



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

---

Corso di Laurea triennale in INGEGNERIA BIOMEDICA

**Analisi della variabilità del ritmo cardiaco per il  
monitoraggio del sistema nervoso in condizioni di stress**

**Analysis of the heart-rate variability for the monitoring  
of the nervous system in stress conditions**

Relatore: Prof.ssa Laura Burattini

Tesi di Laurea di: Sara Frezzotti

Correlatore: Dott.ssa Ilaria Marcantoni

Anno Accademico 2020/2021

# ABSTRACT

Lo stress è un fenomeno molto diffuso nella quotidianità ed è bene monitorarlo. Il controllo può essere effettuato attraverso diverse modalità. Infatti, scopo di questa tesi è valutare come la variabilità della frequenza cardiaca (Heart Rate Variability, HRV) rifletta i cambiamenti dello stato neurologico in condizioni di stress. L'organismo umano reagisce agli agenti stressanti sia a livello psichico che fisico, ai fini di un adattamento e benessere generale. Qualora questi stimoli siano troppo intensi o prolungati si generano delle risposte disadattive allo stress. Queste comportano delle disfunzioni dei sistemi biologici, tra cui il sistema nervoso autonomo (SNA). Infatti, si perde la regolazione del controllo autonomo dell'adattamento cardiaco ai fattori di stress, con possibile aumento del rischio cardiovascolare. Il cuore batte a una propria frequenza e ad ogni battito autonomamente si contrae e pompa il sangue nel circolo polmonare e sistemico. Questo è possibile grazie a un sistema di conduzione dello stimolo elettrico generato da flussi di ioni attraverso le cellule cardiache. Tuttavia, il SNA regola il ritmo cardiaco attraverso una rete di nervi simpatici e parasimpatici che attraversa il cuore. Le cariche in movimento generano dei potenziali elettrici che si propagano sulla superficie del corpo. Se registrati nel tempo si ricava il segnale elettrocardiografico che misura l'attività elettrica del cuore ad ogni battito. Per l'azione di controllo del SNA sul cuore la frequenza cardiaca (Heart Rate, HR) non è costante e la sua variabilità riflette le interazioni cuore-cervello. L'HRV può essere studiata su diverse scale temporali a ultra-breve termine, a breve termine e a lungo termine e valutata attraverso diverse metriche. Dalla letteratura si evince che l'HRV sia un indice affidabile dello stress: una bassa HRV è da associare a una condizione di stress, mentre un'alta HRV a una buona gestione dello stress o ripresa da esso. Nel presente elaborato si è esaminato il database "Non-EEG Dataset for Assessment of Neurological Status", disponibile in PhysioNet, in cui sono presenti segnali fisiologici non cerebrali acquisiti da 20 soggetti sottoposti a diverse fasi di stress e rilassamento. Per ogni soggetto si è considerato il segnale HR e di questo si sono analizzati gli ultimi minuti corrispondenti a una fase di primo riposo, a seguire una fase di stress ed infine una fase di secondo riposo. Per ciascuna fase si è ricavato il vettore degli intervalli RR e da questo si sono estratti e valutati quattro parametri dell'HRV: il RR medio, il SDNN, il RMSSD e il pNN50. Si è riscontrato come i loro valori cambino nel passaggio tra le diverse fasi. Mediamente il primo parametro, in accordo con la letteratura, diminuisce dalla fase di primo riposo a quella di stress passando da  $861 \pm 126$  ms a  $853 \pm 118$  ms, per poi riaumentare nell'ultima fase fino a  $883 \pm 126$  ms. Ci si aspettava una diminuzione dell'HRV nella fase di stress e un aumento in quella di recupero

di tutti i parametri nel dominio del tempo, invece per SDNN, RMSSD e pNN50 si sono ricavati andamenti diversi. Il parametro SDNN dalla fase di primo riposo a quella di stress mediamente passa da  $49.2 \pm 16.7$  ms a  $64.1 \pm 24.1$  ms e nella fase di secondo riposo vale  $54.7 \pm 19.1$  ms. L'RMSSD dalla fase di primo riposo a quella di stress aumenta mediamente da  $11.3 \pm 3.9$  ms a  $12.3 \pm 5.2$  ms per poi diminuire nell'ultimo riposo fino a  $12.2 \pm 3.3$  ms. Infine, il pNN50 per il primo passaggio aumenta mediamente da  $0.4 \pm 0.4\%$  a  $0.6 \pm 0.5\%$  che si mantiene costante nel secondo passaggio. Da quest'ultimi risultati si è evinto come la risposta allo stress dipenda molto dalla durata di esposizione allo stressor e dalla sua natura e come sia soggettiva; infatti, influiscono fattori come l'età, il livello di allenamento e il sesso. Alla luce di questa analisi e di precedenti studi è importante utilizzare indici indiretti dello stress, come l'HRV, per monitorare lo stress stesso ed evitare effetti dannosi sulla salute umana.

# INDICE

<b>INTRODUZIONE</b> .....	I
<b>CAPITOLO 1. LO STRESS: UN FENOMENO MODERNO</b> .....	1
1.1 La complessità del termine .....	1
1.2 Le vie dello stress: le risposte dell'organismo umano ai diversi agenti stressanti ...	2
1.3 Metodi per la misura dello stress .....	4
1.4 Risposta disadattiva allo stress e il suo impatto sul sistema cardiovascolare .....	4
<b>CAPITOLO 2. IL CUORE</b> .....	7
2.1 Anatomia dell'organo .....	7
2.2 Fisiologia dell'organo: l'attività di pompaggio del miocardio sotto il controllo di un sistema di conduzione elettrica dello stimolo .....	8
<b>CAPITOLO 3. SISTEMA NERVOSO AUTONOMO E AZIONE DI CONTROLLO SUL SISTEMA CARDIOVASCOLARE</b> .....	12
<b>CAPITOLO 4. L' ELETTRICARDIOGRAMMA</b> .....	15
4.1 Genesi e morfologia del segnale biologico .....	15
4.2 Elaborazione del segnale biologico .....	18
<b>CAPITOLO 5. LA VARIABILITÀ DELLA FREQUENZA CARDIACA</b> .....	21
5.1 Meccanismi di generazione su diverse scale temporali .....	22
5.2 Metriche .....	24
5.2.1 Analisi nel dominio del tempo .....	24
5.2.2 Analisi nel dominio della frequenza .....	30
5.2.3 Analisi non lineare .....	35
<b>CAPITOLO 6. LO STRESS TRA I FATTORI CHE INFLUENZANO LA VARIABILITÀ DELLA FREQUENZA CARDIACA</b> .....	42
6.1 La variabilità della frequenza cardiaca come misura oggettiva dello stress psicologico .....	42
6.2 Biofeedback come metodo efficace per la gestione dello stress .....	43
<b>CAPITOLO 7. STUDIO DELLA VARIABILITÀ DEL RITMO CARDIACO IN UNA POPOLAZIONE REALE</b> .....	45
7.1 Descrizione del database .....	45
7.2 Procedura di analisi .....	49
7.3 Illustrazione dei risultati .....	50
7.4 Discussione .....	57
<b>CONCLUSIONI</b> .....	II
<b>BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA</b> .....	III

## INTRODUZIONE

Lo stress, il “male del XXI secolo” secondo l’Organizzazione Mondiale della Sanità, sta diventando oggi un’epidemia. In Italia nove italiani su dieci ne sono colpiti; secondo un precedente studio dell’Anxiety and Depression Association of America il 18% della popolazione americana riscontra problemi d’ansia e depressione e un’indagine condotta dall’American Psychiatric Association ha rivelato come in un anno il livello di stress della popolazione sia aumentato del 40%. Inoltre, uno studio combinato del Center for Emotional Intelligence e del Child Study Center dell’Università di Yale e di Lipsia ha evidenziato come un lavoratore su cinque sia a rischio di burnout. Un fenomeno quindi sempre più diffuso nella quotidianità ed aggravato ancora di più con la pandemia di COVID-19 che ha danneggiato significativamente la salute mentale nelle comunità di tutto il mondo. È fondamentale quindi prenderne consapevolezza. L’organismo umano è continuamente sottoposto a stress per via degli stimoli che riceve sia dall’ambiente interno che esterno e reagisce ad esso sia a livello psichico che fisico, ai fini di un adattamento e benessere generale. Il problema si presenta qualora questi stimoli siano troppo intensi o in quantità elevate da generare delle risposte disadattive allo stress. Queste comportano delle disfunzioni dei sistemi biologici, tra cui il sistema nervoso autonomo (SNA) la cui disregolazione ha effetti sia sulla salute mentale che fisica. Infatti, si perde la regolazione del controllo autonomo dell’adattamento cardiaco ai fattori di stress con conseguente, nei casi più gravi, aumento del rischio cardiovascolare. È bene dunque monitorare il livello di stress e soprattutto come l’organismo reagisca ad esso. Il controllo può essere effettuato attraverso diverse modalità. Scopo di questa tesi è valutare come la variabilità della frequenza cardiaca (Heart Rate Variability, HRV) rifletta l’attività del SNA negli individui umani e in particolare i cambiamenti dello stato neurologico in condizioni di stress. Quindi, si prende in esame un database di segnali fisiologici non cerebrali acquisiti da soggetti che sono stati sottoposti a diverse condizioni di stress. Da segnali della frequenza cardiaca (Heart Rate, HR) si analizzano l’RR medio e tre metriche nel dominio del tempo dell’HRV (SDNN, RMSSD e pNN50) e si valuta come questi variano nel passaggio dallo stato di rilassamento a quello di stress e viceversa.

## CAPITOLO 1. LO STRESS: UN FENOMENO MODERNO

### 1.1 La complessità del termine

I complessi meccanismi dello stress sono stati descritti per la prima volta da H.Selye (*A syndrome produced by diverse noxious agents*, 1936). Il termine stress può indicare entrambi i momenti che caratterizzano il fenomeno stesso: lo stimolo e la risposta. Selye ha chiarito questa ambiguità semantica introducendo il termine stressor per indicare l'agente causale e mantenendo stress per descrivere la condizione dell'organismo colpito. Inoltre, da un punto di vista biomedico, c'è perplessità se considerare lo stress un fenomeno fisiologico o patologico; questa ha portato all'utilizzo di due termini, rispettivamente eustress, ad indicare lo stress buono, e distress quello cattivo. [1] Tutti i sistemi vitali del corpo sono organizzati in modo tale da mantenere uno stato stazionario predefinito (omeostasi), in cui certi parametri fisiologici sono mantenuti in un range di valori legato alla sopravvivenza e al benessere. Questo equilibrio è costantemente perturbato da forze avverse interne o esterne (agenti stressanti) che portano a uno stato di disarmonia (allostasi). Per contrastarlo e quindi ristabilire l'omeostasi, si attiva il sistema di stress acuto che innesca una serie di cambiamenti limitati nel tempo, sia fisici che comportamentali. [2] Questa risposta allo stress è adattiva, permette all'organismo di gestire meglio le variazioni dell'ambiente interno ed esterno, migliorando di conseguenza la possibilità di sopravvivenza. Ma se l'esposizione a un fattore di stress è effettivamente o percepita come intensa, ripetitiva (stress acuto ripetuto) o prolungata (stress cronico), la risposta ad esso diventa disadattiva; il tentativo dei sistemi fisiologici di reagire positivamente porta a un sovraccarico e a un'usura degli stessi, con la comparsa di disturbi funzionali seguiti da reazioni come depressione, ansia e malattie d'organo. [3] Hans Selye per descrivere tutte le risposte biologiche che avvengono in un organismo sottoposto a stimoli avversi ha definito la sindrome generale di adattamento (SGA). Secondo questa definizione lo stress è un insieme di modificazioni aspecifiche che compaiono in un organismo esposto all'azione di un agente stressante, indipendentemente dalla sua natura. Quest'ultima può essere chimica, fisica o psichica. [1]

## 1.2 Le vie dello stress: le risposte dell'organismo umano ai diversi agenti stressanti

La risposta adattiva nominata nel paragrafo precedente, sia fisica che comportamentale, attiva il sistema dello stress i cui componenti principali sono: il sistema nervoso centrale (SNC), in particolare con l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis, HPA), il SNA e l'asse simpatico-adreno-midollare (Sympathetic-Adrenal-Medulla, SAM) e il sistema immunitario che interagiscono con gli altri tessuti e organi della periferia. Lo stress agisce lungo due rami, quello nervoso e quello chimico, ed entrambi attivano le ghiandole surrenaliche, le quali con la loro parte esterna producono per lo più cortisolo mentre con quella interna adrenalina e noradrenalina (NA). Questi prodotti sono noti come ormoni dello stress. La risposta nervosa è veloce, istantanea e mediata dall'asse SAM mentre quella chimica è lenta, si attiva dopo ed è mediata dall'asse HPA. Secondo Hans la SGA prevede tre fasi: la fase di allarme, seguita dalla fase di resistenza ed infine la fase di esaurimento o recupero.

Nella prima fase l'organismo fronteggia gli agenti stressanti con dei meccanismi psicofisici che costituiscono la risposta acuta allo stress, chiamata anche risposta "combatti o fuggi". [3] Sin da subito l'asse SAM secreta NA e adrenalina che portano a uno stato di attivazione generale dell'organismo, in cui l'energia e le risorse corporee vengono reindirizzate su organi viscerali quali vasi sanguigni, cuore, polmoni, ghiandole e muscoli, a discapito delle funzioni vegetative come la digestione, la riproduzione e la crescita che vengono momentaneamente inibite. In questo modo viene determinato l'adattamento fisico allo stress. [2] A livello cardiovascolare c'è un aumento dell'HR e della forza di contrazione cardiaca, al fine di permettere al cuore di pompare più sangue e fare arrivare più nutrienti ai tessuti; quindi, si ha vasodilatazione a livello di muscoli, cuore e polmoni, dove è necessario un maggior apporto energetico, e vasocostrizione nei distretti periferici. A livello respiratorio si ha un aumento della frequenza respiratoria per incrementare gli scambi gassosi di anidride carbonica e ossigeno; infatti, nella risposta acuta allo stress è richiesto molto ossigeno per bruciare glucosio nelle cellule e ricavare ATP e di conseguenza si produce più anidride carbonica che deve essere smaltita. Anche i muscoli sono coinvolti in questo adattamento generale dell'organismo, infatti, il tono e la forza muscolare aumentano in modo tale che essi siano in grado di rispondere prontamente all'arrivo di uno stimolo contrattile. C'è una grande attivazione anche a livello metabolico per aumentare le risorse energetiche, in particolar modo glucosio, grazie a glicogenolisi, gluconeogenesi e lipolisi.

Le catecolamine determinano anche un effetto termogenico, ovvero un aumento della temperatura e della sudorazione. In questa fase iniziale anche il sistema immunitario viene stimolato portando alla produzione di anticorpi e cellule immunitarie. La NA viene rilasciata anche dal locus coeruleus, gruppo di neuroni dal pigmento blu situato nel ponte, in seguito a una stimolazione nervosa che parte dai nuclei paraventricolari dell'ipotalamo, attivati dai diversi agenti stressanti attraverso dei mediatori chimici. La funzione del locus coeruleus è quella di incrementare la reattività cerebrale e la rapidità di elaborazione dell'informazioni delle vie sensoriali e motorie, stimolando così la concentrazione, l'attenzione e la rapidità nelle risposte fisiche e cognitive. Quest'ultime reazioni costituiscono l'adattamento comportamentale allo stress.

Dopo la risposta nervosa che è immediata, qualora l'agente stressante persista, passati 20 min circa, si attiva la via chimica dello stress o l'asse HPA. I nuclei paraventricolari dell'ipotalamo liberano l'ormone di rilascio della corticotropina (Corticotropin Releasing Hormone, CHR) che stimola quindi l'ipofisi a produrre l'ormone adrenocorticotropo (Adreno Cortico Tropic Hormone, ACTH). Quest'ultimo agisce sulla zona corticale del surrene stimolandola a produrre cortisolo. Il cortisolo ha effetti sia fisiologici che psichici. Infatti, esso aumenta la disponibilità di glucosio per consentire all'organismo di fronteggiare le elevate richieste energetiche in condizioni di stress, stimolando la gluconeogenesi epatica attraverso la proteolisi e la lipolisi. Inoltre, incrementa gli effetti dell'azione del simpatico stimolando un ulteriore rilascio di catecolamine che attivano e rendono più efficiente il sistema immunitario e incrementano la vigilanza.

L'attivazione del sistema simpatico in una situazione in cui l'organismo è minacciato è importante ma comporta allo stesso tempo un grande dispendio energetico. Di conseguenza è bene che lo stato di attivazione dei diversi sistemi corporei sia momentaneo e che si ritorni il prima possibile in uno stato di equilibrio basale. Infatti, non appena il pericolo viene percepito come superato si attiva il sistema parasimpatico che attraverso le fibre del nervo vago raggiunge gli stessi organi innervati dal simpatico su cui ha un effetto calmante invece che stimolante; i muscoli si rilassano, sia la frequenza respiratoria che l'HR tornano ai valori di riposo e vengono applicati i meccanismi di recupero energetico e di riparazione tissutale. Altrimenti, segue la fase di esaurimento in cui l'organismo viene sopraffatto e si hanno conseguenze sfavorevoli permanenti, sia fisiche che mentali. [2]



### 1.3 Metodi per la misura dello stress

Diversi sono i metodi di misura dello stress. Il metodo più classico e di tipo prettamente psicologico si basa sulla compilazione di questionari che ricercano la presenza di fattori di stress nella vita del paziente oppure la manifestazione di sintomi legati allo stress. Tale metodologia presenta però il problema legato alla soggettività nel reagire a stimoli di stress. Quindi, per avere una valutazione più oggettiva dello stress, si sono introdotti altri metodi che si basano sulle alterazioni fisiologiche indotte dallo stesso. Queste sono complessivamente dovute a un'iperattivazione del sistema nervoso simpatico e a un'inibizione del parasimpatico. Di conseguenza, lo stress può essere rilevato direttamente registrando l'attività del sistema nervoso attraverso microneurografia, che consiste nel misurare l'attività elettrica di un nervo periferico tramite microelettrodi. Questa è una tecnica invasiva e complessa e di conseguenza preferibilmente sostituita da altri metodi. Uno di questi consiste nel rilevare attraverso le analisi del sangue il livello di NA che, come si è visto nel paragrafo precedente, in condizioni di stress viene rilasciato in grandi quantità. Allo stesso modo il cortisolo, che può essere misurato attraverso analisi del sangue, dell'urina o della saliva. Un altro metodo si basa sullo studio dell'attività cardiaca e pressoria del soggetto poiché sia l'HR sia la pressione dipendono dalla bilancia simpato-vagale, caratterizzante la condizione di stress. Si monitora un soggetto con l'elettrocardiogramma (ECG) e un holter pressorio e si rileva lo stress tramite la variazione di tre fattori: la conduttanza cutanea e la pressione arteriosa a riposo, che in condizioni di stress tendono ad aumentare, e l'HRV che invece tende a diminuire. [4]

### 1.4 Risposta disadattiva allo stress e il suo impatto sul sistema cardiovascolare

In una risposta adattiva allo stress efficace, la mobilitazione dei diversi componenti del sistema di stress deve essere di intensità correlata alla minaccia presentata dagli stimoli interni o esterni e di durata tale da consentire un tempestivo ritorno allo stato di omeostasi. Altrimenti, si ha una risposta disgregativa caratterizzata da ipoattivazione o iperattivazione cronica del sistema dello stress, con conseguente comparsa di disturbi, disfunzioni e patologie. In questa condizione l'attività dell'asse HPA viene alterata, aumentata o ridotta, con conseguenze fisiopatologiche.

Una sovrapproduzione di cortisolo è causa di riduzione della massa muscolare, del tessuto connettivo e della formazione ossea, portando così nel tempo a manifestazioni di osteoporosi. Viene alterato anche il metabolismo di zuccheri e grassi, portando all'aumento dell'obesità con conseguente comparsa di diabete di tipo 2. Un'iperattivazione dell'asse HPA può portare all'alterazione di altri assi ormonali (della crescita, tiroideo, gonadico) e all'inibizione del sistema immunitario, favorendo la comparsa di malattie infettive e tumorali. [2] Il cervello non è solo l'organo che produce risposte comportamentali e fisiologiche allo stress ma è anche un organo bersaglio dello stesso. Infatti, il cortisolo al suo interno legandosi ai recettori dei neuroni aumenta l'ingresso di ioni calcio nelle cellule e, in caso di saturazione, si arriva persino alla loro morte. Il risultato finale è un rimpicciolimento dell'ipotalamo. [5] Si riscontrano inoltre effetti psichici e comportamentali, quali disturbi d'ansia e di umore. Molto studiato è il legame tra la sensibilizzazione dell'asse dello stress e i fattori epigenetici prenatali e post-natali. Numerose ricerche internazionali evidenziano che le madri incinte in stato di stress, ansia e depressione mostrano alti livelli di cortisolo e NA. L'esposizione del feto a queste sostanze presenti nel liquido amniotico sensibilizzerebbe l'asse HPA in via di sviluppo e faciliterebbe nei bambini la determinazione di personalità particolarmente esposte all'ansia e alla paura.

