UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTA' DI INGEGNERIA

Corso di Laurea triennale in Ingegneria Biomedica

Stima del volume corrente da segnale respiratorio indiretto durante test da sforzo

Tidal volume estimation from indirect respiratory signal during stress test

Relatore: Chiar.mo/a

Prof.ssa Laura Burattini

Tesi di Laurea di:

Corin Comes

Correlatore:

Dott. Ing. Micaela Morettini

Dott. Agnese Sbrollini

A.A. 2021 /2022

ABSTRACT

La respirazione è uno dei segnali vitali importanti e i suoi cambiamenti funzionali hanno dimostrato di essere indicatori diagnostici per diverse malattie. Pertanto, le ricerche attuali si concentrano sulle forme d'onda della respirazione derivata dall'elettrocardiogramma (EDR) e sul successivo calcolo della frequenza respiratoria per applicazioni cliniche. Dal segnale EDR si può ricavare un parametro specifico: il volume corrente, il quale rappresenta una variabile importante per la valutazione della funzione respiratoria. Quindi, lo scopo di questa tesi è valutare la possibilità di avere una stima affidabile del volume corrente ricavato dal segnale EDR tramite il metodo di modulazione del battito segmentato (SBMM) durante un test da sforzo.

Tale metodo prende in ingresso il segnale elettrocardiografico (ECG) e i relativi picchi R, per cui è necessario conoscerne l'origine. Il normale ciclo cardiaco, infatti, insorge con l'eccitazione nel nodo sinusale e da qui si propaga a tutto il miocardio, grazie alle proprietà elettriche delle cellule miocardiche: eccitabilità, conducibilità, refrattarietà e automatismo. I nervi e i muscoli del cuore, quindi, possono essere considerati come una sorgente di cariche in movimento che producono un campo elettrico, dal quale è possibile rilevare una differenza di potenziale (d.d.p.) che varia nel tempo con la depolarizzazione e la ripolarizzazione delle fibre cardiache. È proprio la registrazione di tale d.d.p. che ci permette di ottenere il segnale ECG. Un tipico segnale ECG comprende: l'onda P corrispondente alla depolarizzazione degli atrii; il complesso QRS derivante dalla depolarizzazione dei ventricoli; infine, l'onda T che rappresenta la ripolarizzazione dei ventricoli. Lo strumento che misura l'ECG è l'elettrocardiografo.

Analizzando la morfologia del battito cardiaco siamo in grado di estrarre specifiche caratteristiche, che ci permettono di monitorare e diagnosticare eventi fisiologici e patologici, oltre che riguardanti strettamente il sistema cardiovascolare, anche altri apparati come quello respiratorio.

Il sistema respiratorio si occupa di trasportare l'ossigeno dall'aria inspirata alle cellule e contemporaneamente di scaricare l'anidride carbonica dalle cellule all'aria da espirare, attraverso strutture rigide, semirigide ed elastiche. La quantità di aria immessa ed espulsa dai polmoni dipende da tre grandezze fondamentali che, singolarmente e combinate tra di esse, definiscono lo stato fisiologico o patologico dell'apparato respiratorio: volume, flusso e pressione. Gli strumenti che consentono di effettuare la loro misura sono tipici per ciascuna grandezza e sono: lo spirometro, per la misura dei volumi e delle capacità polmonari; il pneumotacografo, per la misura dei flussi; il pletismografo, per la misura delle pressioni.

L'EDR è il nome di un gruppo di tecniche per la ricostruzione del segnale respiratorio dall'ECG, il cui algoritmo di base si articola in più fasi: rimozione della deriva della linea di base; rilevamento del complesso QRS; stima delle aree complesse QRS, delle ampiezze dell'onda R o delle ampiezze RS; interpolazione delle aree QRS, ampiezze R o ampiezze RS. I metodi EDR, basati sulle caratteristiche esistenti per l'estrazione della forma d'onda della respirazione, sono classificati in quattro gruppi in base a: ampiezza, pendenza, frequenza e deviazione della linea di base. Dopo aver ottenuto la respirazione estratta dall'ECG, è possibile stimare la BR in due modi, cioè attraverso una tecnica basata sulla frequenza e una tecnica basata sul tempo. Per valutare le prestazioni dei metodi EDR esistenti sono stati confrontati gli effetti di tre diversi fattori sulla correlazione della forma d'onda e sugli errori della BR: frequenza di campionamento, rapporto segnale-rumore e lunghezza della finestra. Per risolvere i limiti dei metodi EDR, basati su un'unica caratteristica morfologica che fornisce un'accuratezza e una robustezza piuttosto insoddisfacente, viene proposto un algoritmo accurato e completamente automatico, dove: la prima parte riguarda la scomposizione del segnale ECG basato sulla trasformata empirica wavelet (EWT); la seconda parte descrive i passaggi per ottenere il segnale EDR con l'analisi dei componenti principali kernel (KPCA).

