica indotta dal consumo di sale. L'apporto giornaliero di sale in molti Paesi è compreso tra 9 e 12 grammi giornalieri. La quantità di sale raccomandata è invece di 5-6 grammi al giorno: si è dimostrato, infatti, un abbassamento della pressione sistolica da 1-2 mmHg nei soggetti normotesi fino a 4-5 mmHg in individui ipertesi quando si riduce il quantitativo di sale fino ai valori consigliati. È necessario comunque considerare che circa l'80% del sale consumato è "nascosto", cioè utilizzato nella preparazione degli alimenti da parte dell'industria alimentare. L'effetto della riduzione dell'apporto di sale è più evidente negli Afroamericani, negli anziani e in individui con comorbidità, soprattutto diabete mellito, malattia renale cronica e sindrome metabolica.^[108]

Anche lo studio di Zhao et al. mostra una correlazione positiva tra eccessivo consumo di sale con l'alimentazione e IA in tutti i gruppi di età studiati compreso quello dei giovani adulti (19-35 anni). Alla stessa conclusione giunge il gruppo di Meshram

anche se nello studio non è stato preso in considerazione il consumo di cibo spazzatura che ha un maggior contenuto di sale.

4.7.2 Consumo di bevande zuccherate

Nei bambini e negli adolescenti ma anche nei giovani adulti le bevande zuccherate sono un'importante componente della quota di fluidi introdotta (fino al 31% in Gran Bretagna) nonché un'importante fonte di calorie, quindi, rappresentano un possibile legame con l'obesità.^[109] Si osserva che dai 4 ai 18 anni aumenta sia il consumo di sale che l'assunzione di fluidi ed è evidente l'associazione tra questi due parametri così come tra apporto di sale e bevande zuccherate. Si ricava dunque che la riduzione dell'apporto di sale potrebbe condurre ad una riduzione del consumo di bevande zuccherate, giocando un ruolo importante nella riduzione dell'obesità infantile. Inoltre, avrebbe un benefico effetto sulla prevenzione di malattie cardiovascolari sia come fattore indipendente che come fattore aggiuntivo alla restrizione di sale sulla pressione arteriosa.

4.7.3 Consumo di alcol

Un moderato consumo di alcol non sembra avere un impatto negativo sulla pressione arteriosa, fatto che si osserva, invece, in caso di eccessivo consumo di alcol. Lo studio PATHS (Prevention and Treatment of Hypertension Study)^[110] ha dimostrato, nel gruppo che ha ridotto il consumo di alcol, una riduzione dei valori pressori di 1.2/0.7 mmHg maggiore rispetto al gruppo di controllo. I valori massimi raccomandati sono di 20-30 grammi di etanolo al giorno negli uomini e di 10-20 grammi al giorno nelle donne.

Lo studio HARVEST^[111] ha suddiviso la popolazione studiata in tre gruppi, con BMI simile, in base al consumo di alcol: gruppo 1 (non bevitori), gruppo 2 (consumo inferiore a 50g/die), gruppo 3 (consumo superiore a 50g/die). La pressione arteriosa clinica non mostrava significative differenze tra i gruppi mentre la pressione nelle 24 ore ed in particolare quella diurna aumentava proporzionalmente al tasso di alcol consumato, dal gruppo 1 al gruppo 3.

Lo studio condotto in Brasile^[112] su individui di età compresa tra 23 e 25 anni conferma la relazione tra consumo di alcol e rischio di sviluppare IA: solo il 5.7% dei partecipanti che non facevano alcun consumo di alcol sono risultati ipertesi a fronte dell'8.6% di coloro che ne facevano un consumo moderato (< 31g/die) e del 17% di quelli che ne facevano un consumo eccessivo (> 31g/die).

4.7.4 Tipo di alimentazione

Negli ultimi anni la cosiddetta dieta Mediterranea ha destato molto interesse. Numerose metanalisi hanno evidenziato il ruolo benefico di questo tipo di dieta sul rischio cardiovascolare globale. Per definizione la dieta Mediterranea^[113] è caratterizzata da un alto apporto di olio di oliva, frutta secca, frutta e verdura fresca e cereali; da un moderato apporto di pesce e pollame; da un basso apporto di prodotti caseari, carne rossa e dolci; include anche il consumo moderato di vino ai pasti. Si raccomanda, quindi, di seguire questo tipo di alimentazione quanto mai varia. Tra le varie tipologie di diete studiate, infatti, quella che ha mostrato un maggiore effetto sulla riduzione della pressione arteriosa è la dieta cosiddetta DASH^[114], per certi versi equivalente alla dieta Mediterranea. È più probabile che sia la combinazione di tutti gli elementi facenti parte della dieta piuttosto che uno solo a ridurre la pressione arteriosa. Lo studio riportato da Appel mostra una riduzione media della pressione sistolica di 5.5 mmHg e della diastolica di 3 mmHg in coloro che seguivano la dieta DASH rispetto a chi seguiva la dieta vegetariana o alla popolazione di controllo. Gli effetti indotti dalla dieta DASH si sono resi evidenti già dopo 2 settimane. Questo studio conferma, inoltre, il ruolo di peso corporeo, apporto di sale e potassio, consumo di alcol nel contribuire a determinare i valori di pressione arteriosa. La dieta vegetariana sembra essere associata a valori pressori più bassi, sia per fattori non legati all'alimentazione (i vegetariani di solito sono più attenti a seguire uno stile di vita più salutare, perciò un ruolo importante nell'abbassare i valori pressori potrebbe essere svolto dalla maggiore attività fisica) sia per particolari aspetti della dieta (alto apporto di cibo, nessun consumo di carne). Uno studio condotto a Palermo mostra la relazione esistente tra il consumo di street food, cioè cibo consumato fuori casa, il BMI e l'ipertensione arteriosa.^[115] Negli ultimi anni anche in Italia è dilagata la moda dei fast

food, ovvero cibo poco costoso, acquistato in locali con servizio self-service, di solito povero di fibre e contenuto nutrizionale, alto carico glicemico e porzioni abbondanti. Strettamente correlato ai fast food è lo street food, cibo comprato e consumato in strada. Lo studio ha suddiviso la popolazione esaminata (tutti maggiorenni e nati a Palermo) in due gruppi: uno composto da consumatori di street food (687 individui) e uno da frequentatori di ristoranti classici (315 soggetti). I risultati dimostrano che i consumatori di street food hanno un più alto BMI e che in particolare i consumatori di milza (sandwich farcito con milza e polmoni bovini) hanno una più alta prevalenza di ipertensione rispetto all'altro gruppo.

Dallo studio CARDIA, però, si è osservato come il regime dietetico dei giovani adulti migliorasse progressivamente con la crescita, fino al raggiungimento dei 40-50 anni, momento in cui si assisteva ad un arresto di questo miglioramento e ad un mantenimento della qualità della dieta. Tuttavia, i dati hanno mostrato un peggioramento generale della qualità del regime alimentare negli ultimi 20 anni.^[116]

4.7.5 Caffè

Il caffè ha una composizione chimica complessa. La sostanza più studiata è sicuramente la caffeina, la quale ha ben documentati effetti cardiovascolari^[117]: blocca i recettori dell'adenosina e inibisce le fosfodiesterasi con conseguente contrazione della muscolatura liscia vasale. Recenti studi^[118] suggeriscono invece che altre sostanze contenute nel caffè come i composti polifenolici abbiano degli effetti benefici migliorando il metabolismo glucidico e riducendo l'infiammazione e disfunzione endoteliale. La maggior parte degli studi non è in grado di definire con certezza la relazione tra consumo di caffè come fattore indipendente e ipertensione. Una metanalisi ha mostrato che il consumo di 200-300 mg di caffeina al giorno induce un incremento medio di 8.1 mmHg e 5.7 mmHg nella pressione sistolica e diastolica rispettivamente e che dura per poco più di 3 ore. Invece nessuna evidenza supporta un effetto a lungo termine o un aumentato rischio di malattia cardiovascolare in soggetti ipertesi, forse perché gli effetti negativi della caffeina vengono controbilanciati dagli effetti protettivi delle altre sostanze contenute nel caffè.

4.7.6 *Peso corporeo*

Un'alimentazione appropriata, la perdita di peso nei soggetti sovrappeso/obesi e una regolare attività fisica hanno un effetto sinergico. L'ipertensione arteriosa è strettamente correlata ad un eccessivo peso corporeo. Infatti, una metanalisi^[119] di 25 trial clinici randomizzati che ha compreso 4874 partecipanti, ha mostrato che, in soggetti sovrappeso od obesi, la perdita di 5.1 kg determina una riduzione in media di 4.4 e 3.6 mmHg di pressione arteriosa sistolica e diastolica rispettivamente. Il meccanismo esatto alla base di questa relazione tra ipertensione arteriosa ed obesità ed il motivo per cui una perdita di peso si accompagna ad una riduzione dei valori pressori sono sconosciuti. Una spiegazione biologica plausibile potrebbe stare nel fatto che i pazienti obesi hanno un'eccessiva attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, così come un'elevata attività del sistema nervoso simpatico, comune sia a soggetti ipertesi che obesi.

Parametri antropometrici da considerare nella valutazione del rischio cardiovascolare del paziente sono il BMI (Body Mass Index, rapporto tra peso del paziente e altezza elevata al quadrato, kg/m^2) e la circonferenza vita. Un valore di BMI elevato è un accertato fattore di rischio di mortalità per ischemia miocardica, stroke oltre che una varietà di neoplasie che vanno dal tumore dell'endometrio a quello del colon. Il valore di BMI raccomandato è compreso tra 20 e 25 kg/m^2) mentre la circonferenza vita deve essere inferiore a 102 cm nell'uomo e 88 cm nella donna. In realtà ci sono studi contrastanti relativamente ai valori raccomandati di BMI. Il Prospective Studies Collaboration^[120] ha raccolto i dati di 61 studi prospettici effettuati su novecento mila adulti. Dallo studio della relazione tra valore di BMI e mortalità globale a 5 anni, gli investigatori hanno osservato una mortalità inferiore quando il BMI è compreso tra 22.5 e 25 kg/m^2 . Una metanalisi^[121], invece, mostra che l'obesità di grado 1 (BMI compreso tra 30 e 35 kg/m^2) non risulta associata ad una mortalità più alta e che il sovrappeso è correlato ad una mortalità significativamente più bassa se rapportati a soggetti normopeso. Una spiegazione plausibile può risiedere nel fatto che i pazienti sovrappeso o lievemente obesi si portano all'attenzione del medico più frequentemente e quindi è possibile intervenire precocemente.

4.7.7 *Esercizio fisico*

L'attività fisica aerobica apporta benefici sia nella prevenzione che nel trattamento dell'ipertensione arteriosa.^[105] Anche se di bassa intensità e durata, l'attività fisica regolare è, comunque, responsabile di un miglioramento dei valori pressori. Ai pazienti ipertesi viene raccomandato almeno lo svolgimento di un'attività fisica aerobica dinamica di intensità moderata (camminate, jogging, nuoto, bicicletta) e durata di almeno 30 minuti per 5-7 giorni alla settimana.

Come emerge dallo studio HARVEST^[122] l'attività fisica ha un effetto positivo nell'abbassare i valori pressori anche nei soggetti giovani con ipertensione arteriosa di grado 1. A parità di consumo di alcol e abitudine al fumo, lo studio ha mostrato livelli clinici di pressione sistolica simili sia nei soggetti sedentari che in quelli che svolgono attività fisica regolarmente mentre la diastolica risultava leggermente più bassa nel gruppo dei soggetti attivi. Invece, i valori di pressione sistolica diurna misurati con ABPM risultano significativamente più bassi nel gruppo di soggetti che si allenano regolarmente (132 mmHg contro i 135 di media del gruppo di soggetti inattivi).

Purtroppo, come emerge da un rapporto del Center for Disease Control and Prevention del Dipartimento della salute americano quasi la metà dei giovani americani tra 12 e 21 anni non svolge una regolare attività fisica e circa il 14% di loro non la svolge affatto, soprattutto le giovani donne Afroamericane. Inoltre, il livello di attività fisica diminuisce all'aumentare dell'età e del grado di istruzione.