L'allostasi prolungata può portare nel caso più grave a malattie croniche, tra cui quelle cardiovascolari come ipertensione, cardiopatia coronarica, insufficienza cardiaca e ictus. Lo stress cronico, in concomitanza con gli altri fattori di rischio, può contribuire a danneggiare il cuore. Come illustrato nel paragrafo 1.2, la risposta adattiva allo stress stimola il sistema neuroendocrino a rilasciare ormoni quali catecolamine e cortisolo che sono responsabili dell'incremento della pressione arteriosa e dell'HR. In caso di reazione disadattiva, i valori della pressione diventano cronicamente alti, condizione di ipertensione, con effetti negativi sul sistema cardiovascolare. Infatti, il cuore pompa il sangue con più forza, producendo con il tempo un ispessimento delle pareti ed eventualmente un aumento della massa del ventricolo sinistro (ipertrofia muscolare sinistra). I vasi tenderanno a logorarsi aumentando il rischio di formazione di placche arteriosclerotiche. Un aumento fisiologico dell'HR può essere spesso espressione di aritmie semplici e benigne, come fastidiose extrasistoli, fino ad aritmie più complesse come tachicardie e fibrillazione atriale. Eventi stressanti invece possono indurre delle risposte eccessive dell'organismo che possono portare fino a un infarto miocardico acuto. Inoltre, negli individui stressati vengono attivati i mediatori generici dell'infiammazione che portano alla presenza di piastrine più reattive, di fibrinogeno e di D-dimero più elevato, che sono espressione di un incremento dell'attività di coagulazione del

sangue. Di conseguenza si ha una maggiore esposizione al rischio di formazione di trombi. A conferma di tale condizione c'è uno studio condotto da un gruppo di scienziati della medicina dell'Università di Bonn, in Germania, che ha dimostrato, per mezzo di analisi del sangue, come pazienti affetti da disturbi d'ansia abbiano un sistema di coagulazione più attivo rispetto a quello di individui sani. [6]

## CAPITOLO 2. IL CUORE

### 2.1 Anatomia dell'organo

Il cuore, organo principale del sistema cardiovascolare, è un muscolo striato involontario che si comporta come una pompa che sostiene il flusso del sangue lungo l'albero vascolare. Esso si colloca nella cavità toracica, in un'area denominata mediastino, posizionato in modo che i suoi due terzi si localizzino alla sinistra del piano mediano. La dimensione di un cuore adulto può essere grossolanamente approssimata a quella di un pugno. Il cuore è racchiuso in un sacco chiamato pericardio costituito da due foglietti: quello esterno denominato sacco pericardico (pericardio parietale), provvisto principalmente di strato fibroso e quello interno chiamato epicardio (pericardio viscerale), un sottile strato sieroso che riveste la superficie del cuore. Tra i due c'è uno spazio chiamato cavità pericardica, riempita di un liquido che lubrifica i due foglietti permettendo al cuore di battere con minore attrito. Seguono altri due strati, il miocardio e un sottile endocardio che riveste le cavità cardiache. Il miocardio è formato da muscolo cardiaco, le cui cellule sono dette miocardiociti, e costituisce la maggior parte della massa del cuore essendo responsabile dell'attività di pompaggio. Il suo spessore varia a seconda del carico di lavoro di ciascuna cavità cardiaca. Il cuore è provvisto di quattro cavità: gli atri destro e sinistro collocati nel polo superiore e i ventricoli destro e sinistro rispettivamente nel polo inferiore. Gli atri sono costituiti da pareti sottili, indice del loro carico di lavoro relativamente leggero: la loro funzione è quella di ricevere il sangue che ritorna al cuore attraverso le grandi vene e di pomparlo nei ventricoli posti immediatamente al di sotto. I ventricoli invece presentano delle pareti con maggiore spessore perché sono le pompe che spingono il sangue nelle arterie, permettendogli di fluire in tutto l'organismo. Se gli atri comunicano con i rispettivi ventricoli, la parte destra e sinistra del cuore sono invece separate da un setto. Per pompare in modo efficace il sangue il cuore dispone di valvole che assicurano un flusso unidirezionale. Esiste una valvola tra ogni atrio e il suo ventricolo e un'altra nel punto in cui da ogni ventricolo si origina un'arteria. Ciascuna valvola è costituita da due o tre lamine di tessuto fibroso chiamate cuspidi o lembi. Le valvole atrioventricolari (AV) regolano le aperture tra gli atri e i ventricoli e si distinguono in valvola AV destra (tricuspide) e in valvola AV sinistra (bicuspid), anche conosciuta come valvola mitrale. Le valvole semilunari regolano il flusso sanguigno dai ventricoli alle grandi arterie e si dividono in valvola polmonare, che controlla l'uscita dal ventricolo destro nel tronco polmonare, e in

valvola aortica, che controlla l'uscita dal ventricolo sinistro in aorta. Le valvole cardiache si aprono e si chiudono per via di cambiamenti nella pressione sanguigna.

Il cuore fornisce sangue sia al circolo polmonare sia al circolo sistemico. Infatti, la parte destra del cuore riceve il sangue che ha circolato per tutto il corpo e lo pompa nell'arteria polmonare. Da questa il sangue si distribuisce ai polmoni dove si libera di anidride carbonica e si carica di ossigeno. Poi ritorna alla parte sinistra del cuore attraverso le vene polmonari. Da qui il sangue viene pompato nell'aorta che con le sue diramazioni porta ossigeno a tutti gli organi dell'organismo. Infine il sangue, dopo aver recuperato anidride carbonica e scorie dai tessuti, ritorna al cuore con le vene cave superiore e inferiore. Il cuore è un organo sottoposto a un notevole carico di lavoro, di conseguenza, necessita di un grande apporto di ossigeno e nutrienti che non è sufficientemente fornito dal sangue all'interno delle cavità. Per questo, il miocardio dispone di arterie e capillari che lo irrorano. Questi vasi sanguigni costituiscono la circolazione coronarica: dopo che l'aorta lascia il ventricolo sinistro dà origine alle arterie coronarie, destra e sinistra, e si dividono in più rami che abbracciano tutto l'organo cardiaco. [7]

## 2.2 Fisiologia dell'organo: l'attività di pompaggio del miocardio sotto il controllo di un sistema di conduzione elettrica dello stimolo

Nel nostro organismo è presente una varietà di cellule che differiscono per forma e dimensione ma tutte caratterizzate dagli stessi meccanismi elettrochimici che avvengono a cavallo della membrana e che sono alla base della loro attività elettrica. Quest'ultima è dovuta a correnti di ioni (sodio,  $\text{Na}^+$ ; potassio,  $\text{K}^+$ ; cloro,  $\text{Cl}^-$ ; calcio,  $\text{Ca}^{2+}$ ) che fluiscono dall'interno all'esterno della cellula e viceversa, attraverso canali proteici interposti nei film di fosfolipidi che costituiscono la membrana. I diversi tipi di ioni si spostano attraverso la cellula per diffusione seguendo il gradiente di concentrazione, cioè migrano dalla zona più concentrata a quella meno concentrata. Poiché gli ioni sono particelle cariche positivamente o negativamente, spostandosi determinano un gradiente elettrico, tra l'interno e l'esterno della cellula, che si oppone alla loro fuoriuscita o al loro ingresso. Il potassio, ad esempio, tende a diffondere fuori dalla cellula, andando così ad aumentare la carica positiva all'esterno che ostacola l'ulteriore fuoriuscita di ioni. Ad un certo punto si arriva a una condizione di equilibrio in cui i due gradienti si bilanciano, tante particelle entrano nella cellula quante ne escono e a cavallo della membrana per ciascun tipo di ione si registra una

differenza di potenziale. Quest'ultima prende il nome di potenziale a riposo o potenziale transmembrana ed è dell'ordine dei 100 mV. Ci sono delle cellule eccitabili che se sottoposte ad uno stimolo esterno opportuno, impulso di cariche che si sposta attraverso la membrana, subiscono un cambio di polarità del loro potenziale transmembrana, detto potenziale d'azione (da  $-80 \div -100$  mV a  $+40 \div +60$  mV).

Tra queste, le cellule del cuore che si distinguono in tre tipi differenti:

- miocardio di lavoro, costituito da cellule prevalentemente contrattili
- cellule nodali, dotate di autoeccitazione, che generano lo stimolo elettrico
- tessuto di conduzione, insieme di cellule organizzate che permette la propagazione dello stato di eccitamento a tutto il miocardio di lavoro. Infatti, queste sono connesse attraverso delle giunzioni elettriche che formano dei canali attraverso i quali gli ioni fluiscono dal citoplasma di un miocardiocita a quello di un altro, permettendo a ciascuno di essi di stimolare i suoi vicini.

Alla base del funzionamento ciclico del cuore, caratterizzato dai fenomeni di contrazione e fluidodinamici del sangue ad ogni battito, vi è l'alternarsi delle fasi di riposo e quelle di eccitazione delle cellule miocardiche. Queste azioni costituiscono l'attività elettrica delle stesse. Il potenziale a riposo di una cellula cardiaca è pari a  $-80$  mV e deriva dai potenziali a cavallo della membrana che si originano dai flussi dei singoli ioni, descritti nelle righe soprastanti. Da questo stato di riposo, in seguito a stimoli specifici, si passa a quello di eccitazione con la comparsa del potenziale d'azione. Il potenziale d'azione si sviluppa in più fasi e il suo andamento differisce nelle diverse zone cardiache. Nel caso di una fibra ventricolare, come mostrato in Figura 1, in seguito a uno stimolo elettrico opportuno, il potenziale di membrana raggiunge i  $-65$  mV. Successivamente si ha la fase di depolarizzazione (fase 0), in cui gli ioni sodio entrano nella cellula andando ad aumentare sempre di più il potenziale fino ad invertirlo. Esso tende al potenziale di Nernst del Na ( $+60$  mV) che non viene raggiunto perché interviene il processo di inattivazione dei canali  $\text{Na}^+$  che produce una prima ripolarizzazione della fibra (fase 1). Segue una fase di plateau (fase 2), in cui il potenziale tende a rimanere costante perché si aprono sia i canali di  $\text{K}^+$  sia quelli di  $\text{Ca}^{++}$  che si spostano in direzioni opposte; i primi escono mentre i secondi entrano. Successivamente (fase 3), le correnti di  $\text{Ca}^{++}$  si inattivano mentre gli ioni  $\text{K}^+$  continuano ad uscire facendo diminuire il potenziale sempre di più. Quest'ultimo tende a quello di Nernst del potassio, fino a raggiungere un livello inferiore a quello iniziale. Si giunge quindi a uno stato di refrattarietà in cui quasi nessun altro stimolo riesce a generare un altro potenziale

d'azione per cui si garantisce l'unidirezionalità dell'impulso. Infine, si ripristinano le condizioni di riposo e per qualche millisecondo il cuore non subisce fenomeni elettrici (fase 4).

In condizioni normali la distanza tra due battiti successivi è in genere di 800 ms, mentre il potenziale d'azione ha una durata di circa 250 ms. Questo ritardo è dovuto al fatto che prima della contrazione cardiaca è necessario che tutte le cellule miocardiche si depolarizzino. Questo è possibile grazie a un sistema di conduzione dell'impulso composto da diverse fasi, come è illustrato in Figura 2. Si parte dal nodo seno-atriale (SA) dove sono presenti le cellule nodali che si depolarizzano autonomamente innescando i potenziali d'azione, impulsi elettrici, che poi si propagano alle cellule contrattili grazie alla presenza di giunzioni comunicanti. Quindi, l'impulso di depolarizzazione si propaga attraverso gli atri e soltanto dopo che ha raggiunto il nodo atrioventricolare (AV) si ha la contrazione atriale. Dal nodo AV, che riorganizza e amplifica gli impulsi, l'onda di depolarizzazione prosegue nel fascio di His, quindi nella branca destra e sinistra, fino ad arrivare all'apice cardiaco dove, grazie alle fibre del Purkinje, viene trasmessa al miocardio ventricolare. A questo punto segue la contrazione ventricolare. [8]

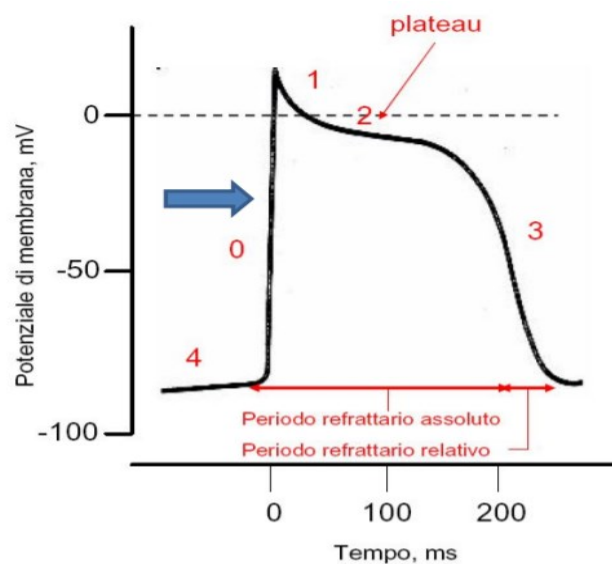
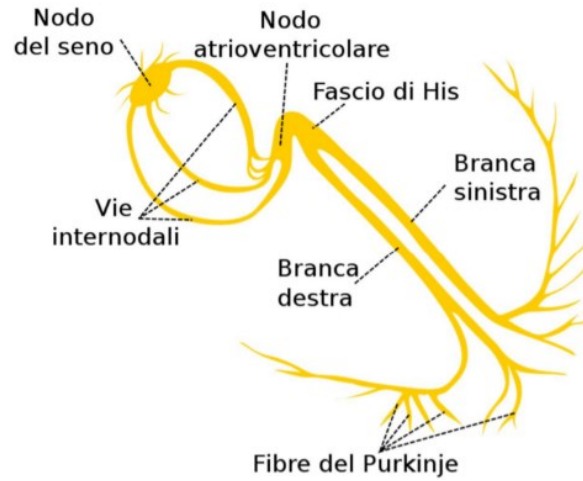


Figura 1: andamento del potenziale d'azione di una fibra ventricolare del miocardio. Il tratto 4 rappresenta la condizione di riposo o polarizzazione, il tratto 0 la depolarizzazione e i tratti 1, 2 e 3 rappresentano la ripolarizzazione. Nel periodo refrattario assoluto anche uno stimolo molto grande non fa partire un altro potenziale d'azione, in quello relativo invece serve uno stimolo superiore rispetto a quello iniziale.



*Figura 2: sistema di conduzione dell'impulso elettrico nel cuore. L'impulso viene generato dal nodo del seno, si propaga negli atri e viene raccolto dal nodo atrioventricolare. Quindi prosegue nel fascio di His e attraverso le fibre del Purkinje diffonde nei ventricoli.*



### **CAPITOLO 3. SISTEMA NERVOSO AUTONOMO E AZIONE DI CONTROLLO SUL SISTEMA CARDIOVASCOLARE**

Il corpo umano possiede due sistemi che hanno la funzione di garantire la coordinazione interna, dunque, di conservare l'omeostasi: l'apparato endocrino che comunica attraverso segnali chimici (ormoni) e il sistema nervoso, che attraverso segnali elettrochimici invia messaggi da cellula a cellula. La coordinazione da parte del sistema nervoso avviene su tre livelli. Gli organi di senso e le terminazioni sensitive semplici raccolgono informazioni sulle modificazioni all'interno e all'esterno dell'organismo, inviandole poi all'encefalo e al midollo spinale. Questi a loro volta elaborano i messaggi, anche in base all'esperienza passata, e determinano risposte appropriate alle circostanze. Infine, quest'ultime vengono attuate attraverso comandi inviati a muscoli e ghiandole. Il sistema nervoso presenta due principali suddivisioni anatomiche: il SNC e il sistema nervoso periferico (SNP). Il primo è costituito dall'encefalo e dal midollo spinale, racchiusi e protetti dal cranio e dalla colonna vertebrale; il secondo comprende tutte le restanti parti del SNC, tranne quelle appena citate, ed è composto da nervi e gangli. Il SNP si suddivide in un compartimento sensitivo (afferente) e in uno motorio (efferente). Il primo informa il SNC degli stimoli all'interno e all'esterno dell'organismo, trasportandogli segnali sensitivi provenienti dai vari recettori; si parla di sensibilità somatica se quest'ultimi sono localizzati a livello di cute, muscoli, ossa e articolazioni, viscerale se invece si trovano nei visceri della cavità toracica e addominale, come il cuore, i polmoni e lo stomaco. Il secondo trasporta invece segnali dal SNC alle cellule delle ghiandole e dei muscoli (effettori) che attuano le risposte dell'organismo. Queste informazioni giungono ai muscoli scheletrici determinandone contrazioni volontarie e involontarie (efferenza motoria somatica) e a ghiandole, al muscolo cardiaco e ai muscoli lisci su cui non si ha un controllo volontario (efferenza motoria viscerale-SNA). Il SNA come suggerisce il termine è in buona parte indipendente dalla nostra volontà. Esso "amministra silenziosamente una grande quantità di processi inconsci responsabili dell'omeostasi corporea"; infatti il controllo nervoso fa sì che i diversi sistemi, tra cui quello cardiovascolare, godano di proprietà omeostatiche ed eterostatiche. Le prime riguardano la capacità dell'organismo di mantenere un certo equilibrio interiore a dispetto di quei fattori che tendono ad alterarlo, le seconde quella di adattarsi alle diverse condizioni. Esso, dunque, regola importanti processi vitali quali il ritmo cardiaco, la pressione arteriosa, la temperatura corporea, la ventilazione respiratoria, il metabolismo energetico ecc.

L'attività autonoma è costituita da un arco riflesso viscerale che comprende dei recettori, terminazioni nervose che rilevano stimoli interni, dei neuroni afferenti che si portano al SNC, degli interneuroni nel SNC e infine gli effettori, ovvero i bersagli quali i visceri della cavità toracica e i vasi sanguigni della cute.

Il SNA è costituito da due sottoinsiemi: il sistema simpatico e il sistema parasimpatico. Questi differiscono per anatomia e funzione ma possono innervare gli stessi organi bersaglio ed avere su di essi effetti cooperativi o contrastanti. Il sistema simpatico stimola gli adattamenti corporei in situazioni che coinvolgono attenzione, esercizio, stress, pericolo o trauma; provoca quindi un aumento della pressione arteriosa, del flusso ematico indirizzato ai muscoli scheletrici e al muscolo cardiaco, della forza di contrazione cardiaca, dell'HR e della glicemia. Il sistema parasimpatico a confronto ha un "effetto calmante", diminuendo i processi appena descritti; infatti, la sua attivazione è finalizzata all'immagazzinamento delle riserve energetiche. Normalmente entrambe i sistemi sono attivi contemporaneamente, dimostrando un equilibrio tra il tono simpatico e quello parasimpatico che si modifica a seconda delle necessità corporee e nessuno dei due svolge un'azione completamente eccitatoria o calmante. Il SNA ha componenti sia al livello del SNC che del SNP. La via motrice autonoma verso un organo bersaglio è formata da due neuroni e da una loro sinapsi in un ganglio autonomo. Il primo neurone, detto neurone pregangliare, è localizzato con il soma nel tronco cerebrale o nel midollo spinale e si porta in un ganglio del SNA, fuori dal SNC. Qui avviene una sinapsi con un neurone gangliare e si origina una fibra postgangliare che raggiunge la cellula bersaglio. Il sistema simpatico origina dalle regioni toracica e lombare del midollo spinale. È provvisto di fibre pregangliari brevi e postgangliari lunghe. Le fibre dei neuroni pregangliari escono da un settore di nervi spinali e si portano nella catena gangliare simpatica, serie di gangli adiacenti alla colonna vertebrale su entrambi i lati, dal livello cervicale a quello coccigeo. Una volta entrate nella catena le fibre pregangliari o terminano nel ganglio in cui sono entrate e contraggono sinapsi direttamente con un neurone postgangliare oppure proseguono, contragendo sinapsi con altri gangli e collegandoli tra loro. Altre invece non contraggono sinapsi. Le fibre nervose (fibre postgangliari) lasciano la catena attraverso tre vie: nervi spinali, simpatici e splancnici. La prima è diretta alla maggior parte delle ghiandole sudoripare, dei muscoli scheletrici, dei muscoli piloerettori e dei vasi sanguigni della cute. La seconda permette alle fibre postgangliari di raggiungere cuore, polmoni, esofago e vasi sanguigni toracici. Si ricordano i nervi cardiaci diretti al cuore che contengono anche fibre parasimpatiche.

L'ultima via invece si porta agli effettori nella cavità addomino pelvica. Il sistema parasimpatico origina invece dall'encefalo e dalla regione sacrale del midollo spinale; i somi dei neuroni pregangliari sono localizzati nel mesencefalo, nel ponte, nel midollo allungato e in determinati segmenti del midollo spinale. Inviano fibre pregangliari che terminano in gangli terminali all'interno o in prossimità degli organi bersaglio. Al contrario del sistema simpatico, quello parasimpatico ha fibre pregangliari lunghe e quelle post brevi. Le fibre parasimpatiche lasciano il tronco encefalico attraverso quattro nervi cranici: il nervo oculomotore, il nervo facciale, il nervo glossofaringeo e il nervo vago. Quest'ultimo trasporta circa il 90% di tutte le fibre pregangliari parasimpatiche e le distribuisce al cuore, al plesso polmonare e a quello esofageo fino alla cavità addominale.

Il SNA, nonostante il suo nome, non è indipendente. Infatti, le sue efferenze originano nel SNC e riceve afferenze da corteccia cerebrale, ipotalamo, midollo allungato e rami somatici del SNP. L'ipotalamo è sede di molti nuclei deputati al controllo autonomico. Infatti, si è visto come la stimolazione artificiale di diverse sue regioni può attivare la risposta di combattimento o fuga, tipica del sistema nervoso simpatico, o esercitare effetti calmanti tipici del sistema parasimpatico.