Nel presente studio viene utilizzata una procedura a derivazione singola basata sul SBMM che rappresenta una tecnica di filtraggio ECG come strumento adatto all'estrazione del EDR, la cui durata è definita dall'utente come numero di battiti (tipicamente poche decine di battiti) o tempo (fino a un minuto). Esso segmenta il segnale ECG in cicli cardiaci (CC), a loro volta composti da segmenti QRS (attorno al picco R) e segmento TUP, che concatenati formano una registrazione ECG in uscita pulita.
In questo studio è stata valutata l'accuratezza e l'affidabilità del metodo EDR basato sul SBMM, non in condizioni statiche (a riposo), bensì durante un test da sforzo. Infatti, è stato estratto il segnale EDR da 11 segnali ECG durante una prova sul cicloergometro, acquisiti mediante un dispositivo indossabile (BioHarness 3.0 di Zephyr). Successivamente il segnale ECG è stato diviso in finestre di 30 s, filtrate con filtro passa-banda, pronte per essere fornite in input all'algoritmo SBMM per estrarre il segnale EDR in output. A seguire si è stimata una delle caratteristiche respiratorie più importanti, nonché un indicatore della funzionalità polmonare: il volume corrente (TV). Esso è stato ricavato dal segnale EDR tramite tre differenti metodologie, cioè come: differenza in ampiezza tra il valore massimo e minimo del EDR (TV1); quattro volte la deviazione standard del EDR (TV2); differenza tra 75° e 25° percentile del EDR (TV3). Essendoci una correlazione tra il volume corrente e la frequenza respiratoria e dato che essa aumenta durante l'incremento dello sforzo fisico (aumento della pendenza del cicloergometro), ci si aspetterebbe come stretta conseguenza di questo fenomeno un aumento in ampiezza del TV. Dai risultati si osserva una discrepanza tra i valori attesi e quelli ottenuti, in quanto i grafici di ogni soggetto mostrano andamenti fortemente "oscillatori". Il motivo risiede nel fatto che, in un test da sforzo, nonostante il filtraggio da rumore indesiderato, risulta difficoltosa l'estrazione delle caratteristiche (in particolare dei picchi R) a causa della qualità bassa del tracciato ECG dovuta agli artefatti da rumore dei soggetti in movimento. Inoltre, si possono fare delle considerazioni su due aspetti. Il primo riguarda la mancanza di un andamento comune tra i vari soggetti durante lo sforzo fisico, in termini di TV. Il secondo aspetto è relativo all'errore sulla stima del TV. Si osserva infatti che, in termini di deviazione standard, il valore di TV più preciso è quello calcolato come TV3, rispetto a TV1 e TV2. In ogni caso tutto ciò non permette una stima adeguata del TV in nessuno dei tre metodi sopra citati.
In conclusione possiamo dire che l'estrazione della componente morfologica presa in esame (ovvero i picchi R) determina fortemente l'efficacia del metodo di estrazione del segnale EDR. In quanto, se l'identificazione dei picchi R risulta difficoltosa o non accettabile perché i picchi R non sono ben visibili, ho una perdita di informazione respiratoria, la quale porta a decadimento a zero dell'ampiezza del TV. Tali perdite, quindi, non ne consentono una stima accurata e soddisfacente.
Perciò, ai fini di questo studio, il metodo SBMM si è rivelato non essere sufficientemente adeguato alla stima del volume corrente durante test da sforzo.