4.7.8 *Fumo*

Il fumo di sigaretta rappresenta il principale fattore di rischio per la patologia aterosclerotica.^[123] Evidenze sempre maggiori supportano il fatto che il fumo di sigaretta causa eventi avversi cardiovascolari agendo sinergicamente con ipertensione arteriosa e dislipidemia. In acuto è responsabile di un aumento di pressione arteriosa e di frequenza cardiaca perché il fumo di sigaretta stimola il sistema nervoso simpatico oltre a determinare un aumento della concentrazione di catecolamine. Come dimostrato da uno studio caso-controllo che ha utilizzato il monitoraggio giornaliero

della pressione arteriosa (ABPM), i soggetti fumatori, siano essi ipertesi o meno, presentano livelli giornalieri più elevati di pressione arteriosa rispetto ai non fumatori anche se la pressione clinica risultava simile.^[124] Questo risultato potrebbe essere spiegato considerando che il soggetto non fuma durante la misurazione della pressione arteriosa in ambulatorio, per cui il valore risultante non rispecchierebbe la reale pressione arteriosa del soggetto.

Paradossalmente diversi studi epidemiologici hanno riscontrato valori pressori più o meno analoghi tra fumatori e non fumatori. Uno studio^[123], basato sui dati raccolti per un periodo di 3 anni (dal 1994 al 1996) da Health Survey for England, ha analizzato un campione di 33860 persone di età superiore o uguale ai 16 anni stratificandolo per anni di età in un gruppo più giovane (16-44 anni) e in uno più anziano (oltre 45 anni) e considerando lo stato di fumatore (non fumatore, ex fumatore, fumatore). Globalmente, i valori di pressione arteriosa aggiustati per età non mostrano differenze significative tra non fumatori (139.9/77.7 mmHg negli uomini e 136.8/73.6 mmHg nelle donne), ex fumatori (139.9/76.8 mmHg negli uomini e 136.5/73.3 mmHg nelle donne) e fumatori attuali (140.7/76.9 mmHg negli uomini e 136.7/73.3). Se consideriamo il gruppo rappresentato dai soggetti più giovani (16-44 anni) le differenze sono ancora meno evidenti: nei non fumatori la pressione media è risultata di 131.8/72.1 e 123.3/69.2 mmHg, negli ex fumatori di 130.9/71.1 e 122.9/68.6 mmHg mentre nei fumatori di 131.4/71.2 mmHg e 123/68.5 mmHg negli uomini e nelle donne rispettivamente. Lo studio HARVEST^[125] ha mostrato l'effetto sinergico che il fumo di sigaretta e il consumo di caffè hanno sulla pressione sistolica diurna sui soggetti giovani con ipertensione di grado 1. Infatti, i fumatori ed i bevitori di caffè hanno livelli di pressione sistolica giornaliera più elevata rispetto agli altri, al contrario della pressione clinica che rimane simile. In particolare, i fumatori che bevono più di 4 tazze di caffè al giorno hanno in media una sistolica più alta di 6 mmHg.

4.8 Terapia

Negli adulti (> 18 anni), l'obiettivo del trattamento antiipertensivo è stato stabilito da grandi studi d'intervento randomizzati con end-point di morbilità e mortalità 30 e prevede il raggiungimento di PA < 140/90 mmHg. Il Joint National Committee raccomanda che gli adulti più giovani di 30 anni siano trattati come quelli di età compresa tra 30 e 59 anni.^[126] Nei giovani adulti affetti da IA invece, è quasi impossibile fornire raccomandazioni basate direttamente su evidenze tratte da studi di intervento, dal momento che i risultati sono carenti. Recentemente, un importante studio osservazionale ha coinvolto 1.2 milioni di individui in Svezia, con età media di 18 anni arruolati al momento della prima visita di leva militare e li ha seguiti per una mediana di 24 anni. Il rapporto tra la PAS e la mortalità totale presenta una curva a forma di U/U-shaped, con il nadir circa 130 mmHg, ma il rapporto con la mortalità CV aumenta in maniera costante (maggiore era la PA, maggiore era il rischio). In questi giovani uomini il rapporto tra PAD e la mortalità CV era ancora più forte di quello con la PAS, con una soglia apparente intorno a 90 mmHg. Circa il 20% della mortalità totale in questi giovani potrebbe essere spiegato dai valori della loro PAD.^[127]

Nonostante l'assenza di trial randomizzati e controllati, l'inizio della terapia in questi individui giovani può essere considerato con prudenza e dopo un congruo periodo di osservazione (3-6 mesi), soprattutto in presenza di altri fattori di rischio, la PA dovrebbe essere ridotta a < 140/90 mmHg.^[127] In realtà, però, i giovani adulti affetti da IA presentano attualmente la più bassa prevalenza di controllo della PA (38%) rispetto ai pazienti di mezza età (55%) ed agli anziani (53%) oltre alla più bassa prevalenza di trattamento con farmaci antiipertensivi (49%) rispetto ai pazienti di mezza età (73%) ed agli anziani (80%).^[128-130] Per quanto riguarda i bambini e gli adolescenti, l'obiettivo del trattamento antiipertensivo è derivato da criteri statistici di distribuzione. Secondo le linee guida sia nord-americane che europee, l'obiettivo del trattamento è quello di ridurre la PA al di sotto del 95° percentile in base al sesso, l'età e l'altezza di un individuo. Le linee guida europee suggeriscono che “è probabilmente più saggio e più sicuro ottenere una pressione arteriosa < 90° percentile”, dato che la

PA nel percentile 90-95° non è considerata normale. Nei bambini affetti da malattia renale cronica, diabete mellito, o IA con danno d'organo, l'obiettivo dovrebbe essere < 90° percentile. Secondo le linee guida europee, i bambini con malattia renale cronica dovrebbero avere un obiettivo della pressione arteriosa < 75° percentile e in presenza di proteinuria < 50° percentile.

Il primo passo da intraprendere nel trattamento dell'IA nel giovane riguarda le modificazioni dello stile di vita. Come visto precedentemente infatti quest'ultimo ha un ruolo chiave nella determinazione dei valori pressori, per cui è sicuramente indicato attuare interventi che comprendono la riduzione del peso corporeo per le persone in sovrappeso, un regime di regolare esercizio aerobico, restrizione dell'assunzione di sale, limitato consumo di alcol e cessazione del fumo.^[131] A seguito delle modifiche dello stile di vita, le linee guida raccomandano l'uso di farmaci antiipertensivi qualora la PA rimanga elevata.^[132] Studi precedenti hanno suggerito che, sebbene i giovani adulti abbiano meno probabilità degli adulti più anziani di ricevere una prescrizione di farmaci antiipertensivi^[133], qualora venga intrapresa la terapia farmacologica, essi possono raggiungere più frequentemente il controllo dei valori pressori (> 60%) entro un tempo più breve.^{[134][135]}

Per quanto riguarda la scelta di utilizzare un solo farmaco o la combinazione di più farmaci, la titolazione dei dosaggi, il passaggio (switch) da un principio attivo all'altro, si può far riferimento alle linee guida della Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa pubblicate nel 2013. Diuretici (tiazidici, clortalidone e indapamide), beta-bloccanti, calcio antagonisti, ACE-inibitori e antagonisti del recettore dell'angiotensina II sono tutti adatti e consigliati per l'avvio ed il mantenimento del trattamento antiipertensivo, sia in monoterapia che in alcune combinazioni tra loro. Alcuni agenti dovrebbero essere considerati come scelta preferenziale in condizioni specifiche perché associati a maggiore efficacia in specifici tipi di danno d'organo.

Un discorso a parte riguarda i giovani maschi sani che hanno elevati valori isolati di PAS (> 140 mmHg) e normali valori di PAD (< 90 mmHg). Questi soggetti a volte presentano una PA centrale normale. Non sono disponibili evidenze che essi beneficino di un trattamento antiipertensivo; al contrario, dati prospettici indicano che

questa condizione non dà luogo successivamente a IA sistolica/diastolica. Sulla base dei dati attualmente disponibili, questi giovani individui possono ricevere solo indicazioni sullo stile di vita, ma poiché i dati disponibili sono scarsi e controversi, devono essere seguiti attentamente.^[136]

Capitolo 5

MONITORAGGIO ELETTROCARDIOGRAFICO E FOTOPLETISMOGRAFIA DI UN GIOVANE IPERTESO

5.1 Descrizione del soggetto

Il soggetto che si è sottoposto al monitoraggio cardiaco e all'acquisizione fotopletismografica è un ragazzo di 22 anni, di altezza 178cm e peso 76kg.

All'età di 18 anni al soggetto, durante una visita di controllo, è stato rilevato un valore pressorio sistolico di 160mmHg e diastolico di 100mmHg. Data la giovane età è stato da subito sottoposto a diverse visite di controllo, nel tentativo di ricercare la causa di tale anomalia dei valori pressori. Innanzitutto, è stata ricercata la presenza di ipertrofia ventricolare attraverso un ecocardio. Avendo dato esito negativo, gli è stato richiesto di attuare momentaneamente cambiamenti nello stile di vita: ridurre il consumo di sale, di insaccati, di alcolici, di sigarette. Gli è stato consigliato di svolgere molta attività aerobica e ridurre quella anaerobica. Nel corso dei mesi i valori pressori si sono ridotti, ma essendo rimasti comunque al di sopra della soglia considerata come normale, è stato sottoposto ad ulteriori accertamenti.

Nel 2020 si è recato presso il Centro Regionale di Riferimento Ipertensione Arteriosa e Malattie Cardiovascolari. Qui al soggetto è stato richiesto di svolgere altri esami di controllo, per andare ad escludere l'ipertensione secondaria, quali: Ecocolordoppler e Angio Tac con contrasto. Entrambe hanno dato esito negativo, pertanto al soggetto è stata diagnosticata un'ipertensione verosimilmente essenziale.

Al momento il soggetto segue una terapia medicinale atta a controllare i valori pressori al fine di prevenire l'insorgere di malattie cardiovascolari negli anni a venire.

5.2 Descrizione dei dispositivi utilizzati

5.2.1 *Holter ECG digitale M12R Global Instrumentation®*

Il dispositivo M12R dispone di due modalità operative: la prima è una registrazione continua elettrocardiografica (modalità Holter) mentre la seconda consiste in una registrazione intermittente in tempo reale (cattura ECG). Suddette modalità di acquisizione possono lavorare sia singolarmente che simultaneamente. Il dispositivo può essere configurato al fine di acquisire l'ECG a 3 canali o a 12 canali semplicemente cambiando il cavo paziente, cioè l'insieme di almeno 4 conduttori (di cui 3 sono le derivazioni fondamentali e 1 è il cavo di riferimento per la gamba destra). I dati vengono registrati e trasmessi fedelmente con frequenze di campionamento fino a 1.000 campioni al secondo e con una risoluzione ultraelevata di 0,5 mV. In realtà, a seconda dello scopo dello studio, la frequenza di campionamento può essere impostata a 200 o 500 campioni al secondo. Il dispositivo permette, attraverso una comunicazione bidirezionale via Bluetooth, di verificare il corretto collegamento degli elettrodi e di trasmettere i dati raccolti in tempo reale su di un PC o qualunque altro dispositivo dotato di sistema Android. I dati vengono salvati su una scheda di memoria a basso costo facilmente rimovibile, al fine di consentire il riutilizzo immediato del registratore. L'alimentazione consiste di due batterie alcaline ed il peso (137g) e le dimensioni ridotte (112x78x36 mm) lo rendono molto pratico.

5.2.2 *Bracciale fotopleletismografico*

Il bracciale utilizzato per l'acquisizione del segnale fotopleletismografico è un prototipo Alcro, pertanto, non è possibile da letteratura ottenere informazioni riguardanti quest'ultimo. È in grado di registrare il segnale elettrocardiografico, oltre che l'onda pulsoria sfruttando la luce infrarossa, verde e bianca, ad una frequenza di campionamento di 256 Hz. Si come simile ad un orologio da polso, pertanto è molto pratico, in linea con quelli che sono gli scopi della tesi.

5.3 Protocolli di acquisizione

5.3.1 Segnale elettrocardiografico

In fase di inizializzazione della scheda di memoria SD sono stati impostati:

- la durata di acquisizione, pari a 24 h;
- il numero di derivazioni, pari a 12;
- la frequenza di campionamento, pari a 1000 Hz.

Gli elettrodi collegati con il cavo paziente dell'Holter M12R sono stati successivamente applicati al soggetto nelle modalità che seguono:

1. RA - fosse infraclavicolare destra;
2. LA - fosse infraclavicolare sinistra;
3. RL - linea ascellare anteriore destra;
4. LL - linea ascellare anteriore sinistra;
5. V1 - quarto spazio intercostale a destra del margine sternale;
6. V2 - quarto spazio intercostale a sinistra del margine sternale;
7. V4 - quinto spazio intercostale;
8. V3 - metà strada tra V2 e V4;
9. V5 - linea ascellare anteriore allineato con V4 e V6;
10. V6 - allineato esternamente con V4 e V5.

