



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea triennale in INGEGNERIA BIOMEDICA

**Caratterizzazione quantitativa dello stress psicologico
tramite variabilità del ritmo cardiaco**

**Quantitative characterization of psychological stress
through heart-rate variability**

Relatore: Prof.ssa Laura Burattini

Rapporto Finale di: Alessio Palmieri

Correlatore: Dott.ssa Ilaria Marcantoni

Anno Accademico 2021/2022

ABSTRACT

Negli ultimi tempi si sta progressivamente riconoscendo la presenza dello stress nella quotidianità di ognuno, per questo è bene monitorarlo in maniera opportuna. Lo scopo di questa tesi è monitorare un soggetto in una condizione che potrebbe sottometerlo a stress quantificando un indice cardiovascolare riconducibile allo stress che è la variabilità del ritmo cardiaco così da effettuare prevenzione, poiché un'esposizione a livelli di stress elevati per periodi di tempo eccessivamente lunghi può inibire la funzione adattiva del corpo umano finendo col causare problematiche di grande entità. L'azione di pompaggio del cuore avviene grazie alla propagazione di potenziali biologicamente generati. La registrazione nel tempo di tale propagazione permette di tracciare un segnale elettrocardiografico, previo posizionamento di 10 elettrodi secondo lo schema delle 12 derivazioni. Effettuando un'analisi di tale segnale si evince come la frequenza cardiaca non sia costante ma al contrario, tra un battito e l'altro si registra una certa variabilità temporale. La variabilità della frequenza cardiaca può essere studiata su scale temporali diverse, cioè a ultra-breve termine, a breve termine e a lungo termine e in domini diversi: quello del tempo, quello della frequenza e attraverso un'analisi non lineare. Il parametro che viene calcolato in questa tesi è la deviazione standard, definita nel dominio del tempo. Nel presente elaborato viene esplicitata la procedura di acquisizione del segnale da un soggetto attraverso il registratore digitale Holter ECG M12R Global Instrumentation®. L'acquisizione è avvenuta per una durata di 24 ore e per tutte le 12 derivazioni ed è stata successivamente analizzata per intervalli di 5 minuti di tempo, mentre il parametro indice della variabilità della frequenza cardiaca estratto è la deviazione standard. Si riscontrano, in accordo con la letteratura scientifica, valori della deviazione standard più bassi in corrispondenza di intervalli RR medi più corti, cioè quando la frequenza cardiaca è più elevata, mentre sono registrati valori più alti di deviazione standard in relazione ad intervalli RR medi più lunghi, quindi nei momenti in cui la frequenza cardiaca è bassa. Per esempio, durante i momenti di tensione l'intervallo RR medio è risultato di 583 millisecondi e la relativa deviazione standard di 34 millisecondi, mentre durante il sonno è stato calcolato un intervallo RR medio di 1200 millisecondi ed una deviazione standard di 27 millisecondi. Alla luce di risultati ottenuti è evidente come potrebbe essere clinicamente utile la possibilità di effettuare un monitoraggio non invasivo dei livelli di stress attraverso dispositivi indossabili al fine di prevenire problematiche cardiovascolari di grande entità.

INDICE

INTRODUZIONE.....	III
CAPITOLO 1: LO STRESS.....	1
1.1 Che cos'è lo stress.....	1
1.2 La reazione dell'organismo allo stress.....	1
1.3 La misura dello stress.....	2
1.4 Dati de "l'epidemia stress".....	3
1.5 Gli effetti dello stress sul cuore.....	3
CAPITOLO 2: ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL CUORE.....	5
2.1 Anatomia cardiaca.....	5
2.1.1 Posizionamento, dimensione e forma del cuore.....	5
2.1.2 Cavità e valvole cardiache.....	5
2.2 Fisiologia cardiaca.....	7
2.2.1 Generazione dell'impulso.....	7
2.2.2 Sistema di conduzione dell'impulso elettrico.....	7
2.2.3 Il potenziale d'azione	8
CAPITOLO 3: ELETTROCARDIOGRAMMA.....	10
3.1 Origine del segnale.....	10
3.2 Morfologia del segnale e nomenclatura.....	10
3.3 Tecniche di acquisizione del segnale.....	13
3.4 Ruolo diagnostico dell'elettrocardiogramma.....	16
CAPITOLO 4: LA VARIABILITA' DEL RITMO CARDIACO.....	17
4.1 Calcolo della Heart Rate Variability.....	17
4.2 Analisi della Heart Rate Variability nel dominio del tempo.....	17

4.3 Analisi della Heart Rate Variability nel dominio della frequenza.....	21
4.4 Analisi della Heart Rate Variability non lineare.....	24
4.5 Relazione tra stress e Heart Rate Variability.....	28
CAPITOLO 5: ACQUISIZIONE ED ANALISI DI UN SEGNALE.....	29
5.1 Descrizione del registratore Holter ECG digitale M12R Global Instrumentation®	29
5.2 Descrizione del soggetto e protocollo di acquisizione.....	29
5.3 Procedura di analisi seguita.....	30
5.4 Risultati ottenuti.....	31
5.5 Discussione dei risultati ottenuti.....	38
CONCLUSIONE.....	IV
RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI E SITOGRAFICI.....	V
RINGRAZIAMENTI.....	VII

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni si è riconosciuta la forte e quotidiana presenza dello stress all'interno della società e delle conseguenze che esso comporta. In generale lo stress può essere causato sia da agenti interni che da agenti esterni, ai quali l'organismo si adatta, per quanto possibile, al fine di mantenere il più alto possibile il proprio stato di benessere. Nel momento in cui gli agenti stressanti si fanno troppo intensi o troppo persistenti, l'organismo assume un comportamento disadattativo, cui conseguono effetti negativi sia a livello mentale che fisico: nei casi più estremi il sistema nervoso richiede al cuore di aumentare la sua forza di pompaggio e induce una frequenza di contrazione incostante, aumentando il rischio cardiovascolare. In virtù di quanto detto si riconosce l'importanza del monitoraggio dei livelli di stress. In questa tesi lo stress sarà quantificato a partire dalla variabilità del ritmo cardiaco (Heart Rate Variability, HRV) L'analisi della HRV, poi, può essere effettuata nel dominio del tempo, in quello della frequenza e in campi non lineari. Ogni dominio descrive la HRV attraverso dei parametri specifici, tuttavia in generale lo studio non lineare della HRV risulta il migliore, riuscendo ad interpretare in maniera consistente l'imprevedibilità della stessa. Verrà acquisito il segnale elettrocardiografico da un soggetto reso disponibile attraverso il dispositivo portatile di monitoraggio M12R Global Instrumentation® digital Holter ECG recorder e attraverso un algoritmo sarà ricavata la HRV. Il corpo della tesi sarà quindi verificare come i parametri che descrivono la HRV variano in funzione dello stato psicologico del soggetto e dell'attività che questo svolge, quindi in funzioni di agenti stressanti.

Capitolo 1: Lo stress

1.1 Che cos'è lo stress

Il corpo umano presenta l'attitudine a mantenere intorno ad un livello prefissato il valore di alcuni parametri interni, disturbati di continuo da vari fattori o stimoli. Questo meccanismo di autogestione si chiama omeostasi. Qualsiasi stimolo fisico o psicologico che interrompe l'omeostasi provoca stress. Gli stimoli sono chiamati fattori di stress (o stressors) e i cambiamenti fisiologici e comportamentali in risposta all'esposizione a fattori di stress costituiscono la risposta allo stress [1]. La risposta allo stress si può definire adattiva, cioè fornisce all'organismo una forma di autocontrollo che, in funzione delle variazioni dell'ambiente interno ed esterno, massimizza la sua efficienza. Col crescere dell'intensità, della ripetitività, e del prolungarsi dei fattori di stress la risposta diventa disadattiva: i sistemi fisiologici, nel tentativo di rispondere positivamente agli stimoli, si sovraccaricano e si usurano finché nel peggiore dei casi non incorrono in disturbi funzionali e malattie psicologiche quali depressione, ansia, deterioramento cognitivo e malattie cardiache [2].

1.2 La reazione dell'organismo allo stress

La fisiologia della risposta allo stress ha due componenti: una risposta veloce, mediata dall'asse simpatico-adreno-midollare (SAM), e una lenta, mediata dall'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA). Il SAM, stimolato dal sistema nervoso autonomo (SNA), secerne noradrenalina (NA) ed adrenalina, le quali fanno sì che l'attività energetica del corpo sia focalizzata a favore degli organi viscerali come cuore, vasi sanguigni, polmoni, ghiandole e muscoli, piuttosto che su altre funzioni. Il fatto che l'asse SAM attui la sua azione sotto lo stimolo del SNA ne giustifica la rapidità di risposta. Al contrario, l'asse HPA, sotto il controllo del sistema endocrino, fornisce una risposta di tipo ormonale, risulta per cui considerevolmente più lenta della prima: viene attivato l'ipotalamo che produce corticotropina (CRH), che a sua volta stimola l'ipofisi a produrre adrenocorticotropina (ACTH). Questa agisce sulla zona corticale del surrene che produce cortisolo, il quale agisce perifericamente, determinando glicolisi, gluconeogenesi, lipolisi e quindi mobilizzando le riserve energetiche. Il terzo sistema fisiologico con cui lo stress ha uno stretto rapporto è il sistema immunitario, ma al contrario dei precedenti la sua definizione non è immediata. Parte del problema consiste nel fatto che, all'interno del sistema immunitario, avvengono diversi tipi di processi immunitari. Per esempio, abbiamo un'immunità mediata da cellule e un'immunità umorale. Inoltre, il funzionamento del sistema

immunitario sembra essere molto diverso da quello degli altri sistemi (nervoso autonomo ed endocrino). Nel sistema nervoso autonomo e in quello endocrino, l'attivazione dell'ormone periferico è mediata centralmente. Quindi la regolazione omeostatica del sistema immunitario avviene attraverso meccanismi diversi da quelli che regolano l'attività endocrina. Gran parte degli ultimi risultati sperimentali indicano che i sistemi endocrino, nervoso autonomo, immunitario e centrale interagiscono e rispondono a stimoli farmacologici e fisiologici in maniera coordinata. La presenza in tutti questi sistemi degli stessi ormoni neurotrasmettitori e recettori rafforza l'ipotesi che tra essi esista una comunicazione bidirezionale. In particolare, le risposte allo stress forniteci dai vari sistemi (nervoso, endocrino, immunitario) mettono in risalto un esempio di risposta integrata [3].

1.3 La misura dello stress

Con l'intento di rendere quanto più oggettiva possibile la misura dello stress, si sono sviluppate delle tecniche basate sullo studio delle alterazioni fisiologiche provocate dallo stesso secondo i meccanismi appena descritti. Coerentemente con quanto detto, si possono elencare diverse tecniche di misurazioni di queste alterazioni.

La microneurografia è probabilmente la più accurata e all'avanguardia; essa fornisce la possibilità di registrare, in un paziente cosciente, l'attività di una o più fibre di un nervo periferico. Segue la misura di NA, ACTH e cortisolo e una loro analisi biochimica e, ancora, la misura del livello di NA nel sangue. Chiaramente si può far anche riferimento ad un'analisi di tipo strumentale che rileva parametri quali l'impedenza cardiaca, l'attività cardiaca e l'attività pressoria, in questo caso in particolare, ad un livello di stress più alto della norma corrispondono maggiori impedenza cutanea, pressione arteriosa [4][5]. Per quanto riguarda l'attività cardiaca si deve senz'altro definire la frequenza cardiaca come il numero medio di battiti cardiaci in un minuto di tempo, ma il parametro più rilevante per la misura dello stress è la variabilità della frequenza cardiaca (heart rate variability in inglese, HRV). Posto che il tempo che intervalla un battito e il suo successivo non è costante, ma continuamente variabile nel tempo, la HRV descrive esattamente la variazione di tempo che intercorre tra un battito e l'altro, diminuendo per livelli crescenti di stress e aumentando per livelli decrescenti di stress. La HRV può essere inoltre studiata da tre punti di vista diversi (nel dominio del tempo, nel dominio della frequenza e nei suoi aspetti non lineari), sebbene risulti utile e di grande interesse integrare i risultati di ognuno di essi con gli altri [6].

1.4 Dati de “l’epidemia stress”

Al giorno d’oggi è doveroso parlare di “epidemia stress” visto che i dati dicono che in Italia ne soffre il 90% delle persone e negli Stati Uniti il 40% della popolazione ammette di sentirsi più stressato dell'anno precedente, tanto da spingere l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definire lo stress quale il male del secolo. Uno studio congiunto del Center for Emotional Intelligence e del Child Study Center dell'Università di Yale e di Lipsia, riportato dal The New York Times, ha dimostrato come un lavoratore su 5, il 20% circa del totale, sia a serio rischio burnout, una sindrome, purtroppo sempre più comune, definita anche "dell'esaurimento da lavoro" che rappresenta la risposta violenta ad uno stress psico-fisico cronico e persistente. Per la CBS Corporation addirittura il 3-4% dell'intera popolazione soffre seriamente di disturbi psichici legati allo stress. Una ricerca dell'Anxiety and Depression Association of America dice che circa 40 milioni di americani, il 18% della popolazione, hanno un disturbo d'ansia. [7]. In ultimo, secondo un documento scientifico pubblicato oggi dall’OMS, nel primo anno della pandemia di Covid-19 la prevalenza globale di ansia e depressione è aumentata del 25%, chiaramente a causa della forzata privazione della socialità di ognuno al punto da spingere il 90% dei governi (tra quelli che hanno deciso di prendere parte alla statistica) ad ampliare e rafforzare i loro programmi di salute mentale e supporto psicosociale [8].

1.5 Gli effetti dello stress sul cuore

Molti risultati dell’esperienza scientifica sottolineano l'impatto dei determinanti psicologici sull'insorgenza di malattie cardiache. Alcuni anni fa, lo studio Interheart ha riportato l'impatto della malattia psichica sulla malattia coronarica e l'importanza dello stress psicosociale, che è stato inserito al terzo posto nella classifica dei fattori di rischio (con un odds ratio di 2,67) per lo sviluppo di malattie cardiovascolari, dopo il rapporto apolipoproteina B/apolipoproteina A1 e fumo ma a fronte di diabete, ipertensione arteriosa e obesità addominale. Gli stati emotivi negativi sembrano quindi essere fortemente associati ad eventi cardiovascolari. In aggiunta alle conseguenze fisiologiche descritte in precedenza, deve necessariamente essere messo in risalto il fatto che, in presenza di fattori di stress cronici il sistema nervoso autonomo reagisce anche con un discostamento della pressione sanguigna dal suo valore ideale e, se questi fattori di stress si protraggono per periodi lunghi si andrà inevitabilmente ad incidere in malattie cardiovascolari vere e proprie [9]. Incorrendo invece in fattori di stress acuto si nota un aumento di parecchie volte del numero di pazienti con infarto miocardico acuto (IM) e morte cardiaca improvvisa; in un'analisi di 200 pazienti sottoposti ad una indagine con defibrillatore cardioverter impiantato nella grande area di New York nel periodo dell'attacco terroristico al World Trade Center, si è riscontrato che la frequenza delle tachiaritmie rilevate con

conseguente defibrillazione o stimolazione antitachicardica aumentava più del doppio (8,0% vs 3,5%) durante i 30 giorni immediatamente successivi all'attacco, rispetto ai periodi di 1 mese che comprendevano i 3 mesi precedenti o i 12 mesi successivi [10].