Anche se il cuore batte a una propria frequenza, riceve un'innervazione sia simpatica che parasimpatica che modifica il ritmo cardiaco e la forza della contrazione. L'innervazione simpatica diretta al cuore origina tra i segmenti cervicali inferiori e i toracici superiori del midollo spinale, da cui le fibre efferenti passano alla catena del simpatico, dunque, verso l'alto ai tre nervi cervicali. I nervi cardiaci originano dai gangli cervicali, attraversano il plesso cardiaco e continuano nel miocardio ventricolare. Alcune fibre innervano anche gli atri. Il sistema parasimpatico innerva invece il cuore attraverso il vago che si dirama a destra ad innervare il nodo SA e a sinistra il nodo AV; i ventricoli ricevono una stimolazione vagale scarsa o assente. [7] La stimolazione simpatica è più lenta di quella parasimpatica che è quasi istantanea (<1s). Nella condizione di stress descritta nel paragrafo 1.2, i potenziali d'azione dei motoneuroni simpatici innescano il rilascio di adrenalina e NA ma prima che avvenga un aumento dell'HR c'è un ritardo di 5 s. Ciò comporta che qualsiasi cambiamento improvviso dell'HR, in aumento o in diminuzione, è principalmente mediato dal vago. [9]

## CAPITOLO 4. L'ELETTROCARDIOGRAMMA

### 4.1 Genesi e morfologia del segnale biologico

L'ECG è un segnale biomedico generato dalla propagazione dell'impulso elettrico nel cuore ad ogni battito cardiaco. Come si è illustrato nel capitolo 2, l'impulso elettrico che viaggia nel tessuto cardiaco è dovuto a un flusso di cariche elettriche di cui i nervi e i muscoli costituenti il cuore ne sono la sorgente. Queste cariche in movimento producono dei potenziali locali che a loro volta generano un campo elettrico che si propaga fin sulla superficie toracica con le sue linee equipotenziali, grazie ai tessuti e ai fluidi corporei che fungono da conduttori. Se sul torace (ma in realtà il campo è rilevabile in tutto il corpo) vengono posti appositi elettrodi su due linee del campo a potenziale diverso, si può rilevare una differenza di potenziale. Questa differenza di potenziale varia nel tempo, come la depolarizzazione e la ripolarizzazione alla base dell'attività elettrica del cuore, e registrandola in funzione del tempo si ricava l'ECG. Esso è un segnale quasi periodico che si ripete con un periodo che è il reciproco dell'HR. Quest'ultima per un individuo umano in condizioni normali e a riposo assume valori nell'intervallo compreso tra i 60 e i 100 bpm, stabilito da diverse associazioni mediche tra cui l'American Heart Association. La variabilità dell'ECG è dovuta in uno stesso soggetto a cause fisiologiche, quali ad esempio l'attività fisica o forti stress emotivi, a cause patologiche e anche a interferenze associate a rumori esterni o ad altri segnali biologici; mentre tra soggetti diversi è associata all'età, al sesso, alla statura e alla composizione corporea. Il segnale elettrocardiografico riflette l'attività elettrica del cuore che può essere così misurata; esso costituisce l'indagine clinica di maggior importanza nella diagnostica cardiologica.

Come si può osservare in Figura 3, la morfologia dell'ECG è il risultato di un'integrazione spazio-temporale dell'attività elettrica di tutti i cardiociti, dunque, riflette la variazione dei potenziali d'azione durante il ciclo cardiaco. Essa è caratterizzata da tre eventi principali: l'onda P, il complesso QRS e l'onda T, connessi tra loro attraverso il segmento PR e quello ST. Il tutto è mostrato in Figura 4. L'onda P è generata dalla depolarizzazione degli atri, dovuta dalla propagazione dell'impulso dal nodo SA fino al nodo AV, seguita dalla rispettiva contrazione in corrispondenza del segmento PR. Il complesso QRS rappresenta invece la depolarizzazione dei ventricoli, risultato della trasmissione dell'impulso lungo il setto, l'apice e la base del cuore; segue il segmento ST che coincide con la contrazione dei ventricoli. Infine, c'è l'onda T che descrive la ripolarizzazione ventricolare, dunque il rilassamento del

miocardio ventricolare, seguito da un tratto in cui per alcuni ms il cuore sta fermo. Il processo di formazione del segnale è illustrato nel dettaglio in Figura 5. La parte del segnale che coincide con la ripolarizzazione atriale non è invece visibile poiché è sormontata dal complesso QRS. La grandezza di quest'ultimo è associata al fatto che i ventricoli costituiscono quasi tutta la massa muscolare cardiaca e generano una corrente elettrica elevata per via della loro intensa contrazione. In alcuni individui è possibile individuare anche l'onda U, prodotta dalle ultime cellule ventricolari che si rilassano.

L'ECG può essere studiato in tempo e in ampiezza; viene infatti rappresentato in un sistema cartesiano dove l'asse x coincide con l'asse dei tempi (ms) e l'asse y con quello delle ampiezze (mV). Quindi l'intervallo PR è il tempo di conduzione atrio-ventricolare, ovvero indica quanto tempo il segnale elettrico impiega a passare dagli atri ai ventricoli e un suo allungamento può essere associato a una problematica cardiaca, come un'ostruzione. Mentre l'intervallo QT è il tempo di depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare e sia una sua eccessiva brevità che eccessiva lunghezza è associata a patologie, quali la short QT syndrome e la long QT syndrome. Relativamente alle ampiezze, con il picco R si raggiungono valori compresi tra 1 e 3 mV.

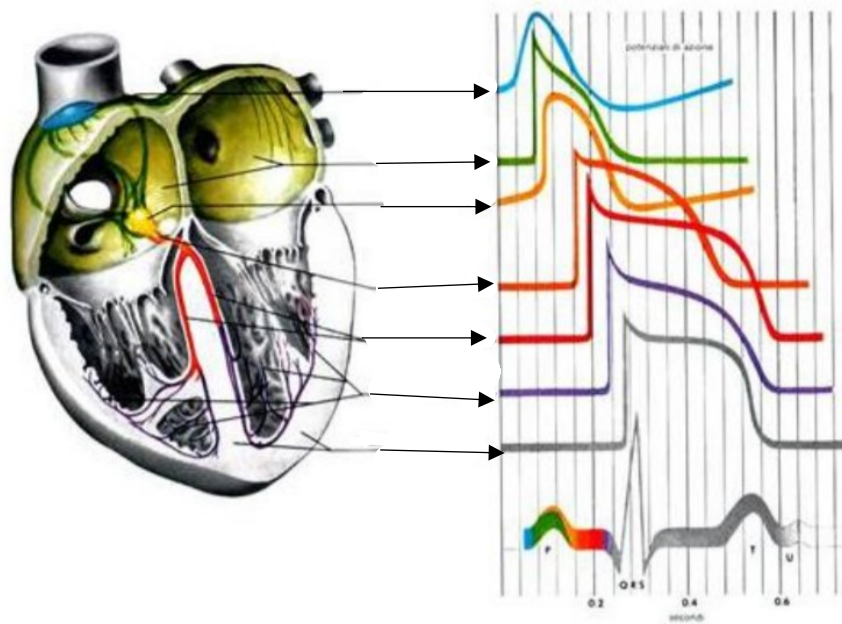


Figura 3: l'ECG in basso è il risultato dell'integrazione dei potenziali d'azione nei diversi siti del cuore. Le curve colorate rappresentano in ordine gli andamenti dei potenziali d'azione delle cellule nodali, delle cellule atriali, del nodo atrioventricolare, del fascio di His, delle fibre del Purkinje e ventricolari.

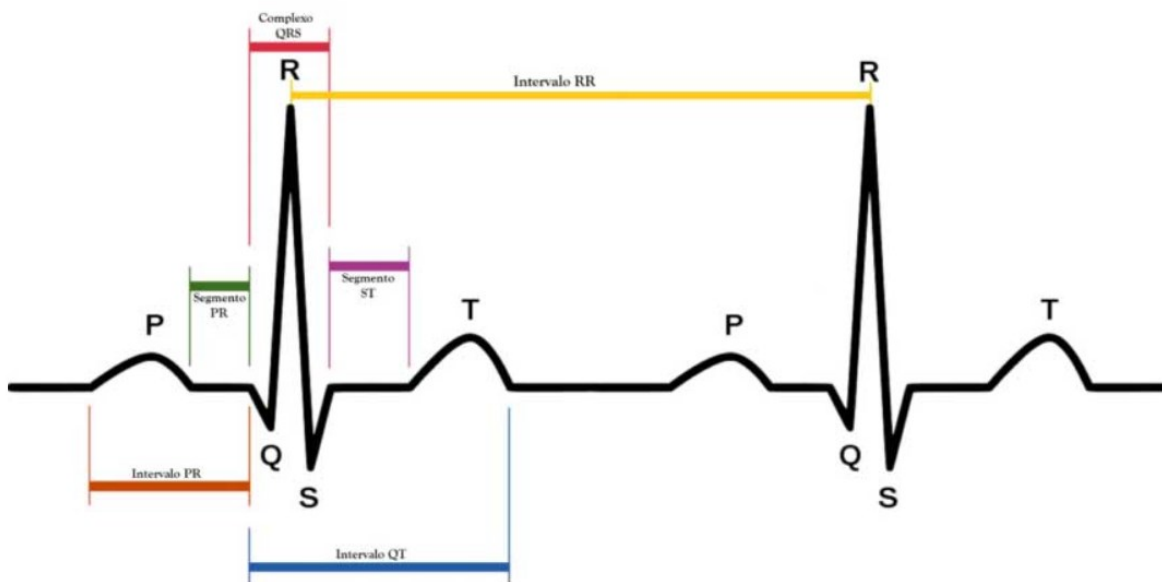


Figura 4: due ECG in successione ciascuno caratterizzato dalle tre forme caratteristiche, l'onda P, il complesso QRS e l'onda T. La prima si raccorda alla seconda attraverso il segmento PR mentre quest'ultima alla terza attraverso il segmento ST. L'intervallo PR e QT indicano le durate temporali delle stesse. L'intervallo RR rappresenta la distanza temporale tra i picchi R dei due complessi QRS.

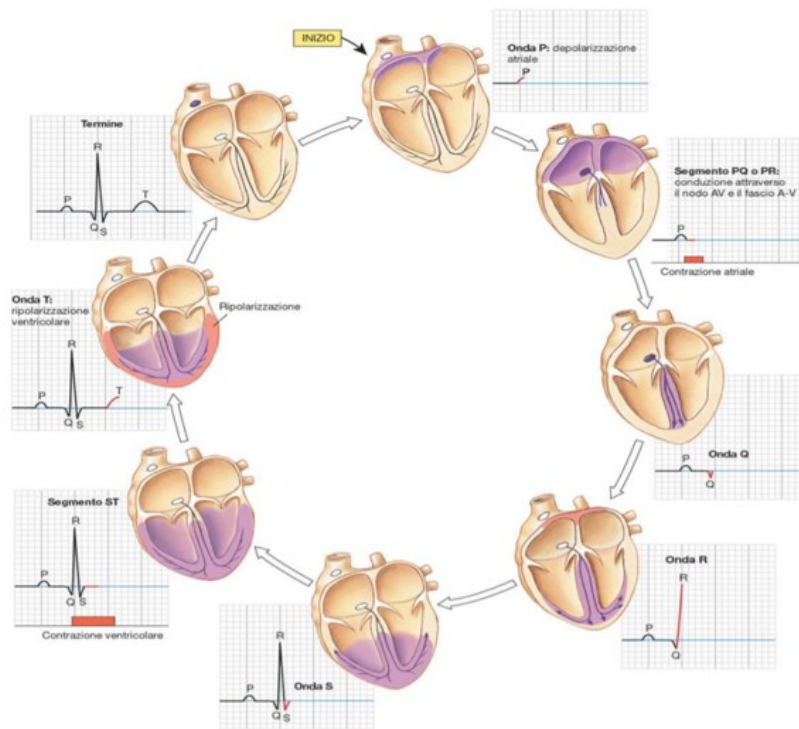


Figura 5: ogni tratto dell'ECG è generato dalla propagazione del segnale elettrico in una specifica porzione del miocardio.

#### 4.2 Elaborazione del segnale biologico

L'ECG, in quanto segnale biologico, prima di essere rappresentato e analizzato per ricavarne informazioni utili viene sottoposto a un processo di elaborazione che consta di più fasi. Innanzitutto, esso viene acquisito. Si possono distinguere l'ECG di superficie e l'ECG interno. Il primo consiste nella registrazione del segnale sulla superficie del corpo umano; i campi elettrici generati durante il ciclo cardiaco si propagano fino in superficie ma attenuati, generando così un segnale che può essere acquisito ma molto debole. Esso, di conseguenza, deve essere amplificato dagli apparecchi di registrazione. Il secondo invece consiste nell'andare a prelevare il segnale direttamente sull'epicardio; è una tecnica invasiva quindi utilizzata in poche circostanze sperimentali. Ci sono diversi strumenti di registrazione del segnale, tra cui l'elettrocardiografo e i dispositivi indossabili che permettono un monitoraggio continuo, come l'holter, le fasce toraciche e i braccialetti. Quest'ultimi permettono di ricavare informazioni utili ma con un certo margine di errore. L'elettrocardiografo è un'apparecchiatura inventata nel 1887 che registra l'attività elettrica del cuore attraverso dodici elettrodi applicati sul torace, sui polsi e le caviglie, seguendo un sistema standardizzato di derivazioni. Si hanno sei derivazioni degli arti, tre bipolari e tre

unipolari, che misurano l'attività elettrica sul piano frontale, e sei derivazioni precordiali unipolari che misurano sul piano orizzontale. Le derivazioni bipolari collegano due elettrodi posti in due punti diversi della superficie corporea e ne registrano la differenza di potenziale, in quelle unipolari invece un elettrodo rimane a un potenziale all'incirca costante, fungendo da riferimento, l'altro invece è esplorante. Prima dell'applicazione degli elettrodi la cute deve essere preparata, ciò prevede l'esposizione del torace, dei polsi e delle caviglie, l'eventuale rimozione dei peli e, se non ne sono già provvisti gli elettrodi, l'applicazione di un gel con cui viene inumidita la zona interessata, per aumentare l'aderenza e limitare l'impedenza di contatto elettrodo-pelle. Inoltre, a seconda di qual è l'obiettivo della misura, quindi, di quali sono le informazioni che si vogliono estrarre, l'ECG viene acquisito a riposo o sotto sforzo; nel primo caso il soggetto è fermo, nel secondo compie attività fisica.

Una volta misurato, il segnale continuo deve essere reso discreto per poter poi essere trasformato nel calcolatore. La conversione analogico/digitale consiste in due passaggi: nel campionamento periodico e nella quantizzazione. Il primo rende il segnale analogico a tempo discreto, ovvero viene osservato ad istanti equidistanti; il secondo consiste nel rendere il segnale anche ad ampiezza discreta, cioè le ampiezze possono assumere solo un numero finito di valori interi, compresi tra un massimo e un minimo. L'analisi del segnale può avvenire nel dominio del tempo o nel dominio della frequenza, che hanno lo stesso contenuto informativo per cui si può passare indifferentemente dall'uno all'altro con la trasformata di Fourier. L'analisi nel dominio della frequenza riveste un ruolo molto importante nello studio dell'HRV, come è spiegato nei capitoli successivi. Il segnale ECG acquisito ha un range in frequenza pari a 0.05-150 Hz che durante la fase di elaborazione viene ridotto a 0,5-40 Hz. Questa operazione di troncamento è dovuta al fatto che l'ECG reale è corrotto, ovvero al segnale d'interesse sono sovrapposte interferenze dovute a rumore di linea che aggiunge componenti ad alta frequenza, all'attività respiratoria che provoca variazione della linea di base e dell'ampiezza del complesso QRS, aggiungendo componenti a bassa frequenza, a rumore associato allo spostamento degli elettrodi e agli artefatti da movimento. Ecco perché durante la registrazione del segnale a riposo, il paziente deve stare il più fermo possibile, non parlare e cercare di trattenere il respiro. Affinché si possa avere un segnale di alta qualità, da cui si possono estrarre le informazioni utili e corrette, è necessario eliminare il rumore. Per farlo si adoperano dei filtri, sistemi lineari tempo invarianti, che lasciano passare le componenti di frequenza nella banda di interesse mentre eliminano quelle fuori banda. Il segnale nell'intervallo 0.5-40 Hz si ricava eliminando il rumore di linea, a 50 o 60 Hz, e il segnale respiratorio, a frequenze minori e uguali a 0,4 o



0,5 Hz. Si possono utilizzare in cascata un filtro passa basso, con frequenza di taglio pari a 40 o 50 Hz, e un filtro passa alto, con frequenza di taglio di 0,4 o 0,5 Hz, oppure direttamente un filtro passa banda. Un filtro molto utilizzato è il Butterworth che induce poche distorsioni al segnale cui viene applicato. A questo punto, dal segnale ridotto e pulito, si estraggono delle features, cioè dei parametri, come l'HR, con contenuto informativo, fisiologico e discriminante. Di conseguenza, queste permettono di elaborare una prima classificazione del segnale ECG come normale o anomalo, patologico o non patologico. Le classificazioni vengono effettuate tenendo conto delle condizioni di acquisizione del segnale, di quelle fisiologiche del soggetto e della storia clinica di quest'ultimo; ne consegue, ad esempio, che l'HR superiore ai 100 bpm in un soggetto che sta correndo non è da considerare patologica. Il tracciato ECG finale può comparire su schermo o essere rappresentato su carta millimetrata tramite il pennino dell'elettrocardiografo. [8]

## CAPITOLO 5. LA VARIABILITÀ DELLA FREQUENZA CARDIACA

I sistemi di controllo neurali, ormonali e meccanici non sono mai a riposo e tantomeno statici, anche quando l'organismo non è sottoposto a stimoli interni o esterni ad esso, ma variano e interagiscono tra loro in maniera complessa e non lineare [9]. Ad esempio, il cuore non è un metronomo e i suoi battiti sono irregolari, ovvero c'è una variazione dell'intervallo tra battiti cardiaci successivi. L'HR è il numero di battiti cardiaci al minuto. L'HRV è la fluttuazione degli intervalli di tempo tra battiti cardiaci adiacenti (detti anche intervalli RR, ad indicare la distanza tra due picchi R successivi). L'HRV è considerata "una misura della funzione neurocardiaca che riflette le interazioni cuore-cervello e le dinamiche del sistema nervoso autonomo", quindi un indice della capacità del cuore di rispondere alle variazioni fisiologiche e psicologiche dell'organismo e dello stato funzionale del sistema simpatico e parasimpatico [10]. Infatti, si è visto che sebbene il tessuto cardiaco abbia un'automaticità intrinseca, l'HR e il ritmo cardiaco sono sotto il controllo del SNA che si esplica attraverso la rete di nervi parasimpatici (vago) e simpatici che attraversano il cuore. Il nodo SA rappresenta un pacemaker naturale che, a una frequenza di circa 100 bpm, genera quegli impulsi elettrici, descritti nei capitoli precedenti, che fanno contrarre e battere il cuore. La stimolazione simpatica porta l'HR sopra a questo valore, aumentandola anche fino a 230 bpm, mentre la stimolazione parasimpatica la rende inferiore, rallentandola fino a 20 bpm o addirittura può fermare il cuore per pochi secondi. Il risultato è un'HR media che nelle 24 h in persone sane è di circa 73 bpm. [7,9] C'è una relazione tra l'HR e la quantità di HRV: all'aumentare del primo c'è meno tempo tra i battiti cardiaci per verificarsi variabilità, di conseguenza l'HRV diminuisce; al contrario, a frequenze più basse c'è tempo tra i battiti cardiaci e quindi la variabilità aumenta. Un livello ottimale di HRV riflette uno stato di salute dovuto alla capacità di autoregolazione, di adattabilità e di resilienza ai diversi eventi ambientali quali respirazione, esercizio fisico, stress, sonno, ortostatismo, alterazioni emodinamiche e metaboliche. Invece, un'elevata variazione è dannosa per l'organismo in particolare per il cuore e il sistema nervoso; come anche troppa poca variabilità, che porta alla disgregazione del sistema. [9]

## 5.1 Meccanismi di generazione su diverse scale temporali

Ci sono diversi modi per calcolare l'HRV ma tutti riguardano la quantità di variazione degli intervalli tra battiti cardiaci. Si possono effettuare registrazioni elettrocardiografiche a breve termine (~5 min), a ultra-breve termine (<5 min) e a lungo termine solitamente di 24 h. Inoltre, si può descrivere l'HRV utilizzando misurazioni nel dominio del tempo, nel dominio della frequenza e non lineari. Quest'ultime, note anche con il nome di "caos matematico", sono migliori per quantificare l'imprevedibilità e la complessità degli intervalli RR. L'HRV è una risposta a diverse perturbazioni fisiologiche, alcune mediate dal SNA tramite impulsi nervosi efferenti, vagali e simpatici, altre regolate da processi quali la ventilazione, l'attività baroriflessa e la termoregolazione. I processi che presentano fluttuazioni più lente e risposte a stimoli di maggior numero e intensità per essere ben rappresentati richiedono epoche di registrazioni più lunghe, al contrario di quelli che generano fluttuazioni più brevi. Di conseguenza, anche per il diverso significato fisiologico, i valori di HRV a breve e ultra-breve termine non sono intercambiabili con quelli a 24 h, sebbene calcolati con le stesse formule matematiche. Le misurazioni HRV a breve termine sono generate da due processi distinti ma sovrapposti; uno è legato alla relazione complessa e dinamica tra i sistemi simpatico e parasimpatico che è stata descritta nei capitoli precedenti, l'altro ai meccanismi regolatori che controllano l'HR tramite l'aritmia sinusale respiratoria (RSA), il riflesso dei barocettori e le variazioni ritmiche del tono vascolare. [10] Per RSA si intende l'accelerazione e la decelerazione del cuore guidate dalla respirazione attraverso il baroriflesso. Quest'ultimo è uno dei meccanismi omeostatici che mantiene la pressione sanguigna a livelli costanti e si basa su neuroni specializzati nominati barocettori. Questi recettori elastici si trovano nell'arco aortico e nelle arterie carotidi interne e rispondono allo stiramento indotto dalla pressione del vaso sanguigno. I barocettori sono sempre attivi in quanto inviano informazioni sullo stato della pressione al cervello. Questo a sua volta media i cambiamenti indotti dai primi mediante i nervi simpatici e parasimpatici. In seguito ad un aumento della pressione sanguigna, i vasi si dilatano e i barocettori si allungano e si attivano ulteriormente. A questo punto sparano i potenziali d'azione più rapidamente, portando all'inibizione del sistema simpatico e all'attivazione di quello parasimpatico. Il risultato finale è una diminuzione dell'HR e di conseguenza della pressione sanguigna. Similmente l'attivazione simpatica e l'inibizione parasimpatica consentono al baroriflesso di elevare la pressione sanguigna e l'HR. Durante la fase inspiratoria l'HR aumenta, conseguenza della riduzione del tono vagale, perché i barocettori sono attivati dal maggior afflusso di sangue nel cuore per via di

un abbassamento della pressione atriale, in generale intratoracica, dovuto dalla contrazione del diaframma e dall'espansione della cavità toracica. Al contrario, durante la fase espiratoria l'HR diminuisce; il diaframma si rilassa portandosi verso l'alto, diminuisce l'estensione della cavità toracica, mentre la pressione all'interno aumenta. Quindi l'atrio è meno espanso, c'è meno ritorno venoso e una minore attivazione dei barocettori che non sopprimono il tono parasimpatico. Alle registrazioni di 24 h dell'HRV contribuiscono invece i ritmi circadiani, la temperatura corporea interna, il metabolismo e il sistema renina-angiotensina (SRA) [10]. La termoregolazione, il terzo meccanismo di controllo, si colloca tra i meccanismi lenti di regolazione. Esso presenta quattro circuiti di controreazione due dei quali fanno aumentare la temperatura, gli altri due la diminuiscono. Se la temperatura supera la soglia di benessere il circuito si chiude in modo da ridurre la termogenesi, dovuta a combustioni interne, o da aumentare l'irraggiamento. Al contrario, se la temperatura diminuisce troppo, raggiungendo un livello non ottimale, il circuito si chiude in modo da ridurre l'evaporazione e l'irraggiamento. Le variazioni di temperatura prodotte da questo sistema di regolazione determinano delle oscillazioni della resistenza periferica vascolare che si traducono in variazioni della pressione sanguigna. Di conseguenza si attiva il meccanismo del riflesso barocettivo. Sulla resistenza periferica vascolare agisce anche il meccanismo di controllo umorale dell'SRA. L'SRA è un meccanismo ormonale che regola la pressione sanguigna, il volume plasmatico circolante e il tono della muscolatura arteriosa. Qualora le cellule iuxtaglomerulari del rene percepiscano una riduzione del volume sanguigno circolante e una bassa pressione o ricevano degli stimoli come quelli del sistema nervoso simpatico, per il rilevamento da parte dei barocettori della diminuzione della pressione cardiaca, rilasciano direttamente nel flusso sanguigno l'ormone renina. Questo viene poi convertito in angiotensina I, successivamente in angiotensina II. Quest'ultimo è un potente vasocostrittore che provoca il restringimento dei vasi sanguigni, quindi, un aumento della pressione sanguigna. Questo sistema ha una latenza di alcuni minuti, di conseguenza, produce delle oscillazioni molto lente della pressione sanguigna. Ne consegue una fluttuazione dell'HR in bassissima frequenza.