Gli elettrodi scelti per l'acquisizione erano a bolino pregellati (floating pre-gelled) con presenza di materiale adesivo volto a ridurre gli artefatti da movimento.

L'acquisizione del segnale ECG ha avuto inizio il 15/11/2022 alle ore 16:15 nel Cardiovascular Bioengineering LAB. Il soggetto durante tutte le 24 h di acquisizione ha mantenuto un diario della giornata per correlare l'andamento dell'ECG con l'attività svolta. Delle 24 h, si è considerato un lasso di tempo pari a 7718 s. in queste 2 h il soggetto, una volta indossato il dispositivo, si è recato presso l'autovettura e si è messo alla guida verso Senigallia, dove abita. Una volta arrivato a casa, si è dedicato allo studio per il resto del tempo. A termine delle 24 ore di acquisizione il dispositivo

è stato spento e sono stati rimossi gli elettrodi. Successivamente si è rimossa la scheda di memoria SD e i dati sono stati inseriti nel software M12A Analysis System.

5.3.2 *Segnale fotopleletismografico*

Il protocollo di acquisizione del segnale fotopleletismografico segue una procedura molto più rapida: in fase di inizializzazione si va ad impostare la durata dell'acquisizione (in s), dopodiché si fa indossare il dispositivo al soggetto di interesse, con l'accortezza che sia ben stretto al polso di quest'ultimo. L'acquisizione avviene posizionando il pollice e l'indice in due punti diversi sulla superficie del dispositivo: il pollice la centro del quadrante mentre l'indice nel piccolo elettrodo circolare. Per tutta la durata dell'acquisizione il soggetto deve ridurre al minimo il movimento, al fine di ottenere un segnale il più possibile privo da artefatti, ed evitare di rimuovere le dita dalle posizioni appena osservate.

Una volta che l'acquisizione è giunta a termine, il risultato appare direttamente su schermo come file da dover sottoporre ad estrazione, al fine di ricavare un segnale che possa essere elaborato come vedremo successivamente.

5.4 **Analisi**

5.4.1 *Segnale elettrocardiografico*

Il segnale grezzo recuperato dalla scheda SD del dispositivo è stato sottoposto ad elaborazione; al fine di ottenere i risultati riportati successivamente si è sfruttato il software di elaborazione Matlab. In particolare, non trattandosi di un'acquisizione a fine diagnostico, il segnale ECG è stato filtrato nella banda delle frequenze [0,5-40] Hz. Nello specifico sono stati utilizzati due filtri in cascata: un filtro passa alto a 0,5 Hz e un filtro passa basso a 40 Hz, utilizzando il filtro Butterworth di ordine 6 bidirezionale.

Una volta filtrato il segnale si è passati all'individuazione dei picchi R. Questi ultimi sono stati ottenuti a seguito dell'utilizzo dell'algoritmo di Pan-Tompkins. Il segnale in

output deve essere poi sottoposto a correzione in merito alla posizione dei picchi R, per garantire il posizionamento dell'indicatore in corrispondenza del massimo.

Infine, si è andati a ricavare il Tacogramma relativo all'acquisizione: quest'ultimo mostra la distanza che intercorre tra un picco R e il successivo dandoci in prima approssimazione quella che è la variazione della frequenza cardiaca. Qui non si sono andati a considerare intervalli da 10 s in quanto il risultato non sarebbe risultato significativo.

5.4.2 *Segnale fotopletismografico*

I segnali grezzi ottenuti a seguito della misurazione sono stati sottoposti ad elaborazione; al fine di ottenere i risultati riportati successivamente si è utilizzato il software di elaborazione Matlab.

Per prima cosa si è andati a selezionare tra i 4 possibili segnali, ovvero segnale ECG, segnale PPG ottenuto utilizzando la luce infrarossa, segnale PPG ottenuto utilizzando la luce verde e segnale PPG ottenuto utilizzando la luce bianca, quelli di nostro interesse. Da letteratura si può osservare come il segnale PPG più utilizzato sia quello ottenuto sfruttando l'infrarosso, in quanto quest'ultimo è dotato di potere penetrante nettamente superiore rispetto alle altre due lunghezze d'onda, ma nella nostra acquisizione si è osservata una morfologia nettamente migliore nel segnale PPG ottenuto sfruttando la luce verde. Pertanto, i segnali utilizzati sono stati quest'ultimo e ovviamente il segnale ECG.

Come prima cosa si è andati a filtrare i due segnali. Il segnale PPG è stato filtrato nella banda delle frequenze [0,5-8] Hz, mentre il segnale ECG è stato filtrato nella banda delle frequenze [0,5-30] Hz. Da notare la differenza con il filtraggio utilizzato per elaborare il segnale ECG ricavato dall'holter: questo dispositivo non sfruttando nessuna delle 12 derivazioni osservate all'interno di questa tesi ha presentato non pochi problemi; nel cercare di ottenere almeno una visualizzazione di quelli che sono i picchi R (necessari al nostro scopo), si è quindi cercato di trovare quale fosse la miglior frequenza alla quale impostare il filtro passa basso. Quindi nello specifico per entrambi i segnali si sono adoperati due filtri in cascata: un passa alto comune ad entrambi alla

frequenza di 0,5 Hz e un passa basso, per il PPG alla frequenza di 8 Hz e per l'ECG alla frequenza di 30 Hz; ciò è stato fatto in Matlab utilizzando il filtro Butterworth di ordine 4.

Una volta filtrato il segnale è stato possibile procedere all'individuazione dei picchi R nel segnale ECG e i picchi delle onde fotopleletismografiche nel segnale PPG. Per fare ciò si è utilizzata la funzione `adaptive threshold segmentation`. L'individuazione dei picchi del segnale fotopleletismografico ha dato ottimi risultati mentre per il segnale ECG non è stato possibile affidarsi completamente all'algorithm in quanto si è osservato un rapporto rumore segnale (NSR, noise to signal ratio), superiore a 0,5 in pressoché la totalità del tracciato. Pertanto, si è dovuti ricorrere ad un'analisi manuale, nella quale si è scorso il segnale in quelli che erano i tratti con un NSR il più basso possibile e si è andati a ricavare la posizione dei picchi R come nella figura che segue (Fig. 5.1).

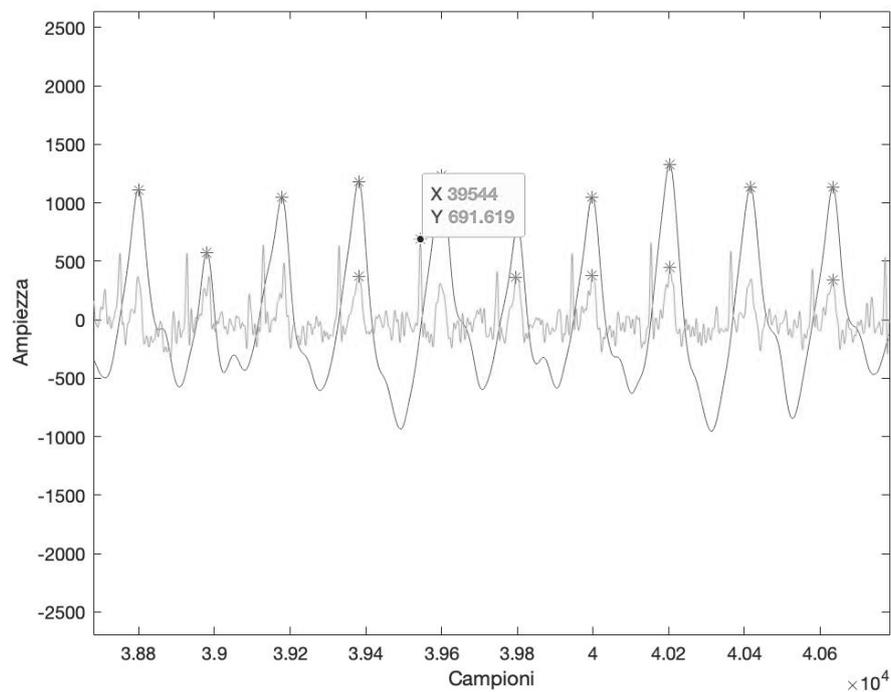


Figura 5.1 Esempio di ottenimento posizione picco R.

In particolare, occorre osservare come nella figura la posizione dei picchi R sia stata comunque riportata, così da avere un riferimento e valutare se la posizione ricavata dall'algoritmo potesse essere corretta o fosse necessario andare a considerare il picco precedente. Inoltre, vediamo riportato non solo il segnale ECG ma anche il segnale PPG, da sfruttare per valutare ancor meglio l'attendibilità della posizione del picco R, in quanto da letteratura sappiamo come quest'ultimo preceda sempre il picco dell'onda fotopleitismografica.

Una volta ottenute le posizioni dei picchi PPG, e dei picchi R è stato possibile calcolare la PAT come differenza tra queste posizioni. Una volta riportati in tempo i risultati si è potuto procedere con il calcolo della PAT media, di nostro interesse.

5.5 Risultati

5.5.1 *Acquisizione elettrocardiografica*

Vengono riportati successivamente i risultati relativi all'acquisizione effettuata con il dispositivo Holter M12R. Nelle figure dalla 5.2 alla 5.9 sono state riportate tutte e 12 le derivazioni. In particolare, occorre considerarle a coppie di due, in quanto, sfruttando le funzioni di Matlab, sono state riportate in ogni figura solo 6 derivazioni per volta. In particolare, l'ordine di lettura dei 6 tracciati nelle coppie di figure deve procedere da sinistra verso destra, una riga alla volta; così facendo saranno relativi rispettivamente alle seguenti derivazioni: I, II, III, aVR, aVL, aVF, per la prima figura e V1, V2, V3, V4, V5, V6 per la seconda. Le immagini risultanti sono 8 in quanto si sono considerati 4 segmenti del tracciato, di 10 secondi ciascuno, relativi a momenti in cui il soggetto stava svolgendo, o aveva appena svolto, una particolare attività. I momenti presi in considerazione sono stati l'inizio del monitoraggio, l'arrivo presso l'autovettura, la guida e lo studio. Le figure dalla 5.10 alla 5.13 sono invece un ingrandimento della seconda derivazione. In queste troviamo riportati anche i picchi R. L'ultima figura è una rappresentazione del Tacogramma relativo all'intera acquisizione. In ogni figura è riportato nell'asse orizzontale il tempo (s) mentre nell'asse verticale viene riportata l'ampiezza (mV), ad eccezione del Tacogramma in cui troviamo il numero di battiti e l'RR (ms) rispettivamente.

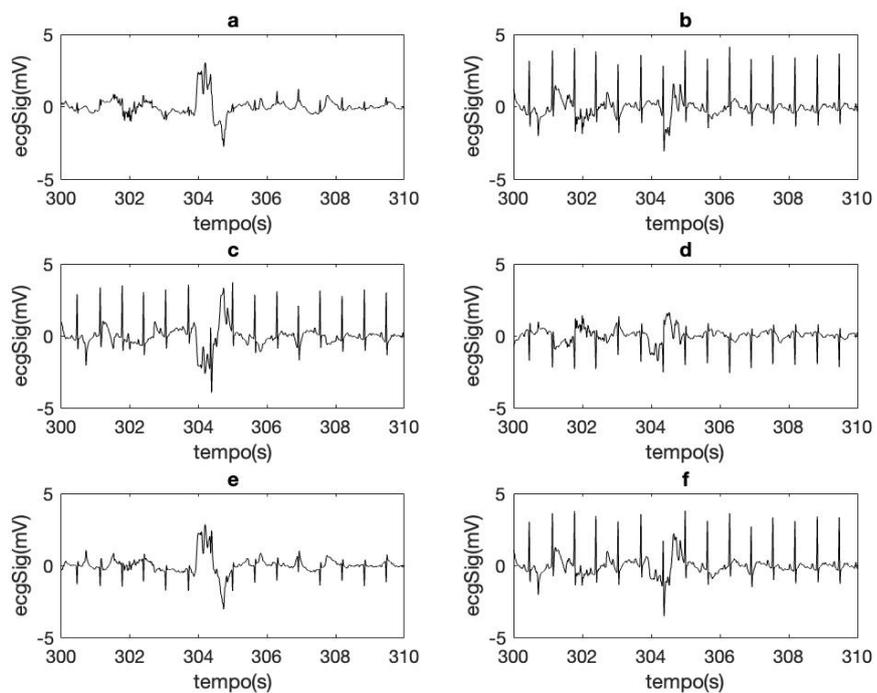


Figura 5.2 Inizio monitoraggio. Derivazioni: a) I, b) II, c) III, d) aVR, e) aVL, f) aVF.