Capitolo 2: Anatomia e fisiologia del cuore

2.1 Anatomia cardiaca

2.1.1 Posizionamento, dimensione e forma del cuore

Il cuore è posizionato all'interno della cavità toracica, spostato per due terzi della sua larghezza sulla sinistra rispetto al piano mediano. La porzione superiore del cuore prende il nome di base, quella inferiore di apice. Considerando il cuore di un adulto medio, le sue dimensioni sono di 9 cm di diametro all'altezza della base e di 6 cm di diametro nella parte più spessa, mentre lo spazio che separa base ed apice è di circa 15 cm. L'esterno del cuore è racchiuso dal pericardio, un sacco costituito da due foglietti: quello esterno è denominato sacco pericardico (pericardio parietale) ed è a sua volta costituito da uno strato fibroso in superficie e da uno strato sieroso più profondo, quello interno è invece denominato epicardio (pericardio viscerale) ed è generato da una riflessione dello strato sieroso del sacco pericardico. Lo strato sieroso si flette su se stesso, come detto, e di conseguenza forma una cavità (cavità pericardica) ripiena di liquido pericardico, prodotto dallo stesso strato sieroso, che lubrificando i foglietti permette al cuore di battere con minore attrito. Alla stratificazione appena descritta seguono altri due strati: l'endocardio, costituito da epitelio pavimentoso semplice e tessuto areolare, riveste la superficie interna delle camere del cuore, e il miocardio, formato dal muscolo cardiaco, che esegue il lavoro del cuore e il cui spessore non è uguale per tutte le cavità cardiache [11].

2.1.2 Cavità e valvole cardiache

Il cuore è costituito da quattro cavità: le due prossimali sono l'atrio destro e l'atrio sinistro, le due distali sono il ventricolo destro ed il ventricolo sinistro. Atri e ventricoli sono separati dal solco coronario (atrioventricolare), dal quale si estendono obliquamente e verso l'apice il solco interventricolare anteriore ed il solco interventricolare posteriore: i due solchi interventricolari sottintendono una parete interna, denominata setto interventricolare che separa i due ventricoli. Gli atri sono separati, analogamente, dal setto interatriale. Tra un atrio ed il suo ventricolo corrispondente ci sono delle valvole, e lo stesso tra i ventricoli e l'arteria che origina da essi, mentre non sono presenti valvole tra le grandi vene che riconducono il sangue della circolazione agli atri (figura 1). La funzione delle valvole è quella di assicurare che il flusso del sangue pompato dal cuore sia unidirezionale,

quindi esse si aprono e si chiudono a seconda che la pressione in una cavità cardiaca sia maggiore o minore di quella nella cavità adiacente. Le valvole sono costituite tutte da due o tre lamine di tessuto fibroso chiamate cuspidi o lembi. Tra atri e ventricoli sono poste le valvole atrioventricolari (AV): quella che si trova tra atrio e ventricolo destro è provvista di tre cuspidi, per cui ci si riferisce ad essa come valvola tricuspide, mentre quella che si trova tra atrio e ventricolo sinistro è provvista di due cuspidi, per cui è detta valvola bicuspidale. Le valvole che regolano il flusso del sangue dai ventricoli alle grandi arterie sono valvole semilunari e, nello specifico, la valvola che controlla il flusso dal ventricolo destro al tronco polmonare si chiama valvola polmonare, quella che regola il flusso dal ventricolo sinistro all'aorta si chiama valvola aortica. Avendo definito l'anatomia cardiaca, è ora possibile dare un breve accenno di come funziona la conduzione del sangue all'interno del cuore e la circolazione sanguigna nel corpo. Gli atri ricevono sangue dalle grandi vene e, dopo averne raccolto una quantità sufficiente, lo spingono verso i ventricoli. Il minore spessore delle pareti atriali rispetto a quelle ventricolari è giustificato dalla differente quantità di lavoro a cui le diverse cavità sono sottoposte, infatti, una volta che i ventricoli hanno raccolto il sangue fornitogli dai ventricoli, le valvole AV si chiudono e si aprono le valvole semilunari per permettere ai ventricoli di immettere il sangue nella circolazione. In realtà sarebbe più corretto distinguere due sottosistemi circolatori. La parte destra del cuore infatti riceve il sangue che ha già circolato per tutto il corpo e lo immette nell'arteria polmonare, attraverso la quale arriva ai polmoni, ove si libera dell'anidride carbonica e si ricarica di ossigeno. Dai polmoni, passando per le vene polmonari, il sangue torna alla parte sinistra del cuore. Da qui viene spinto nell'aorta e quindi nella circolazione sistemica dove nuovamente, dopo aver ossigenato l'organismo, si carica di anidride carbonica e scorie dei tessuti per tornare all'atrio destro. [11]

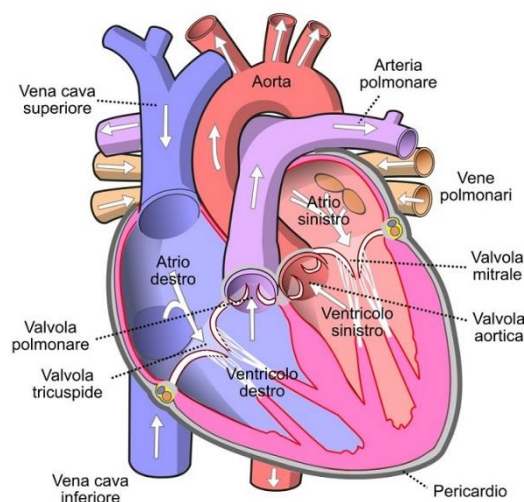


Figura 1: principali complessi anatomici del cuore.

2.2 Fisiologia cardiaca

2.2.1 Generazione dell'impulso

Le cellule del nostro corpo sono in grado di generare dei biopotenziali, grazie alla presenza sia interna che esterna di ioni K^+ , Cl^- e Na^+ . In condizioni di riposo, la membrana cellulare è completamente impermeabile alle proteine intracellulari e ad altri anioni organici, mentre è moderatamente permeabile agli ioni Na^+ e completamente permeabile agli ioni Cl^- e K^+ . Inizialmente il flusso delle specie chimiche si sviluppa secondo gradiente e gli ioni Cl^- tendono ad entrare, quelli K^+ ad uscire, fintantoché sulle due facce della membrana non si dispongono abbastanza anioni (Cl^-) internamente e cationi (K^+) esternamente, fino a formare una barriera di potenziale di valore pari a circa $-70mV$ (potenziale d'equilibrio). È evidente a questo punto il fatto che la membrana cellulare si comporti da condensatore. Se una cellula è eccitabile, uno stimolo di sufficiente intensità riesce ad aumentare la permittività della membrana, soprattutto quella relativa agli ioni Na^+ ; l'ingresso all'interno della cellula di suddetti ioni riesce ad invertire la polarità del potenziale fino a raggiungere un valore di $+40mV$ (potenziale d'azione) nell'intervallo di un millisecondo, per poi riportarsi al potenziale di riposo. Tra le cellule eccitabili se ne distinguono tre gruppi peculiari del cuore:

- Cellule nodali: sono in grado di autoeccitarsi e quindi generano lo stimolo elettrico nel cuore, tanto da essere definite come “pacemaker naturale”.
- Cellule che formano il tessuto di conduzione: permettono la conduzione dello stimolo elettrico a tutto il miocardio di lavoro.
- Cellule contrattili: costituiscono il miocardio di lavoro, il quale svolge l'attività contrattile del cuore.

2.2.2 Sistema di conduzione dell'impulso elettrico

Lo stimolo elettrico che segna l'inizio di un ciclo cardiaco, coerentemente con quanto mostrato in figura 2, ha origine nel gruppo di cellule nodali che compongono il nodo seno-atriale (SA). Dal nodo SA la conduzione avviene attraverso gli atri, ma solo quando raggiunge il nodo atrio-ventricolare (AV) questi ultimi si depolarizzano e quindi si contraggono. Il nodo AV ha il compito di amplificare lo stimolo depolarizzante e solo dopo aver adempito al suo compito lo conduce lungo il fascio di His che pur essendo vicino ai ventricoli è isolato da loro, per cui ancora non si ha la depolarizzazione ventricolare. Dal fascio di His la conduzione raggiunge l'apice del cuore per diramarsi a destra e sinistra, seguendo le fibre del Purkinje e permettendo la contrazione ventricolare.

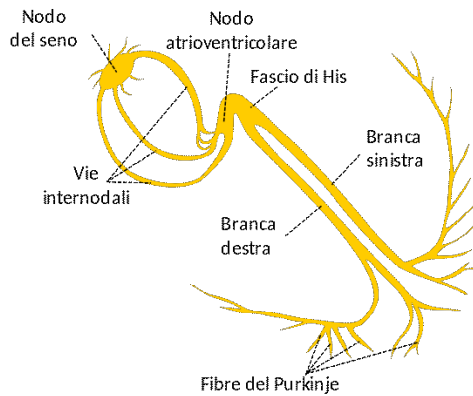


Figura 2: sistema di conduzione dello stimolo nel cuore.

2.2.3 Il potenziale d'azione

L'attività ciclica del cuore si basa sul fatto che si alternano gli stati di rilassamento e contrazione delle cavità cardiache e, come scritto sopra, il fatto che una cavità sia rilassata o contratta dipende dal tipo di potenziale presente sulle cellule miocardiche, quindi dalla conduzione dell'impulso elettrico. L'intensità dell'impulso elettrico necessaria alla contrazione atriale non raggiunge mai il potenziale necessario alla contrazione ventricolare perché, come detto, gli atri oltre ad essere di dimensioni inferiori e ad avere pareti meno spesse dei ventricoli hanno la sola funzione di accumulare sangue per inviarlo ai ventricoli che poi avranno il compito di immetterlo nella circolazione sistemica ed in quella polmonare. È evidente che la pressione con cui le due camere “spingono” il sangue è differente, per cui anche la loro contrazione (dalla quale dipende la pressione di espulsione del sangue) sarà diversa. Per la contrazione ventricolare quindi è necessario il raggiungimento di un potenziale maggiore (potenziale d'azione): dalla condizione di riposo, in cui è presente il potenziale di equilibrio pari a circa -70mV , si possono distinguere fasi precise attraverso cui il potenziale d'azione viene raggiunto e poi abbandonato, per tornare al potenziale di equilibrio (figura 3). Nella fase 0 inizia la depolarizzazione ventricolare: gli ioni Na^+ entrano nella cellula e molto rapidamente ne invertono la polarità fino al raggiungimento del pieno potenziale d'azione, pari a circa $+40\text{mV}$. Segue la fase 1, durante la quale interviene un processo di inattivazione dei canali per il passaggio degli ioni Na^+ , per cui il potenziale inizia a diminuire e di conseguenza inizia la ripolarizzazione ventricolare. La fase 2 è definita “plateau”: il potenziale tende a rimanere costante perché sebbene siano stati inattivati i canali Na^+ , si aprono quelli volti al passaggio di ioni K^+ (che escono) e degli ioni Ca^{++} (che entrano). Durante la fase si inattivano i canali Ca^{++} mentre quelli K^+ restano aperti, per cui per ioni positivi che escono al di fuori della membrana cellulare il potenziale interno diminuisce fino al raggiungimento anche inferiore (per valori piccoli) di quello iniziale. Durante questo brevissimo

intervallo di tempo la cellula raggiunge uno stato di refrattarietà durante il quale nessuno stimolo è in grado di generare un successivo potenziale d'azione. Infine, con la fase 4 si torna quasi istantaneamente al potenziale di equilibrio e il cuore per qualche millisecondo non subisce fenomeni elettrici (è a riposo). La durata media di un ciclo cardiaco è di circa 800ms, mentre il tempo necessario al raggiungimento del potenziale d'azione e di ritorno al potenziale di equilibrio è di circa 250ms. Il ritardo che si genera in funzione del potenziale d'azione è dovuto al fatto che prima della contrazione del cuore tutte le cellule miocardiche siano depolarizzate, rispettando sincronismi ed asincronismi necessari al corretto funzionamento della pompa cardiaca. La depolarizzazione progressiva delle cellule miocardiche avviene secondo la conduzione descritta nel paragrafo 2.2.2.

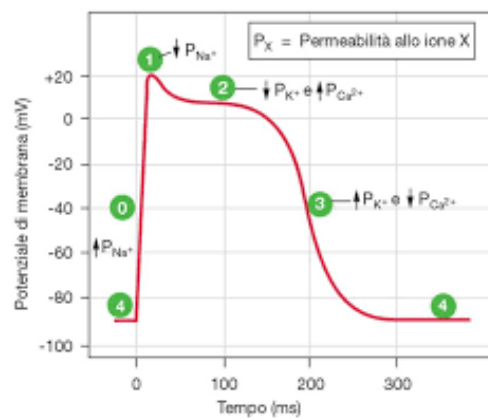


Figura 3: sviluppo del potenziale d'azione e ritorno ad una condizione di riposo. Si noti il fatto che la fase 4 preceda la fase 0, ad indicare la ciclicità dell'attività cardiaca.

Capitolo 3: Elettrocardiogramma

3.1 Origine del segnale

Il segnale elettrocardiografico (ECG) si sviluppa in seguito alla propagazione dei biopotenziali all'interno del cuore per ogni battito cardiaco. Come detto nel paragrafo 2.2.1 il potenziale varia dalla condizione di riposo in funzione del flusso di ioni che scorre attraverso la membrana cellulare. Lo spostamento delle cariche produce dei potenziali locali e la conduzione dei potenziali lungo il tessuto cardiaco genera a livello toracico un campo elettrico che varia in funzione della conduzione del potenziale stesso. È possibile considerare che l'effetto globale di un certo numero di cariche elettriche sia lo stesso che si avrebbe se tutte le cariche fossero concentrate nel loro centro di carica, per cui è possibile rappresentare in ogni istante tutte le cariche positive del cuore come un'unica carica positiva (di valore pari alla somma delle cariche effettivamente presenti) e allo stesso modo è possibile rappresentare tutte le cariche negative come un'unica carica (posta in un punto diverso rispetto al centro di carica positivo). Si è quindi definito quello che nella pratica è un dipolo elettrico. In relazione al dipolo elettrico si definisce anche il vettore cardiaco \mathbf{H} che rappresenta il potenziale elettrico del dipolo nello spazio ed è espressione di tutte le attività cardiache elettriche. Le proiezioni su determinati piani e lungo direzioni precise sono rilevabili a mezzo di elettrodi che, applicati in almeno due punti differenti della superficie corporea, rilevano una differenza di potenziale (ddp) e la inviano all'elettrocardiografo attraverso la sua elettronica è in grado di tracciare il segnale ECG poiché anche la ddp non è costante nel tempo ma varia in funzione della direzione, del verso e dell'intensità del vettore cardiaco. Lo studio dell'evoluzione del vettore cardiaco, quindi del tracciato ECG, costituisce l'indagine clinica più rappresentativa nella diagnostica cardiologica.