## 5.2 Metriche

### 5.2.1 Analisi nel dominio del tempo

I parametri nel dominio del tempo quantificano l'HRV osservato nei periodi di monitoraggio che variano da meno di 1 min a più di 24 h. Essi sono diversi, alcuni direttamente calcolabili dagli intervalli RR, altri dalle loro differenze. Di seguito ne sono riportati alcuni.

*Deviazione standard di tutti gli intervalli NN (SDNN)*, intervalli RR dei battiti sinusali normali. Vedi eq. (1) e (2). Si misura in ms. Questo indice, sebbene sia uno dei più semplici, richiede un'attenta modifica per escludere i battiti "anormali" come i battiti ectopici (battiti cardiaci che hanno origine al di fuori del nodo SA dell'atrio destro), gli artefatti e i battiti persi. Sia l'attività simpatica che quella parasimpatica contribuiscono a SDNN. SDNN si ricava sia da registrazioni a breve termine a riposo, come durante le sessioni di biofeedback, dove la fonte primaria della variazione è l'RSA mediato dal parasimpatico, sia da quelle di 24 h in cui si può osservare l'influenza del sistema simpatico. Quest'ultime forniscono una maggiore accuratezza. Inoltre, il SDNN se ricavato da registrazioni di 24 h è un indice del rischio cardiaco: pazienti con valori SDNN inferiori a 50 ms sono classificati come non sani, con 50-100 ms hanno una salute compromessa, mentre sopra i 100 ms sono sani. [10,11]

$$SDNN = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (RR_i - Mean)^2}{N - 1}} \quad N = \text{numero totale di intervalli RR} \quad (1)$$

$$Mean = \frac{\sum_{i=1}^N RR_i}{N} \quad (2)$$

*Deviazione standard delle differenze tra intervalli NN adiacenti (SDSD)*, vedi eq. (3) e (4). Si misura in ms. Questo parametro rappresenta solo la variabilità a breve termine. [10,11]

$$SDSD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N-1} (|RR_i - RR_{i+1}| - \overline{RR_{dif}})^2}{N - 1}} \quad (3)$$

$$\overline{RR}_{dif} = \frac{\sum_{i=1}^{N-1} (|RR_i - RR_{i+1}|)}{N - 1} \quad (4)$$

*Deviazione standard degli intervalli RR (SDRR)* di tutti i battiti sinusali, compresi quelli anormali. Si misura in ms. È più accurato se calcolato su 24 h. [10,11]

*Deviazione standard delle medie degli intervalli NN (SDANN)* per ciascuno dei segmenti di 5 min in una registrazione di 24 h. Si misura secondo le eq. (5), (6) e (7). Viene riportato in ms. Per ricavarlo prima si divide il record delle 24 h in 288 segmenti di 5 min, poi per ciascuno si ricava la media degli intervalli RR, a seguire la deviazione standard di tutte le medie. Rispetto al SDNN è meno soggetto a errori di modifica, perché la media di tanti intervalli riduce al minimo gli effetti di artefatti, battiti mancati ed ectopici. [10,11]

$$RRM5_k = \frac{\sum_{i=1}^M RR_i}{M} \quad M = \text{numero intervalli RR contenuti in 5 min} \quad (5)$$

$$\overline{RRM5} = \frac{\sum_{k=1}^S RRM5_k}{S} \quad S = \text{numero periodi di 5 min contenuti nella serie totale} \quad (6)$$

$$SDANN = \sqrt{\frac{\sum_{k=1}^S (RRM5_k - \overline{RRM5})^2}{S - 1}} \quad (7)$$

*Indice SDNN (SDNNI)* come media delle deviazioni standard di tutti gli intervalli NN per ogni segmento di 5 min di una registrazione HRV di 24 h; riflette la media delle variazioni degli intervalli NN che si verificano entro periodi di 5 min. Viene calcolato prima dividendo il record delle 24 h in 288 segmenti di 5 min, poi ricavando la deviazione standard di tutti gli intervalli NN all'interno di ciascun segmento, infine facendo la media. Vengono applicate le eq. (8) e

(9). Di conseguenza tale indice stima solo l'HRV dovuta a fattori che influiscono entro un periodo di 5 min; riflette soprattutto l'influenza del SNA sull'HRV. [10,11]

$$SDM5_k = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^M (RR_i - RRM5_k)^2}{M - 1}}$$
(8)

$$SDNNI = \frac{\sum_{k=1}^S SDM5_k}{S}$$
(9)

Di seguito tre variabili più comuni ricavate come differenze tra intervalli RR normali. In presenza di un ritmo sinusale e funzione nodale AV normali, ciascuna di queste misure quantifica la modulazione parasimpatica dei normali intervalli RR mediati dalla ventilazione. In generale queste variabili sono influenzate dal sistema nervoso parasimpatico perché riflettono i cambiamenti battito per battito e si è accennato precedentemente come la stimolazione parasimpatica sia quasi istantanea.

*Numero di coppie di intervalli NN adiacenti che differiscono di oltre 50 ms nell'intera registrazione (NN50), vedi eq. (10). È richiesta almeno un'epoca di 2 min. [10,11]*

$$NN50 = \sum_{i=1}^N (|RR_{i+1} - RR_i| > 50 \text{ ms})$$
(10)

*Conteggio NN50 diviso per il numero totale di tutti gli intervalli NN (pNN50), vedi eq. (11).* Questo parametro si esprime in % e anch'esso richiede almeno un'epoca di 2 min, anche se alcuni ricercatori hanno proposto periodi di registrazioni ultra-brevi di 60 s. È un indice correlato con l'attività del sistema nervoso simpatico e potrebbe essere più affidabile del SDNN, calcolato su acquisizioni a breve termine che riguardano il biofeedback. [10,11]

$$pNN50 = \frac{NN50}{N} \times 100 \quad (11)$$

*Valore quadratico medio delle differenze tra NN intervalli adiacenti (RMSSD), vedi eq. (12).* Si misura in ms. Richiede una registrazione minima convenzionale di 5 min, anche se sono stati proposti dei periodi ultra-brevi di 10 s, 30 s e 60 s. Consiste nell'applicare la radice quadrata della media della somma dei quadrati delle differenze. Esso è la principale misura nel dominio del tempo per stimare i cambiamenti mediati dal vago che si riflettono nell'HRV. Nelle misurazioni a 24 h è strettamente correlato con pNN50. Sebbene ci sia incertezza sull'influenza della frequenza respiratoria su questo indice, il RMSSD fornisce una migliore valutazione dell'RSA tale da renderlo preferibile al pNN50. Valori più bassi di RMSSD sono da considerare un allarme al rischio di morte improvvisa nell'epilessia. [10,11]

$$RMSSD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N-1} (RR_{i+1} - RR_i)^2}{N - 1}} \quad (12)$$

*Differenza media tra l'HR massima e quella minima (HR Max-HR Min) durante ciascun ciclo respiratorio.* È sensibile alla frequenza respiratoria indipendentemente dall'attività del nervo vago; infatti, non indicizza il tono vagale ma riflette l'RSA. [10,11]

Per superare le difficoltà nel trattare in modo efficiente i battiti ectopici, mancati e il rumore durante le registrazioni, i ricercatori del St. George's Hospital di Londra hanno realizzato un istogramma della distribuzione degli intervalli, ordinandoli in bin da 7,8 ms; successivamente lo hanno interpolato congiungendo i valori corrispondenti a ciascun intervallo, come è illustrato in Figura 6. Dunque, sono state ricavate due metriche: l'indice triangolare HRV e l'interpolazione triangolare dell'istogramma degli intervalli RR (TINN). [11]

Per il primo parametro si ipotizza che la distribuzione abbia una forma triangolare e si calcola l'ampiezza della linea di base come il rapporto tra l'area sottesa alla curva, che corrisponde alla somma di tutti gli intervalli RR del record considerato, e l'altezza. Si può osservare questa approssimazione in Figura 7. Per il secondo invece viene effettuata un'interpolazione



lineare, ad esempio, con i metodi dei minimi quadrati, per calcolare il triangolo che interpola meglio la distribuzione, come è mostrato in Figura 8. Poi si considera la linea di base espressa in ms come indice di variabilità. Entrambi gli indici forniscono le stesse informazioni fornite dalla deviazione standard calcolata sull'intero periodo. A differenza degli altri metodi statistici però riescono ad eliminare dall'analisi del segnale eventuali artefatti e qualora nell'istogramma siano presenti due picchi, è possibile discriminarli e considerarne uno solo. Ci sono anche metodi geometrici basati sull'istogramma delle differenze fra intervalli RR successivi. Si procede in maniera simile al caso precedente: si costruisce l'istogramma della distribuzione delle differenze fra intervalli RR successivi e lo si interpola congiungendo i valori corrispondenti a ciascun intervallo. Si calcolano quindi degli indici differenziali definiti come la larghezza della distribuzione a diversi valori degli intervalli RR, vedi Figura 9. Questi indici dipendono dalla durata totale del periodo considerato e se questo è sufficientemente lungo, tipicamente di 24 h. Oltre a richiedere parecchi dati, cioè periodi di tempo lunghi (circa 20 min) per avere una distribuzione adeguata, questi metodi sono anche meno precisi dei parametri statistici. Di conseguenza si applicano quando non è possibile ricorrere alle procedure tradizionali per via di molti artefatti.

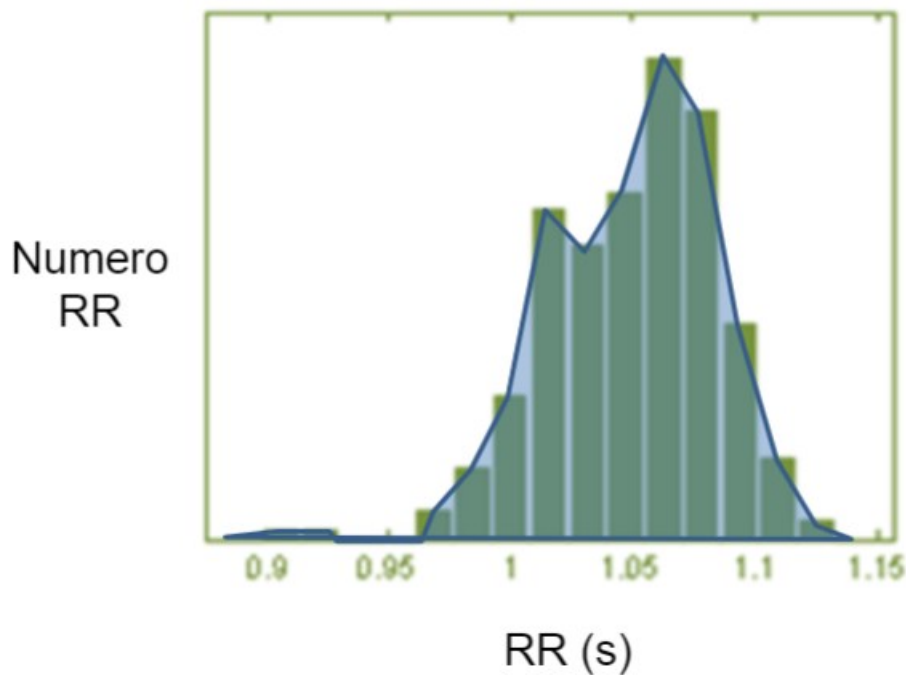


Figura 6: istogramma della distribuzione degli intervalli RR interpolato.

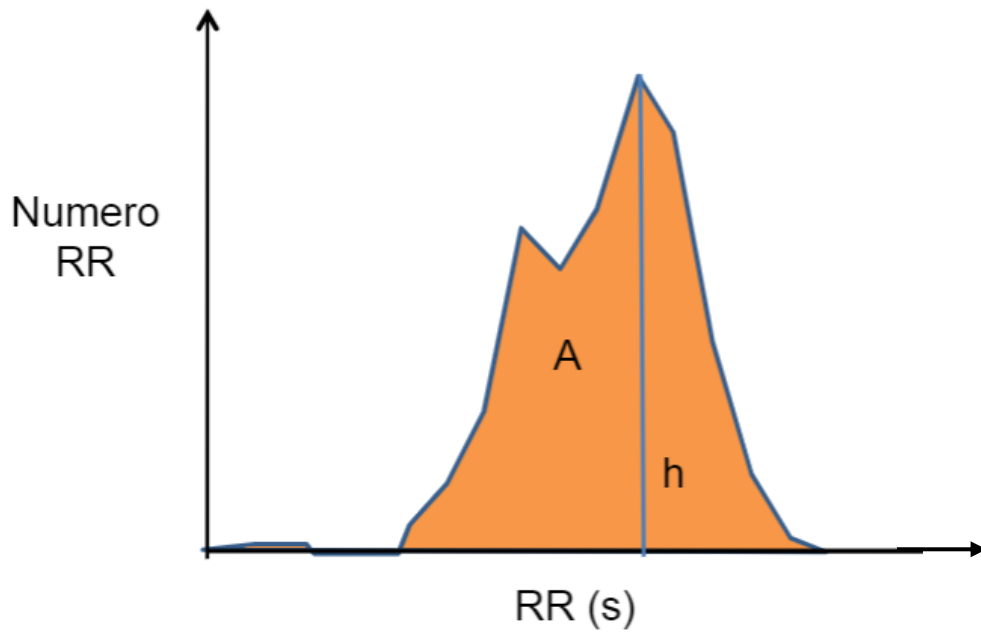


Figura 7: dall'interpolazione dell'istogramma della distribuzione degli intervalli RR, l'Indice triangolare HRV è definito come rapporto tra l'area A sottesa alla curva e l'altezza h.

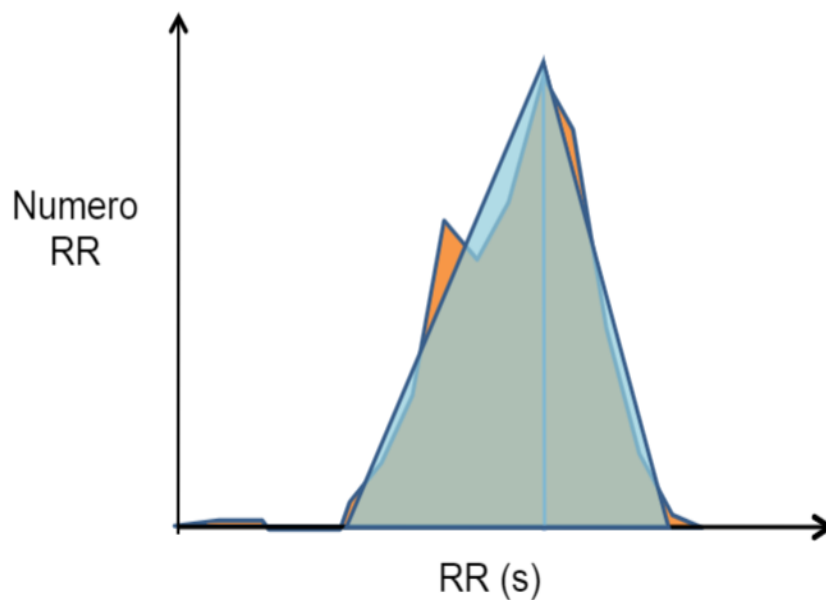


Figura 8: Interpolazione triangolare dell'istogramma degli intervalli RR (TINN); come indice di variabilità si considera la linea di base del triangolo in celeste che approssima meglio la distribuzione degli intervalli RR.

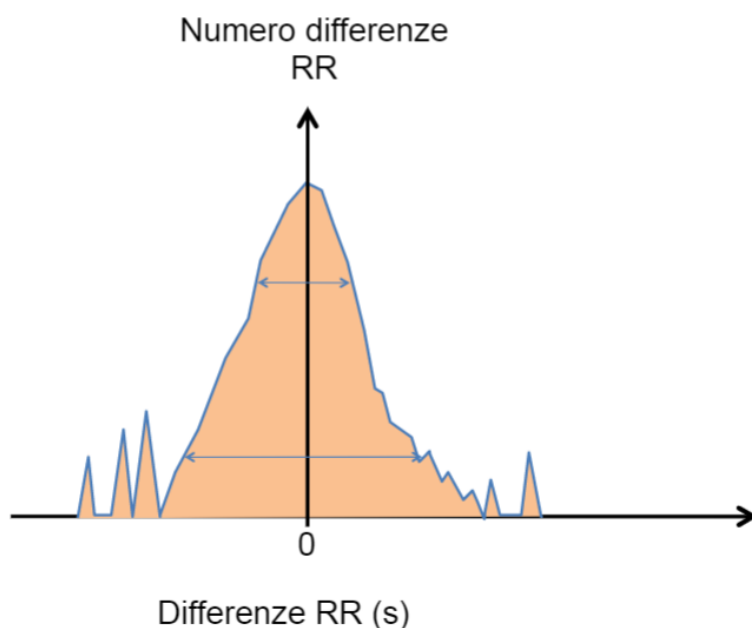


Figura 9: Istogramma delle differenze tra intervalli RR successivi su cui vengono calcolati degli indici differenziali indicati graficamente con i due segmenti blu in orizzontale.

### 5.2.2 Analisi nel dominio della frequenza

La serie degli intervalli RR può essere rappresentata in funzione del tempo, in modo che nel grafico sia in ascissa che in ordinata si ha la durata temporale dell'intervallo RR e la sequenza di punti viene quindi interpolata; in questo caso però si ottiene una serie non campionata. Altrimenti, si mantiene in ordinata la durata temporale dell'intervallo RR e in ascissa si riporta il numero dei battiti. In questo modo si ottiene una serie già campionata uniformemente che si chiama tacogramma, illustrato in Figura 10. Lo studio dell'HRV nel dominio della frequenza avviene tramite la stima della potenza spettrale (trasformata di Fourier al quadrato) della serie degli intervalli RR. Per poter effettuare la trasformata di Fourier è necessario individuare una frequenza di campionamento che si ipotizza essere il reciproco dell'RR medio (distanza tra gli istanti temporali costante). Questo perché nel caso del tacogramma, avendo sull'asse delle x il numero successivo di battiti, la frequenza di campionamento sarebbe adimensionale. La variabilità, di conseguenza, viene studiata sull'asse y dove sono riportati gli intervalli RR e quindi si analizza come questi variano nell'intorno dell'RR medio. La stima della potenza spettrale del tacogramma fornisce un'asse delle frequenze in cicli/battito; quindi, per avere gli Hz bisogna moltiplicare per l'intervallo RR medio. Si può dimostrare che l'errore compiuto con questa procedura di

approssimazione può essere trascurato se la variabilità del ritmo è trascurabile al ritmo stesso; precisamente se la deviazione standard degli intervalli RR è minore del 10% del valore medio degli stessi.

L'analisi della densità spettrale di potenza (Power Spectral Density, PSD) fornisce informazioni su come la potenza, ovvero l'ampiezza della variabilità, è distribuita in funzione della frequenza. Nello spettro di potenza si individuano quattro componenti dell'HRV, la cui intensità varia all'interno di diverse gamme di frequenza: la banda a frequenza ultra-bassa (Ultra Low Frequency, ULF), la banda a frequenza molto bassa (Very Low Frequency, VLF), la banda a bassa frequenza (Low Frequency, LF) e la banda ad alta frequenza (High Frequency, HF). Osservare la Figura 11. Queste componenti spettrali permettono di osservare il comportamento della bilancia simpato-vagale, quindi, gli effetti dei meccanismi di controllo descritti nel paragrafo 5.1. Infatti, i continui cambiamenti della complessa e dinamica relazione tra sistema simpatico e parasimpatico si traducono in oscillazioni dell'HR attorno a quella media.