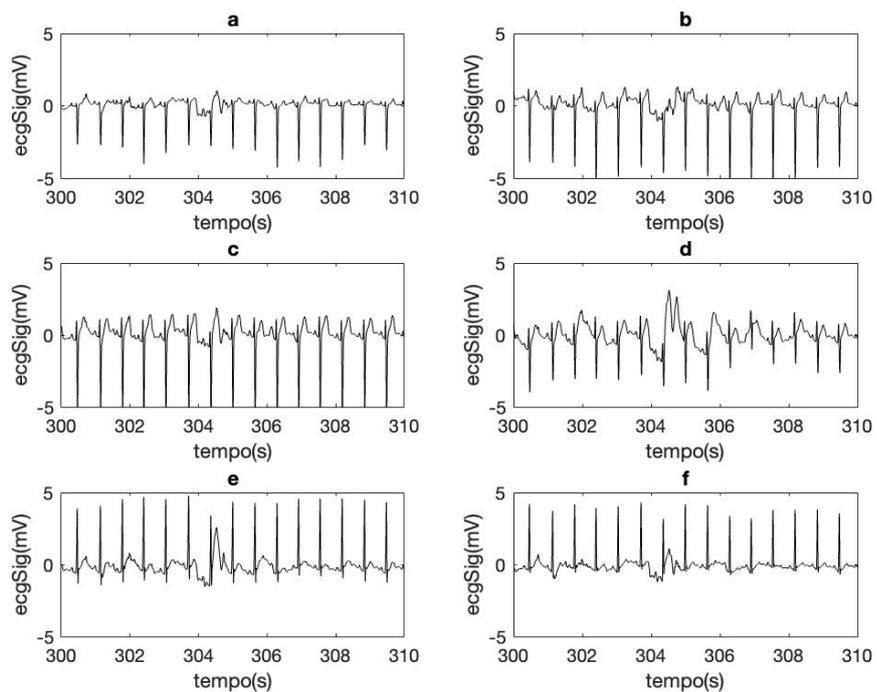


Figura 5.3 Inizio monitoraggio. Derivazioni: a) V1, b) V2, c) V3, d) V4, e) V5, f) V6.

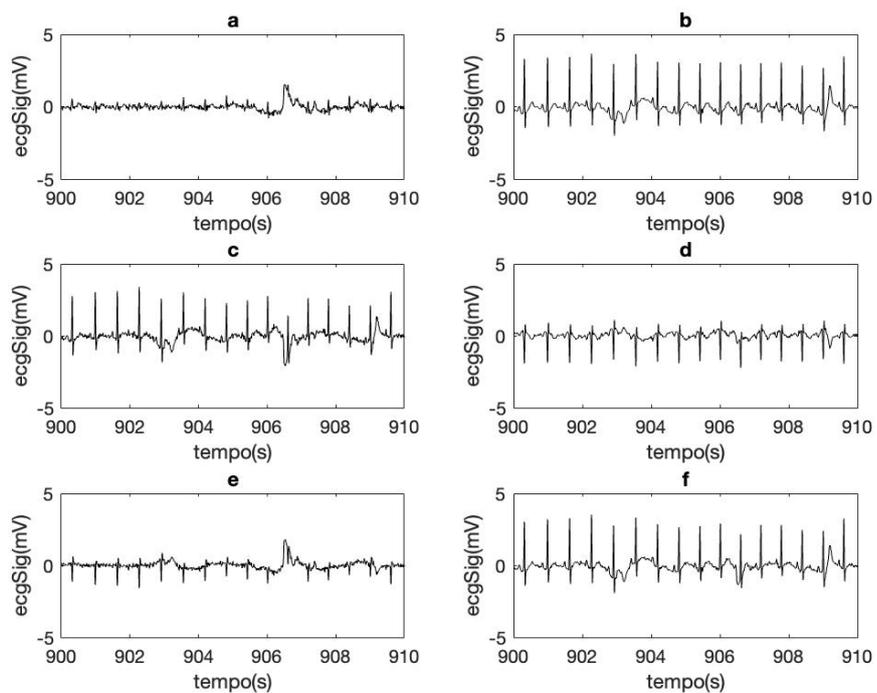


Figura 5.4 Arrivo all'autovettura. Derivazioni: a) I, b) II, c) III, d) aVR, e) aVL, f) aVF.

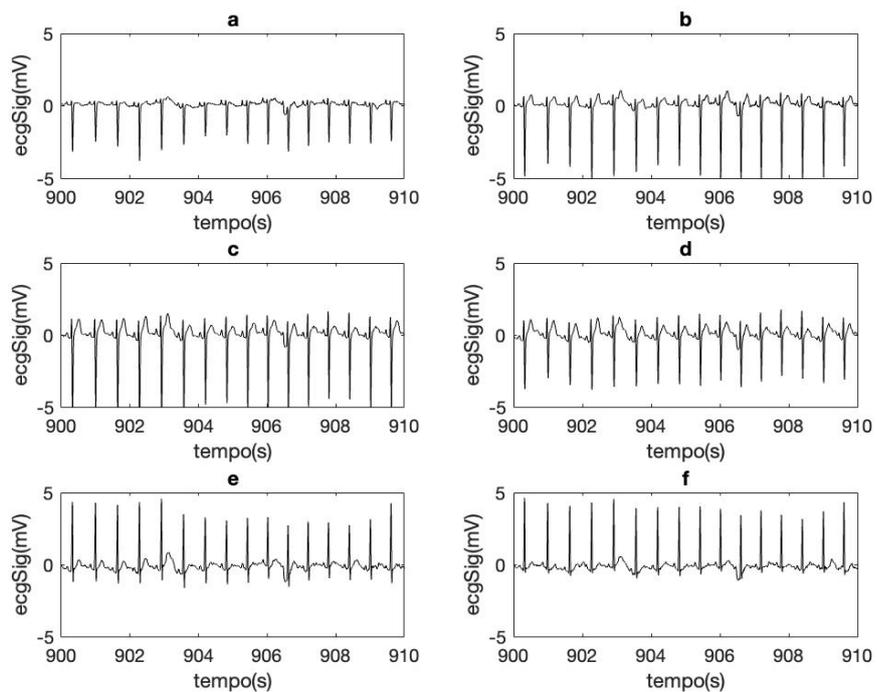


Figura 5.5 Arrivo all'autovettura. Derivazioni: a) V1, b) V2, c) V3, d) V4, e) V5, f) V6.

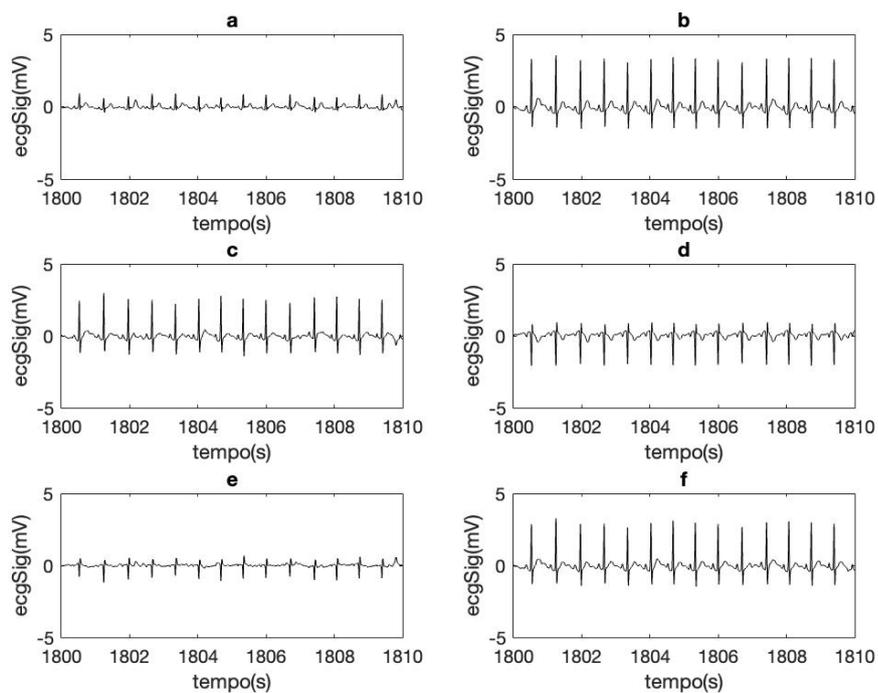


Figura 5.6 Alla guida. Derivazioni: a) I, b) II, c) III, d) aVR, e) aVL, f) aVF.

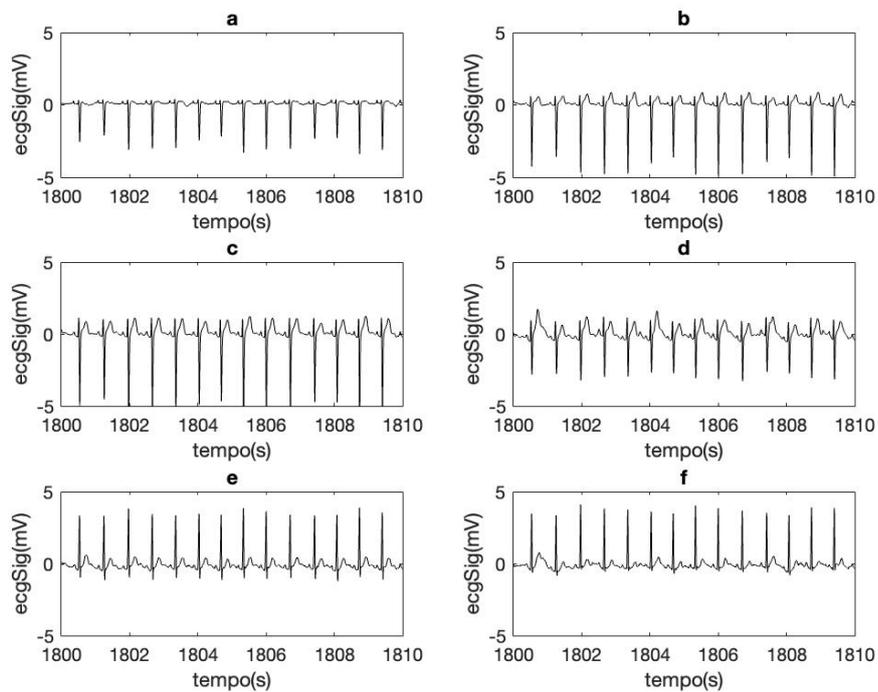


Figura 5.7 Alla guida. Derivazioni: a) V1, b) V2, c) V3, d) V4, e) V5, f) V6.

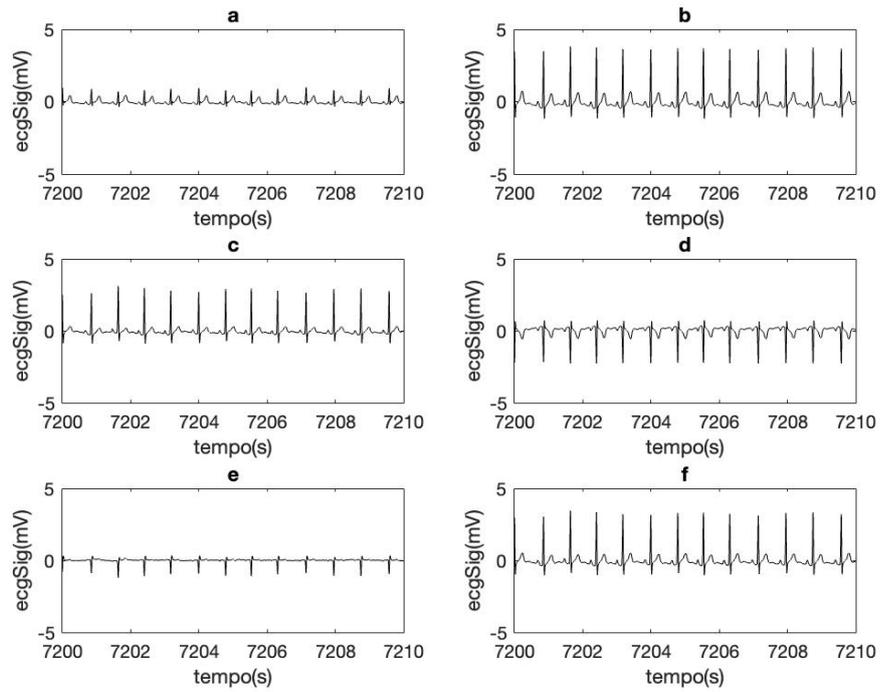


Figura 5.8 Studio. Derivazioni: a) I, b) II, c) III, d) aVR, e) aVL, f) aVF.