3.2 Morfologia del segnale e nomenclatura

Il segnale ECG per essere tracciato ed analizzato viene rappresentato in un piano cartesiano il cui asse delle ascisse è l'asse dei tempi in millisecondi (ms) mentre in quello delle ordinate vengono riportate le ampiezze dei segnali in millivolt (mV).

Il segnale ECG è generato dall'integrazione dei potenziali d'azione nei diversi siti nel cuore (figura 4), per cui ne riflette la variazione durante il ciclo cardiaco. I fenomeni principali che si possono riconoscere all'interno di un tracciato ECG (figura 5) sono l'onda P, il complesso QRS e l'onda T, legati tra loro dal segmento PR e dal segmento ST. Come mostrato in figura 6, l'onda P si rileva in

corrispondenza della depolarizzazione atriale, cioè tra quando la cellule del nodo SA generano lo stimolo e questo arriva al nodo AV; il segmento PR indica l'effettiva durata temporale della depolarizzazione atriale. Segue il complesso QRS, il quale si registra in concomitanza alla depolarizzazione ventricolare, cioè quando lo stimolo elettrico giunge alle fibre del Purkinje; il segmento ST indica l'effettiva durata temporale della depolarizzazione ventricolare. Si può facilmente notare come l'ampiezza del complesso QRS sia considerevolmente maggiore di quella dell'onda P: questa differenza è coerente col fatto che i ventricoli siano più grandi degli atri, che le pareti dei ventricoli siano più spesse di quelle degli atri e che l'azione di pompaggio de ventricoli deve essere più forte. Al complesso QRS segue l'onda T, generata dalla ripolarizzazione ventricolare, quindi dal rilassamento del miocardio ventricolare. Al contrario di quella ventricolare, la ripolarizzazione atriale non è registrabile attraverso un ECG poiché contemporanea al complessa QRS, e di conseguenza sovrastata in ampiezza da quest'ultimo. L'onda T è seguita da qualche ms di tracciato piatto, indice che il cuore si trova in una condizione di riposo. All'interno di un tracciato ECG oltre ad onda P, complesso QRS, onda T, segmento PR e segmento ST sono identificabili anche l'intervallo PR che indica il tempo di conduzione atrio – ventricolare (cioè la quantità di tempo che lo stimolo elettrico impiega per passare dagli atri ai ventricoli) e l'intervallo QT che indica il tempo di depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare. Degli intervalli PR troppo lunghi possono essere indice di problematiche cardiache, così come intervalli QT troppo lunghi (long QT syndrome) o troppo corti (short QT syndrome).

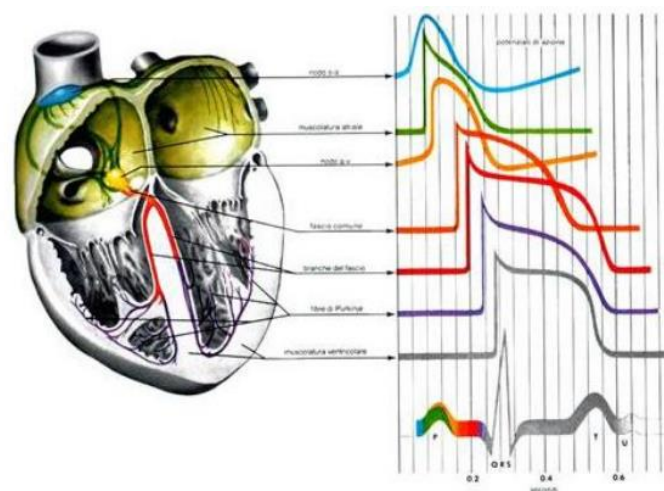


Figura 4: le curve colorate descrivono l'andamento del potenziale d'azione nei diversi siti cardiaci e la loro integrazione permette di ricavare il segnale ECG completo, nella figura posto in basso.

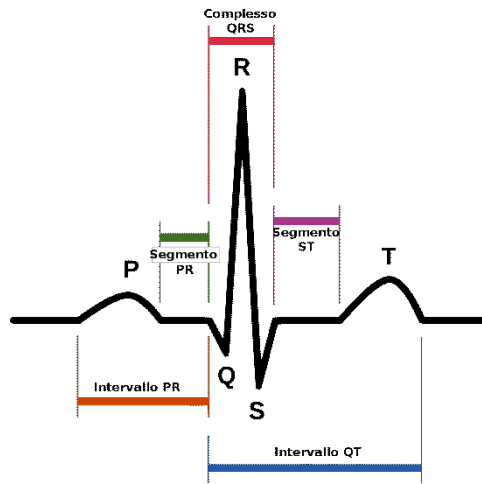


Figura 5: nella figura sono riportati gli eventi principali di un segnale ECG.

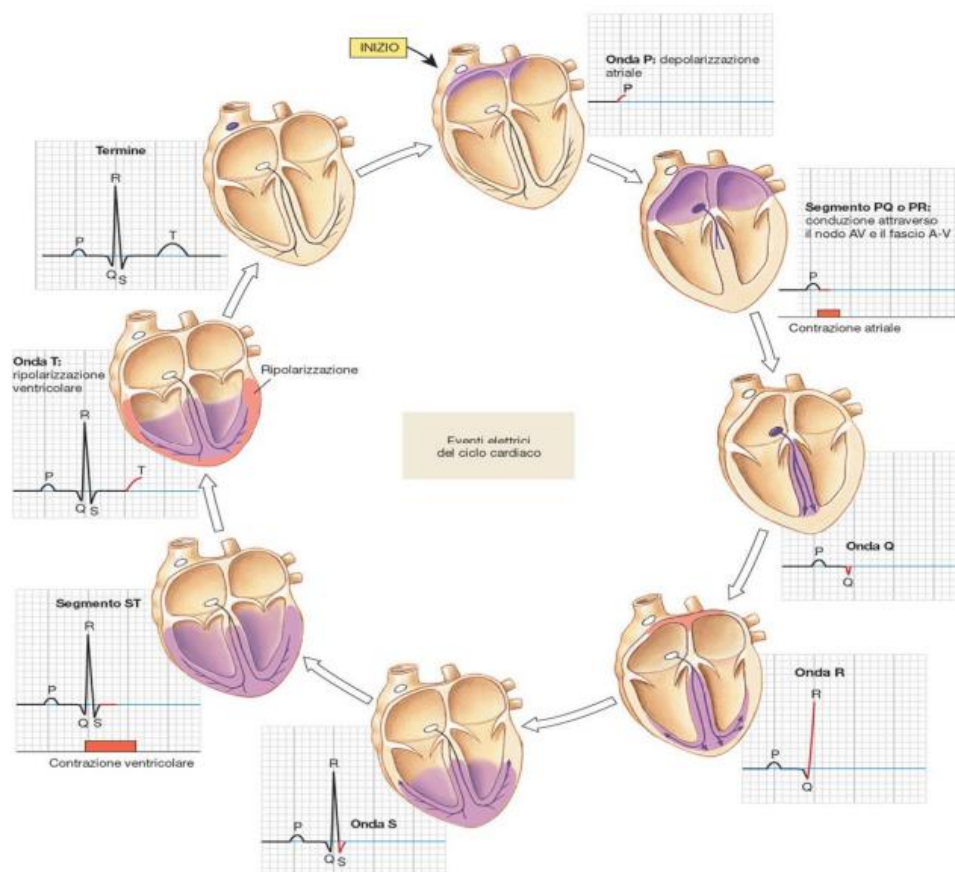


Figura 6: relazione tra la propagazione dello stimolo elettrico e la registrazione del tracciato ECG.

3.3 Tecniche di acquisizione del segnale

Esistono diverse tecniche di acquisizione del segnale ECG. La migliore (per qualità del segnale acquisito) tra queste consiste nel prelevare il potenziale elettrico direttamente sull'epicardio, ma chiaramente la procedura è altamente invasiva per cui viene utilizzata solo per poche situazioni sperimentali. La tecnica che più usualmente viene utilizzata consiste nel rilevare il potenziale elettrico generato nel cuore sulla superficie toracica del soggetto in esame. Lo strumento tipico per l'acquisizione di un segnale ECG è l'elettrocardiografo. Esso consiste nell'applicazione di almeno tre elettrodi fino ad un massimo di dieci, in posizioni standardizzate, cosicché i risultati ottenuti tra soggetti diversi, o anche in uno stesso soggetto ma per acquisizioni diverse, siano confrontabili. Tre elettrodi, posizionati su braccio destro (RA), braccio sinistro (LA) e gamba sinistra (LL) intercettano il triangolo di Einthoven (dal fisiologo olandese Willem Einthoven) (figura 7) forniscono le derivazioni fondamentali (o di Einthoven), di tipo bipolare. Queste consistono semplicemente nel calcolare la ddp tra i potenziali elettrici registrati in due tra questi tre elettrodi, nello specifico: la prima derivazione (I) è pari alla ddp misurata tra l'elettrodo braccio destro e l'elettrodo braccio sinistro, la seconda derivazione (II) è pari alla ddp misurata tra l'elettrodo gamba sinistra e l'elettrodo braccio destro e la terza derivazione (III) è data dalla ddp misurata tra l'elettrodo gamba sinistra e dall'elettrodo braccio sinistro.

A partire dagli stessi tre elettrodi applicati per la definizione delle derivazioni fondamentali, si possono ricavare le derivazioni aumentate, secondo le seguenti leggi:

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

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

$$aV_F = \frac{II + III}{2} \quad (3)$$

A differenza delle fondamentali, le derivazioni aumentate sono di tipo unipolare, cioè viene misurato il potenziale su un elettrodo (elettrodo esplorante) e poi viene confrontato con un potenziale di

riferimento dato dalla connessione degli altri due dei tre elettrodi suddetti. In particolare la derivazione aVr presenta l'elettrodo esplorante sul braccio destro, la derivazione aVl sul braccio sinistro e la derivazione aVf sulla gamba sinistra.

Sia le derivazioni fondamentali che le derivazioni aumentate misurano l'attività elettrica sul piano frontale.

Altri sei elettrodi forniscono le derivazioni precordiali (V1, V2, V3, V4, V5, V6) (figura 8). Esse sono derivazioni di tipo unipolare ed utilizzano come potenziale di riferimento il potenziale che si ottiene collegando tra loro gli elettrodi RA, LA e LL in un punto che prende il nome di terminale centrale di Wilson. Le derivazioni precordiali, al contrario delle precedenti, non misura l'attività elettrica sul piano frontale, ma misurano quella relativa al piano trasversale. il decimo elettrodo è posto sulla gamba destra e non è utilizzato per la rilevazione di un potenziale elettrico, ma serve ad eliminare parte del rumore che potrebbe compromettere una buona rilevazione del tracciato ECG.

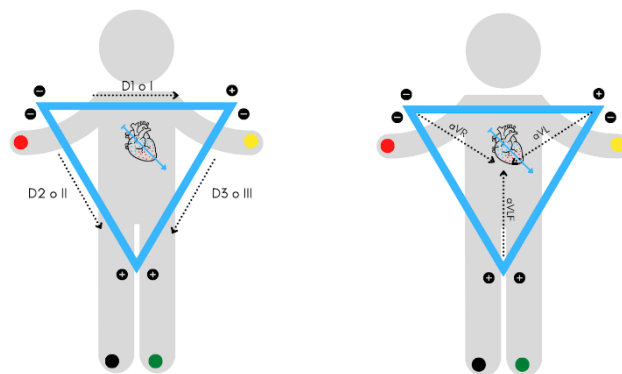


Figura 7: rappresentazione delle derivazioni fondamentali (a sinistra) e delle derivazioni aumentate (a destra). Si noti come gli elettrodi siano codificati con dei colori: tale scelta è volta ad un'identificazione più veloce degli stessi elettrodi.

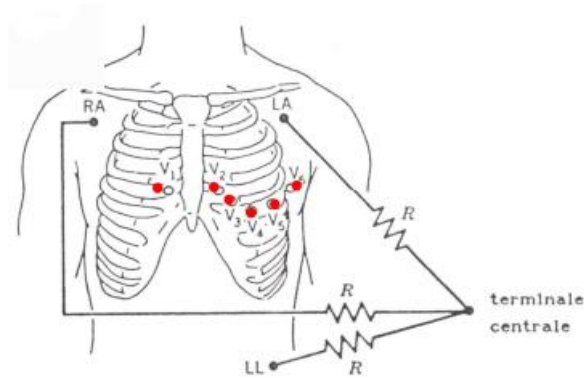


Figura 8: posizionamento degli elettrodi per la misura delle derivazioni precordiali ed individuazione del terminale centrale di Wilson.

Tra la cute e gli elettrodi, oltre alla rimozione dei peli, viene applicato un gel conduttivo al fine di ridurre l'impedenza di contatto, così che gli elettrodi possano efficacemente catturare il potenziale elettrico generato dal cuore ed inviarlo all'elettronica, la quale avrà il compito di amplificare il segnale ed effettuare una conversione analogico/digitale che consiste in due processi. Il primo è un campionamento periodico e consiste in un'osservazione ad istanti equidistanti del segnale analogico, che quindi viene reso un segnale a tempo discreto e ad ampiezza continua. Il secondo processo è la quantizzazione di tale segnale, cioè viene imposto che le ampiezze possano assumere solo un numero finito di valori interi, compresi tra un massimo ed un minimo. La successiva analisi del segnale può avvenire indifferentemente nel dominio del tempo o in quello della frequenza, l'operatore che permette di passare dall'uno all'altro è la trasformata di Fourier. Il range di frequenze di un segnale ECG è pari a 0.05-150 Hz in fase diagnostica, mentre in fase di semplice monitoraggio può essere ristretto fino a 0.5-40 Hz. La riduzione del range di frequenze è un'operazione utile se si pensa che il segnale completo è affetto da errore, ovvero rumore di linea, che introduce componenti ad alta frequenza, presenza di attività respiratoria e artefatti da movimento, che introducono invece componenti a bassa frequenza. La banda 0.5-40 Hz, quindi, si ricava applicando filtri diversi: un filtro di notch volto alla sola rimozione del rumore di linea (50 Hz), un filtro passa basso con frequenza di taglio pari a 40 Hz ed infine un filtro passa alto con frequenza di taglio di 0.5 Hz. Avendo ottenuto un segnale ridotto ed esente da disturbi (o comunque con disturbi accettabili) l'elettronica dell'elettrocardiografo estrae dal segnale i parametri di interesse e lo traccia o tramite pennino su carta o lo stampa a video su un apposito monitor [12].