La PSD può essere effettuata su corti segmenti di segnale (0.5 min) fino su segmenti di lunghezza temporale pari a qualche minuto, generalmente 5 min di una registrazione di 24 h.

### Banda ad alta frequenza

La banda HF va da 0.15 a 0.4 Hz e corrisponde a ritmi con periodi che si verificano tra 2.5 e 7 s, centrata intorno al picco spettrale a 0.25 Hz. Essa, dunque, è legata a quelle componenti fisiologiche con fluttuazioni veloci. Questa banda riflette l'attività parasimpatica ed è spesso chiamata banda respiratoria perché rappresenta le variazioni dell'HR legate al ciclo respiratorio: l'HR mostra fluttuazioni ad una frequenza pari a quella respiratoria (RSA). Una potenza HF inferiore è stata associata a una ridotta capacità di autoregolazione e delle funzioni cognitive che si verificano in condizioni di stress, panico, ansia e preoccupazione. Inoltre, l'attività parasimpatica ridotta spiega la diminuzione dell'HRV nell'invecchiamento. Numerosi studi hanno inoltre dimostrato che il blocco vagale totale elimina le oscillazioni HF ma riduce anche la potenza LF e VLF; di conseguenza si è concluso che tutta l'HRV è prodotta da meccanismi parasimpatici. La potenza HF può aumentare di notte e diminuire durante il giorno. [9,10]

### Banda a bassa frequenza

La banda LF è compresa tra 0,04 e 0.15 Hz ed equivale a ritmi con periodi che si verificano tra 7 e 25 s, centrata intorno al picco spettrale a 0.12 Hz. Essa, quindi, comprende le componenti fisiologiche che oscillano lentamente. Inizialmente si era convinti che questa banda riflettesse soltanto l'attività simpatica, invece, successivamente dei ricercatori hanno dimostrato che in condizioni di riposo è influenzata dall'attività baroriflessa mediata dal vago. Infatti, questa banda era chiamata precedentemente "gamma dei barocettori". Questo ha contribuito a mettere in discussione che il rapporto LF/HF misuri l'equilibrio simpato-vagale. [9,10]

### Banda a bassissima frequenza

La banda VLF è compresa tra 0,0033 e 0,04 Hz, coincidente con ritmi che si verificano tra 25 e 300 s. Dunque, riguarda le componenti lente non lineari, ovvero i meccanismi di regolazione a lungo termine e l'attività del SNA, relativi a termoregolazione, SRA e ad altri fattori ormonali. Sebbene tale banda sia stata a lungo ignorata è la più predittiva degli esiti avversi. Diversi studi hanno dimostrato che il ritmo VLF sia generato dal cuore, avendo un suo sistema nervoso cardiaco intrinseco, e l'attività simpatica efferente modula soltanto la frequenza delle oscillazioni. L'origine cardiaca della potenza VLF è supportata da studi che dimostrano che il blocco simpatico non influisce su essa; infatti, l'attività VLF rimane negli individui tetraplegici in cui l'innervazione simpatica del cuore è interrotta. [9,10]

### Banda a frequenza ultra-bassa

La banda ULF scende al di sotto dei 0,0033 Hz, corrispondente a periodi di 333 s o 5.6 min. L'oscillazione circadiana dell'HR è la fonte primaria di tale potenza; anche se molto probabilmente sono coinvolti altri processi biologici ad azione molto lenta del nostro organismo, tra cui la termoregolazione, il metabolismo e l'SRA [9,10].

Determinare il rapporto LF/HF significa stimare la relazione tra il sistema nervoso simpatico e il sistema nervoso parasimpatico. Inizialmente questo parametro veniva ricavato da registrazioni di 24 h, in cui sia l'attività simpatica che parasimpatica contribuiscono alla potenza LF e la seconda incide specialmente sulla potenza HF. Prendendo poi come base che LF è generata dal sistema simpatico e HF da quello parasimpatico, si ha che un basso rapporto LF/HF indica dominanza parasimpatica, mentre un alto rapporto dominanza simpatica. Diversi studiosi hanno però contestato che tale rapporto misuri l'equilibrio simpato-vagale. Infatti, la potenza LF, come accennato in alcune righe sopra, non è un puro

indice del sistema nervoso simpatico; in questa la metà della variabilità è dovuta al sistema nervoso parasimpatico e in quantità minori ad altri fattori. Inoltre, le relazioni tra i due sistemi autonomici sono complesse, non lineari e spesso nemmeno reciproche (Figura 12). In aggiunta, sono diversi i processi che generano valori di HRV di 24 h e di 5 min e sono per di più in gran parte non correlati. [10]

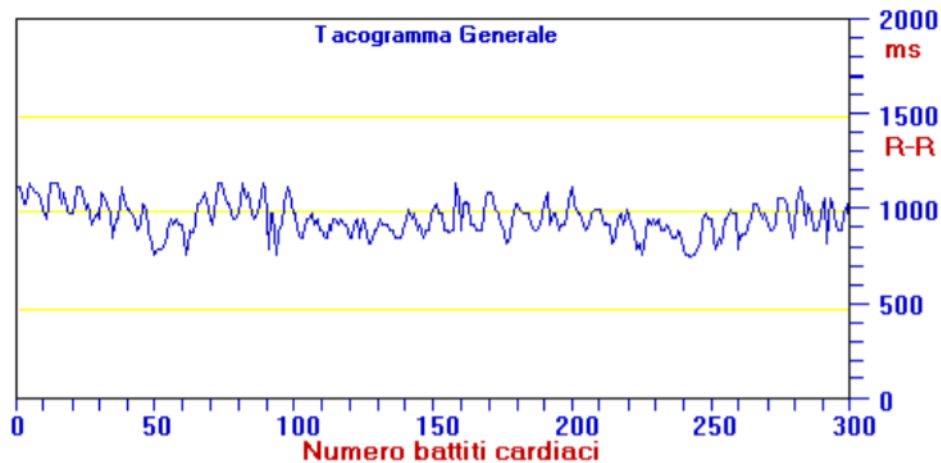


Figura 10: tacogramma, in ascissa sono riportati il numero dei battiti e in ordinata la durata temporale degli intervalli RR.

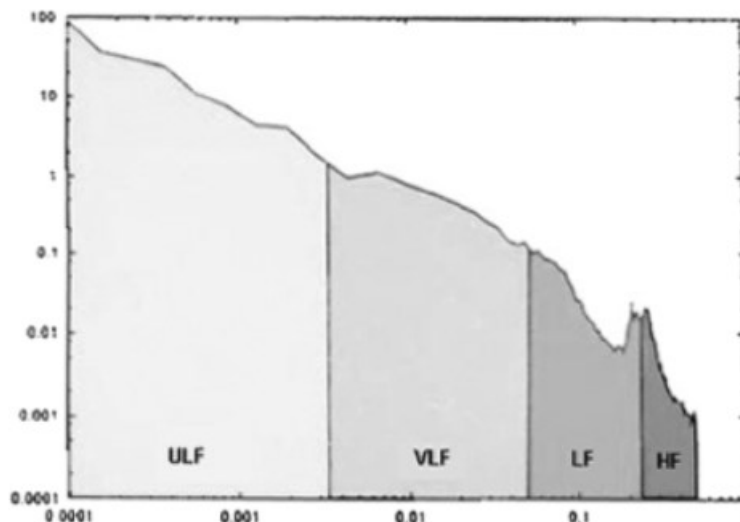


Figura 11: Spettro di potenza del tacogramma in scala logaritmica. La potenza ( $ms^2$ ) è tracciata in funzione dell'HR (Hz) e si individuano quattro componenti dell'HRV, la cui intensità varia all'interno di diverse gamme di frequenza: ULF, VLF, LF e HF.

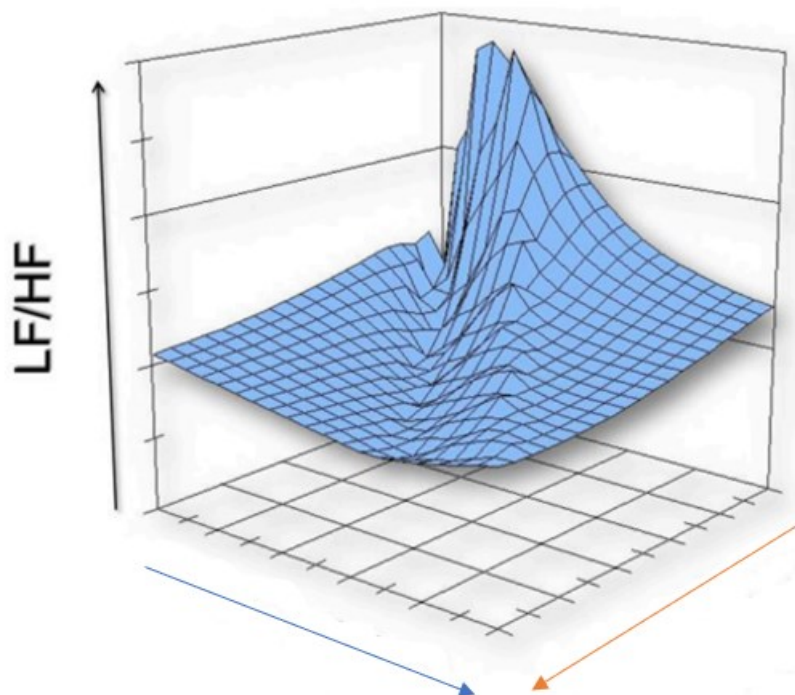


Figura 12: un'illustrazione della possibile non linearità della relazione tra l'attività simpatica e parasimpatica che ha effetto sull'HRV. L'asse blu rappresenta l'attività simpatica mentre quello arancione quella parasimpatica.

Come mostrato nella Tabella 1 esistono delle corrispondenze tra alcuni indici nel dominio del tempo e alcuni nel dominio della frequenza. Esse sono dovute al fatto che questi parametri, nei due domini, riflettono gli stessi meccanismi fisiologici.

Tabella 1: cinque parametri dell'HRV nel dominio del tempo e i loro corrispondenti nel dominio della frequenza [11].

<b>DOMINIO DEL TEMPO</b>	<b>DOMINIO DELLA FREQUENZA</b>
SDNN	Potere totale
SDANN	Potenza ULF
SDNNI	Potenza VLF
pNN50, RMSSD	Potenza HF

### 5.2.3 Analisi non lineare

Si parla di non linearità quando le relazioni tra variabili non possono essere tracciate come linee rette. Le metriche non lineari permettono di quantificare la struttura e l'imprevedibilità di una serie temporale di intervalli RR, prodotta dalla registrazione dell'ECG di 24 h, dovuta alla complessità dei meccanismi che regolano l'HRV [10]. Ad esempio, una serie casuale di intervalli RR, una normale e una totalmente periodica possono avere lo stesso identico SDNN ma la loro "organizzazione" sottostante potrebbe essere completamente diversa. Le misure non lineari dell'HRV sono correlate con quelle nel dominio della frequenza e del tempo quando sono generate dagli stessi processi [11]. Di seguito ne sono descritte alcune.

#### Il grafico di Poincaré

Il grafico di Poincaré rappresenta ciascun intervallo RR in funzione del suo precedente; la sua analisi consente di visualizzare modelli di intervalli RR insiti in una serie temporale. È un grafico a dispersione: si ottengono dei punti che per la variabilità battito-battito si distribuiscono lungo l'asse trasverso, mentre per la variabilità su un periodo più lungo si localizzano lungo la bisettrice. Effettuando poi un'interpolazione ellittica e misurando le lunghezze dei due assi è possibile quantificare la variabilità a breve e a lungo termine. Infine, se si proiettano i punti lungo l'asse trasverso e la bisettrice si ottengono le deviazioni standard delle due distribuzioni ottenute. Il tutto può essere osservato in Figura 13 e 14. SD1 è l'asse corto ed esprime la larghezza dell'ellisse. Quindi misura l'HRV a breve termine in ms, si correla con la sensibilità baroriflessa e la potenza nelle bande LF e HF ed è identico alla metrica lineare nel dominio del tempo, il RMSSD. SD2 è invece l'asse lungo e rappresenta la lunghezza dell'ellisse. Quindi misura l'HRV a lungo termine in ms e si correla con la potenza LF e il baroriflesso. Il loro rapporto SD1/SD2 misura l'imprevedibilità delle serie temporali degli intervalli RR; viene utilizzato per misurare l'equilibrio autonomico quando il periodo di monitoraggio è sufficientemente lungo e vi è attivazione simpatica. Dunque, è correlato con il rapporto LF/HF.



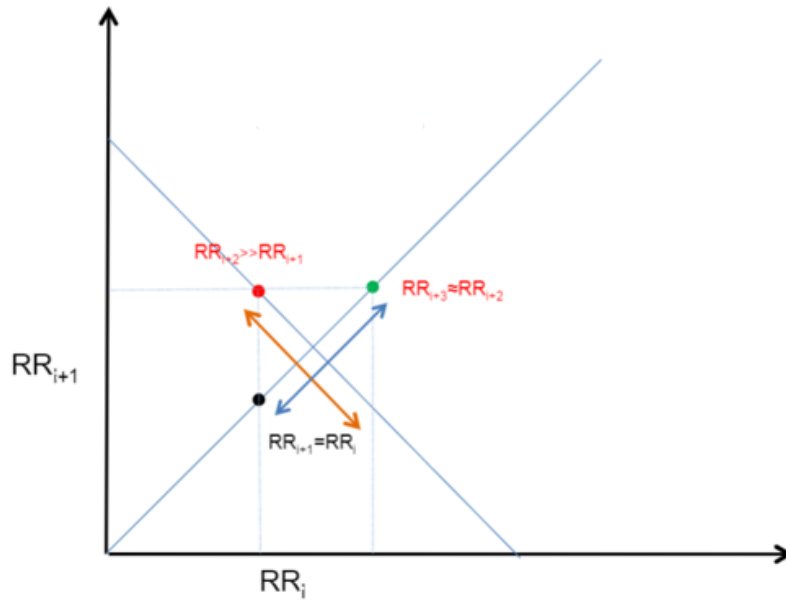


Figura 13: costruzione del grafico di Poincaré in cui ciascun intervallo  $RR$  è rappresentato in funzione del suo precedente. Lungo l'asse trasverso si colloca la distribuzione dei punti relativi a variabilità su periodi brevi, mentre lungo la bisettrice di quelli relativi a variabilità su periodi più lunghi.

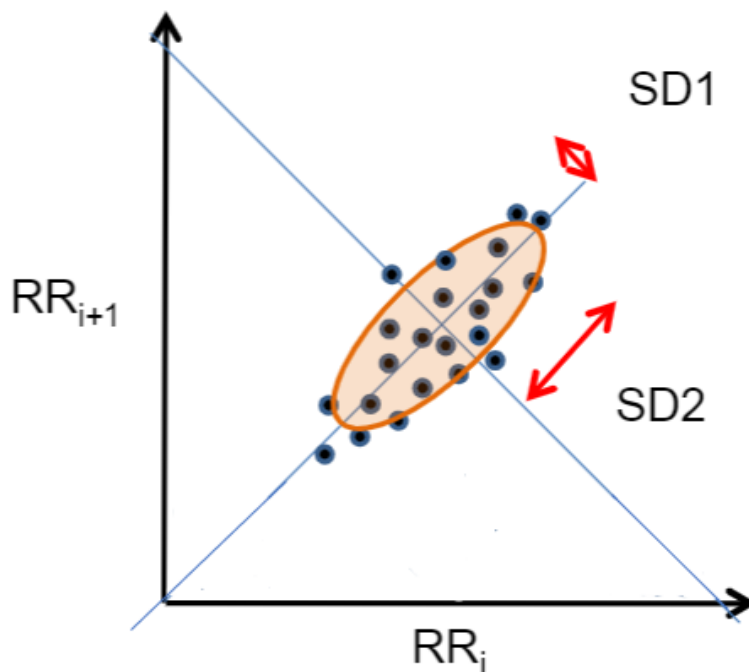


Figura 14: grafico di Poincaré risultante da un'interpolazione ellittica.

### Entropia approssimativa e campionaria

L'entropia approssimativa (Approximate Entropy, ApEn) misura la complessità di una serie temporale; rileva la probabilità che le sequenze di modelli vicini rimangono simili per successivi confronti incrementali. È calcolata da brevi serie temporali. Valori di ApEn elevati indicano una bassa prevedibilità delle fluttuazioni in intervalli RR successivi, quindi, una struttura più complessa della serie temporale; valori più bassi, al contrario, suggeriscono prevedibilità e regolarità del segnale. I valori del campione di entropia (Sample Entropy, SampEn), vengono interpretati e utilizzati come ApEn ma possono essere ricavati da una serie molto più breve. [10]

### Analisi delle fluttuazioni detrended

L'analisi delle fluttuazioni detrended (Detrended Fluctuation Analysis, DFA) estrae le correlazioni tra intervalli RR successivi su diverse scale temporali, sia a breve che a lungo termine. La fluttuazione quadratica media dei dati viene misurata in diverse finestre di osservazione, quindi tracciata in funzione della dimensione della finestra in un grafico  $\log(\text{fluttuazione})-\log(\text{dimensione della finestra})$ , riportato in Figura 15. Si ottiene una linea di cui l'esponente di scala frattale  $DFA\alpha$  ne indica la pendenza;  $DFA\alpha_1$  descrive le fluttuazioni brevi su una scala da 4 a 11 battiti, mentre  $DFA\alpha_2$  rappresenta quelle a lungo termine su una scala da 11 a 20 battiti. Le prime riflettono il meccanismo dei barocettori, mentre le seconde i meccanismi regolatori che limitano la variabilità del ciclo cardiaco. Un pattern di intervalli RR completamente casuale ha un valore di  $\alpha_1$  pari a 0.5, mentre uno totalmente correlato, cioè periodico, ha un valore pari a 1.5. I valori normali sono attorno a 1.05 e i valori diminuiti predicono un avvenuto infarto miocardico. [10,11,12]

### Dimensione frattale

La dimensione frattale (Fractal Dimension, FD) è un altro parametro indice della complessità di un sistema dinamico non lineare. Un frattale è un oggetto geometrico dalla forma complessa che, guardato ad una scala minore, appare sempre dalla forma uguale. Riportando questo concetto ad un sistema dinamico rappresentato appunto dallo spazio delle fasi di una serie temporale, un frattale può essere definito come un set di punti che osservato per scale più piccole rappresenta comunque l'intero set di dati.

Dalla geometria frattale trae quindi origini il concetto di dimensione frattale, concetto che riferisce ad una dimensione dal valore non intero, al contrario di come siamo soliti pensare. In questo senso quindi la dimensione frattale provvede a fornire una misura di quanto spazio

viene occupato da un oggetto tra le dimensioni euclidee. In letteratura sono presenti diversi metodi con cui andare a calcolare questo parametro. Tra questi, uno dei più adottati è il metodo proposto dal Prof. Katz.