INDICE

Introduzione I
1. Cenni di sistema cardiovascolare ed elettrocardiografia 1
   1.1 Fisiologia del cuore 1
      1.1.1 Anatomia del sistema di conduzione cardiaco 1
      1.1.2 Elettrofisiologia delle cellule miocardiche 2
      1.1.3 Proprietà elettrofisiologiche delle cellule 4
   1.2 Elettrocardiografia 7
      1.2.1 Il cuore come dipolo 7
      1.2.2 Tracciato elettrocardiografico 8
      1.2.3 La posizione degli elettrodi 10
      1.2.4 Derivazioni monopolari di Wilson e aumentate 11
      1.2.5 Derivazioni di Frank 13
2. Anatomia e fisiologia del sistema respiratorio 14
   2.1 Elementi di fisiologia della respirazione 14
   2.2 Comportamento meccanico dei polmoni 15
3. Segnale respiratorio diretto 16
   3.1 Grandezze fondamentali della meccanica polmonare 16
   3.2 I volumi, le capacità polmonari e la loro misura 17
   3.3 La misura del volume residuo 19
   3.4 La misura dei flussi 20
   3.5 La misura delle pressioni 21
4. Segnale respiratorio derivato da elettrocardiogramma 25
   4.1 Introduzione: uso e applicazione 25
   4.2 Respirazione derivata da elettrocardiogramma: metodo base 25
   4.3 Estrazione forma d'onda della respirazione derivata da elettrocardiogramma e calcolo della frequenza respiratoria 27
      4.3.1 Metodi per estrarre il segnale respiratorio derivato da elettrocardiogramma 27
      4.3.2 Metodi per estrarre la frequenza respiratoria 29
      4.3.3 Effetti di tre fattori sulle prestazioni dei metodi di derivazione del segnale respiratorio 30
   4.4 Estrazione del segnale respiratorio attraverso metodi di decomposizione del segnale elettrocardiografico 32
      4.4.1 Introduzione: limiti dei metodi basati sulla componente morfologica 32
      4.4.2 Algoritmo basato sulla trasformata empirica wavelet e sull'analisi dei componenti principali kernel 32
   4.5 Stima del segnale respiratorio tramite metodo della modulazione del battito segmentato 36
      4.5.1 Metodo di modulazione del battito segmentato esteso 38
5. Analisi sperimentale 43
   5.1 Database 43
   5.2 Metodo di pre-elaborazione del segnale elettrocardiografico 43
   5.3 Stima del volume corrente 43
   5.4 Risultati 44

Discussione e Conclusione II
Bibliografia III
Ringraziamenti

INTRODUZIONE

La respirazione è uno dei segnali vitali importanti e i suoi cambiamenti funzionali hanno dimostrato di essere indicatori diagnostici per diverse malattie.
Analizzando la morfologia del battito cardiaco siamo in grado di estrarre specifiche caratteristiche, che ci permettono di monitorare e diagnosticare eventi fisiologici e patologici, oltre che riguardanti strettamente il sistema cardiovascolare, anche altri apparati come quello respiratorio.
Pertanto, le ricerche attuali si concentrano sulle forme d'onda della respirazione derivata dall'elettrocardiogramma (EDR) e sul successivo calcolo della frequenza respiratoria per applicazioni cliniche.
Da tale segnale si è tentato di ricavare un parametro specifico: il volume corrente, il quale rappresenta una variabile importante per la valutazione della funzione respiratoria.
In questo studio quindi si cerca di identificare e stimare il volume corrente da un dispositivo indossabile durante test da sforzo su 11 soggetti attraverso il segnale EDR, in particolare estratto per mezzo del metodo di modulazione del battito segmentato (SBMM).
Inoltre il volume corrente, per una migliore analisi, è stato calcolato attraverso tre caratterizzazioni differenti.
Lo scopo di questa tesi è valutare la possibilità di avere una stima affidabile del volume corrente ricavato dal segnale EDR tramite SBMM durante un test da sforzo. Si analizzerà la componente morfologica (picchi R), in quanto essa sarà determinante per studiare l'efficacia e l'accuratezza del metodo SBMM in presenza di rumore, dovuto allo sforzo fisico.