3.4 Ruolo diagnostico dell'elettrocardiogramma

L'elettrocardiogramma a 12 derivazioni descritto si pone come obiettivo quello di monitorare il funzionamento dell'attività cardiaca e mettere in evidenza eventuali anomalie. Quando il funzionamento cardiaco avviene in maniera corretta si dice che il cuore è in ritmo sinusale e le anomalie (per esempio fibrillazioni ventricolari, fibrillazioni atriali, flutter ventricolare o flutter atriale) costituiscono un'alterazione dello stesso. Effettuare un monitoraggio per mezzo di un elettrocardiografo permette dunque l'individuazione delle anomalie poiché in corrispondenza di queste anche il tracciato ECG stampato a video o scritto dal pennino sarà anomalo. Per ottenere informazioni riguardo i livelli di stress, invece, il parametro di un tracciato ECG che si può studiare la fluttuazione degli intervalli di tempo tra due picchi R tra due battiti consecutivi, cioè la variabilità del ritmo cardiaco (in inglese heart rate variability, HRV) (figura 9) [13].

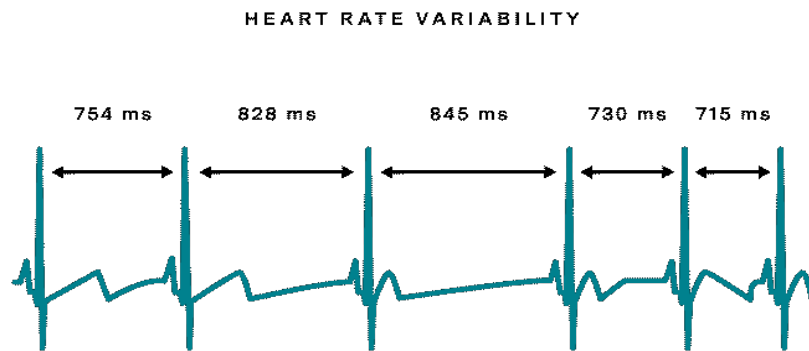


Figura 9: i picchi R dei complessi QRS non sono registrati ad intervalli di tempo costanti e per questo si parla di variabilità del ritmo cardiaco.

Capitolo 4: La variabilità del ritmo cardiaco

4.1 Calcolo della Heart Rate Variability

Il calcolo della HRV viene effettuato su tipologie diverse di registrazioni elettrocardiografiche, queste si distinguono per la durata: si definiscono registrazioni a ultra-breve termine quelle la cui durata è inferiore ai 5 minuti, registrazioni a breve termine se vengono effettuate per circa 5 minuti e registrazioni a lungo termine se la loro durata è di 24 ore. Indipendentemente dal tipo di registrazione il calcolo della HRV avviene considerando la variabilità esistente tra i picchi R di due battiti consecutivi. La durata della registrazione varia a seconda della velocità della risposta che si ha in corrispondenza di qualche stimolo: le risposte che manifestano fluttuazioni più lente tra gli intervalli RR necessitano di registrazioni più lunghe, per quelle che invece si presentano con fluttuazioni più veloci sono sufficienti registrazioni a ultra-breve termine o a breve termine. Chiaramente i risultati ottenuti tra registrazioni di durate diverse non sono intercambiabili. La HRV può essere studiata sia nel dominio che nel dominio della frequenza oltre che in un campo non lineare. Lo studio non lineare della HRV risulta il migliore per quantificare l'imprevedibilità e la complessità degli intervalli RR [14].

4.2 Analisi della Heart Rate Variability nel dominio del tempo

Per quantificare la HRV nel dominio del tempo, per periodi di monitoraggio che vanno da 1 minuto a 24 ore, i parametri utilizzati sono:

Deviazione standard dell'intervallo tra i battiti in normale ritmo sinusale (intervalli NN) [SDNN]. Il termine "normale" sta ad indicare che i battiti anormali, per esempio quelli generati da stimolazioni al di fuori del nodo SA, sono stati rimossi. Si misura in ms. È utile ricavare la SDNN in registrazioni ad ultra-breve, breve e lungo termine. Nelle registrazioni a breve termine la causa principale della variazione è, mediata dal sistema parasimpatico, l'aritmia sinusale respiratoria (RSA), cioè l'accelerazione o decelerazione del battito cardiaco in funzione della respirazione, mediata a sua volta dal baroriflesso, un meccanismo omeostatico basato su neuroni specializzati, i barocettori, la cui funzione è quella di mantenere costanti i livelli di pressione sanguigna. Nelle registrazioni a lungo termine al contrario la fonte della variazione si ha nel sistema simpatico; nelle registrazioni a lungo termine inoltre e per monitoraggi di biofeedback (quindi non a riposo) l'accuratezza è maggiore rispetto a quella delle registrazioni più brevi, questo perché periodi di misurazione estesi possono

indicizzare la risposta del cuore al cambiamento dei carichi di lavoro. Se ricavata da registrazioni a lungo termine, la SDNN è anche un indice del rischio cardiaco: i pazienti con valori SDNN inferiori a 50 ms sono classificati come non sani, 50–100 ms hanno una salute compromessa e superiori a 100 ms sono sani [14].

$$SDNN = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (RR_i - Mean)^2}{N-1}} \quad (4)$$

$$Mean = \frac{\sum_{i=1}^N RR_i}{N} \quad (5) \quad N = \text{numero intervalli RR}$$

Deviazione standard degli intervalli RR (SDRR) di tutti i battiti sinusali, compresi quelli anormali. Come la SDNN si misura in ms ed è più accurata se calcolata per registrazioni a lungo termine [14].

Deviazione standard delle differenze tra intervalli NN adiacenti (SDSD). Si misura in ms e si utilizza solo per la variabilità in registrazioni a breve termine [14].

$$SDSD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (|RR_i - RR_{i+1}| - \overline{RR}_{dif})^2}{N-1}} \quad (6)$$

$$\overline{RR}_{dif} = \frac{\sum_{i=1}^{N-1} (|RR_i - RR_{i+1}|)}{N-1} \quad (7)$$

Deviazione standard delle medie degli intervalli NN (SDANN). Questo parametro viene calcolato per ogni intervallo di 5 min in una registrazione a lungo termine. Rispetto alla SDNN è meno soggetta ad errori di modifica perché la media di tanti intervalli (288 intervalli di 5 minuti in una registrazione di 24 ore) riduce al minimo l'effetto di artefatti da movimento o battiti mancati [14].

$$SDANN = \sqrt{\frac{\sum_{k=1}^S (RRM5_k - \overline{RRM5})^2}{S-1}} \quad (8)$$

$$RRM5_k = \frac{\sum_{i=1}^M RR_i}{M} \quad (9)$$

$$\overline{RRM5} = \frac{\sum_{k=1}^S RRM5_k}{S} \quad (10)$$

M = numero intervalli RR contenuti in 5 minuti

S = numero periodi di 5 minuti contenuti nella serie totale

Indice SDNN come media delle deviazioni standard di tutti gli intervalli NN (SDNNI). Questo parametro viene calcolato per ogni intervallo di 5 min in una registrazione a lungo termine e riflette la media delle variazioni degli intervalli NN ed è indice dell'influenza del SNA sulla HRV [14].

$$SDNNI = \frac{\sum_{k=1}^S SDM5_k}{S} \quad (11)$$

$$SDM5_k = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^M (RR_i - RRM5_k)^2}{M-1}} \quad (12)$$

Seguono alcune variabili calcolate come differenza tra intervalli RR normali [15].

Numero di coppie di intervalli NN adiacenti che differiscono di oltre 50 ms nell'intera registrazione (NN50). La variabile ha valore soltanto se la registrazione effettuata è di almeno 2 minuti [14][15].

$$NN50 = \sum_{i=1}^N (|RR_{i+1} - RR_i| > 50ms) \quad (13)$$

Conteggio NN50 diviso per il numero totale di tutti gli intervalli NN (pNN50). consiste in una rappresentazione percentuale della variabile NN50 e come per quest'ultima è consigliabile stimare il suo valore per registrazioni di almeno 2 minuti di durata, anche se alcuni ricercatori hanno proposto anche periodi di monitoraggio ultra-brevi. La pNN50 potrebbe essere un indice più affidabile rispetto

alle misurazioni SDNN a breve termine per i brevi campioni utilizzati nel biofeedback [14].

$$pNN50 = \frac{NN50}{N} \times 100 \quad (14)$$

Valore quadratico medio delle differenze tra NN intervalli adiacenti (RMSSD). La registrazione minima convenzionale è di 5 min, mentre i ricercatori hanno proposto periodi ultra-brevi di 10 s, 30 s e 60 s. L'RMSSD riflette la varianza da battito a battito nell'HR ed è la misura principale nel dominio del tempo utilizzata per stimare i cambiamenti mediati dal vagale riflessi nell'HRV. L'RMSSD riflette la varianza tra i battiti nell'heart-rate (HR) ed è la misura principale nel dominio del tempo utilizzata per stimare i cambiamenti mediati dal nervo vago riflessi nell'HRV. Valori bassi di RMSSD sono correlati ad una maggiore probabilità di rischio di morte improvvisa inspiegabile nell'epilessia [14].

$$RMSSD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N-1} (RR_{i+1} - RR_i)^2}{N-1}} \quad (15)$$

Differenza media tra l'HR massima e quella minima (HR Max-HR Min) durante ciascun ciclo respiratorio. Questo indice risulta particolarmente sensibile agli effetti della frequenza respiratoria, indipendentemente dall'attività del nervo vago. È necessario almeno un campione di 2 minuti per calcolare HR Max – HR Min.

Indice triangolare di variabilità della frequenza cardiaca (HTI). È una misura geometrica della HRV proposta dai ricercatori del St. George's Hospital di Londra ed attraverso il suo utilizzo si riescono a trattare in maniera efficiente i battiti ectopici, quelli mancati e gli artefatti da movimento. Il primo passo per la formalizzazione dell'indice consiste nel realizzare un istogramma della distribuzione degli intervalli, ordinandoli in bin da 7,8 ms. A seguire, l'istogramma deve essere interpolato congiungendo i valori corrispondenti a ciascun intervallo. A questo punto si possono ricavare due parametri: l'indice triangolare HRV e l'interpolazione triangolare dell'istogramma degli intervalli RR (TINN). Per il primo parametro si ipotizza che la distribuzione sia di forma triangolare e poi 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 della registrazione considerata, e l'altezza. Per il secondo invece viene effettuata un'interpolazione lineare, ad esempio con il metodo dei minimi quadrati, per calcolare il triangolo che interpola meglio la distribuzione e 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 nel caso in cui nell'istogramma compaiano due picchi, è possibile discriminarli e considerarne uno solo [15].

4.3 Analisi della Heart Rate Variability nel dominio della frequenza

La successione degli intervalli RR può essere rappresentata nel dominio del tempo in un piano cartesiano che ha in ascissa il numero di battiti e in ordinata il tempo così da avere una serie già campionata uniformemente. Tale grafico prende il nome di tacogramma. Lo studio della HRV nel dominio della frequenza avviene a partire dalla stima della potenza spettrale (cioè la trasformata di Fourier al quadrato) della serie degli intervalli RR presenti sul tacogramma (figura 10). Per poter effettuare la trasformata di Fourier è necessario individuare un frequenza di campionamento, che per ipotesi si considera essere il reciproco dell'intervallo RR medio. Il vantaggio che questa scelta offre sta nel fatto che nel caso del tacogramma, avendo sull'asse delle ascisse il numero successivo di battiti, la frequenza di campionamento sarebbe adimensionale. La variabilità, di conseguenza, viene studiata sull'asse delle ordinate 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. L'analisi spettrale offre dunque la possibilità di studiare come la potenza, quindi l'ampiezza della variabilità, è distribuita in funzione della frequenza. Nello spettro di potenza si individuano quattro componenti del segnale HRV (figura 11) di intensità variabili all'interno di bande di frequenza diverse. 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).

Banda a frequenza ultra-bassa ($\leq 0.003\text{Hz}$). Richiede un periodo di registrazione non inferiore a 24 ore ed è altamente correlata con la SDANN definita nel dominio del tempo. Sebbene non vi sia consenso sui meccanismi che generano potenza ULF, si sa che sono implicati processi biologici ad azione molto lenta. I ritmi circadiani possono essere la ragione principale di questa componente insieme alla temperatura corporea interna ed il metabolismo, che operano per un lungo periodo di tempo [14] [15].

Banda a frequenza molto bassa (0.0033-0.04Hz). Richiede un periodo di registrazione non inferiore a 5 minuti, tuttavia i risultati che si ottengono per misurazioni più lunghe sono più attendibili.

All'interno del campione minimo di 5 minuti, sono presenti da 0 a 12 periodi completi di oscillazione. Questa regione è stata ampiamente ignorata anche se è la più predittiva di esiti avversi, tanto che una bassa potenza associata a questo range di frequenze si deve associare a casi di morte per aritmia e a disturbi da stress post-traumatico [16].

Banda a bassa frequenza (0.04-0.15Hz). Richiede un periodo di registrazione di almeno 2 minuti. Era precedentemente conosciuta come “range dei barocettori” perché riflette principalmente la loro attività in condizioni di riposo. La potenza in realtà può essere prodotta sia dal sistema nervoso simpatico che dal sistema nervoso parasimpatico. Il sistema nervoso simpatico non sembra produrre ritmi molto al di sopra di 0,1 Hz, mentre si può osservare che il sistema parasimpatico influisce sui ritmi cardiaci fino a 0,05 Hz (ritmo di 20 s). In condizioni di riposo, la banda LF riflette l'attività baroriflessa e non l'innervazione simpatica cardiaca [16].

Banda ad alta frequenza (0.15-0.4Hz). Richiede un periodo di registrazione di almeno 1 minuto. Questa banda di frequenze è relativa all'attività del sistema nervoso parasimpatico ed è chiamata banda respiratoria perché riflette le variazioni di frequenza cardiaca legate al ciclo respiratorio, infatti la frequenza cardiaca accelera durante l'inspirazione e rallenta durante l'espiazione. In questa banda una bassa potenza è legata ad una capacità di autoregolazione e di funzioni cognitive limitata, a seguito di condizioni di stress, panico, ansia e preoccupazione [14][16].

A questo punto si può determinare il rapporto HF/LF, cioè stimare la relazione tra sistema nervoso simpatico e sistema nervoso parasimpatico. In origine il rapporto veniva calcolato su registrazioni di 24 ore durante le quali sia l'attività simpatica che quella parasimpatica contribuiscono alla potenza LF, con la seconda che però incide primariamente sulla potenza HF, per cui si considera per semplicità che la potenza LF sia dovuta all'attività simpatica e la potenza HF a quella parasimpatica. In questo modello, dunque, un basso rapporto LF/HF riflette la dominanza dell'attività parasimpatica; al contrario, un alto rapporto LF/HF indica una dominanza dell'attività simpatica. Non sono rare le diffidenze che diversi studiosi hanno dimostrato nei confronti del rapporto HF/LF poiché come detto la potenza LF non è un indice puro dell'attività simpatica, essendo influenzata, seppur in misura minore, anche dall'attività parasimpatica; 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 [14][16].