Secondo questo metodo la dimensione frattale di una generica forma d'onda può essere calcolata come:

$$FD^{Katz} = \frac{\log_{10}(L)}{\log_{10}(d)} \quad (13)$$

dove la variabile L è definita come la "lunghezza totale della curva", ossia la somma delle distanze tra punti successivi della forma d'onda.

$$L = \max(dist(x_i, x_{i+1})) \quad (14)$$

La quantità d, invece, è definita come il "diametro della curva", ovvero la massima distanza tra il primo punto della curva e gli altri punti.

$$d = \max(dist(x_1, x_{i+1})) \quad (15)$$

Una convenzione generale usata col fine di standardizzare l'unità di misura di cui sono dotate le grandezze L e d, è quella di dividere entrambe queste grandezze per la quantità "a" definita come la distanza media tra punti successivi della curva.

$$a = \text{mean}(dist(x_i, x_{i+1})) \quad (16)$$

L' eq. (13) in seguito alle considerazioni fatte, diventerà quindi:

$$FD^{Katz} = \frac{\log_{10}\left(\frac{L}{a}\right)}{\log_{10}\left(\frac{d}{a}\right)}$$

(17)

Introducendo un'ulteriore variabile,  $n$ , che rappresenta il numero di step della forma d'onda, definita come:

$$n = \frac{L}{a}$$

(18)

si ottiene l'espressione ultima per calcolare la dimensione frattale:

$$FD^{Katz} = \frac{\log_{10}(n)}{\log_{10}(n) + \log_{10}\left(\frac{d}{L}\right)}$$

(19)

Più alto è il FD, più irregolare è il segnale. [13,14]

### Dimensione di correlazione

La dimensione di correlazione (Correlation Dimension, CD) misura il numero minimo di variabili richieste per costruire un modello di dinamica dei sistemi; in questo caso quelle necessarie per prevedere la serie temporale. Maggiore è il valore di tale parametro, maggiore è la complessità della serie e quindi l'irregolarità del segnale [16]. Se il CD di una serie ha un valore finito allora il segnale presenta delle correlazioni. Per stabilire se si tratta di correlazioni lineari o non lineari viene calcolata una serie temporale surrogata del segnale. Una differenza significativa tra quest'ultima e quella originale ( $>2$ ) sta a significare la presenza di correlazioni non lineari nel segnale HRV. [12]

### Pendenza della legge di potenza

Nel ritmo sinusale normale la potenza spettrale, misurata in un intervallo di monitoraggio di 24 h, aumenta progressivamente ed esponenzialmente al diminuire della frequenza. Tale relazione può essere tracciata come  $\log(\text{potenza})$ , asse y, rispetto al  $\log(\text{frequenza})$ , asse

x, ottenendo da una curva esponenziale una linea con una pendenza che può essere stimata. Vedi Figura 16. La pendenza  $\beta$  della legge di potenza, tra  $10^{-2}$  e  $10^{-4}$  Hz, è lineare e negativa; riflette il grado di similarità di una serie temporale di intervalli RR su una scala di minuti alle ore. È stato dimostrato che una ridotta pendenza della legge di potenza è un indice del rischio di mortalità dopo infarto miocardico. [11]

### Il più grande esponente di Lyapunov

L'esponente di Lyapunov (Lyapunov Exponent, LE) può essere calcolato sulla base dell'algoritmo di Rosenstein et al. che permette di estrarlo da brevi serie di dati. Le traiettorie dei segnali caotici nello spazio delle fasi seguono degli schemi tipici: traiettorie ravvicinate convergono e divergono in modo esponenziale l'una rispetto all'altra. Nel caso di sistemi dinamici, la sensibilità alle condizioni iniziali è quantificata dagli LE che caratterizzano quindi il tasso medio di divergenza delle traiettorie vicine. Un LE positivo viene associato a una condizione di caos qualora il sistema sia deterministico; valori maggiori indicano un comportamento più complesso. [12]

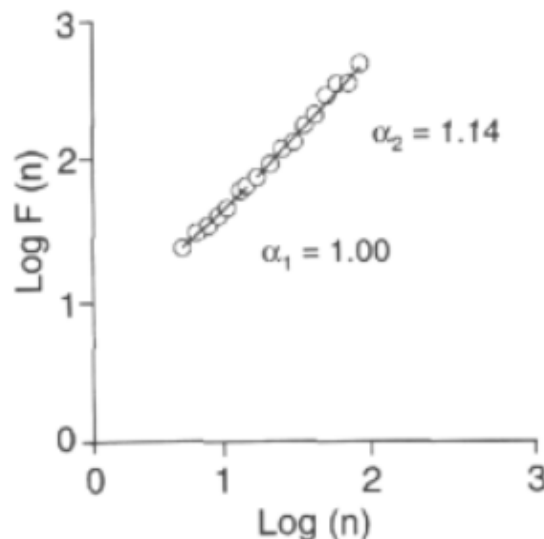


Figura 15: il grafico mostra il calcolo dell'analisi di fluttuazione detrended. [11]

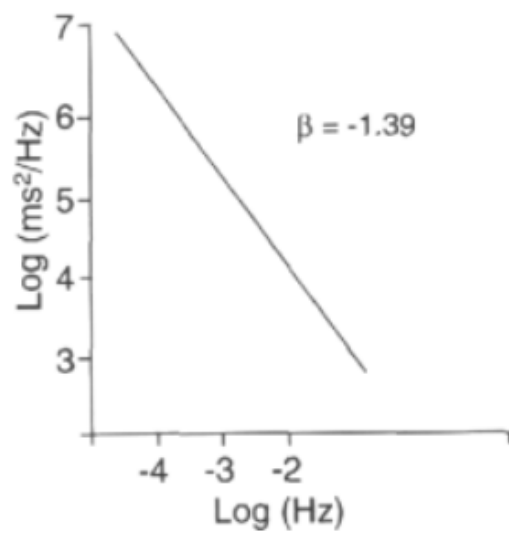


Figura 16: il grafico mostra il calcolo della pendenza della legge di potenza. [11]

## **CAPITOLO 6. LO STRESS TRA I FATTORI CHE INFLUENZANO LA VARIABILITÀ DELLA FREQUENZA CARDIACA**

Oltre ai principali meccanismi di controllo, ci sono altri fattori fisiologici che andando ad agire sul sistema simpato-vagale vanno ad influenzare l'HRV. Il primo di questi è l'età, poiché l'HRV viene influenzata dalla maturazione e dall'invecchiamento del sistema nervoso. Si è rilevato infatti un aumento dell'HRV negli ultimi mesi della gestazione e nei primi di vita neonatale, quando la maturazione del sistema nervoso e in particolar modo la separazione tra i due sistemi autonomici sta giungendo al termine. Al contrario, diversi studi hanno ricavato una diminuzione dell'HRV sia a basse che ad alte frequenze con l'avanzare dell'età. Un altro fattore è il ritmo circadiano: durante la notte l'attività parasimpatica prevale su quella simpatica, infatti, si registra un aumento dell'RSA e un decremento dell'HRV alle basse frequenze. L'andamento si inverte già nelle prime ore diurne quando è l'attività simpatica a prevalere su quella parasimpatica. Un altro ancora è la postura. In posizione supina l'RSA aumenta mentre in quella eretta è la variabilità in bassa frequenza ad aumentare, per l'effetto del riflesso barocettivo. Incide anche il sesso. In diverse prove si è riscontrato che le donne presentano l'HR media superiore sebbene mostrino una relativa dominanza vagale, dunque, una potenza HF maggiore; negli uomini invece si è osservata una relativa dominanza simpatica, potenza LF superiore, sebbene la loro HR più bassa. Si è visto, nel capitolo 5, come anche l'HR sia molto influente. Sono stati individuati tanti altri fattori che alterano l'HRV: la disidratazione, il fumo e l'alcol che precisamente riducono l'HRV, i farmaci, i disturbi mentali, quali stress, depressione, ansia, disturbo da stress traumatico e fisici come infiammazione, dolore cronico, asma, insonnia, affaticamento. Ne consegue che l'HRV è utile per predirli [10].

### **6.1 La variabilità della frequenza cardiaca come misura oggettiva dello stress psicologico**

Si è precedentemente descritto come l'HRV rifletta le attività del SNA, quindi, possa essere considerato uno strumento per misurare le rispettive funzioni simpatica e parasimpatica. In particolar modo una bassa HRV è indice dell'HR monotonamente regolare; è quindi da associare a funzioni alterate del sistema nervoso autonomo regolatorio che riducono la capacità dell'organismo di adattarsi ai diversi stimoli esterni ed interni. Ecco perché l'HRV può essere considerata un metodo efficace e non invasivo per misurare il SNA in diverse situazioni cliniche, quali appunto lo stress. Diversi studi hanno concluso che l'HRV bassa

suggerisce che il corpo è sotto stress, mentre l'HRV alta indica che l'organismo o ha una forte capacità di adattamento allo stress o si trova in una fase di recupero dallo stesso. Nelle condizioni di stress, rispetto a quelle di riposo, si ha una diminuzione dei parametri nel dominio del tempo e nel dominio della frequenza dell'HRV. Qui si riporta in genere un aumento del rapporto LF/HF dovuto ad una diminuzione dell'HF e un aumento dell'LF per via della bassa attività parasimpatica. Inoltre, recentemente Dimitriev e al. ha riferito che lo stress mentale porta ad un aumento della prevedibilità, della regolarità dell'intervallo RR e di conseguenza della riduzione della complessità, con andamento dei segnali più stabile e periodico. [15]

## 6.2 Biofeedback come metodo efficace per la gestione dello stress

Considerando quanto detto nei capitoli precedenti, si può riassumere che periodi prolungati di stress comportano uno squilibrio tra i due rami del SNA, caratterizzato da un'iperattivazione del sistema simpatico, quindi da risposte prolungate allo stress, e da un ritardo della fase di recupero in cui predomina il sistema vagale. A lungo termine questa condizione porta all'usura dei sistemi fisiologici, compromettendo in particolare la salute cardiovascolare. È bene dunque ridurre e gestire lo stress. Si è visto come l'HRV sia un indice affidabile dello stress e allo stesso tempo può essere considerato un ottimo biomarcatore della ripresa fisiologica dallo stress. Quest'ultima è caratterizzata da un aumento dell'HRV stesso. [16] Diverse strategie si sono dimostrate efficaci nell'aumentare l'HRV. Tra queste la meditazione, il riposo e il sonno notturno, correlati ad un controllo cardiaco parasimpatico elevato, l'attività fisica, la musica, la termogenesi indotta dall'esposizione al freddo, che oltre ad aumentare l'attività vagale riduce le infiammazioni del corpo, l'agopuntura, l'osteopatia e il biofeedback. Il biofeedback è una tecnica che consente agli individui di avere informazioni sui loro processi fisiologici, di prenderne consapevolezza e di essere in grado di controllarli e modificarli al fine di migliorare la propria salute mentale e fisica. A fornire queste informazioni sono dei dispositivi di biofeedback quali quello elettrotermico, respiratorio e dell'HRV (HRVB). Un numero crescente di prove dimostra come la telemedicina contribuisca a portare risultati positivi sulla salute mentale. In questo settore rientrano anche i dispositivi appena nominati. Infatti, è stato condotto uno studio che ha dimostrato come l'utilizzo di un dispositivo indossabile basato sull'ECG possa aiutare le persone a regolare la loro HRV e quindi a ridurre i sintomi di ansia. Risultati



analoghi si possono ottenere anche in condizioni di depressione e stress. Per otto settimane ai partecipanti allo studio è stato chiesto di indossare continuamente un dispositivo elettrocardiografico, il Lief Smart Patch, e di interagire con un coach per la gestione dello stress a distanza. Il Lief Smart Patch registra l'HR e l'HRV in tempo reale e attraverso vibrazioni e segnali visivi guida agli esercizi di HRVB correlati all'RSA. Infatti, il dispositivo invia un feedback di vibrazione quando l'HR del soggetto inizia a diminuire, invitandolo a espirare attraverso una app sul suo smartphone; al contrario, quando l'HR inizia ad accelerare la vibrazione viene disattivata e l'utente viene invitato a inspirare. Questo tipo di esercizio dura 3 min e l'obiettivo è quello di aumentare al massimo l'RSA del soggetto. Come risultato si è ottenuto un aumento dell'HRV di 11.4 ms calcolato secondo l'algoritmo RMSSD. Questo risultato ha dimostrato come l'HRVB sia efficace per regolare l'HRV e quindi per ripristinare il controllo nervoso autonomo. [17] È stato riscontrato come molti individui siano soggetti a forti condizioni di stress sul posto di lavoro. Di conseguenza, si ha la necessità di trovare dei modi pratici per aiutare i lavoratori a riprendersi fisiologicamente dallo stress, tra cui le app. Un altro studio ha valutato l'efficacia della respirazione controllata basata su una app (BioBase) nel migliorare il recupero fisiologico nei lavoratori che sono stati indotti a stress cognitivo ed emotivo. I soggetti sono stati sottoposti a una condizione di stress per 5 min, successivamente a 5 min di recupero caratterizzati dalla respirazione basata sull'app e dalla scansione del corpo consapevole (mindfulness). L'app BioBase permette di eseguire un esercizio in cui gli utenti sono guidati a respirare con una frequenza di 6 respiri al minuto per 5 min portando alla sincronizzazione tra frequenza respiratoria e cardiaca e grandi aumenti dell'HRV. Infatti, si ha la risposta di rilassamento desiderata: ci si concentra sulla respirazione diaframmatica con conseguente diminuzione della frequenza respiratoria e attivazione del nervo vago. I risultati hanno dimostrato come nella fase di recupero l'HRV sia aumentata e tre dei suoi parametri presi in esame, cioè il RMSSD, il pNN50 e la potenza HF siano aumentati, con valori superiori nel caso della condizione respiratoria BioBase rispetto a quella di mindfulness. [16]

## **CAPITOLO 7. STUDIO DELLA VARIABILITÀ DEL RITMO CARDIACO IN UNA POPOLAZIONE REALE**

### 7.1 Descrizione del database

Nei capitoli precedenti si è descritto come lo stress sia un fenomeno complesso che coinvolge diversi meccanismi dell'organismo umano, regolati dal SNC e dal SNA. Il livello di stress, come stato neurologico, può essere determinato attraverso la variazione di diversi parametri fisiologici e di conseguenza applicando diversi metodi di misura. Oggi per l'analisi e il monitoraggio dell'attività neurologica, alternativamente all'elettroencefalogramma (EEG) che richiede elettrodi di superficie o impiantati, si adoperano dei dispositivi da polso provvisti di sensori di attività non cerebrali. Essi sono più economici, di dimensioni ridotte e di conseguenza più pratici e adatti durante le normali attività quotidiane.

In questa tesi per l'analisi della risposta umana allo stress è stato considerato il database "Non-EEG Dataset for Assessment of Neurological Status" disponibile in PhysioNet [18,19]. Si tratta di un set di segnali fisiologici non EEG, raccolti presso il Quality of Life Laboratory presso l'Università del Texas a Dallas, per dedurre lo stato neurologico come stress fisico, stress cognitivo, stress emotivo e rilassamento di 20 soggetti sani. Come strumenti di acquisizione sono stati adoperati biosensori che monitorano l'attività elettrodermica (EDA), la temperatura, l'accelerazione, l'HR e il livello di ossigeno arterioso (SpO2). Tra i file pubblicati in PhysioNet è presente quello con i dati in formato WFDB con due record per soggetto: uno con i segnali dell'accelerometro, della temperatura e dell'EDA, l'altro contenente i segnali di SpO2 e dell'HR. Le registrazioni dei segnali non durano più di un'ora e differiscono tra i soggetti di diversi minuti. È disponibile anche un file con le informazioni su ciascun soggetto che sono state riportate in Tabella 2.

Nella procedura sperimentale, durante la quale sono stati registrati continuamente i segnali non cerebrali, a ciascun soggetto è stato chiesto di svolgere in ordine dei compiti. Questi sono raggruppati in sette fasi, corrispondenti ai diversi stati neurologici:

1. Primo rilassamento: 5 min.
2. Stress fisico: stare in piedi per 1 min, camminare su un tapis roulant a un miglio all'ora per 2 min, dunque camminare/fare jogging sul tapis roulant a tre miglia all'ora per 2 min.
3. Secondo rilassamento: 5 min.

4. Mini-stress emotivo: 40 s in cui sono state lette al volontario le istruzioni per la parte matematica dello stress cognitivo che segue.

Stress cognitivo: contare alla rovescia per sette, iniziando da 2485, per 3 min. Quindi eseguire il test Stroop per 2 min. Questo ha consistito nel leggere i nomi dei colori scritti con un inchiostro di colore diverso; quindi, dire di che colore era l'inchiostro.

5. Terzo rilassamento: 5 min.
6. Stress emotivo: al soggetto è stato detto in 1 min che gli sarebbe stata mostrata una clip di 5 min da un film dell'orrore sull'apocalisse di zombie, L'Orda. Dopo il minuto di attesa è stata mostrata la clip.
7. Quarto rilassamento: 5 min.

Durante le quattro fasi di rilassamento al volontario è stato chiesto di sedersi in silenzio e ascoltare una porzione di binaurale che è una musica calma e rilassante. L'obiettivo di queste sessioni è di stabilire una linea di base per le metriche fisiologiche misurate; dunque, osservare come queste variano durante le quattro attività neurologiche e la sensibilità e la specificità di ciascuna.

I dati sono stati acquisiti da due dispositivi indossabili da polso non invasivi, rispettivamente Q Affectiva e un ossimetro WristOx2 wireless Nonin 3150, a frequenze diverse. I due dispositivi sono stati sincronizzati distintamente e tra loro quotidianamente con uno stesso laptop, utilizzando due pacchetti software in grado di interfacciarsi con essi. Il Q Affectiva misura l'EDA, la temperatura e l'accelerazione, nelle tre dimensioni dello spazio, a una frequenza di 8 Hz. L'EDA misura le variazioni elettriche sulla superficie della pelle dovute a cambiamenti nel sistema nervoso simpatico. In particolare, si registra un aumento della conduttanza elettrica della pelle per via di sudorazione, che potrebbe non essere percepita dal soggetto, causato da fattori stressanti a cui il soggetto stesso è esposto, come eccitazione emotiva, carico di lavoro cognitivo o sforzo fisico. Quindi la temperatura cutanea è necessaria per una corretta interpretazione dell'EDA. Il bracciale misura anche l'accelerazione, monitorando quindi l'attività motoria del soggetto. Il Nonin WristOx2 registra, a una frequenza di 1 Hz, HR e SpO2 attraverso un pulsossimetro. SpO2 è una stima della quantità di ossigeno nel sangue calcolata dalla saturazione dello stesso. Quest'ultima è data dal rapporto tra l'emoglobina ossigenata (HbO2) e l'emoglobina deossigenata (Hb) nel sangue. La prima è di colore rosso brillante mentre la seconda scuro; quindi, il pulsossimetro integrato nel bracciale emette luce rossa e infrarossa per poi stimare la saturazione di

ossigeno. Tale stima si ricava dal rapporto tra le due luci che si trasmettono attraverso il dito. I valori normali di SpO2 variano tra il 95% e il 100%. [19]

Qualora i due bracciali da polso si allentassero si potrebbero ricavare delle misure errate. Quindi si è verificata la validità dei dati acquisiti da entrambi i dispositivi. Per Q Affectiva qualora gli elettrodi perdessero il contatto con la pelle si perderebbe il segnale EDA; quindi, si è considerato di utilizzare un filtro passa basso sui dati EDA per eliminare eventuali abbandoni. Alla fine, si è deciso di rimuovere altre variazioni più legittime rispetto ai primi. Invece, i dati relativi alla temperatura e all'accelerazione non risentono della perdita di contatto tra gli elettrodi e la pelle. Di conseguenza tutti i dati acquisiti dal primo bracciale sono stati considerati validi. [20] Al contrario il Nonin WristOx2 riceve dati non validi e li segnala attraverso un flag. Anch'essi sono dovuti ad eventuali abbandoni causati dal bracciale allentato o spostato. Si è notato che queste perdite di contatto erano rare e brevi, meno di cinque campioni alla volta. Inoltre, le variazioni di HR e SpO2 erano lente rispetto alla durata degli abbandoni stessi. Di conseguenza, si sono sostituite le acquisizioni di HR e SpO2 mancanti con l'ultima lettura valida. [19]

Questo database di segnali non-EEG è stato oggetto di diversi studi e modalità di analisi.

Alcuni ricercatori del Quality of Life Technology Laboratory presso l'Università del Texas a Dallas, una volta aver preelaborato i segnali fisiologici acquisiti dai due dispositivi da polso, eliminando anche eventuali dati non validi, hanno raggruppato i quattro stati neurologici utilizzando il clustering Gaussian Mixture Model (GMM) per ciascun soggetto. Quest'ultimo è un algoritmo veloce per l'apprendimento di modelli misti; permette di individuare raggruppamenti in modo non supervisionato, in questo caso senza una conoscenza preliminare degli stati neurologici, e di trovare la massima verosimiglianza del modello statistico. La scelta di applicare l'algoritmo in maniera specifica per soggetto è legata al fatto che le risposte dei segnali non cerebrali nei diversi stati neurologici variano da individuo a un altro. Facendo un confronto con un classificatore di rete neurale supervisionato, i ricercatori hanno appurato di aver ottenuto dei buoni risultati anche applicando GMM. [19]

Altri, sempre dell'Università del Texas a Dallas, hanno verificato che i sensori adoperati sono in grado di distinguere le quattro classi di attività neurologiche applicando algoritmi di rete neurale. Innanzitutto, i dati di ciascuno dei 20 soggetti sono stati suddivisi nelle quattro classi rispettivamente di rilassamento, stress fisico, stress cognitivo e stress emotivo. Per classificare poi ciascuno dei 20 set di dati si sono utilizzate due tecniche di apprendimento automatico: il k-nearest neighbor (kNN) con tre neighbors e le reti neurali. Come risultato si

è ricavato che gli algoritmi adoperati sono in grado di classificare i dati di tutti i 20 soggetti, dunque di distinguere i diversi stress con una precisione superiore al 90%. [20]

In [21], adoperando lo stesso database di dati, si è proposto un nuovo approccio di estrazione delle caratteristiche per stimare lo stato neurologico da segnali biologici non-EEG, noto come modello a motivo (motif patterns, MP). Dalla letteratura si è raccolto che si sono ottenuti risultati positivi utilizzando dei metodi di estrazione delle caratteristiche che sono sensibili ai cambiamenti locali, come i modelli binari locali unidimensionali (1D-LBP). Con questi, i cambiamenti locali in un segnale vengono determinati confrontando ciascun valore centrale con i suoi vicini e in base ai risultati dei confronti si ottiene un numero binario. Con il nuovo modello, comunque basato sul primo, viene aumentata la sensibilità a tali cambiamenti locali andando a confrontare ciascun valore nel segnale con i suoi vicini e nel risultato dei confronti, in una specifica finestra mobile, si ottiene un motivo. In conclusione, è stato riscontrato che MP è un estrattore di successo, con un'efficienza migliore con segnali HR.

Un altro studio ha mostrato come una rete neurale convoluzionale (Convolutional Neural Network, CNN) sia in grado di discriminare con accuratezza i quattro stati neurologici presenti nei segnali non-EEG del database preso in esame. È stato messo in luce come la sua efficienza sia superiore a quella di altri modelli, come le macchine a vettori di supporto (support-vector machines, SVM), modelli di apprendimento supervisionato e a RF. È maggiore anche la sua robustezza al rumore. [22]

*Tabella 2: ogni riga contiene le informazioni di età, sesso, altezza e peso relative a ciascuno dei 20 soggetti a cui sono stati registrati segnali non-EEG raccolti nel database preso in esame.*

SOGGETTO	ETÀ	SESSO	ALTEZZA/CM	PESO/KG
1	30	M	177	94
2	28	M	172	68
3	28	M	177	91
4	22	M	167	58
5	30	M	182	82
6	30	F	167	58
7	33	F	157	90
8	27	M	182	64
9	25	M	177	68
10	23	M	180	64
11	26	M	170	71
12	32	F	162	53
13	29	F	167	64
14	19	F	160	50
15	23	M	165	64
16	24	M	180	54
17	23	M	167	57
18	23	M	177	64
19	22	M	167	64
20	24	F	160	44

## 7.2 Procedura di analisi

In questa tesi il set di dati descritto finora è stato preso in esame per verificare come l'HRV, con i suoi domini, sia un indice affidabile di rilevamento dello stress, in questo caso emotivo. Dei cinque tipi di segnali presenti nel database è stato considerato per tutti i 20 soggetti soltanto il segnale HR e di questo si sono analizzati gli ultimi 16 min, di cui i primi e gli ultimi cinque coincidono con la fase di rilassamento, mentre i 6 min di mezzo con quella di stress emotivo.