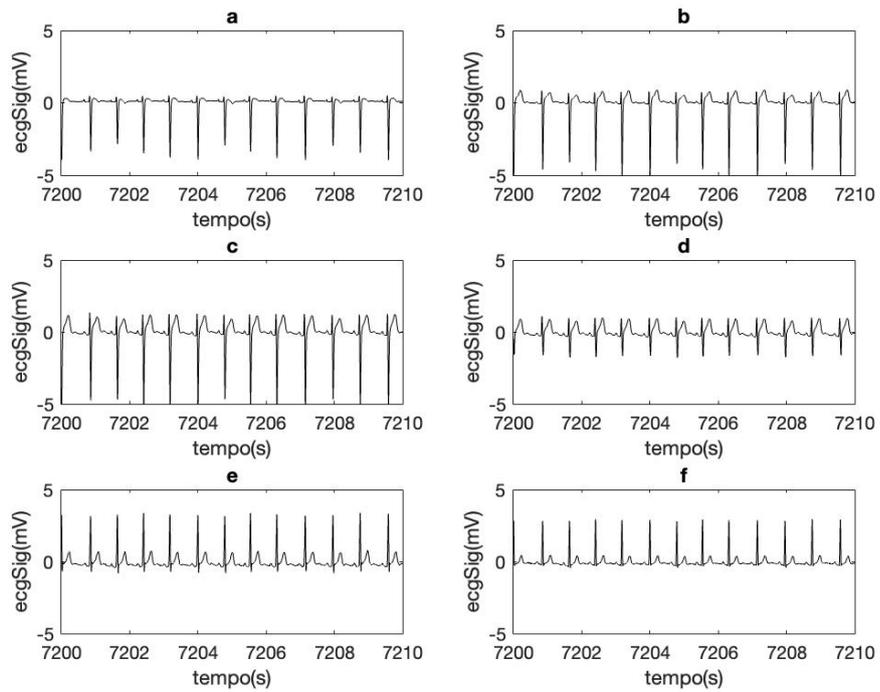


Figura 5.9 Studio. Derivazioni: a) V1, b) V2, c) V3, d) V4, e) V5, f) V6.

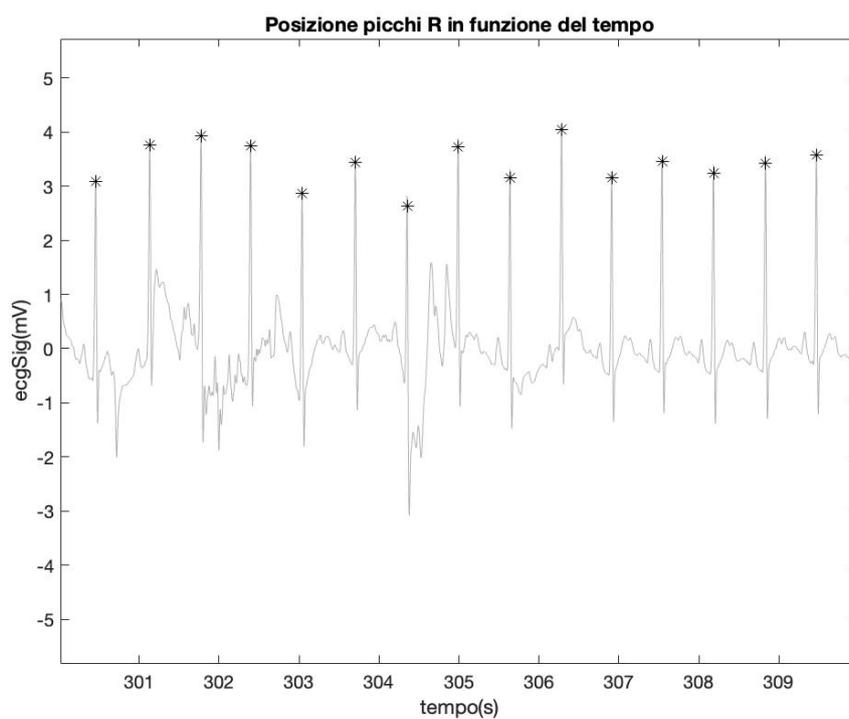


Figura 5.10 Ingrandimento seconda derivazione con posizione picchi R: inizio monitoraggio.

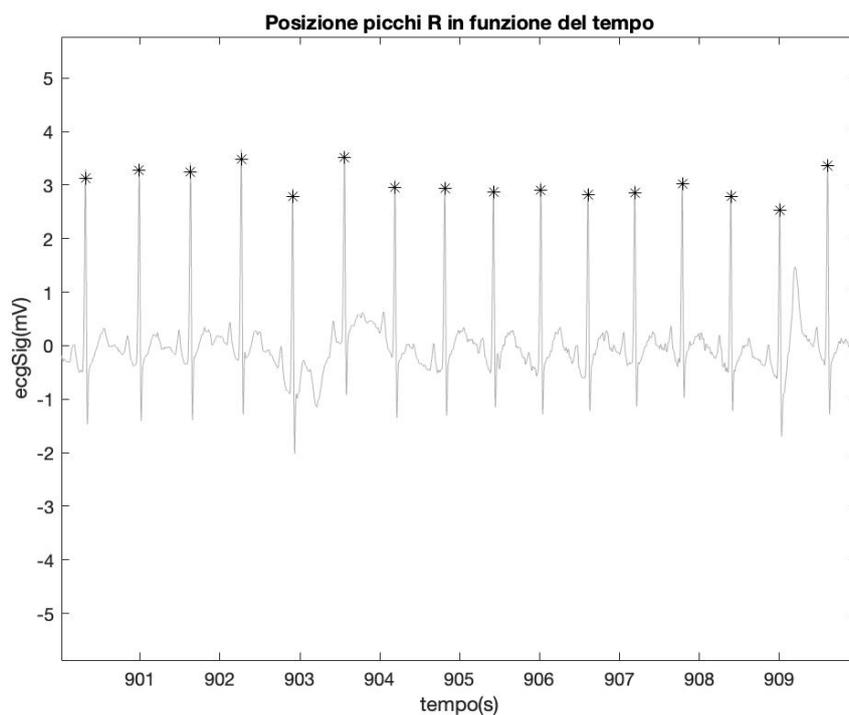


Figura 5.11 Ingrandimento seconda derivazione con posizione picchi R: arrivo all'autovettura.

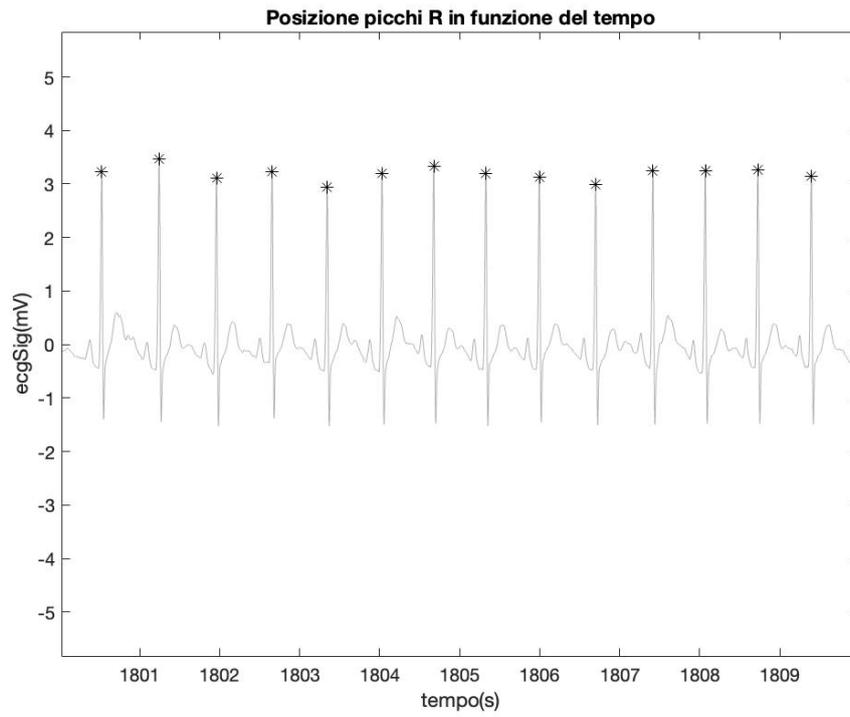


Figura 5.12 Ingrandimento seconda derivazione con posizione picchi R: alla guida.

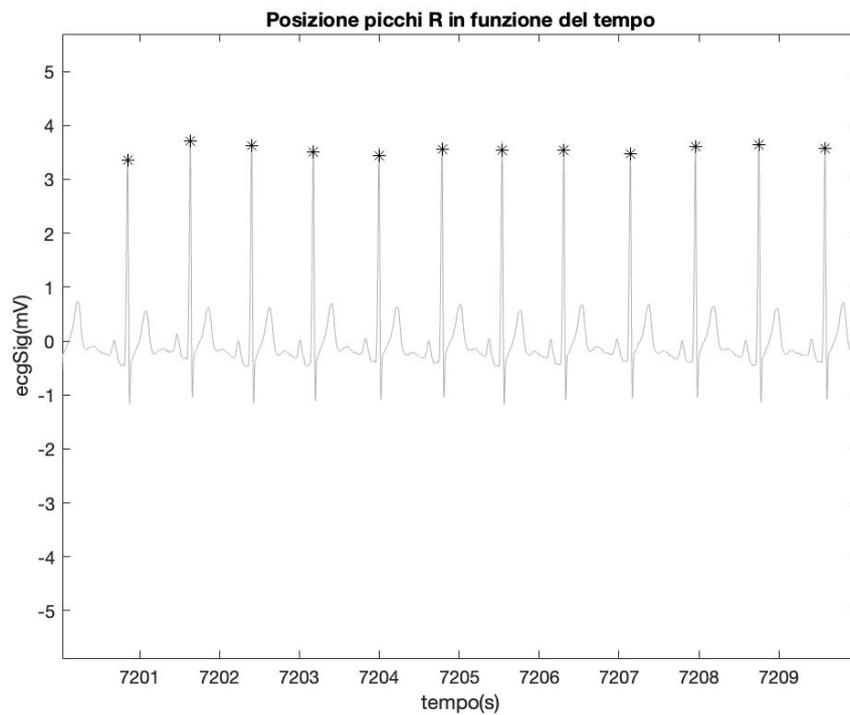


Figura 5.13 Ingrandimento seconda derivazione con posizione picchi R: studio.

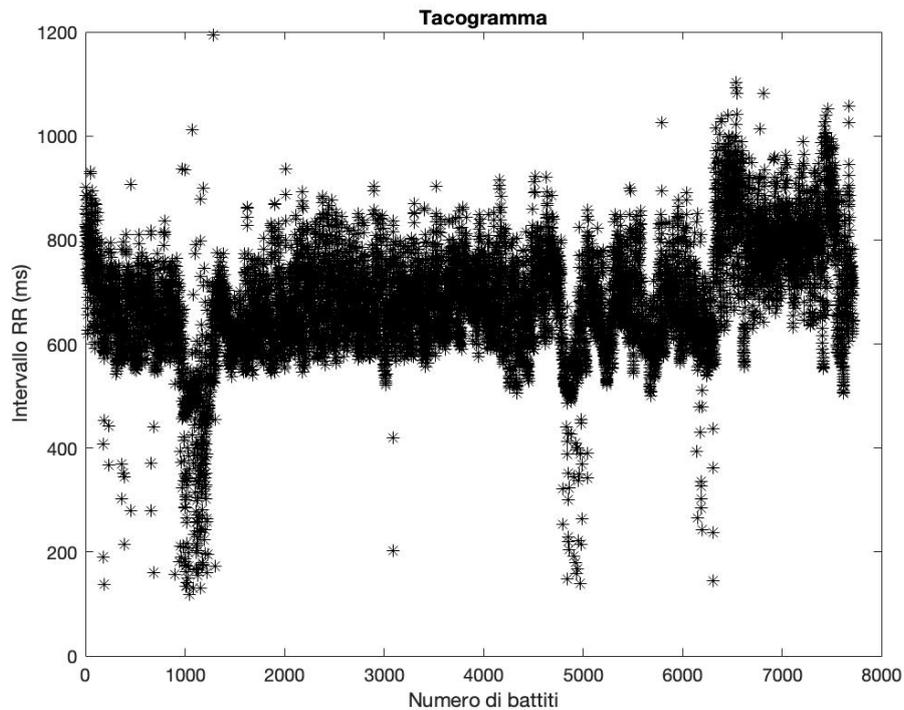


Figura 5.14 Tacogramma relativo all'intera acquisizione.