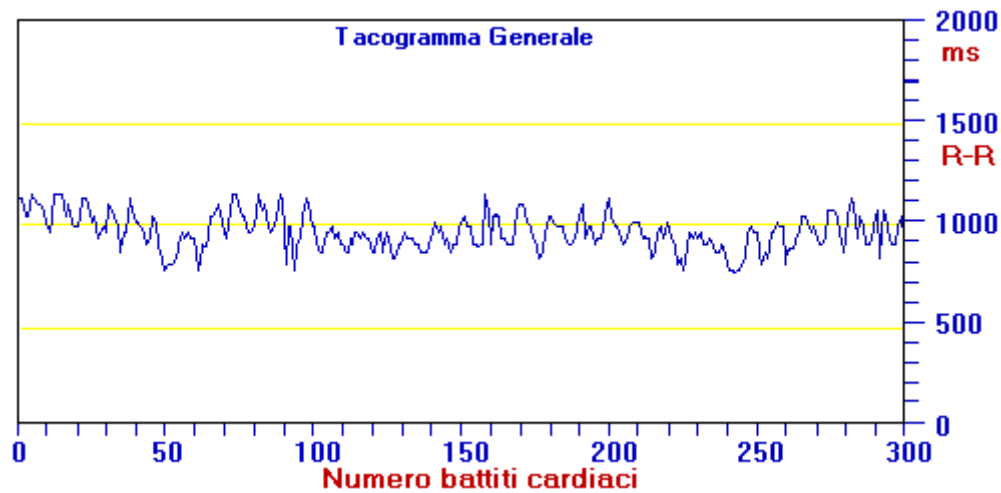


Figura 10: tacogramma. In ascissa è riportato il numero di battiti cardiaci, in ordinata la durata temporale degli intervalli RR.

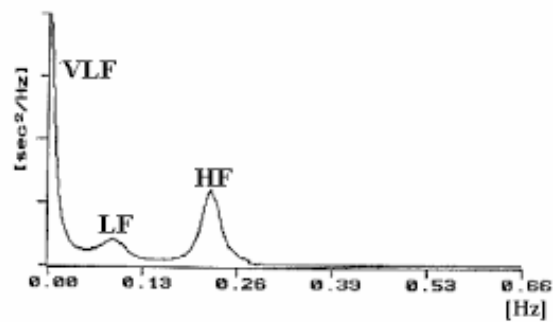


Figura 11: densità di potenza spettrale del segnale di variabilità cardiaca.

DOMINIO DEL TEMPO	DOMINIO DELLA FREQUENZA
SDNN	Potenza totale
SDANN	Potenza ULF
SDNNI	Potenza VLF
Pnn50, RMSSD	Potenza HF

Tabella 1: corrispondenza tra i parametri nel dominio del tempo e nel dominio della frequenza.

4.4 Analisi della HRV non lineare

La non linearità indica che il rapporto tra le variabili non può essere tracciato con una linea retta. Le misurazioni non lineari fungono da indice dell'imprevedibilità di una serie temporale di intervalli RR, dovuta alla complessità dei meccanismi dai quali dipende la HRV. È possibile, ad esempio, che serie diverse di intervalli RR siano tutte caratterizzate da una stessa SDNN, ma non è detto che gli elementi che causano tale valore della SDNN di ognuno di essi siano equivalenti. Si dice allora che misure non lineari della HRV sono correlate con le misure caratteristiche del dominio del tempo e della frequenza se generate dagli stessi processi [16]. Seguono misure non lineari della HRV.

Grafico di Poincaré. Un grafico di Poincaré viene rappresentato graficamente tracciando ogni intervallo RR rispetto al suo precedente (figura 12). La costruzione grafica permette una ricerca visiva dei processi che si trovano all'interno di una serie temporale. L'analisi del diagramma di Poincaré non risente della variabilità tra i diversi intervalli RR. È possibile analizzare un diagramma

di Poincaré anche attraverso un'interpolazione ellittica, dalla quale si possono derivare tre metriche non lineari: S, SD1, SD2. SD1 è l'asse corto dell'ellisse interpolante ed esprime la sua larghezza, per cui misura l'HRV a breve termine in ms e si relaziona alla sensibilità baroriflessa e la potenza nelle bande LF e HF. È analogo alla metrica lineare nel dominio del tempo, il RMSSD. SD2 è invece l'asse lungo e rappresenta la lunghezza dell'ellisse e quindi misura l'HRV a lungo termine in ms e si correla con la potenza LF e il baroriflesso. È evidente che il rapporto SD1/SD2 si correla col rapporto LF/HF, e misura l'imprevedibilità delle serie temporali degli intervalli RR [17].

Entropia approssimativa (approximate entropy, ApEn). Misura la regolarità e la complessità di una serie temporale ed è una metrica progettata appositamente per serie temporali di breve durata in cui possono essere presenti dei disturbi, senza fare ipotesi sulla dinamica sottostante. Valori ApEn elevati indicano una bassa prevedibilità delle fluttuazioni negli intervalli RR successivi, mentre piccoli valori ApEn significano che il segnale è regolare e prevedibile [14].

Entropia campionaria (sample entropy, SampEn). Metrica progettata per garantire una misura meno distorta della regolarità e della complessità, per cui i valori di SampEn vengono analizzati come quelli di ApEn, ma sono validi anche per intervalli più brevi [14].

Analisi delle fluttuazioni detrended (Detrended Fluctuation Analysis, DFA). Estrae le relazioni temporali sia a breve che a lungo termine tra intervalli RR consecutivi (figura 12). Questo tipo di analisi permette di valutare la pendenza α_1 correlata a fluttuazioni di breve termine (funzione del riflesso barocettore) e la pendenza α_2 correlata invece a fluttuazioni di lungo termine (che dipende da meccanismi regolatori che limitano le fluttuazioni del ritmo del battito cardiaco) [14].

Dimensione frattale (fractal dimension, FD). Un frattale è un oggetto geometrico che in scale piccole appare sempre della stessa forma, per cui in un sistema dinamico un frattale può essere considerato come una serie di punti che rappresenta un intero set di dati. Da questo tipo di geometria si può estrapolare il concetto di dimensione frattale, cioè una dimensione dal valore non intero indice di quanto spazio viene occupato da un oggetto tra le dimensioni euclidee, per cui più è elevato il valore di FD più il segnale è irregolare. In letteratura ci sono diversi modi per il calcolo di questo parametro, tra questi uno dei più adottati è quello proposto dal Prof. Kratz [18][19]:

$$FD^{Kratz} = \frac{\log_{10}(L)}{\log_{10}(d)} \quad (16)$$

dove L è la lunghezza totale della curva, cioè la somma delle distanze tra punti successivi della forma d'onda,

$$L = \max(dist(x_i, x_{i+1})) \quad (17)$$

e d è il diametro della curva, cioè la massima distanza tra il primo punto della curva e gli altri punti,

$$d = \max(dist(x_i, x_{i+1})) \quad (18)$$

Per standardizzare l'unità di misura di L e d si è proposto di dividere entrambe le grandezze per la stessa quantità "a", definita come la distanza media tra due punti successivi della curva.

$$a = \text{mean}(\text{dist}(x_i, x_{i+1})) \quad (19)$$

per cui la (16) diventa:

$$FD^{Kratz} = \frac{\log_{10}(\frac{L}{a})}{\log_{10}(\frac{d}{a})} \quad (20)$$

Introducendo la variabile n , che rappresenta il numero di step della forma d'onda:

$$n = \frac{L}{a} \quad (21)$$

si ottiene la formula più completa in letteratura per il calcolo della dimensione frattale:

$$FD^{Kratz} = \frac{\log_{10} n}{\log_{10} n + \log_{10}(\frac{d}{L})} \quad (22)$$

Dimensione di correlazione (correlation dimension, CD). Rappresenta una stima al minor numero di variabili necessarie per la costruzione di un modello dinamico del sistema. Chiaramente, più variabili sono necessarie più il sistema è complesso. Si definisce attrattore un insieme di valori verso cui una variabile di un sistema dinamico converge naturalmente nel tempo. L'operazione che CD compie è proprio quella di misurare la dimensione dell' attrattore di un sistema, che può presentarsi sia come intero che come frattale [14].

Pendenza della legge di potenza (power law slope). Nel normale ritmo sinusale, per una registrazione di 24 ore, la potenza spettrale mostra un aumento esponenziale dell'ampiezza col diminuire della frequenza. Questa peculiarità può essere descritta matematicamente come il logaritmo della potenza (asse delle ordinate) rispetto al logaritmo della frequenza (asse delle ascisse), che trasforma la curva

esponenziale in una linea la cui pendenza può essere stimata (figura 12). In un diagramma log – log come questo descritto, la pendenza della legge di potenza tra 10^{-2}Hz e 10^{-4}Hz è lineare con pendenza negativa. Numerosi studi hanno dimostrato che la diminuzione della pendenza della legge di potenza è un indice rilevante dell'aumento del rischio di mortalità dopo un infarto miocardico [15].

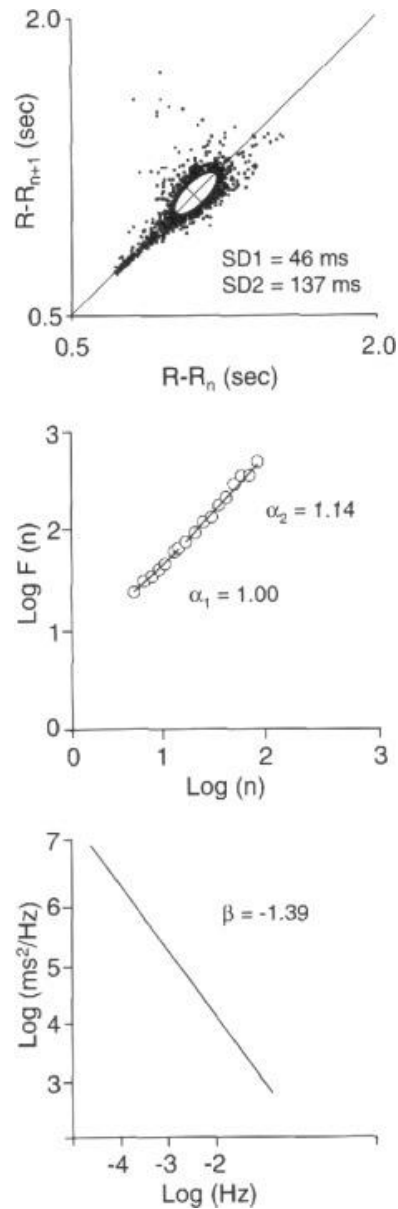


Figura 12: il grafico più in alto mostra un diagramma di Poincaré e un'interpolazione ellittica con SD1 ed SD2 in evidenza. Il grafico centrale corrisponde ad un'analisi delle fluttuazioni detrended e l'ultimo grafico rappresenta la pendenza della legge di potenza.

4.5 Relazione tra stress e HRV

Negli ultimi anni gli studi sulla HRV e sullo stress stanno aumentando in maniera significativa, partendo dal presupposto che la HRV sia un indicatore affidabile del livello di stress. Come accennato nel capitolo 1, le due vie principali attraverso cui lo stress colpisce l'organismo umano sono l'asse HPA e il sistema nervoso simpatico, per questo lo stress è associato a variazioni dell'attività autonoma che interrompono i processi omeostatici. Nonostante l'automaticità cardiaca sia intrinseca, la frequenza cardiaca ed il ritmo sinusale sono in gran parte controllati dal SNA, in particolare la frequenza cardiaca è regolata sia dal sistema nervoso simpatico che dal parasimpatico e una variazione delle loro attività implica una accelerazione o decelerazione della frequenza cardiaca, quindi viene modulata la HR. In questo contesto la HRV fornisce informazioni preziose sul funzionamento del controllo nervoso sulla frequenza cardiaca e di conseguenza la HRV può essere utilizzata come indicatore della capacità del cuore di rispondere a molteplici eventi fisiologici, tra i quali lo stress. Il dottor Richard P. Sloan ed i suoi assistenti hanno condotto un esperimento consistente in analisi di registrazioni elettrocardiografiche di lunga durata di 33 partecipanti sani per valutare la relazione tra gli intervalli RR, le risposte della HRV e le annotazioni periodiche con cui si teneva traccia della posizione fisica, dell'affetto negativo [20] e dell'ora del giorno. Come si era ipotizzato, i risultati dell'analisi hanno dimostrato che diminuzioni degli intervalli RR erano associate ad un aumento dello stress. Dalla stessa analisi, lo stress psicologico è risultato significativamente correlato ad un aumento del rapporto HF/LF, il quale suggerisce una maggiore attività del sistema nervoso simpatico durante i periodi stressanti della giornata. Altri studi hanno dimostrato come le variabili HRV evolvessero in maniera differente a seconda del tipo di stress che venisse indotto. Negli anni successivi a quelli degli esperimenti suddetti, attraverso verifiche di natura neurobiologica, si è stabilito con assoluta certezza che la HRV può essere utilizzata come indice per una valutazione obiettiva dello stress e della salute mentale [21].

Capitolo 5: Acquisizione ed analisi di un segnale

L'acquisizione di alcuni parametri vitali può avvenire in maniera semplice e non invasiva attraverso l'utilizzo di dispositivi sviluppati appositamente per svolgere questa funzione. Il dispositivo usato in questa circostanza è il registratore Holter ECG digitale M12R Global Instrumentation, in grado di registrare il segnale elettrocardiografico.

5.1 Descrizione del registratore Holter ECG digitale M12R Global Instrumentation®

Il dispositivo M12R dispone di due modalità operative: la prima è una registrazione continua elettrocardiografica (modalità Holter) mentre la seconda consiste in una registrazione intermittente in tempo reale (cattura ECG). Le suddette modalità di acquisizione possono lavorare sia singolarmente che simultaneamente. Il dispositivo può essere configurato al fine di acquisire l'ECG a 3 canali o a 12 canali semplicemente cambiando il cavo paziente, cioè l'insieme di almeno 4 conduttori (di cui 3 sono le derivazioni fondamentali e 1 è il cavo di riferimento per la gamba destra). Il dispositivo dispone di uno schermo su cui si possono vedere i tracciati delle derivazioni. Dopo che l'acquisizione dei dati è stata completata questi vengono archiviati e trasmessi senza che siano compromessi in alcun modo con frequenze di campionamento che possono raggiungere i 1000 campioni al secondo con una risoluzione ultraelevata di 0.5 mV. Una comunicazione bidirezionale che avviene tramite tecnologia Bluetooth permette una rapida verifica del collegamento del paziente e garantisce la trasmissione dei dati raccolti in tempo reale ad un PC ed a dispositivi mobili che abbiano un sistema operativo Android. I dati vengono salvati su una scheda di memoria a basso costo facilmente rimovibile, al fine di consentire il riutilizzo immediato del registratore. Il tempo minimo garantito di registrazione è di 24 ore. L'alimentazione consiste in 2 batterie alcaline di tipo AA.