Innanzitutto, si è individuato il database in PhysioNet e se ne è appreso il contenuto; dunque, attraverso l'ATM PhysioBank si sono scaricati i file contenenti i segnali HR e SpO2 dei 20 soggetti in formato EDF. PhysioNet è il forum online per la diffusione e lo scambio di registrazioni di segnali biomedici e un open-source software per analizzarli; PhysioBank è invece un grande archivio di registrazioni digitali di segnali fisiologici e dati relativi, a uso della comunità di ricerca biomedica. ATM PhysioBank è una struttura automatica per esplorare PhysioBank utilizzando il proprio browser web. [18]

Successivamente, attraverso l'uso del software Matlab, per ciascun soggetto è stato caricato il file con il record contenente i segnali di SpO2 e HR; quindi, si è selezionato il segnale HR. Per ogni soggetto il segnale HR ha una lunghezza temporale inferiore a un'ora e precisamente non più di 2500 s. Di questi inizialmente si sono ricavati gli ultimi 16 min. Poi con la stessa procedura, il segnale risultante è stato ulteriormente partizionato in tre segmenti corrispondenti rispettivamente ai primi 300 s di riposo, ai 660 s di stress e agli ultimi 300 s di riposo. Di seguito, da ciascuno dei tre si è ricavato il corrispondente vettore degli intervalli RR: per ciascuna fase si è espresso ciascun campione del vettore HR in Hz e quindi se ne è fatto il reciproco. Infine, per ciascuno dei tre vettori contenenti gli intervalli RR si è applicato un algoritmo di calcolo di alcune delle features dell'HRV. Questo prende in ingresso il vettore degli intervalli RR e dà in uscita la media degli intervalli RR (mRR) e tre parametri dell'HRV nel dominio del tempo: il SDNN, il RMSSD e il pNN50. Questi indici vengono calcolati come le eq. (1), (2), (10), (11) e (12), illustrate nel paragrafo 5.2. A seguire, in ognuna delle tre fasi, per ciascun parametro è stata calcolata la media e la deviazione standard dei 20 valori da esso assunti.

### 7.3 Illustrazione dei risultati

I risultati ottenuti con la procedura descritta nel paragrafo precedente sono raccolti e illustrati nella tabella e nelle figure che seguono.

La Tabella 3 riporta i valori assunti dai parametri dell'HRV, in ciascuno degli stadi analizzati, per ogni soggetto. Quindi la tabella presenta 20 righe tante quanti i soggetti, identificati con un numero e riportati nella prima colonna; seguono 3 macro-colonne di cui la prima corrisponde alla prima fase di rilassamento, la seconda alla fase di stress emotivo e la terza al secondo e ultimo rilassamento. Quest'ultime sono suddivise ulteriormente in 4 colonne associate a mRR e ai tre indici temporali dell'HRV (SDNN, RMSSD e pNN50). È stata aggiunta in fondo alla tabella un'ulteriore riga che contiene per ciascun parametro in ciascuna fase il suo valore medio associato alla deviazione standard.

Per avere una visione più generale e immediata dei valori assunti da ciascun parametro in ciascuna delle tre fasi, si sono costruiti degli istogrammi riportati nelle prime quattro figure; rispettivamente la Figura 17 è relativa a mRR, la Figura 18 al SDNN, la Figura 19 al RMSSD e la Figura 20 al pNN50. In ciascuna delle suddette figure sono illustrati tre istogrammi: il primo è relativo alla prima fase di rilassamento, il secondo a quella di stress e il terzo a

quella di secondo rilassamento. Per ciascun istogramma sull'asse orizzontale sono riportati i ranges dei valori assunti dal parametro mentre sull'asse verticale il numero dei soggetti; è quindi possibile ricavare il numero dei soggetti che ricadono in tali ranges e di conseguenza il range dei valori maggiormente assunti dal parametro.

Inoltre, per osservare come ciascun parametro cambi nelle tre fasi e precisamente per quanti soggetti aumenti o diminuisca e di quanto, si sono ricavati altri istogrammi riportati nelle ultime quattro figure; rispettivamente la Figura 21 per mRR, la Figura 22 per il SDNN, la Figura 23 per il RMSSD e la Figura 24 per il pNN50. Ciascuna figura mostra due istogrammi. Il primo riporta sull'asse orizzontale gli intervalli delle differenze tra i valori assunti dal parametro durante la prima fase e quelli assunti nella seconda fase, mentre sull'asse verticale il numero dei soggetti. Ne consegue che intervalli di valori negativi rappresentano un incremento del valore assunto dal parametro nel passaggio dal primo rilassamento alla condizione di stress, quelli di valori positivi stanno ad indicare invece un decremento. Quindi, si può ricavare per quanti soggetti il parametro aumenta, per quanti diminuisce e in entrambi i casi di quanto. Analogamente per il secondo istogramma, con l'unica differenza che si valuta il parametro nel passaggio dalla fase di stress a quella di secondo rilassamento e quindi le differenze sono tra i valori assunti dallo stesso indice nella terza fase e tra quelli assunti nella seconda.



Tabella 3: le 20 righe numerate contengono i valori assunti da mRR e dai parametri SDNN, RMSSD e pNN50 nella fase di primo rilassamento, nella fase di stress e di secondo rilassamento per i 20 volontari. Nell'ultima riga sono inseriti i rispettivi valori medi, accompagnati dalla relativa deviazione standard.

SOGGETTO	REST 1				STRESS				REST 2			
	mRR (ms)	SDNN (ms)	RMSSD (ms)	pNN50 (%)	mRR (ms)	SDNN (ms)	RMSSD (ms)	pNN50 (%)	mRR (ms)	SDNN (ms)	RMSSD (ms)	pNN50 (%)
1	748	52.6	7.7	0	766	62.7	8.03	0	778	48.0	11.0	0.3
2	648	28.1	7.5	0	645	34.5	7.9	0.28	693	37.9	10.8	0.7
3	905	97.0	9.5	0	850	78.3	9.9	0.6	898.5	91.4	13.7	1
4	1085	70.0	24.0	1.0	1077	114.0	30.3	1.4	1089	109.6	19.9	1.7
5	810	39.6	8.8	0.3	872	67.2	13.9	0.6	858	47.2	10.1	0.7
6	792.5	28.9	7.7	0	844	29.3	9.1	0.3	823	46.1	7.9	0.3
7	749	32.1	9.1	0.3	735	54.2	8.3	0	761	45.3	8.5	0.3
8	672	32.3	7.7	0.3	644	32.5	6.8	0	670	23.4	8.5	0
9	804	40.6	9.3	0	789	31.3	9.2	0.3	814	47.1	7.7	0
10	857	44.2	16.2	0.7	839	73.2	16.5	0.3	872	59.1	12.2	0.3
11	769	45.2	10.6	0	818	44.2	12.8	0.8	798	44.4	11.2	0.3
12	956	52.4	10.6	0.3	928	57.8	7.8	0	957	46.4	10.4	0.3
13	911	51.0	11.9	0.3	865	59.2	12.7	0.8	934	52.5	11.0	0.7
14	936	46.3	10.4	0.3	915	112.9	11.4	1.1	1009	53.7	13.3	0.7
15	915	48.3	13.8	0.7	936	84.5	15.4	0.6	994	65.2	14.7	0.7
16	704	43.6	10.1	0.3	689	54.9	10.2	0.3	703	42.2	11	0.3
17	959	56.3	14.5	1.3	908	74.8	13.9	0.8	952	73.4	18.0	1.7
18	1025	49.8	11.2	0.3	964	57.2	11.3	0.8	1017	48.7	14.9	1.3
19	1060	77.9	11.7	1.3	1040	74.0	14.2	1.9	1054	47.4	14.9	0.7
20	915	48.3	13.8	0.7	936	84.5	15.4	0.6	994	65.2	14.7	0.7
	861± 126	49.2± 16.7	11.3± 3.9	0.4± 0.4	853± 118	64.1± 24.1	12.3± 5.2	0.6± 0.5	883± 126	54.7± 19.1	12.2± 3.3	0.6± 0.5

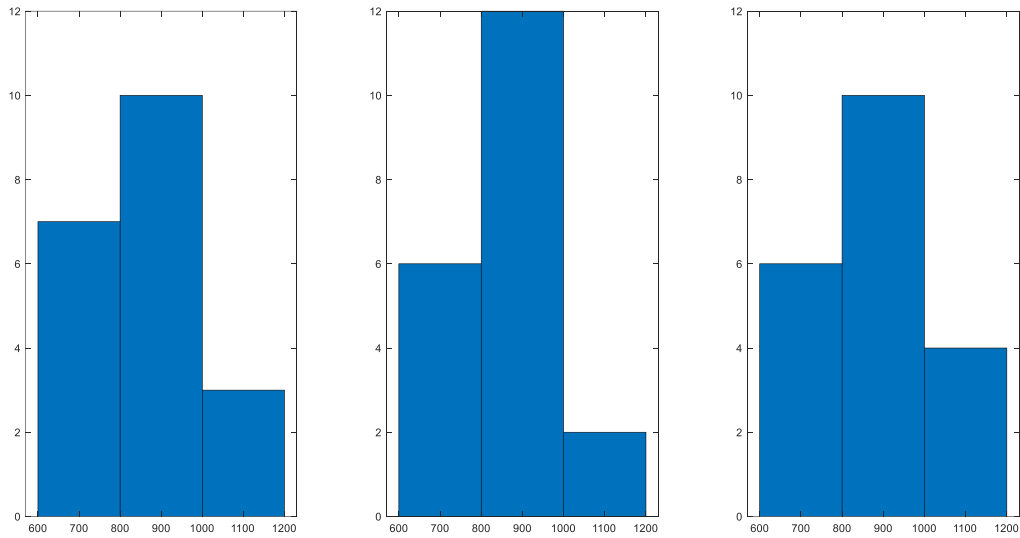


Figura 17: il primo istogramma illustra la distribuzione dei 20 valori assunti da mRR nella fase di primo rilassamento, il secondo nella fase di stress e il terzo nella fase di secondo rilassamento.

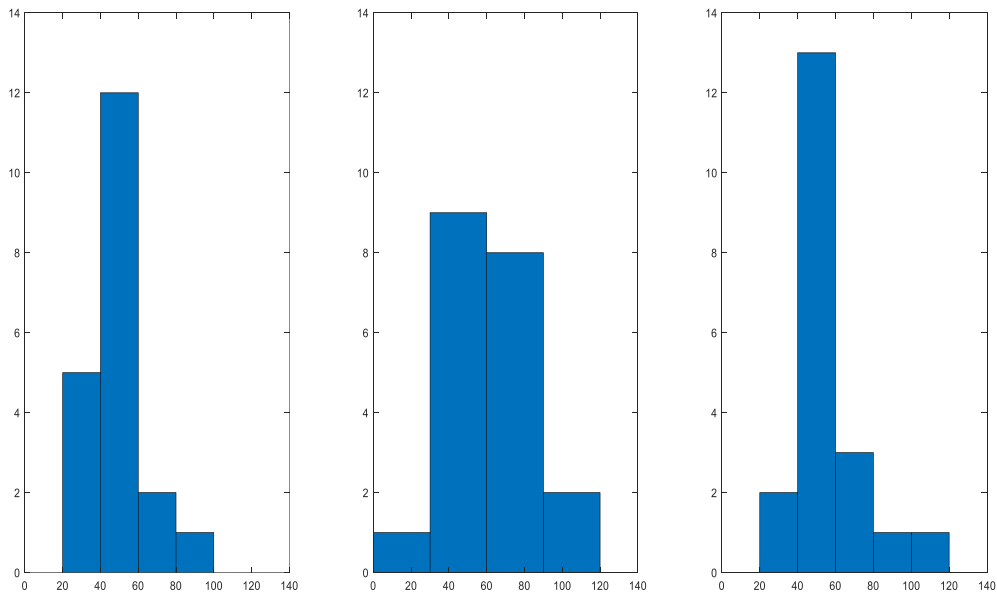


Figura 18: il primo istogramma illustra la distribuzione dei 20 valori assunti dal parametro SDNN nella fase di primo rilassamento, il secondo nella fase di stress e il terzo nella fase di secondo rilassamento.

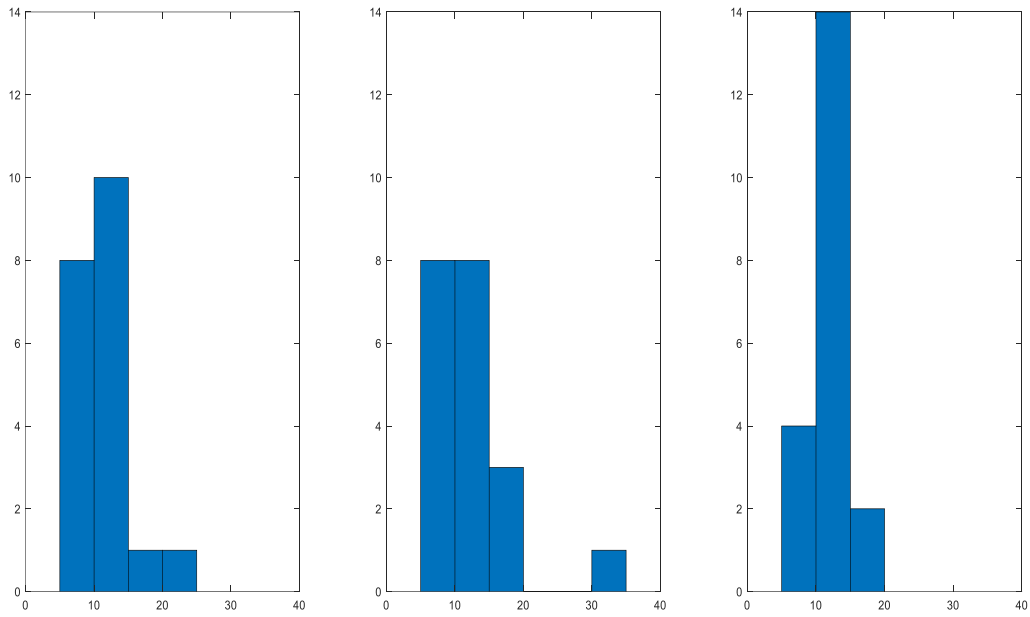


Figura 19: il primo istogramma illustra la distribuzione dei 20 valori assunti dal parametro RMSSD nella fase di primo rilassamento, il secondo nella fase di stress e il terzo nella fase di secondo rilassamento.

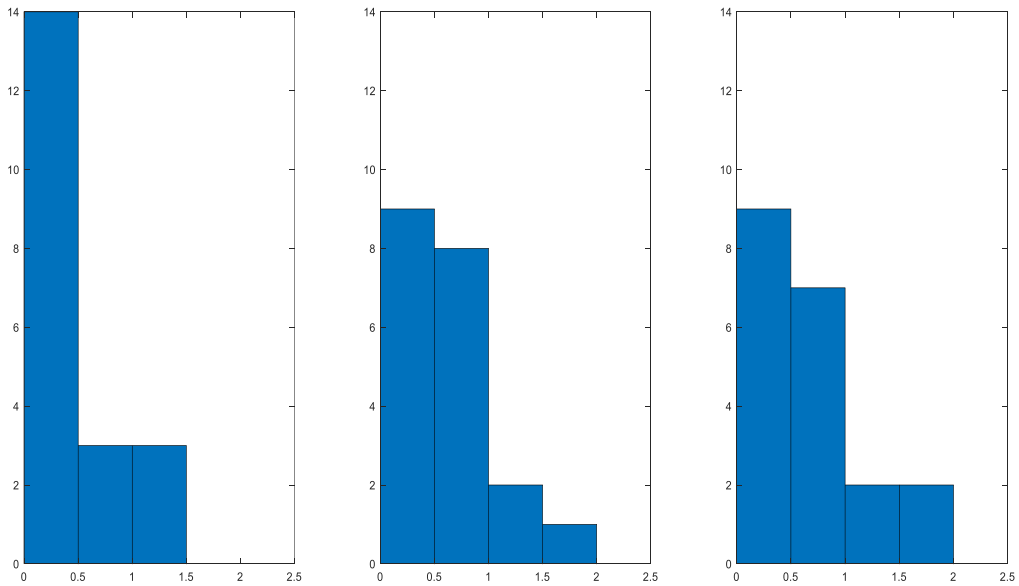
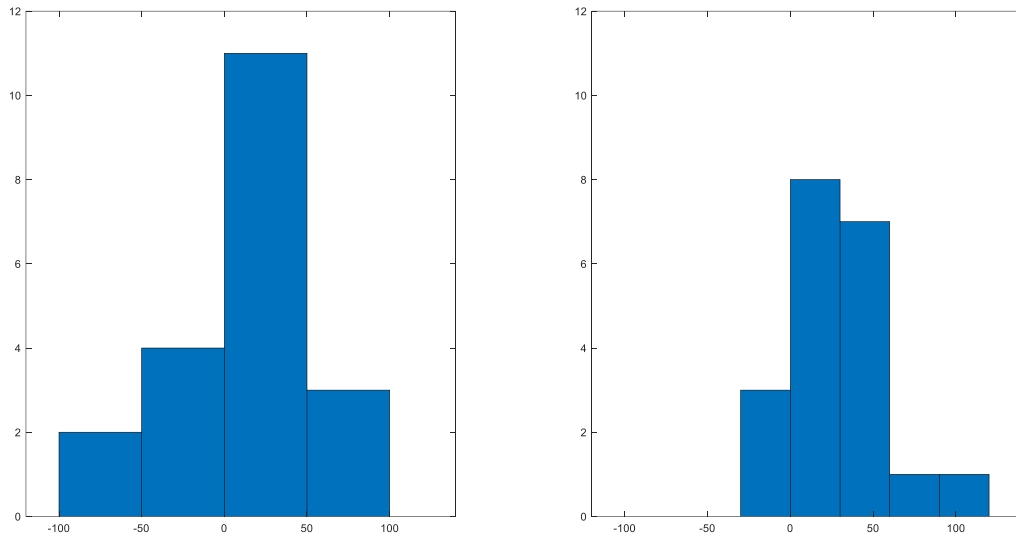
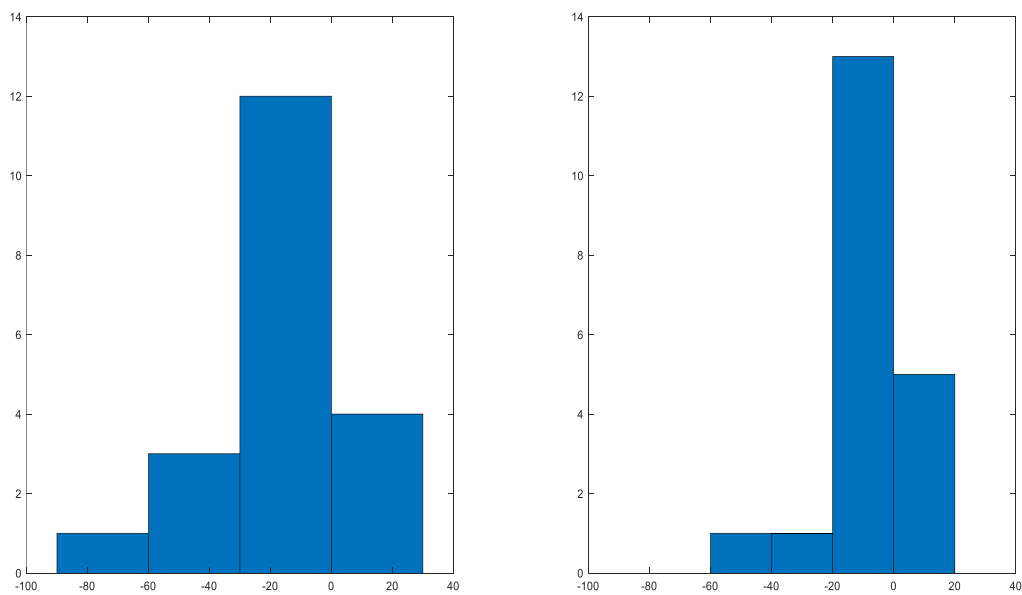


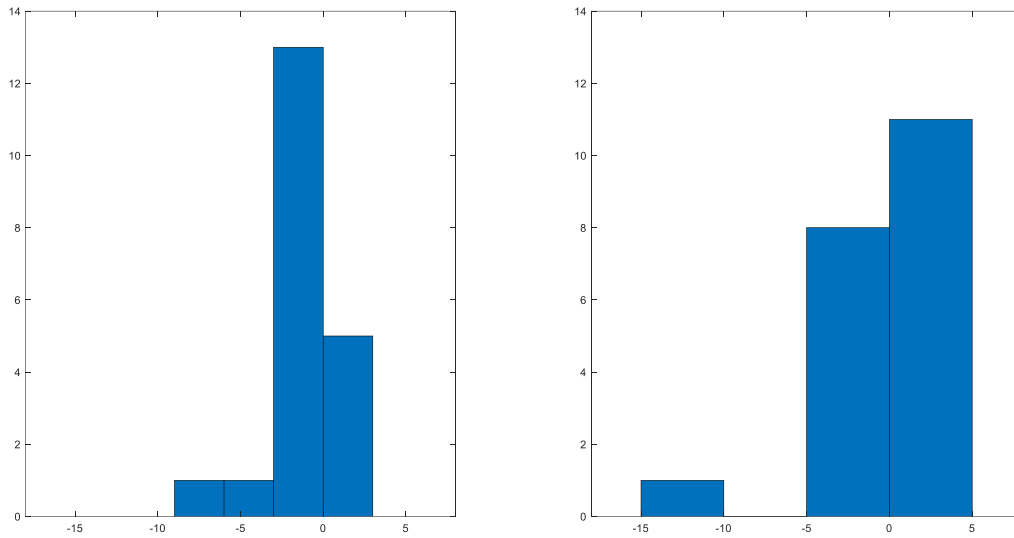
Figura 20: il primo istogramma illustra la distribuzione dei 20 valori assunti dal parametro pNN50 nella fase di primo rilassamento, il secondo nella fase di stress e il terzo nella fase di secondo rilassamento.