5.5.2 Acquisizione fotopletismografica

Vengono riportati successivamente i risultati relativi all'acquisizione fotopletismografica. La figura 5.15 è rappresentativa dei segnali elettrocardiografico e fotopletismografico nella loro totalità, al fine di mostrare come in alcuni tratti gli artefatti abbiano reso il tracciato inutilizzabile. Nella figura 5.16 è riportato un ingrandimento a titolo di esempio per mostrare il tracciato ECG; come osservato nel paragrafo precedente, non avendo utilizzato nessuna delle 12 derivazioni, il segnale non risulta di facile comprensione, rendendo l'identificazione dei picchi R molto difficile. Nella figura 5.17 è possibile osservare invece il pulse arrival time (PAT), parametro fondamentale agli scopi di questa tesi, per il quale è stato riportato anche un istogramma, come si vede in figura 5.18, al fine di osservare il suo range di variazione.

Tutti i grafici hanno riportato nell'asse delle ascisse il numero di campioni e nell'asse delle ordinate l'ampiezza, ad eccezione dell'ultimo.

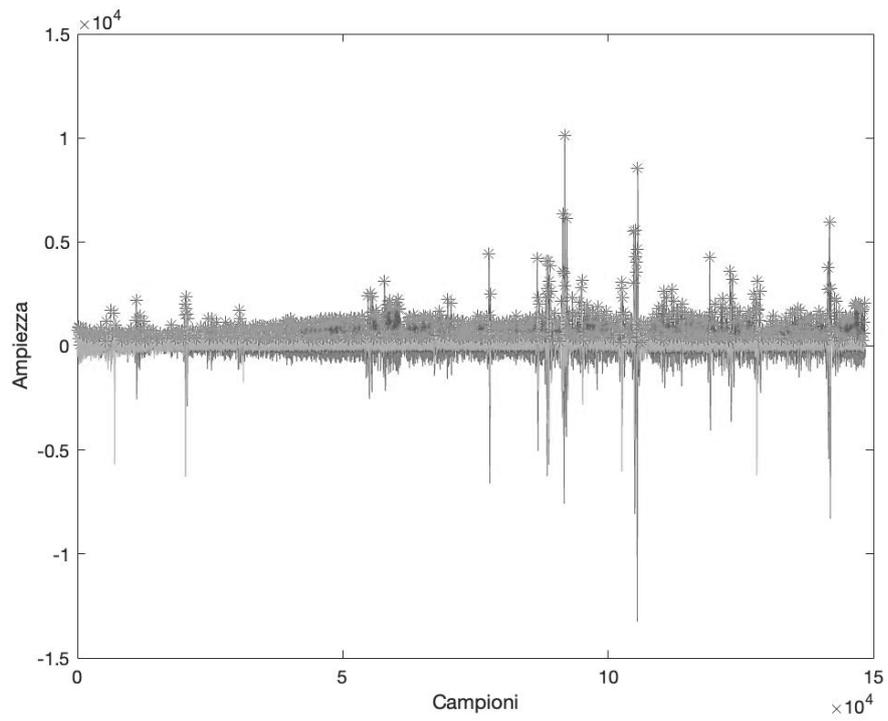


Figura 5.15 Segnale ECG e PPG nella loro integrità con algoritmo di rilevazione dei picchi.

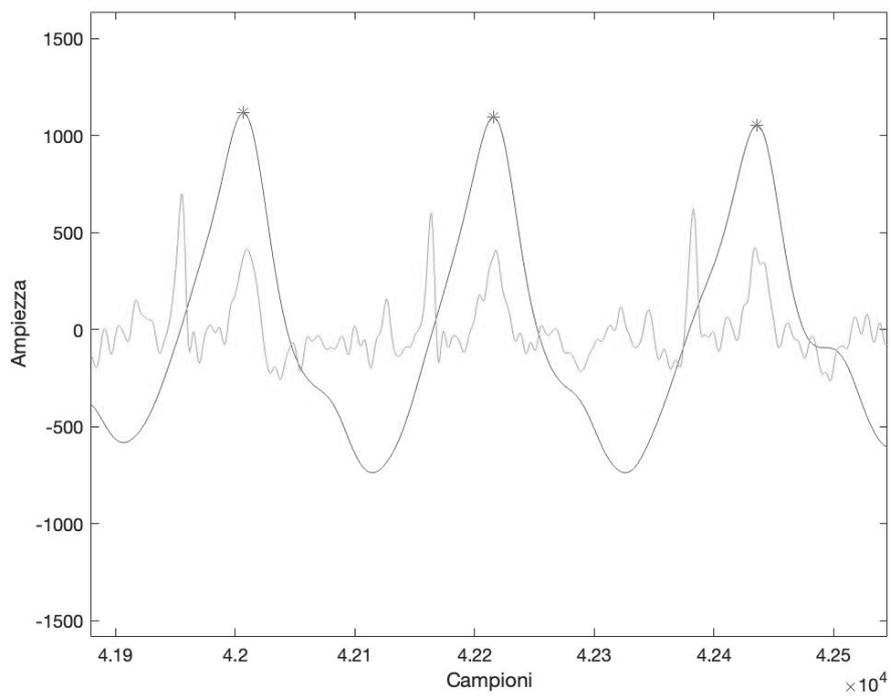


Figura 5.16 Segnale ECG e PPG ingranditi a titolo di esempio.

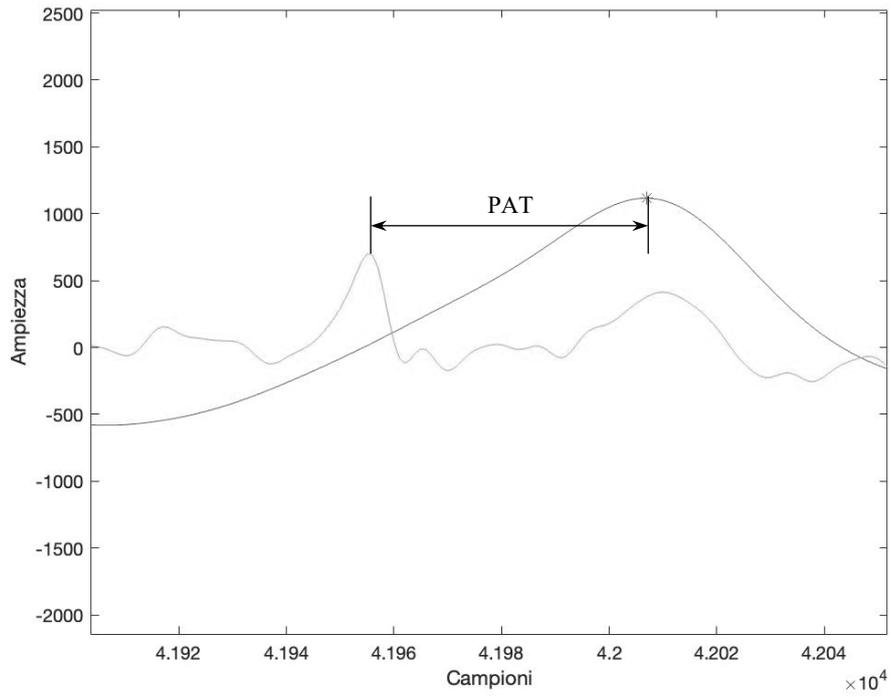


Figura 5.17 Visualizzazione grafica del pulse arrival time (PAT).

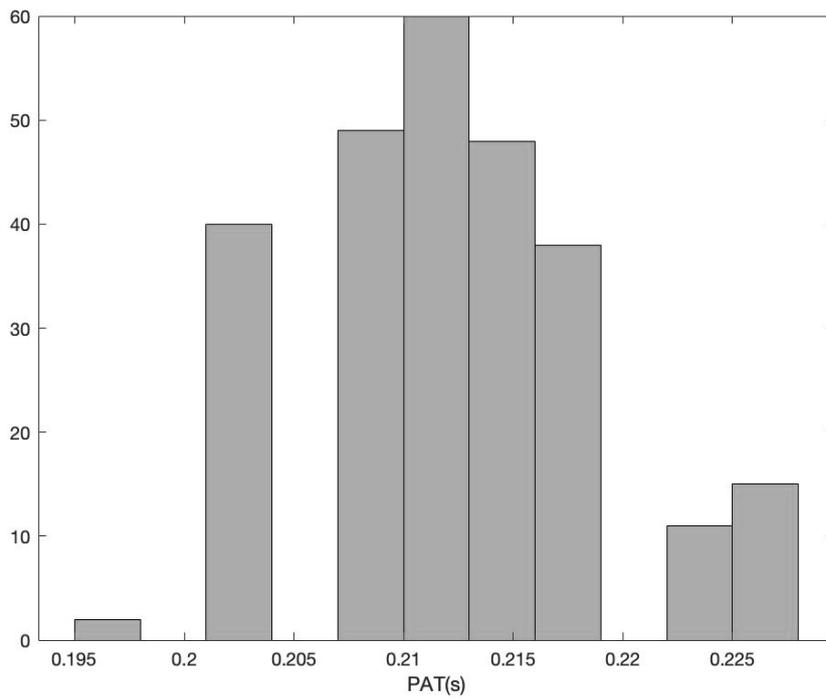


Figura 5.18 Istogramma relativo ai valori di PAT(s) ricavati dall'analisi manuale.

5.6 Discussioni

Per ottenere i risultati riportati nel paragrafo 5.5 si è scelto un soggetto che rappresentasse quanto meglio possibile il pattern di caratteristiche possedute da un giovane iperteso, osservate nel capitolo 4. Il soggetto si è prestato per effettuare il monitoraggio elettrocardiografico e fotopletismografico fondamentali agli scopi della tesi.

Per l'acquisizione ECG è stato utilizzato il dispositivo M12R in modalità Holter. La scelta di un monitoraggio a lungo termine è data dal fatto che quest'ultimo offre l'opportunità di rivalutare il tracciato elettrocardiografico sia durante le attività quotidiane che in periodi di stress fisico o psicologico. Questo tipo di monitoraggio, se messo a confronto con l'ECG standard della durata di dieci secondi, ha maggior sensibilità nel riscontro di aritmie o anomalie nella conduzione, che sono spesso altamente variabili. A suo svantaggio però vi è l'eccessivo ingombro dato dall'elevato numero di cavi e quindi la poca praticità, la quale in parte va scontrarsi con quelli che sono gli scopi della tesi. In fase di inizializzazione della scheda di memoria SD del dispositivo è stata impostata una frequenza di campionamento pari a 1000 Hz al fine di garantire una risoluzione dei dati la più alta possibile. Una volta applicati gli elettrodi nelle modalità indicate nel sottoparagrafo 5.3.1 al soggetto è stato richiesto di riportare ogni attività svolta nell'arco delle 24 h su di un quadernino, così da concentrare l'analisi del tracciato alle finestre temporali nelle quali il soggetto svolgeva o aveva appena svolto quest'ultime.

Per l'acquisizione PPG è stato invece impiegato un prototipo Alcro di bracciale fotopletismografico, in grado di acquisire il segnale con una frequenza di campionamento pari a 256 Hz, il quale una volta impostata la durata in secondi dell'acquisizione, è stato fatto indossare al polso del soggetto.

Una volta terminate le fasi di acquisizione i risultati sono stati sottoposti ad elaborazione mediante il software di programmazione Matlab.