5.2 Descrizione del soggetto e protocollo di acquisizione

La persona resasi disponibile per l'acquisizione del segnale elettrocardiografico è un uomo di 51 anni, di altezza 1.79 metri e peso 87 kg. Le attività svolte durante l'acquisizione sono state, oltre al sonno, guida, attività lavorativa da ufficio e momenti di tensione, che protratte per periodi lunghi inducono stress. Il soggetto ha scritto un diario in cui è stata appuntata l'ora di ogni azione eseguita. Il primo passo necessario per l'utilizzo del dispositivo consiste nell'inizializzare la scheda di memoria tramite il software M12A, per poi reinserirla nell'Holter e scegliere un'opportuna frequenza di campionamento tra le tre disponibili: 200 campioni al secondo, 500 campioni al secondo o 1000

campioni al secondo. A seguire si posizionano dieci elettrodi pregellati secondo lo schema delle derivazioni fondamentali, delle derivazioni precordiali e dell'elettrodo gamba destra (figura 13), così da sfruttare al massimo i 12 canali disponibili del dispositivo. Dopo aver controllato il corretto posizionamento degli elettrodi si inserisce l'Holter all'interno di un marsupio, stabilizzato da una cinghia da indossare all'altezza dello stomaco. L'inizio dell'acquisizione avviene in corrispondenza dell'inserimento delle batterie all'interno dell'apposito ricettacolo: la conferma che l'avviamento sia correttamente avvenuto è data da un segnale "S0" stampato a schermo.

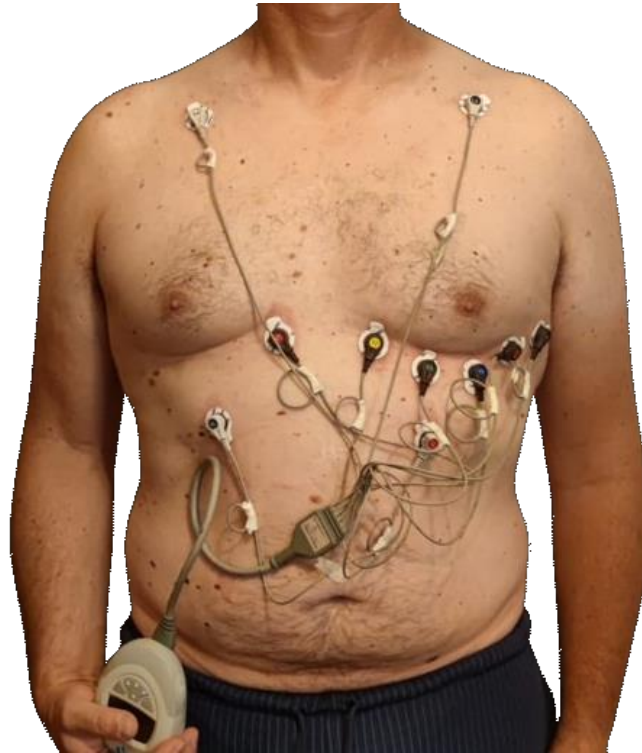


Figura 13: applicazione degli elettrodi al soggetto.

Una volta effettuata la registrazione di 24 ore si toglie la scheda di memoria dall'Holter e si scaricano e si analizzano i dati attraverso il software M12A.

5.3 Procedura di analisi seguita

Il segnale acquisito secondo la procedura precedentemente descritta è stato analizzato in Matlab, un ambiente per il calcolo numerico ed analisi statistica. Il file processato è stato un file ECG contenente la registrazioni di tutte e 12 le derivazioni. Inizialmente sono stati estrapolati cinque segmenti di 10 minuti delle registrazioni: il primo ha come istante iniziale le ore 23:14:27 del giorno 21/09/2022 ed

è stato registrato durante il sonno, il secondo le ore 7:39:18 del 22/09/2022, momento in cui il soggetto si è messo alla guida di un'automobile, il terzo le ore 18:44:07 del 22/09/2022 nel mezzo del camminamento, il quarto le ore 19:11:43 durante vari momenti di empatia ed il quinto le ore 19:35:46 del 22/09/2022, registrato in concomitanza di vari momenti di tensione. Dai suddetti segmenti di tempo sono stati estratti intervalli di 10 secondi attraverso cui osservare la morfologia del segnale. A causa di alcuni artefatti di movimento il segnale di alcune derivazioni risulta fortemente compromesso, nonostante questo i risultati verranno comunque riportati per dimostrarlo. La prima derivazione fondamentale è risultata la migliore da un punto di vista di qualità del segnale acquisito, previa ispezione visiva, per cui su di essa sono stati ricavati i picchi R di ogni complesso QRS. Dopo aver effettuato un opportuno aggiustamento sui massimi, al fine di ridurre quanto più possibile l'errore, sono stati calcolati rispettivamente l'intervallo RR medio e la deviazione standard, che come si è detto rappresenta uno dei parametri per descrivere la HRV.

5.4 Risultati ottenuti

Dalla figura 14 alla figura 25 sono riportati a titolo di esempio intervalli di 10 secondi di ognuna delle dodici derivazioni, durante i quali il soggetto era alla guida alle ore 07:40 per recarsi al suo luogo di lavoro.

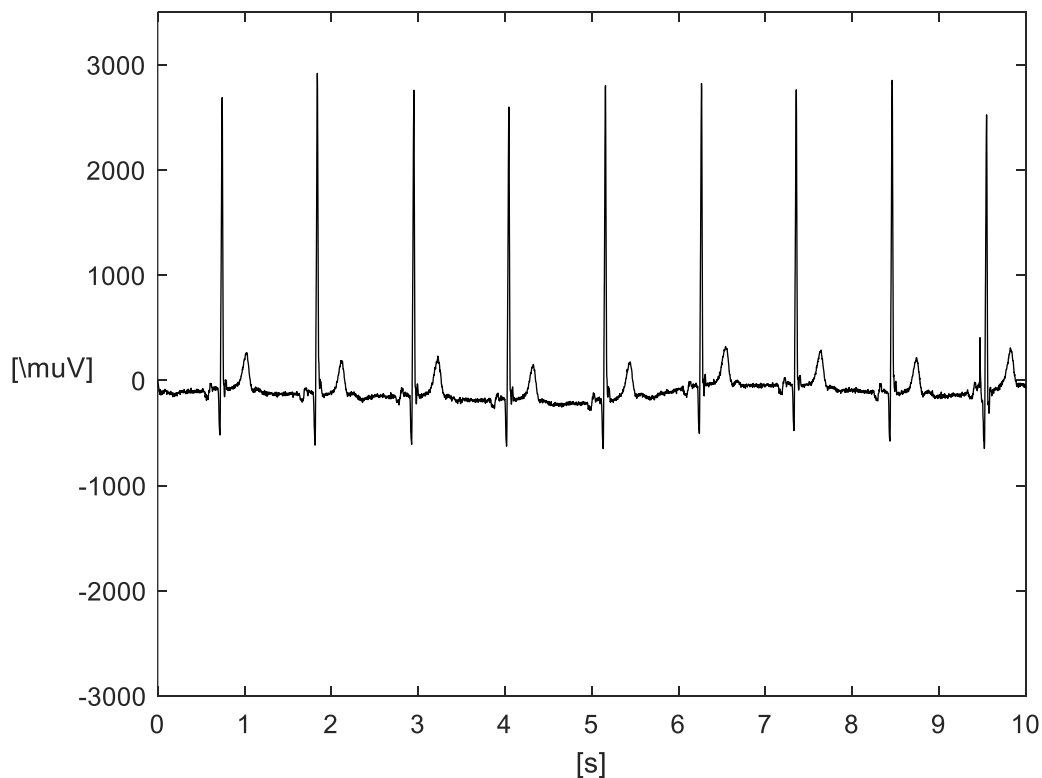


Figura 14: morfologia della prima derivazione fondamentale.

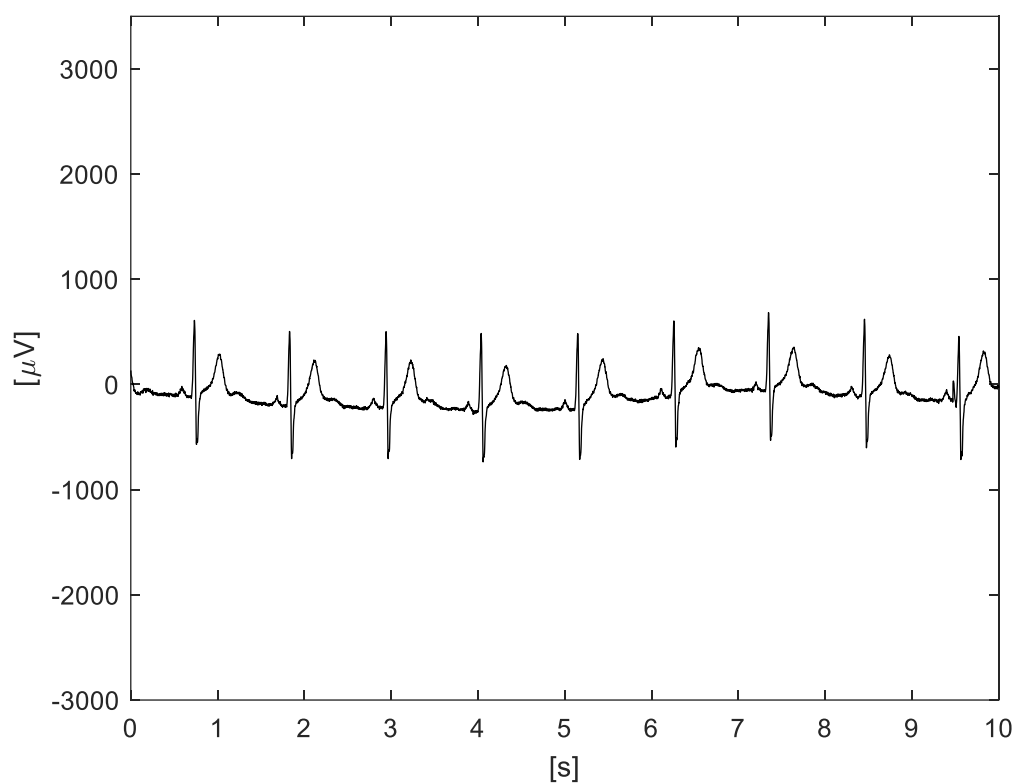


Figura 15: morfologia della seconda derivazione fondamentale.

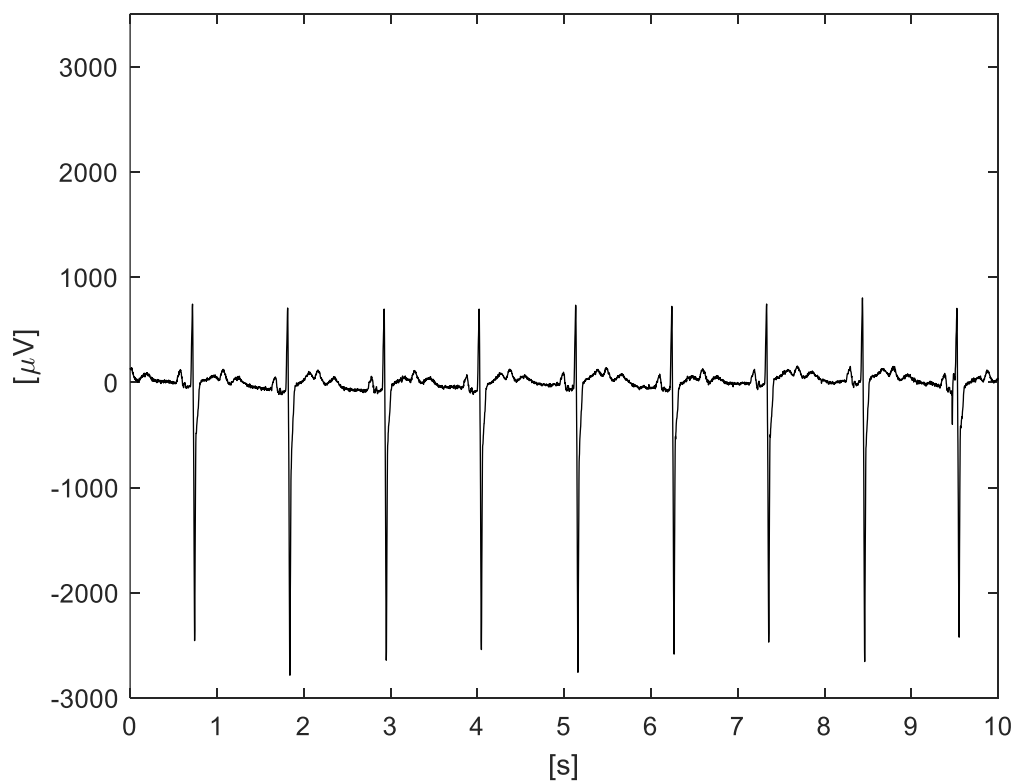


Figura 16: morfologia della terza derivazione fondamentale.

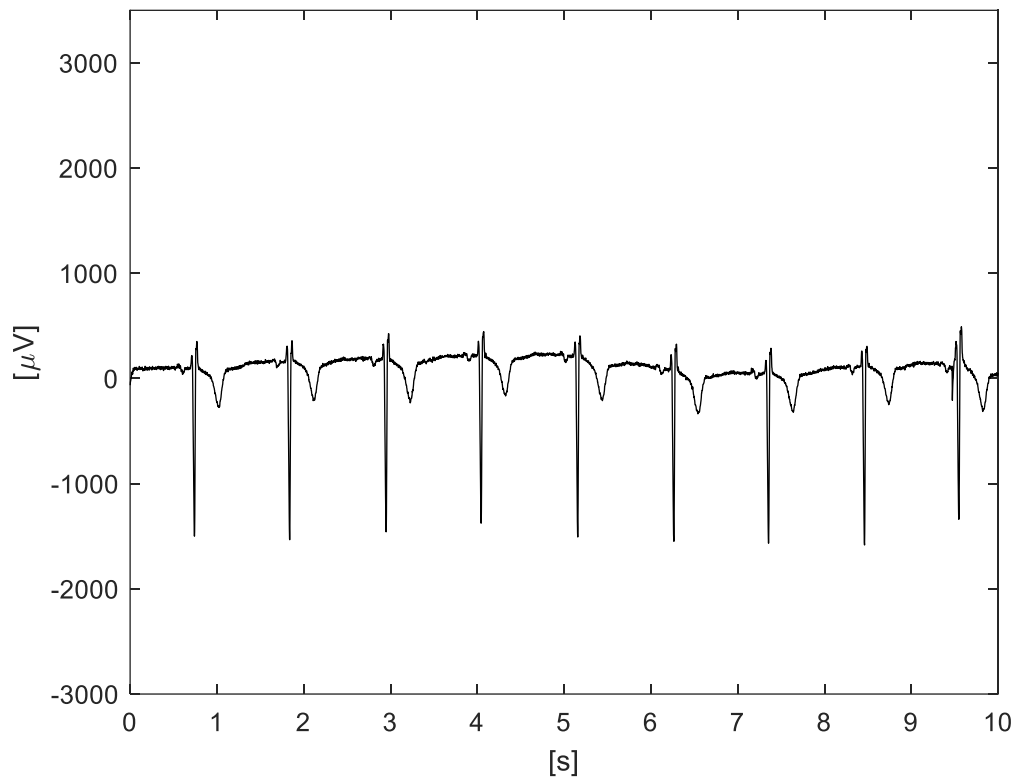


Figura 17: morfologia della derivazione aVr.