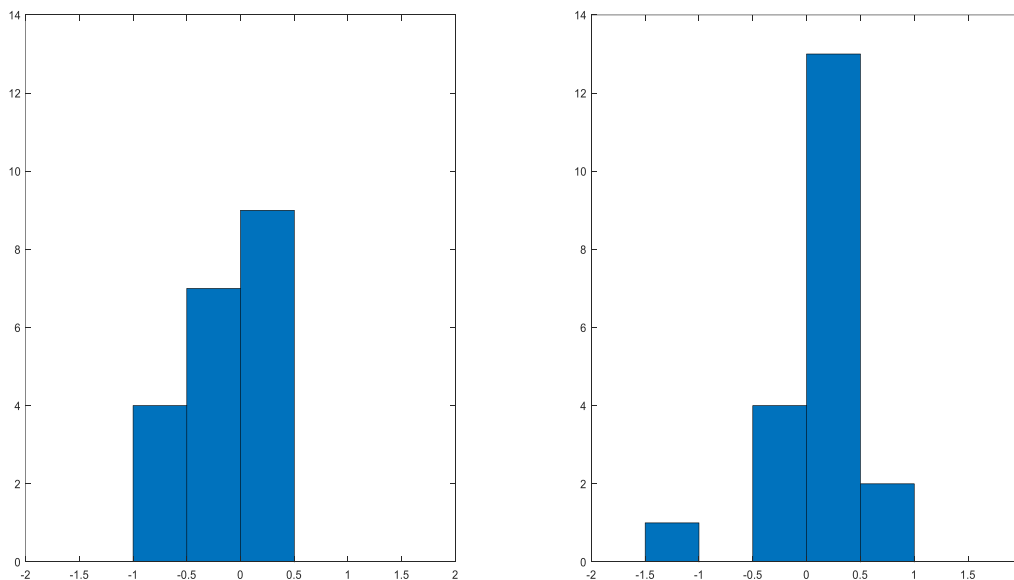
*Figura 21: il primo istogramma illustra la distribuzione delle 20 differenze tra i valori di mRR nella fase di primo rilassamento e quelli assunti nella fase di stress. Il secondo invece illustra la distribuzione delle 20 differenze tra i valori di mRR nella fase di secondo rilassamento e quelli assunti nella fase di stress.*



*Figura 22: il primo istogramma illustra la distribuzione delle 20 differenze tra i valori del parametro SDNN nella fase di primo rilassamento e quelli assunti nella fase di stress. Il secondo invece illustra la distribuzione delle 20 differenze tra i valori del parametro SDNN nella fase di secondo rilassamento e quelli assunti nella fase di stress.*



*Figura 23: il primo istogramma illustra la distribuzione delle 20 differenze tra i valori del parametro RMSSD nella fase di primo rilassamento e quelli assunti nella fase di stress. Il secondo invece illustra la distribuzione delle 20 differenze tra i valori del parametro RMSSD nella fase di secondo rilassamento e quelli assunti nella fase di stress.*



*Figura 24: il primo istogramma illustra la distribuzione delle 20 differenze tra i valori del parametro pNN50 nella fase di primo rilassamento e quelli assunti nella fase di stress. Il secondo invece illustra la distribuzione delle 20 differenze tra i valori del parametro pNN50 nella fase di secondo rilassamento e quelli assunti nella fase di stress.*

## 7.4 Discussione

Il database, su cui è stata applicata la procedura di analisi precedentemente descritta, è stato scelto innanzitutto per la presenza di segnali, in particolare quelli HR, acquisiti da soggetti durante stati di stress o riposo. Inoltre, ciascun segnale di ciascun soggetto ha delle tempistiche ben definite; ovvero, grazie alle informazioni contenute in PhysioNet si è a conoscenza di quante sono le fasi a cui i soggetti sono stati sottoposti, la loro durata, a quali stati neurologici corrispondono e in che ordine si susseguono. Questo ha permesso di considerare soltanto gli ultimi 16 min del segnale HR corrispondenti alle ultime tre fasi di rilassamento e stress emotivo; successivamente di segmentarlo per analizzare separatamente i 5 min di primo rilassamento, i 6 min di stress e gli ultimi 5 min di rilassamento. È opportuno far luce anche su alcuni punti deboli di questo set di dati che si sono riflessi sui risultati ottenuti sperimentalmente. Innanzitutto, alle diverse fasi, in particolare alle ultime tre analizzate, corrispondono pochi minuti. Precisamente, una condizione di stress di soli 6 min potrebbe non essere sufficiente affinché il soggetto la percepisca o si adatti ad essa. Di conseguenza potrebbero esserci delle variazioni del segnale, in questo caso HR, senza arrivare a regime. Ciò compromette la sua stessa analisi. Analogamente gli ultimi 5 min di rilassamento potrebbero non essere sufficienti per ritornare alla linea di base come da progetto. In aggiunta, come si è evidenziato nel capitolo 5, registrazioni da 5 min sono brevi, tali da non riflettere tutti i sistemi fisiologici coinvolti nella risposta allo stress e da non comportare significative variazioni dei parametri dell'HRV. Registrazioni di tale durata sono al limite tra quelle a breve termine (5-10 min) la cui validità predittiva è incerta e quelle a ultra-breve termine (< 5 min) sulla cui integrità e validità predittiva c'è tuttora ricerca. Al contrario le misurazioni a lungo termine predicono meglio gli esiti clinici e forniscono una descrizione completa delle metriche dell'HRV nel dominio del tempo, della frequenza e di quelle non lineari. [24] Un altro limite, che potrebbe aver influito sui valori assunti dagli indici dell'HRV estratti, è legato alla durata temporale del segnale HR superiore a quella di tutte le sette fasi e diversa per i 20 volontari. Infatti, andando a sommare i minuti corrispondenti alle sette fasi si ottengono circa 36 min totali mentre le registrazioni del segnale sono di qualche minuto più lunghe e diverse tra loro. Questo comporta che quando si vanno ad estrarre per ogni soggetto dal segnale HR gli ultimi 16 min, non è detto che questi rappresentino effettivamente le tre ultime fasi e che i tre segmenti temporali da 5 min, 6 min e 5 min corrispondano perfettamente ai rispettivi tre stati di rilassamento e stress. Infine, c'è anche il problema dovuto alla numerosità del campione: 20 soggetti sono

relativamente pochi per avere una buona statistica dei valori assunti dai parametri dell'HRV nelle tre fasi.

Relativamente alla procedura di analisi, inizialmente si è pensato di utilizzare due tool automatici per lo studio dell'HRV a partire dai vettori degli intervalli RR: Kubios HRV e HRVTool. Il primo è un software di analisi dell'HRV a partire da segnali ECG, HR o da intervalli RR, al fine di esaminare le funzioni del sistema nervoso, gli effetti dello stress e del riposo sulla salute del cuore e in generale di studiare il sistema cardiovascolare. Vengono analizzati parametri dell'HRV nel dominio del tempo, della frequenza e non lineare. Nel dominio del tempo vengono calcolati la media degli intervalli RR, il SDNN, il RMSSD, il NN50, il pNN50, l'indice triangolare HRV e il TINN. Nel dominio della frequenza vengono misurati per le bande VLF, LF e HF dello spettro di potenza il picco in frequenza in Hz, la potenza in ms<sup>2</sup>, in forma logaritmica e percentuale. Viene ricavato anche il rapporto LF/HF. Nell'analisi non lineare si considerano il grafico di Poincaré con i rispettivi indici SD1 e SD2 e il loro rapporto, DFA $\alpha_1$  e DFA $\alpha_2$ , ApEn e SampEn. I risultati di Poincaré e di DFA sono anche rappresentati graficamente nei due assi. Quanto descritto e alcuni comandi compaiono su diversi segmenti di schermo. Il secondo è un'applicazione per Matlab e permette l'elaborazione del segnale ECG, di onde pulsatili e di intervalli RR provenienti da diverse sorgenti, tra cui file.mat e file.txt. È quindi possibile ricavare le metriche dell'HRV a partire da lunghe sequenze di intervalli RR. Per facilitare l'analisi dell'HRV è presente un'interfaccia grafica utente dove compaiono, per esempio, la serie degli intervalli RR o le forme d'onda, il tacogramma, lo spettro di potenza e i risultati relativi agli indici dell'HRV. [23] I parametri nel dominio del tempo, della frequenza e non lineari valutati sono gli stessi presenti in Kubios. Nell'operare in questi due ambienti si ottenevano dei risultati confrontabili relativamente ai parametri nel dominio del tempo e della frequenza ma si riscontravano dei problemi e delle incoerenze nell'analisi non lineare. Questo perché si parte da una serie di intervalli RR campionata regolarmente, come lo è lo stesso segnale HR presente nel database con frequenza di campionamento pari a 1 Hz; invece, l'analisi non lineare presuppone un segnale RR non campionato uniformemente. Infatti, come si è descritto nel capitolo 5, i parametri non lineari permettono di quantificare l'imprevedibilità di una serie di intervalli RR, raramente periodica e quasi sempre casuale. Di conseguenza, invece di effettuare una valutazione completa dell'HRV nei due tool, si è deciso di concentrarsi esclusivamente sull'analisi nel dominio del tempo e in particolare di applicare un algoritmo di calcolo di quattro features dell'HRV: l'RR medio, il SDNN, il RMSSD e il pNN50. Si sono poi riscontrati dei risultati analoghi a quelli ricavati con Kubios e HRVTool.

Discutibili sono i risultati ottenuti. I valori di mRR e dei parametri SDNN, RMSSD e pNN50 differiscono tra i soggetti tanto da non averne una distribuzione uniforme e di alcuni e in determinate fasi sono in disaccordo con quanto riportato in letteratura. Quasi sicuramente legato ai limiti che presenta il database utilizzato.

Come si può osservare nella Figura 21, l'andamento di mRR nel passaggio dalla fase di primo rilassamento a quella di stress e da quest'ultima a quella di secondo rilassamento non è uguale per tutti i 20 soggetti: per alcuni diminuisce e per altri aumenta in maniera più o meno significativa. Nel primo caso si può comunque notare che per più della metà dei soggetti, precisamente 14, si hanno delle differenze positive di qualche decina di ms, associate a una diminuzione dei valori assunti dal parametro. Questo è concorde con quanto è riportato in letteratura. Infatti, nel passare a una condizione di stress ci si aspetta un aumento dell'HR, quindi battiti successivi più vicini e di conseguenza intervalli RR più brevi. Si hanno dei riscontri positivi anche per il secondo caso. Infatti, da come è illustrato nel secondo istogramma, per quasi tutti i soggetti, precisamente 17, si hanno delle differenze positive di qualche decina di ms, legate a un aumento dei valori acquisiti dal parametro. Infatti, ci si aspetta che nel ritornare a uno stato di riposo l'HR diminuisca, i battiti successivi siano più lontani e quindi che gli intervalli RR siano più lunghi.

Relativamente al parametro SDNN, come si può osservare nel primo istogramma della Figura 22, nel passare dalla prima fase di riposo a quella di stress per quasi tutti i soggetti, precisamente 16, si hanno delle differenze negative. Queste per la maggior parte dei soggetti sono di entità fino a 20 ms. Quindi si ha un incremento dei valori del parametro. Risultati simili si possono osservare nel secondo istogramma che sono da associare a una diminuzione dei valori assunti dal parametro nel passaggio dalla fase di stress a quella di recupero. Gli andamenti di SDNN ottenuti sono opposti rispetto a quelli che ci si aspetterebbero: infatti, per quanto riportato in letteratura, si dovrebbe avere una diminuzione nel primo caso e un aumento nel secondo.

Generalmente, secondo la letteratura, si dovrebbe avere una diminuzione di tutti i parametri dell'HRV nel dominio del tempo nella condizione di stress e un aumento in quella di recupero. Invece si sono ottenuti risultati diversi anche con i due parametri che seguono.

Come è illustrato nella Figura 23, contrariamente a quanto ci si dovrebbe aspettare, il RMSSD aumenta per 15 soggetti nel passaggio dalla fase di primo riposo a quella di stress. Per la maggior parte l'aumento non supera i 3 ms. Mentre dalla fase di stress a quella di ultimo recupero non si riesce a distinguere precisamente l'andamento del parametro; infatti,



per 11 soggetti aumenta mentre per 9 diminuisce. In entrambi i casi le differenze non superano i 5 ms.

Analogamente, come si può osservare nella Figura 24, non si riesce a stabilire distintamente l'andamento del parametro pNN50 nel passaggio dalla condizione di primo rilassamento a quella di stress; infatti, per 11 soggetti aumenta mentre per 9 diminuisce. Diversamente nel secondo passaggio per quasi tutti i soggetti, precisamente 17, si ha un aumento, per lo più non superiore al 0.5%, come c'è da aspettarsi.

È opportuno evidenziare come i risultati che si ottengono sperimentalmente devono essere contestualizzati e non sempre sono conformi alla letteratura. In questa analisi i valori acquisiti dai parametri analizzati (mRR, SDNN, RMSSD, pNN50) sono giustificati dalle caratteristiche del database riportate precedentemente. L'aumento dell'HRV nella seconda fase, suggerito dai parametri SDNN e RMSSD, potrebbe essere dovuto a una condizione non stabile e non duratura dello stress. Infatti, la dichiarazione in un minuto che sarebbe stata mostrata la clip di un film horror e l'immediata visione in 5 min provocano nei soggetti delle sollecitazioni, ovvero delle oscillazioni del segnale HR, senza arrivare a regime per via della breve durata della fase di stress stessa. Queste oscillazioni potrebbero essere dovute anche alla natura dello stressor: generalmente le scene di un film, soprattutto di genere horror, sono diverse e discontinue. I valori dei parametri diversi tra i 20 volontari, soprattutto nel caso del RMSSD e del pNN50 dei quali non è stato possibile individuare un andamento preciso, si possono spiegare considerando che ogni individuo risponde in maniera diversa allo stress e in modo più o meno significativo a seconda del tipo di stressor. In aggiunta i valori di RMSSD possono essere molto variabili in individui con un tono vagale basale più elevato. Come si è riportato nel paragrafo 5.2, il parametro RMSSD misura i cambiamenti negli intervalli RR da battito a battito che sono considerati un riflesso del deflusso vagale. Infatti, si è anche visto che i nervi parasimpatici esercitano i loro effetti a una velocità maggiore rispetto a quella dei nervi simpatici. L'aumento del deflusso vagale può essere correlato alla giovane età e alla bradicardia osservata negli individui più allenati che è accompagnata da un aumento dei marcatori di modulazione vagale cardiaca. [25] Infatti, nel database preso in esame i segnali sono stati acquisiti da soggetti giovani con età media di 26 anni, sebbene non sia noto il livello di allenamento. La disomogeneità dei valori assunti dai parametri analizzati può essere dovuta in minima parte anche al sesso: come si può osservare in Tabella 2 i volontari del database sono sia maschi sia femmine, le quali in

diversi studi hanno mostrato valori leggermente inferiori per tutte le misure nel dominio del tempo di HRV espresse in unità assolute [25].

## **CONCLUSIONI**

Data la natura onnipresente dello stress e le prove documentate che associano lo stress alle malattie cardiovascolari è importante identificare delle modalità per rilevarlo. Scopo di questa tesi è stato l'analisi e la caratterizzazione dell'HRV in diverse condizioni di stress e rilassamento, per valutare come l'HRV rifletta i cambiamenti dello stato neurologico dei soggetti presi in esame. Si sono analizzati il parametro mRR e alcuni suoi indici nel dominio del tempo (SDNN, RMSSD, pNN50) e si è verificato come essi variano nel passare da una condizione di riposo a una di stress e viceversa. In particolare, tramite l'RR medio si è confermato come in una condizione di stress l'HR aumenta e l'HRV si abbassa mentre in una condizione di riposo l'HR diminuisce e l'HRV si alza. Con SDNN, RMSSD e pNN50, invece, si è ottenuto un andamento dell'HRV opposto a quello appena riportato e con quanto dichiarato in letteratura oppure non si è potuto distinguere nettamente un aumento o una diminuzione. Infatti, il SDNN nella fase di stress aumenta invece che diminuire e viceversa in quella di ultimo recupero; il RMSSD aumenta nella fase di stress e in quella di recupero per tanti soggetti cresce quanto diminuisce. Al contrario del pNN50 non è possibile distinguere un andamento nella fase di stress. I risultati ottenuti potrebbero riflettere le caratteristiche del database analizzato e l'inevitabile soggettività della reazione dei partecipanti allo studio agli stimoli stressanti. Alla luce di quanto riportato in letteratura e dello studio condotto è importante ricorrere a modalità non invasive, come la valutazione dell'HRV, per monitorare lo stress ed evitare delle conseguenze gravi sulla salute dell'uomo.

## **BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA**

- [1] Treccani. Stress, <http://www.treccani.it/enciclopedia/stress>, consultato il 16/12/2021.
- [2] Costantino Tsigos, Ioannis Kyrou, Eva Kassi, George P. Chrousos, Kenneth R. Feingold, et al. Stress: Endocrine Physiology and Pathophysiology. In: Endotext [Internet]; 2000- 17 ottobre 2020.
- [3] Brianna Chu, Komal Marwaha, Terrence Sanvictores, Derek Ayers. Physiology, Stress Reaction. StatPearls [Internet]; gennaio 2021-18 settembre 2021.
- [4] Santo Di Nuovo, Luciano Rispoli, Emilia Genta. Misurare lo stress. Il test M.S.P e altri strumenti per una valutazione integrata. 2000. Franco Angeli.
- [5] Jeongok G. Logan, Debra J. Barksdale. Allostasis and allostatic load: expanding the discourse on stress and cardiovascular disease. Journal of Nursing and Healthcare of Chronic Illness, in association with Journal of Clinical Nursing (2008); 17: 201-208.
- [6] Paola Porciello. Stress: ecco come incide sulla salute di cuore e sangue. Il Fatto Quotidiano (2014).
- [7] Kenneth S. Saladin. Anatomia Umana. 2017. Piccin.
- [8] Luca Mainardi, Paolo Ravazzani. Principi di bioelettricità e bioelettromagnetismo. 2011. Pàtron.
- [9] Rollin McCraty, Fred Shaffer. Heart Rate Variability: New Perspectives on Physiological Mechanisms, Assessment of Self-regulatory Capacity, and Health risk. Glob Adv Health Med (2015); 4: 46-61.
- [10] Fred Shaffer, J. P. Ginsberg. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. Frontiers in Public Health; 28 settembre 2017.
- [11] Robert E. Kleiger, Phyllis K. Stein, J. Thomas Bigger. Heart Rate Variability: Measurement and Clinical Utility. Annals of Noninvasive Electrocardiology (2005); 10: 88-101.
- [12] Frank Beckers, Bart Verheyden, André E. Aubert. Aging and nonlinear heart rate control in a healthy population. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology (2006); 290: H2560-H2570.

- [13] Rajendra Acharya U., Oliver Faust, N. Kannathal, TjiLeng Chua, Swamy Laxminarayan. Non-linear analysis of EEG signals at various sleep stages. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* (2005); 80: 37-45.
- [14] Michael J. Katz. *Fractals and the analysis of waveforms* (1988); 18: 145-156.
- [15] Eyad Talal Attar, Vignesh Balasubramanian, Ersoy Subasi, Mehmet Kaya. Stress Analysis Based on Simultaneous Heart Rate Variability and EEG Monitoring. *IEEE Journal of Translational Engineering in Health and Medicine* (2021); 9: 2700607.
- [16] Olga Chelidoni, David Plans, Sonia Ponzo, Davide Morelli, Mark Cropley. Exploring the Effects of a Brief Biofeedback Breathing Session Delivered Through the BioBase App in Facilitating Employee Stress Recovery: Randomized Experimental Study. *JMIR mHealth and uHealth* (2020); 8: e19412.
- [17] Adrienne H. Chung, Richard N. Gevirtz, Raouf S. Gharbo, Melinda A. Thiam, J.P. (Jack) Ginsberg. Pilot Study on Reducing Symptoms of Anxiety with a Heart Rate Variability Biofeedback Wearable and Remote Stress Management Coach. *Applied Psychophysiology and Biofeedback* (2021); 46: 347-358.
- [18] Ary L. Goldberger, Luis A. N. Amaral, Leon Glass, et al. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: components of a New Research Resource for Complex Physiologic Signals. *Circulation* (2000); 101: e215-e220.
- [19] Javad Birjandtalab, Diana Cogan, Maziyar Baran Pouyan, Mehrdad Nourani. A Non-EEG Biosignals Dataset for Assessment and Visualization of Neurological Status. *IEE International Workshop on Signal Processing Systems* (2016), Dallas, TX: 110-114.
- [20] D. Cogan, M. Baran Pouyan, M. Nourani, J. Harvey. A wrist-worn biosensor system for assessment of neurological status. *36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* (2014), Chicago, IL: 5748-51.
- [21] Yilmaz Kaya, Omer Faruk Ertugrul. Estimation of neurological status from non-electroencephalography bio-signals by motif patterns. *Applied Soft Computing* (2019); 83: 105609.
- [22] Mehrad Jaloli, Divya Choudhary, Marzia Cescon. Neurological Status Classification Using Convolutional Neural Network. *IFAC-PapersOnLine* (2020); 53: 409-414.

[23] Vollmer Marcus. HRVTool – an Open-Source Matlab Toolbox for Analyzing Heart Rate Variability. Computing in Cardiology Conference (CinC), Computing in Cardiology (2019), doi:10.22489/cinc.2019.032.

[24] Fred Shaffer, Zachary M. Meehan, Christopher L. Zerr. A Critical Review of Ultra-Short-Term Heart Rate Variability Norms Research. *Frontiers in Neuroscience* (2020); 14: 594880.

[25] David Nunan, Gavin R.H. Sandercock, David A. Brodie. A Quantitative Systematic Review of Normal Values for Short-Term Heart Rate Variability in Healthy Adults. *Pacing and Clinical Electrophysiology* (2010); 33: 1407-1417.