Il segnale ECG ottenuto dall'holter M12R è stato filtrato mediante l'uso di due filtri in cascata, al fine di rendere il segnale quanto più privo da artefatti dovuti al movimento o alla respirazione, e successivamente è stato sfruttato l'algoritmo di Pan-Tompkins per andare ad individuare i picchi R. In particolare, all'algoritmo non sono state date in input tutte e 12 le derivazioni, bensì solo la II, in quanto, come osservato anche nel capitolo 3, in quest'ultima è facilmente osservabile il complesso QRS. Il segnale ottenuto in output dall'algoritmo è stato sottoposto ad una correzione, in merito ai picchi R, così da averli riportati perfettamente in corrispondenza del massimo. Fatto ciò è stato poi utilizzato per ottenere il Tacogramma. L'elaborazione si è conclusa con il plottaggio delle 12 derivazioni in 4 intervalli da 10 s ciascuno, relativi a frangenti in cui erano state svolte, o venivano svolte, attività particolari dal soggetto. Inoltre, a titolo di esempio è stato riportato un ingrandimento della II derivazione con tanto di posizione dei picchi R. Il Tacogramma è stato invece riportato nella sua totalità col fine di dare una visione d'insieme del tracciato e rendere consapevoli di come valori così alti e così bassi siano da ricondurre a potenziali errori nella procedura automatica dati da artefatti o interferenza. Dai risultati ottenuti è facile osservare come non vi siano segni di aritmie o anomalie nella conduzione, ma ciò era intuibile dal momento che il soggetto è stato sottoposto a un numero considerevole di esami volti ad escludere il danno d'organo, molti dei quali troviamo riportati anche nel paragrafo 4.6.1.

Per quanto riguarda i segnali PPG ed ECG ottenuti dal bracciale fotopleletismografico sono stati filtrati anch'essi ma in maniera differente rispetto a quanto appena visto: il segnale PPG è stato filtrato nella banda [0,5-8] Hz mentre il segnale ECG nella banda [0,5-30] Hz. Occorre prestare attenzione a quest'ultimo in quanto la frequenza del passa basso è stata scelta in modo da avere un tracciato nel quale poter individuare nel miglior modo possibile i picchi R. Pur avendo applicato tale filtraggio il rapporto rumore segnale (NSR) è risultato essere sempre sopra una soglia di apprezzabilità; pertanto, si è dovuto lavorare su quelle finestre in cui quest'ultimo fosse il più basso possibile, pur avendo un segnale molto sporco. Se si osserva il tracciato ECG riportato nella figura 5.16 possiamo vedere come non sia riconducibile a nessuno dei tracciati ottenibili dalle 12 derivazioni, questo perché il segnale è stato ricavato dalle dita della mano del soggetto, motivo per il quale risulta così difficile da andare ad interpretare.

Con una procedura manuale si è comunque stati in grado di risalire alle posizioni dei picchi R e dei successivi picchi delle onde fotopleletismografiche, permettendo il calcolo del pulse arrival time.

Una volta ricavati un numero sufficiente di valori del PAT si è andati a calcolare il PAT medio in funzione del tempo, il quale è risultato essere pari a $0,21 \pm 0,01$ s.

CONCLUSIONI

Scopo di questa tesi era andare ad effettuare un monitoraggio elettrocardiografico e fotopletismografico di un giovane iperteso, al fine di osservare se le due tecnologie potessero essere implementate all'interno di dispositivi mobili o smartphone. In particolare, si è andati a valutare se l'estrazione dei picchi R dell'ECG e dei picchi dell'onda fotopletismografica del PPG, consentissero un calcolo più o meno corretto del tempo di arrivo dell'impulso (pulse arrival time, PAT), parametro, in prima approssimazione, discriminante tra soggetti ipertesi e normotesi. I risultati hanno mostrato come sia molto difficile ricavare un tracciato elettrocardiografico da un dispositivo che non sfrutti nessuna delle 12 derivazioni, quale il prototipo Alcro, in quanto il rumore risultava paragonabile al segnale d'interesse, e pertanto anche a seguito di operazioni di filtraggio non è stato possibile ottenere un tracciato ECG in grado di rendere automatico il processo di calcolo del tempo di arrivo dell'impulso. Il tracciato ottenuto dall'holter M12R ha dato invece ottimi risultati, ma ovviamente il dispositivo non è in linea con gli scopi della tesi, in quanto non risulta per nulla pratico dato l'ingombro degli elettrodi e dei cavi. Il valore di PAT ottenuto a seguito dell'acquisizione è risultato essere $0,21 \pm 0,01$ s. Questo è sicuramente inferiore al valore medio di un soggetto normoteso ($0,6$ s)^[137] ma troppo piccolo per essere considerato come attendibile. Il calcolo delle distanze picco R e picco fotopletismografico eseguiti manualmente hanno sicuramente inciso significativamente nel determinare il risultato finale, ma il tracciato elettrocardiografico ricavato dal prototipo Alcro era troppo inaffidabile. Gli attuali studi^[137] si stanno comunque concentrando nell'andare a studiare la possibilità di implementare le tecnologie sfruttate in questo elaborato all'interno di un dispositivo pratico volto a dare un'indicazione del valore di pressione arteriosa del soggetto che lo indossa, a partire dal valore di PAT, in modo tale da rendere più consapevoli dell'attuale condizione di salute.

BIBLIOGRAFIA

1. Kenneth S. Saladin. Anatomia Umana. Piccin. 2017. 2° ediz. italiana e 5° ediz. americana.
2. Paccone A, Criscione E., Scalia L., Occhipinti G., Vergara A., Condello F., Mastroleo F., Guida I., Cecere A. Chirurgia vascolare e Cardiovascolare. Accademia Italiana Medici Specializzandi. 2020. 7° ediz.
3. F. P. Branca. Fondamenti di Ingegneria Clinica (Vol. 1). SpringerVerlag. 2000. 1° ediz.
4. M. Costantini, L'elettrocardiogramma - dalle basi fisiologiche alla facile interpretazione, 3ª ed., McGraw-Hill Italia, 2012.
5. Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I, et al. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. Heart Rhythm. 2017.
6. Madias C. Ambulatory ECG monitoring. In: Up To Date.; 2020.
7. Adamec J., Adamec R. ECG Holter: Guide to Electrocardiographic Interpretation. Springer Science & Business Media; 2008.
8. Kocsis L, Herman P, Eke A. "The modified Beer-Lambert law revisited." 2006.
9. Arnett D K, Evans G W, Riley W A, "Arterial stiffness: a new cardiovascular risk factor" Am J Epidemiol, 1994.
10. Subhash B, Girmallappa G, "Waveform analysis of pulse wave detected in the fingertip with PPG", IJAET, 2012.
11. Fitchett, D.H., "Forearm arterial compliance: a new measure of arterial compliance?" Cardiovasc Res, 1984.
12. Challoner, A.V.J., "Photoelectric plethysmograph, in Non-Invasive Physiological Measurements", P. Rolfe, Editor. 1979.
13. Toshiyo T, Yuka M, Masaki S, Masaki Y, "Wearable Photoplethysmographic Sensors-Past and Present", Journal of Electronics, 2014.

14. Nitzan. M, De Beer. H, Turivnenko. S, Babchenko. A and Sapoznikov D, "Power spectrum analysis of spontaneous fluctuation in the photoplethysmography signal". J. "Basic Clin. Physiol. Pharmacol", 1994.
15. Akash B, Swarup S, Purnendu M, et al. "Pre-processing of PPG Signal with Performance based Methods". IJCA, 2, 4, 2012.
16. Agnieszka GORCZEWSKA, "Influence of sensor design and optical properties of tissue on the photoplethysmographic signal", Gdansk University of Technology, Department of Biomedical Engineering, Poland.
17. V. Vizbara, A. Sološenko, D. Stankevičius, et al, "Comparison of green, blue and infrared light in wrist and forehead photoplethysmography", Conference of Biomedical Engineering, Biomedical Engineering Institute, Kaunas University of Technology, Lithuania, 2011.
18. Fodor L, Ullman Y, Elman M. "Aesthetic Applications of Intense Pulsed Light". London: Springer London, 2011.
19. Allen J, Murray A. "Effects of filtering on multi-site Photoplethysmography Pulse Waveform Characteristics". 2004. Computers in cardiology 2004.
20. Zakaria.F, A Khalil. M, "Heart Rate Variability (HRV) Analysis Using DSP for the Detection of Myocardial Infarction" Lebanon university, ACTEA, 2012
21. Aoyagi, T.; Kishi, M.; Yamaguchi, K.; Wantanabe, S. "Improvement of the earpiece oximeter". Jpn Soc Med. 1974
22. Nilsson L, Johansson A, Kalman S. "Respiratory variations in the reflection mode photoplethysmographic signal. Relationship to peripheral venous pressure".2003. Med. Biol. Eng. Comput., 2003.
23. Meredith D J, Clifton D, Charlton P, Brooks J, Pugh C W, Tarassenko.
24. L. "Photoplethysmography derivation of respiration rate: a review of relevant physiology". 2011. Journal of Medicine Engineering & Technology, 2011.
25. Karlen W, Raman S, Ansermino J M, Dumont G A. "Multiparameter respiratory rate estimation from the photoplethysmogram". IEEE Trans Biomed Eng 2013.
26. Chen M, Chen A, Si X, Ji M, Zheng D. "Peripheral arterial volume distensibility changes with applied external pressure: significant difference between arteries with different compliance". 2017.

27. Millasseau S C, Ritter J M, Takazawa K, Chowienczyk P J. “Contour analysis of the photoplethysmographic pulse measured at the finger”. 2006. *Journal of Hypertension*, 2006.
28. Castaneda D, Esparza A, Ghamari M, Soltanpur C, Nazeran H. “A review on wearable photoplethysmography sensors and their potential future application in health care”. *Int J Biosen Bioelectron*. 2018.
29. Yousef Q, “The analysis of PPG morphology: investigating the effects of aging on arterial compliance”. *Meas Sci Rev*. 2012.
30. Gil E, Orini M, Bailón R, Vergara J M, Mainardi L, Laguna P. “Photoplethysmography pulse rate variability as a surrogate measurement of heart rate variability during non-stationary conditions”.
31. Oreggia D, Guarino S, Parisi A, Pernice R, Adamo G, Mistretta L, Di Buono P, Fallica G, Cino C.A, Busacca A.C. “Physiological parameters measurements in a cardiac cycle via a combo PPG-ECG system”. *Proceedings of the AEIT International Annual Conference, Naples, Italy, 14–16 October 2015*.
32. Allen J. *Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement*. 2007.
33. Pumprla, J., Howorka, K., Groves, D., et al, “Functional assessment of heart rate variability: Physiological basis and practical applications”. *International Journal of Cardiology*, 2002.
34. Lu G, Taylor J A, Stein J F. “A comparison of photoplethysmography and ECG recording to analyse heart rate variability in healthy subjects”. 2009. *Journal of Medical Engineering & Technology*. 2009.
35. Selvaraj N, Jaryal A, Santhosh J, Deepak K, Anand S. “Assessment of heart rate variability derived from finger-tip photoplethysmography as compared to electrocardiography”. 2009. *Journal of Medical Engineering & Technology*. 2009.
36. Elgendi, M., Fletcher, R., Liang, Y., Howard, N., Lovell, N. H., Abbott, D., Lim, K., & Ward, R. (2019). *The use of photoplethysmography for assessing hypertension*.

37. Finnegan, E., Davidson, S., Harford, M., Jorge, J., Watkinson, P., Young, D., Tarassenko, L., & Villarroel, M. (2021). Pulse arrival time as a surrogate of blood pressure.
38. Peter L, Noury N, Cerny M. “A review of methods for non-invasive and continuous blood pressure monitoring: Pulse transit time method is promising?”.2014.
39. K.V. Jayasree, “Selected Cardiovascular Studies Based on Photoplethysmography Technique”, Department of Electrical and Instrumentation Engineering Thapar University, 2012.
40. World Health Organization/International Society of Hypertension statement on management of hypertension. J Hypertens 2003.
41. European cardiovascular disease statistics. British Heart Foundation 2005.
42. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet 2005.
43. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. J Hypertens 2009.
44. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents (Corporate Author). The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics 2004.
45. Muntner P, He J, Cutler JA, et al. Trends in blood pressure among children and adolescents. JAMA 2004.
46. Torrance B, McGuire KA, Lewanczuk R, et al. Overweight, physical activity and high blood pressure in children: a review of the literature. Vasc Health Risk Manag 2007.
47. Kosti RI, Panagiotakos DB. The epidemic of obesity in children and adolescents in the world. Cent Eur J Public Health 2006.
48. Tzotzas T, Krassas GE. Prevalence and trends of obesity in children and adults of South Europe. Pediatr Endocrinol Rev 2004.