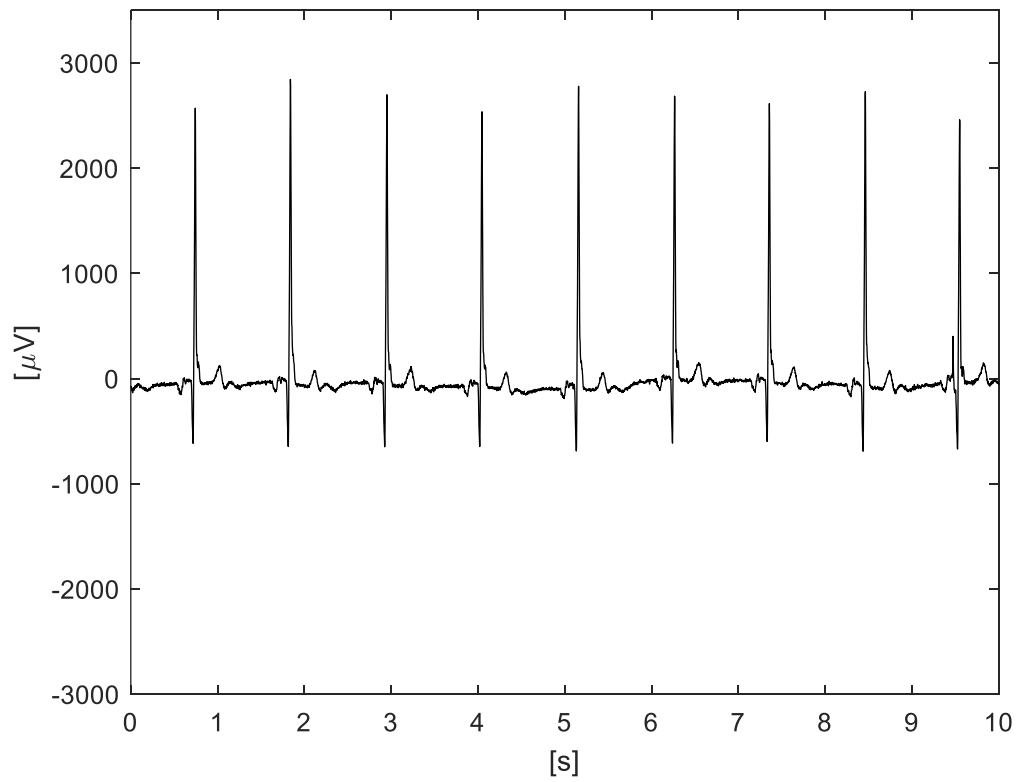


Figura 18: morfologia della derivazione aVL.

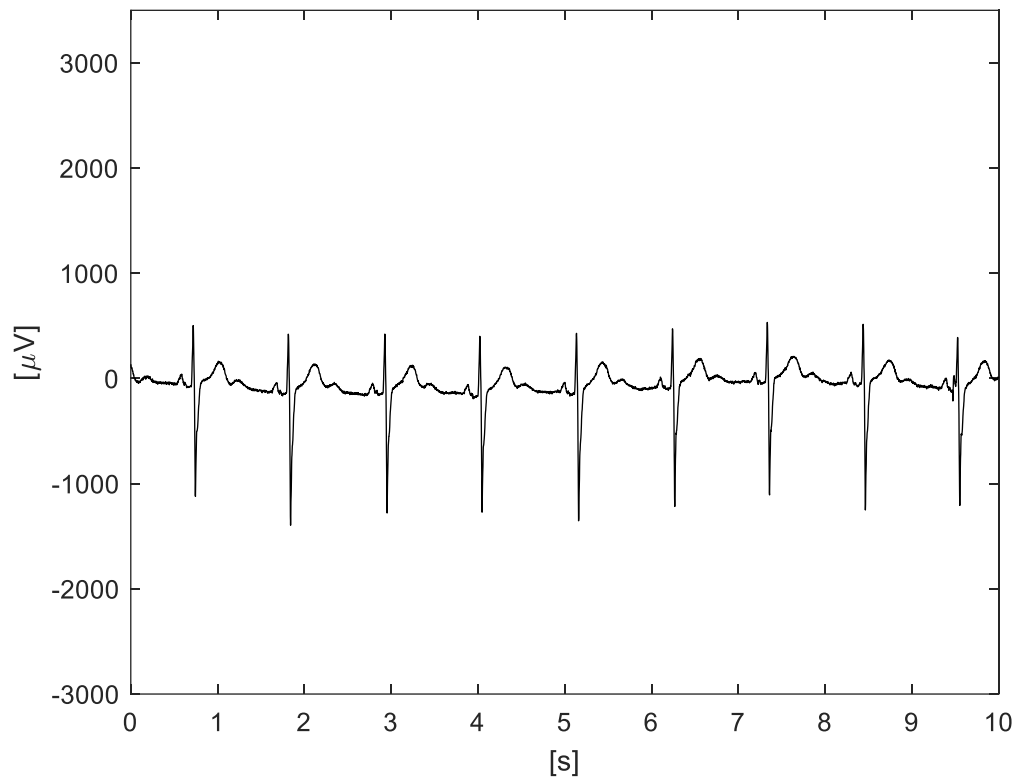


Figura 19: morfologia della derivazione aVf.

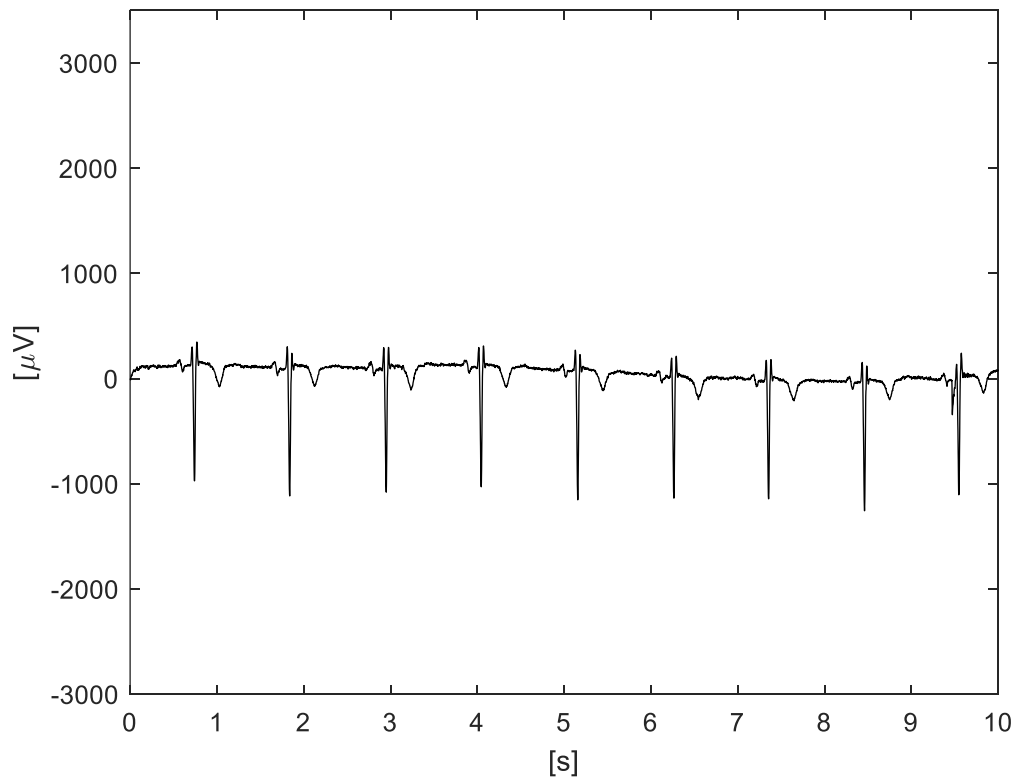


Figura 20: morfologia della prima derivazione precordiale.

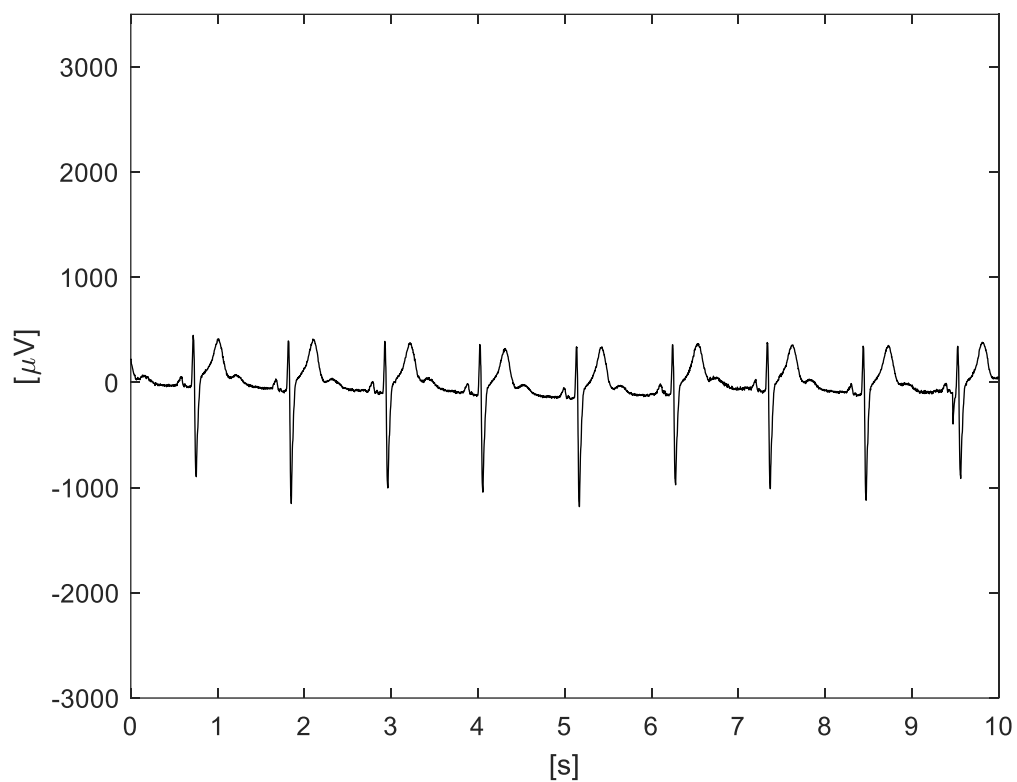


Figura 21: morfologia della seconda derivazione precordiale.

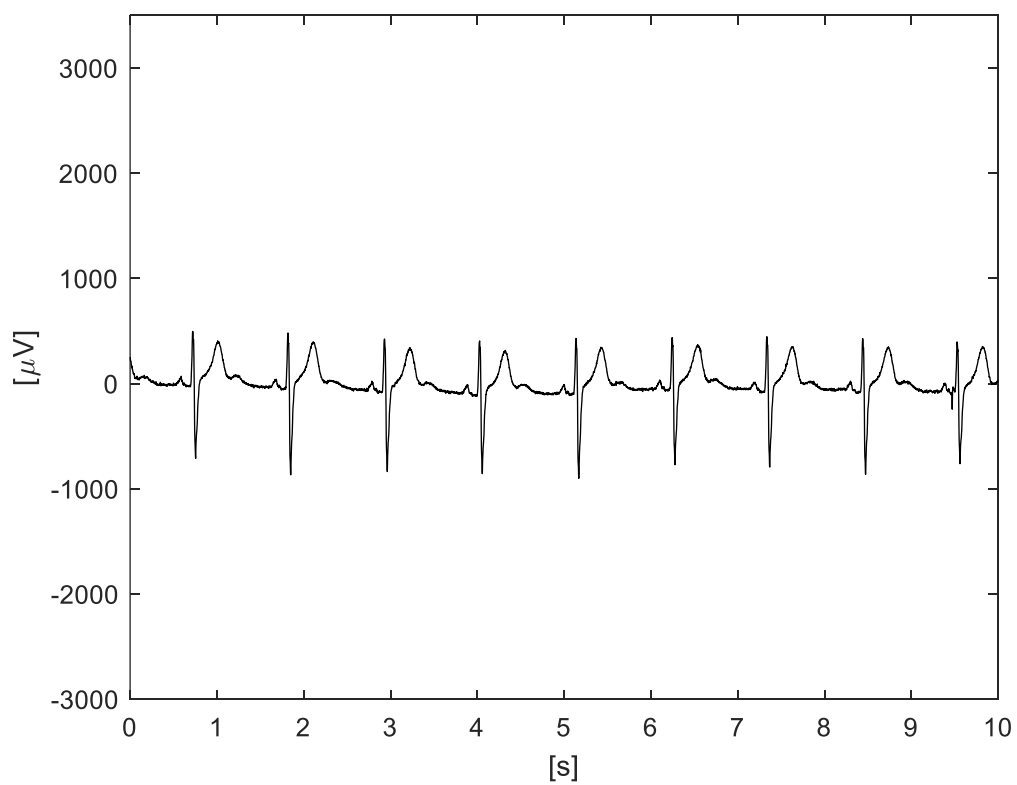


Figura 22: morfologia della terza derivazione precordiale.

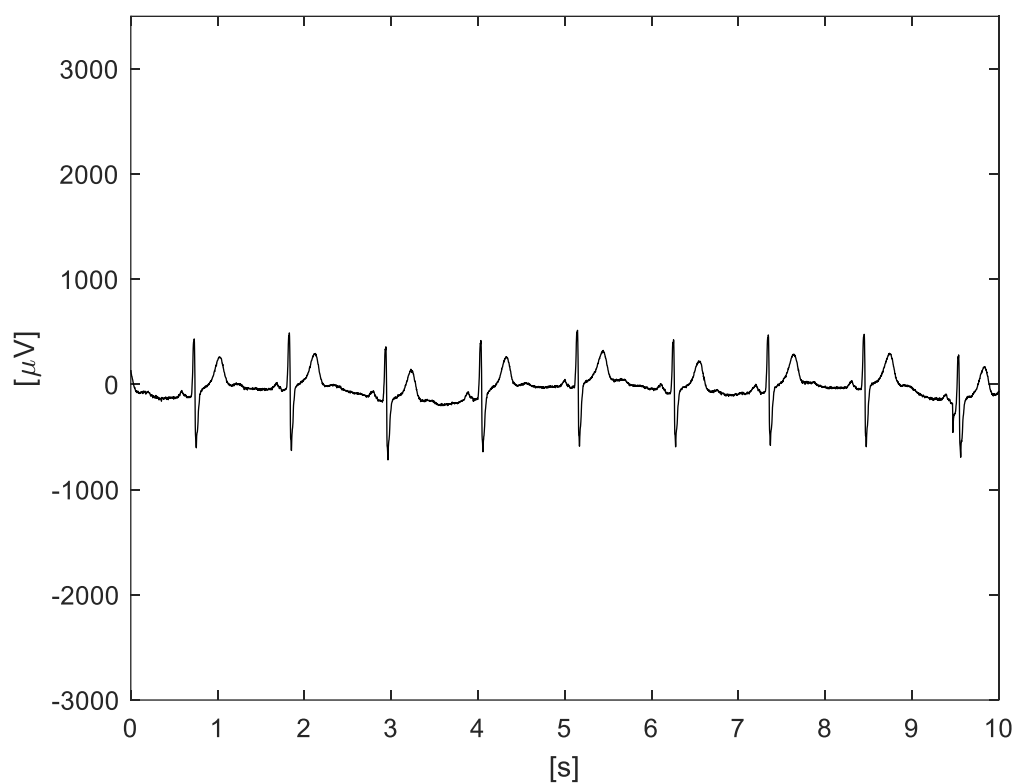


Figura 23: morfologia della quarta derivazione precordiale.

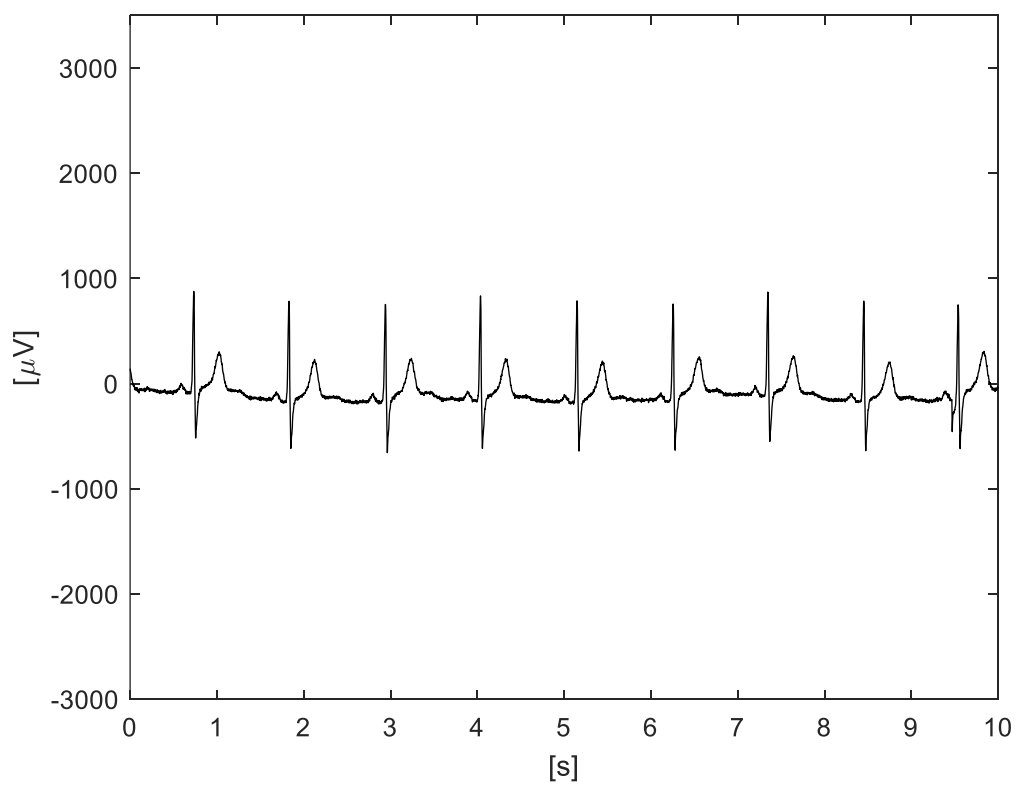


Figura 24: morfologia della quinta derivazione precordiale.

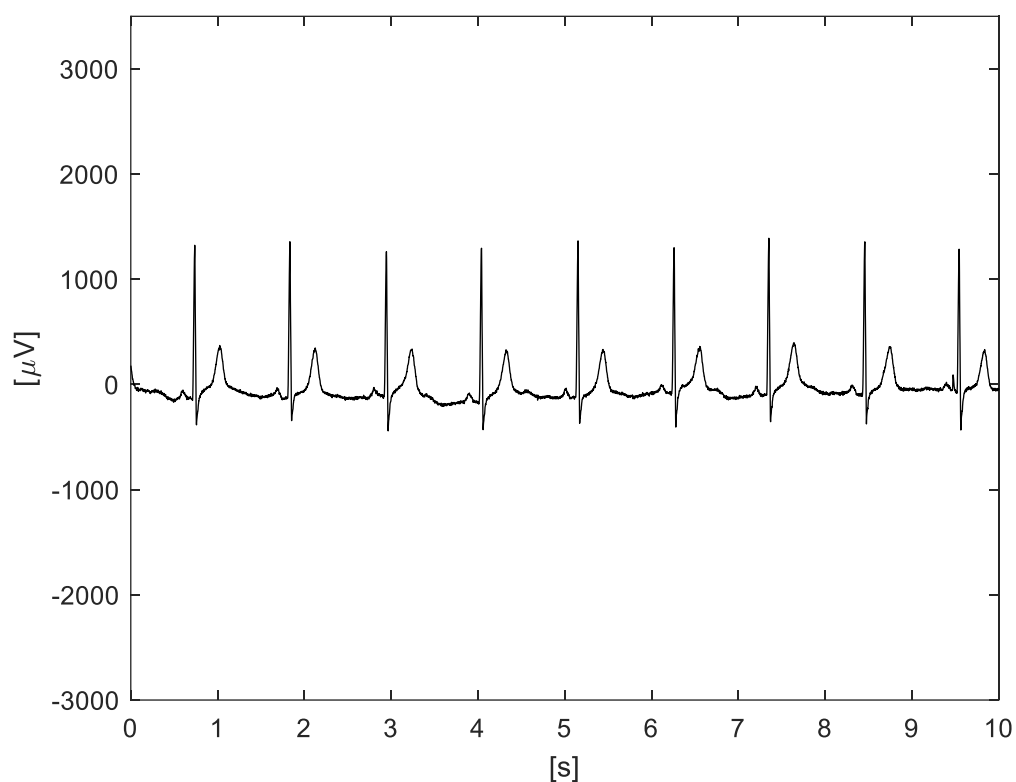


Figura 25: morfologia della sesta derivazione precordiale.

Nella tabella 2 seguono alcuni valori degli intervalli RR medi e relative deviazioni standard in relazione all'attività svolta dal soggetto.

Attività svolta	Intervallo RR medio (ms)	Deviazione standard (ms)
Sonno	1200	227
Guida	706	150
Blanda attività fisica	652	178
Tensione	583	34
Conversazione amichevole	800	103

Tabella 2: intervallo RR medio e corrispettiva deviazione standard.

5.5 Discussione dei risultati ottenuti

L'HRV è un indice affidabile per la quantificazione dello stress poiché riflette i cambiamenti dello stato neurologico del soggetto preso in esame, di conseguenza un monitoraggio costante può ridurre di molto l'insorgenza di gravi rischi cardiovascolari. Dalla presente indagine emergono dati coerenti con la letteratura già esistente: si può facilmente notare come gli intervalli RR medi più lunghi (quindi in condizione di bassa frequenza cardiaca), corrispondenti ad attività di riposo quale per esempio il sonno, siano accompagnati da un valore elevato della deviazione standard e, viceversa, come a quelli più brevi (quindi in condizione di elevata frequenza cardiaca), relativi ad attività richiedenti una maggiore concentrazione e causa di stress, sia associata una deviazione standard più bassa. Durante il sonno, a titolo di esempio, è stato rilevato un intervallo RR medio di 1200 ms ed una relativa deviazione standard di 227 ms, mentre durante una fase di tensione, cioè di conflitto emotivo del soggetto con un interlocutore, è stato calcolato un intervallo RR medio di 583 ms ed una deviazione standard di 34 ms. È importante chiarire che i risultati ottenuti sono stati ottenuti da analisi a breve termine e che sono affetti da soggettività, per questa ragione non possono essere generalizzati né essere riconosciuti validi in senso assoluto.

CONCLUSIONE

Lo scopo di questa tesi era effettuare una valutazione dei livelli di stress attraverso un'analisi quantitativa della variabilità della frequenza cardiaca; quanto emerso e discusso nei risultati evidenzia come quest'ultima possa essere effettivamente un indice efficace dello stress di cui un soggetto risente a causa di periodi prolungati sotto sforzo mentale, e a tal scopo si dimostra come possa essere clinicamente utile la possibilità di effettuare un monitoraggio non invasivo dei livelli di stress attraverso dispositivi indossabili (come per esempio può essere uno smartwatch) in grado di effettuare autonomamente l'analisi presentata, al fine di prevenire problematiche cardiovascolari di grande entità. La fiducia nei confronti di questi dispositivi è dimostrata dal fatto che sono attualmente in corso numerose ricerche che hanno come scopo quello di migliorare l'accuratezza e la precisione delle acquisizioni attraverso tali dispositivi così da poter effettuare un'analisi più precisa dei dati raccolti e di conseguenza migliorare la qualità della prevenzione.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI E SITOGRAFICI

- [1] K. R. Misfud, J. M. H. M. Reul. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptor-mediated control of genomic responses to stress in the brain. Settembre 2018. 21(5):389-402.
- [2] K. D. Ketchesin, G. S. Stinnett, A. F. Seasholtz. Corticotropin-releasing hormone-binding protein and stress: from invertebrates to humans. Stress. Settembre 2017. 20(5):449-464.
- [3] Treccani. Stress, <http://www.treccani.it/enciclopedia/stress>
- [4] G. Grassi, G. B. Bolla, G. Serravalle, B. M. Cattaneo, A. Lanfranchi, A. Gennari, G. Mancia. Short- and long-term reproducibility of techniques employed to assess sympathetic tone in humans: a preliminary report. J Hypertens Suppl. Dicembre 1993. 11(5):S166-7.
- [5] G. Grassi, G. Serravalle, M. Colombo, G. B. Bolla, B. M. cattaneo, F. Cavagnini, G. Mancia. Body weight reduction, sympathetic nerve traffic, and arterial baroreflex in obese normotensive humans. Circulation. Maggio 1998. 97(20):2037-42.
- [6] Task force of the European society of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology. Heart rate variability Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Circulation.1996. 93(5):1043-65.
- [7] ANSA. https://www.ansa.it/canale_salutebenessere/notizie/medicina/2018/11/07/lo-stress-e-unepidemia-oggi-la-giornata-mondiale
- [8] Nazioni unite. <https://unric.org/it/oms-covid-19-aumenta-del-25-i-casi-di-ansia-e-depressione/>
- [9] J.-C. Chauvet-Gelinier, B. Bonin. Stress, anxiety and depression in heart disease patients: A major challenge for cardiac rehabilitation. Gennaio 2017. 60(1):6-12.
- [10] G. N. Levine. Psychological Stress and Heart Disease: Fact or Folklore?. The American journal of medicine. Marzo 2022. 135(6):688-696.
- [11] K. S. Saladin. Anatomia umana. Piccin. 2017. Seconda edizione italiana sulla quinta americana.
- [12] L. Shen, J. Paul. A review of electrocardiogram filtering. J. Electrocardiol. Maggio 2010. 43(6):486-96.

- [13] A. M. Cataia, C. M. Pastre, M. F. de Godei, E. da Silva, A. C. de Medeiros Takahashi, L. C. M. Vanderlei. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures. *Brazilian journal oh physical therapy*. Marzo-Aprile 2020. 24(2):91-102.
- [14] F. Shaffer, J. P. Ginsberg. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in Public Health*; 28 settembre 2017.
- [15] R. E. Kleiger, P. K. Stein, J. T. Bigger, Jr. Heart Rate Variability: Measurement and Clinical Utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. Gennaio 2005. 10(1):88-101.
- [16] R. McCraty, and F. Shaffer. Heart Rate Variability: New Perspectives on Physiological Mechanisms, Assessment of Self-regulatory Capacity, and Health risk. *Glob Adv Health Med*. Gennaio 2015. 4(1):46-61.
- [17] P. K. Stein, A. Reddy. Non-Linear Heart Rate Variability and Risk Stratification in Cardiovascular Disease. *Indian Pacing Electrophysiol J*. Luglio – Settembre 2005. 5(3):210-20.
- [18] M. J. Katz. Fractals and analysis of waveforms. *Computers in Biology and Medicine* 18. 1988. 18(3):145-56.
- [19] U. Rajendra Acharya, O. Faust, N. Kannathal, T. Chua, S. Laxminarayan. Non-linear analysis of EEG signals at various sleep stages. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2005. 80(1):37-45.
- [20] Ying-Ying Zhang, Cheng Zhang, Xiao-Rong Han, Wei Li, Ying-Lei Wang. Determinants of compassion satisfaction, compassion fatigue and burn out in nursing: A correlative meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. Giugno 2018. 97(26):e11086.
- [21] Hye-Geum Kim, Eun-Jin Cheon, Dai-Seg Bai, Young Hwan Lee, and Bon-Hoon Koo. Stress and Heart Rate Variability: A Meta-Analysis and Review of the Literature. *Psychiatry Investig*. Marzo 2018. 15(3):235-245.

RINGRAZIAMENTI

Inizio col ringraziare la Professoressa Laura Burattini, relatrice di questa tesi, per avermi guidato e supportato durante la fase finale del mio percorso accademico. Un sentito ringraziamento va anche alla correlatrice Ilaria Marcantoni per avermi fornito anch'essa un supporto dinamico e costante, oltre alle sue conoscenze e alla sua disponibilità. Ringraziamenti speciali vanno alla mia famiglia, a tutti i miei nonni e alla mia fidanzata: in momenti bui, di grandi dubbi e difficoltà, durante i quali non sono state poche le volte in cui ho creduto che mollare fosse la scelta migliore, loro sono state le persone che in maniera viva mi hanno fornito il sostegno di cui avevo bisogno. Nei momenti di pianto sono stati la spalla su cui piangere, nei momenti felici sono state le persone con cui ho scelto di condividere tutta la mia gioia. Ringrazio inoltre tutti gli amici con cui ho avuto il piacere di condividere questo percorso; con loro sono stato in grado di viaggiare sulla stessa lunghezza d'onda per tutto il percorso accademico e ho condiviso esperienze fantastiche anche al di fuori dell'ambito universitario. Un pensiero finale mi sento in dovere di dedicarlo a me stesso, per la tenacia dimostrata e i sacrifici fatti: che questo sia solo il primo mattone su cui poggerà il mio futuro.