49. Bao W, Threefoot SA, Srinivasan SR, et al. Essential hypertension predicted by tracking of elevated blood pressure from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens* 1995.
50. Vos LE, Oren A, Bots ML, et al. Does a routinely measured blood pressure in young adolescence accurately predict hypertension and total cardiovascular risk in young adulthood? *J Hypertens* 2003.
51. Kollias A, Pantiotou K, Karpettas N, et al. Tracking of blood pressure from childhood to adolescence in a Greek cohort. *Eur J Public Health* 2012.
52. Lurbe E. Childhood blood pressure: a window to adult hypertension. *J Hypertens* 2003.
53. Lauer RM, Clarke WR. Childhood risk factors for high adult blood pressure: the Muscatine Study. *Pediatrics* 1989.
54. Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation* 2008.
55. Pileggi C, Carbone V, Nobile CG et al. Blood pressure and related cardiovascular disease risk factors in 6-18 year-old students in Italy. *J Paediatr Child Health* 2005.
56. Li, Z, Snieder, H, Harshfield et al. A 15-year longitudinal study on ambulatory blood pressure tracking from childhood to early adulthood. *Hypertens Res* 2009.
57. Sundstrom J, Neovius M, Tynelius P, et al. Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: cohort study of Swedish male conscripts. *BMJ* 2011.
58. Loria CM, Liu K, Lewis CE, et al. Early adult risk factor levels and subsequent coronary artery calcification: the CARDIA study. *J Am Coll Cardiol* 2007.
59. Jacobs DR Jr, Burke GL, Liu K, et al. Relationships of low density lipoprotein cholesterol with age and other factors: a cross-sectional analysis of the CARDIA study. *Ann Clin Res* 1988.
60. Hughes GH, Cutter G, Donahue R, et al. Recruitment in the Coronary Artery Disease Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Control Clin Trials* 1987.

61. Raynor LA, Schreiner PJ, Loria CM, et al. Associations of retrospective and con-current lipid levels with subclinical atherosclerosis prediction after 20 years of follow-up: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Ann Epidemiol* 2013.
62. Pletcher MJ, Bibbins-Domingo K, Liu K, et al. Nonoptimal lipids commonly present in young adults and coronary calcium later in life: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. *Ann Intern Med* 2010.
63. Paddock C. Many young American adults deceiving themselves about health, survey. *Medical News Today*. 2011.
64. Liu K, Daviglus ML, Loria CM, et al. Healthy lifestyle through young adulthood and the presence of low cardiovascular disease risk profile in middle age: the Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) study. *Circulation* 2012.
65. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998.
66. Iribarren C, Jacobs DR Jr, Slattery ML, et al. Epidemiology of low total plasma cholesterol concentration among young adults: the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults*. *Prev Med* 1997.
67. Martin SS, Blumenthal RS, Miller M. LDL cholesterol: the lower the better. *Med Clin North Am* 2012.
68. Pearson TA, La Croix AZ, Mead LA et al. The prediction of midlife coronary heart disease and hypertension in young adults: the Johns Hopkins multiple risk equations. *Am J Prev Med* 1990.
69. Stamler J, Daviglus ML, Garside DB, et al. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *JAMA* 2000.
70. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* June 2013.

71. Jarett D. Berry, Alan Dyer, Xuan Cai, MS et al. Lifetime Risks of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2012.
72. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012.
73. Chioloro A, Bovet P, Paradis G. Screening for elevated blood pressure in children and adolescents: a critical appraisal. *JAMA Pediatr* 2013.
74. Harris, KM, Halpern, CT, Whitsel E, et al. The National Longitudinal Study of Adolescent Health: Research Design 2009.
75. Add Health User Guides. 2010.
76. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2008, With Special Feature on the Health of Young Adults. 2009.
77. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). NHANES 2007–2008. 2010. http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/nhanes2007-2008/nhanes07_08.htm
78. Nguyen QC et al. Discordance in National Estimates of Hypertension Among Young Adults. *Epidemiology* 2011.
79. Zhao Y et al. Trends in Hypertension Prevalence, Awareness, Treatment, and Control Rates in Shandong Province of China. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012.
80. Cardoso VC et al. Size at birth and blood pressure in young adults: findings from a Brazilian birth cohort study. *Rev Saude Publica* 2012.
81. Meshram II et al. Prevalence of hypertension, its correlates and awareness among adult tribal population of Kerala State, India. *J Postgrad Med* 2012.
82. Pires JE et al. Hypertension in Northern Angola: prevalence, associated factors, awareness, treatment and control. *BMC Public Health* 2013.
83. Macedo A, Santos A, Rocha E, Perdigão C. Percepção da doença cardíaca e cerebral e dos factores de risco cardiovasculares em Portugal: Estudo AMALIA. *Rev Port Cardiol* 2008.

84. Palatini P et al. The Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study (HARVEST): a trial on the predictive value of ambulatory blood pressure monitoring for the development of fixed hypertension in patients with borderline hypertension. *High Blood Press* 1993.
85. Winnicki M et al. Lifestyle, family history and progression of hypertension. *J Hypertens* 2006.
86. Vriz O et al. The effects of alcohol consumption on ambulatory blood pressure and target organs in subjects with borderline to mild hypertension. HARVEST Study Group. *Am J Hypertens* 1998.
87. Narkiewicz K et al. Interactive effect of cigarettes and coffee on daytime systolic blood pressure in patients with mild essential hypertension. HARVEST Study Group (Italy). *Hypertension Ambulatory Recording Venetia Study. J Hypertens* 1995.
88. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for high blood pressure: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2007.
89. Sheridan S, Pignone M, Donahue K. Screening for high blood pressure: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Am J Prev Med* 2003.
90. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* Jul 2013.
91. Ingelfinger JR. The child or adolescent with elevated blood pressure. *N Engl J Med* 2014.
92. Flynn JT, Urbina EM. Pediatric ambulatory blood pressure monitoring: indications and interpretations. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012.
93. Assadi F. The growing epidemic of hypertension among children and adolescents: a challenging road ahead. *Pediatr Cardiol* 2012.
94. Lurbe E, Redon J. Secondary hypertension in children and adolescents. In: Mansoor GA, editor. *Secondary hypertension*. Totowa: Humana Press 2004.

95. Ng DK, Chan C, Chow AS, et al. Childhood sleep-disordered breathing and its implications for cardiac and vascular diseases. *J Paediatr Child Health* 2005.
96. Karpettas N, Kollias A, Vazeou A et al. Office, ambulatory and home blood pressure measurement in children and adolescents. *Exp Rev Cardiovasc Ther* 2010.
97. Urbina E, Alpert B, Flynn J, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: recommendations for standard assessment: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the council on cardiovascular disease in the young and the council for high blood pressure research. *Hypertension* 2008.
98. Hammerness PG, Perrin JM, Shelley-Abrahamson R et al. Cardiovascular risk of stimulant treatment in pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder: update and clinical recommendations. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011.
99. Gidding SS, Daniels SR, Kavey RE. Developing the 2011 Integrated Pediatric Guidelines for Cardiovascular Risk Reduction. *Pediatrics* 2012.
100. Daniels SR, Witt SA, Glascock B, Khoury PR, Kimball TR. Left atrial size in children with hypertension: the influence of obesity, blood pressure, and left ventricular mass. *J Pediatr* 2002.
101. Brady TM, Fivush B, Flynn JT, et al. Ability of blood pressure to predict left ventricular hypertrophy in children with primary hypertension. *J Pediatr* 2008.
102. Erlingsdottir A, Indridason OS, Thorvaldsson O, et al. Blood pressure in children and target-organ damage later in life. *Pediatr Nephrol* 2010.
103. Spagnolo A, Giussani M, Ambrozzi AM et al. Focus on prevention, diagnosis and treatment of hypertension in children and adolescents. *Italian J Pediatr* 2013.
104. Manuale Pratico Per la gestione dell'ipertensione arteriosa in Medicina generale. A cura di Vincenzo Contursi, MD Responsabile Area Cardiovascolare SIICP.

105. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of hypertension*. 2013.
106. Winnicki M, Somers VK, Dorigatti F, Longo D, Santonastaso M, Mos L, et al. Lifestyle, family history and progression of hypertension. *Journal of hypertension*. 2006.
107. Liu K, Daviglius ML, Loria CM, Colangelo LA, Spring B, Moller AC, et al. Healthy lifestyle through young adulthood and the presence of low cardiovascular disease risk profile in middle age: the Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) study. *Circulation*. 2012.
108. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low-sodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride (Cochrane Review). *American journal of hypertension*. 2012.
109. He FJ, Marrero NM, MacGregor GA. Salt intake is related to soft drink consumption in children and adolescents: a link to obesity? *Hypertension*. 2008.
110. Cushman WC, Cutler JA, Hanna E, Bingham SF, Follmann D, Harford T, et al. Prevention and Treatment of Hypertension Study (PATHS): effects of an alcohol treatment program on blood pressure. *Archives of internal medicine*. 1998.
111. Vriz O, Piccolo D, Cozzutti E, Milani L, Gelisio R, Pegoraro F, et al. The effects of alcohol consumption on ambulatory blood pressure and target organs in subjects with borderline to mild hypertension. HARVEST Study Group. *American journal of hypertension*. 1998.
112. Cardoso VC, Meritano J, Silva AA, Bettiol H, Barbieri MA, Grandi C. Size at birth and blood pressure in young adults: findings from a Brazilian birth cohort study. *Revista de saude publica*. 2012.

113. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013.
114. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2006.
115. Buscemi S, Barile A, Maniaci V, Batsis JA, Mattina A, Verga S. Characterization of street food consumption in Palermo: possible effects on health. *Nutrition journal*. 2011.
116. Sijtsma FP, Meyer KA, Steffen LM, Shikany JM, Van Horn L, Harnack L, et al. Longitudinal trends in diet and effects of sex, race, and education on dietary quality score change: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. *The American journal of clinical nutrition*. 2012.
117. Nurminen ML, Niittynen L, Korpela R, Vapaatalo H. Coffee, caffeine and blood pressure: a critical review. *European journal of clinical nutrition*. 1999.
118. Lopez-Garcia E, van Dam RM, Qi L, Hu FB. Coffee consumption and markers of inflammation and endothelial dysfunction in healthy and diabetic women. *The American journal of clinical nutrition*. 2006.
119. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2003.
120. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009.
121. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2013.
122. Vriz O, Mos L, Frigo G, Sanigi C, Zanata G, Pegoraro F, et al. Effects of physical exercise on clinic and 24-hour ambulatory blood pressure in young subjects with mild hypertension. *J Sports Med Phys Fitness*. 2002.

123. Primates P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. *Hypertension*. 2001..
124. Mann SJ, James GD, Wang RS, Pickering TG. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers. A case-control study. *Jama*. 1991.
125. Narkiewicz K, Maraglino G, Biasion T, Rossi G, Sanzuol F, Palatini P. Interactive effect of cigarettes and coffee on daytime systolic blood pressure in patients with mild essential hypertension. HARVEST Study Group (Italy). Hypertension Ambulatory Recording VEnetia Study. *Journal of hypertension*. 1995.
126. Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8).
127. Sundstrom J, Neovius M, Tynelius P, et al. Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: cohort study of Swedish male conscripts. *BMJ* 2011.
128. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. heart disease and stroke statistics 2013 up- date: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013.
129. Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: prevalence, treatment, and control of hypertension-United States, 1999-2002 and 2005-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011.
130. Campbell NR, So L, Amankwah E et al. Characteristics of hypertensive Canadians not receiving drug therapy. *Can J Cardiol* 2008.
131. McCambridge TM, Benjamin HJ, Brenner JS et al. Athletic participation by children and adolescents who have systemic hypertension. Council on sports and fit- ness. *Pediatrics* 2010.
132. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003.

133. Ogedegbe G. Barriers to optimal hypertension control. *J Clin Hypertense* (Greenwich) 2008.
134. Bailey KR, Grossardt BR, Graves JW. Novel use of Kaplan-Meier methods to explain age and gender differences in hypertension control rates. *Hypertension* 2008.
135. Hong SH, Wang J, Tak S. A patient-centric goal in time to blood pressure control from drug therapy initiation. *Clin Transl Sci* 2013.
136. O'Rourke MF, Adji A. Guidelines on guidelines: focus on isolated systolic hypertension in youth. *J Hypertens* 2013.
137. Shao, J., Shi, P., Hu, S., Liu, Y., & Yu, H. (2020). An optimization study of estimating blood pressure models based on pulse arrival time for continuous monitoring. *Journal of Healthcare Engineering*, 2020.

RINGRAZIAMENTI