CAPITOLO 1: Cenni di sistema cardiovascolare ed elettrocardiografia

1.1 Fisiologia del cuore

1.1.1 Anatomia del sistema di conduzione cardiaco

Il cuore è una doppia pompa composta da quattro camere. Le due camere superiori, chiamate atrio destro e atrio sinistro, sono sincronizzate e si contraggono pressoché contemporaneamente; uguale comportamento hanno le due camere inferiori, chiamate ventricolo destro e ventricolo sinistro.
L'atrio destro riceve il sangue venoso dalle vene cava superiore e cava inferiore e lo pompa nel ventricolo destro. Questo a sua volta spinge il sangue nei polmoni, dove viene ossigenato. Al ritorno dai polmoni il sangue entra nell'atrio sinistro da dove viene spinto nel ventricolo sinistro. Questo contrendosi, spinge il sangue nell'aorta da dove, per mezzo delle arterie, viene distribuito nel corpo. Infine, attraverso i capillari, viene riportato nelle due vene cave (superiore e inferiore) che sboccano nell'atrio destro [1]. Uno schema del sistema di conduzione cardiaco è illustrato in (Fig.1).
Normalmente l'attivazione del cuore inizia nel nodo del seno (o nodo sinusale o seno-atriale).
Il nodo sinusale è una struttura allungata situata a livello della giunzione fra vena cava superiore e atrio destro. Esso è costituito da almeno tre tipi di cellule, di cui quelle funzionalmente più importante sono le cellule P (pacemaker o segnapassi). Queste cellule hanno la proprietà di depolarizzarsi spontaneamente a intervalli regolari. L'impulso sorto a livello del nodo sinusale si diffonde agli atri e raggiunge il nodo atrioventricolare (AV). Sembra peraltro ormai abbastanza dimostrata l'esistenza, a livello atriale, di alcuni fasci, costituiti da cellule specializzate, che connettono direttamente il nodo sinusale con il nodo AV (tratti internodali), trasportandovi l'impulso elettrico in modo più rapido che attraverso il miocardio comune. Di norma il nodo AV costituisce l'unica struttura che consente la trasmissione dell'impulso elettrico dagli atri ai ventricoli. Esso è situato alla base del setto interatriale ed è costituito da cellule specializzate che conducono l'impulso elettrico in modo rallentato. Superato il nodo AV, l'impulso prosegue verso i ventricoli attraverso il fascio di His, le due branche, destra e sinistra, e il sistema di Purkinje. Queste strutture sono costituite da tessuto di conduzione specializzato, in particolare da cellule tipo Purkinje, che, contrariamente alle cellule del nodo AV, hanno la proprietà di condurre l'impulso elettrico molto rapidamente.

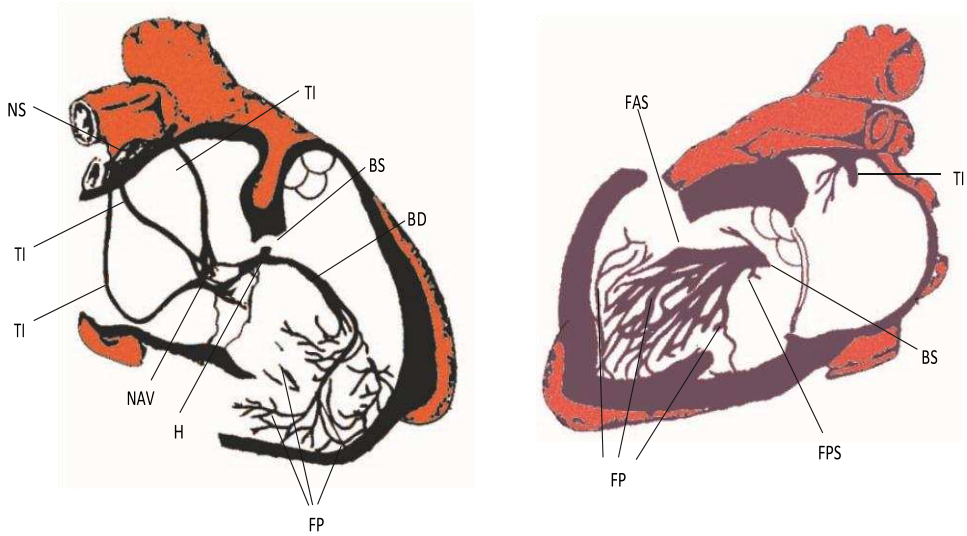

Figura 1. A sinistra si notano il nodo del seno (NS), i tratti internodali (TI), il nodo AV (NAV), il fascio di His (H) e la branca destra (BD) con le fibre di Purkinje (FP). A destra è messa in evidenza la branca sinistra (BS) con i suoi due fascicoli, anteriore (FAS) e posteriore (FPS), e la rete di Purkinje. È da notare la differente struttura delle due branche.

L'insieme formato dal nodo AV e dal fascio di His viene indicato con il termine di giunzione atrioventricolare. Il fascio di His nasce dal bordo antero-inferiore del nodo AV e si dirama in due branche. La branca destra è un fascio sottile, ben individualizzato, che scende lungo il lato destro della porzione muscolare del setto interventricolare. La branca sinistra, viceversa, è una struttura meno organizzata e mostra anche una spiccata variabilità individuale; poco dopo la sua origine essa può dividersi in due principali fascicoli, il fascicolo anteriore e il fascicolo posteriore, ma in diversi casi non è possibile individuare suddivisioni ben definite da un punto di vista anatomico. Le due branche si suddividono lungo il loro decorso in numerosi fascetti, che danno origine a una fitta rete di fibre, il sistema di Purkinje, che si distribuisce diffusamente agli strati subendocardici dei ventricoli. Le cellule del sistema di Purkinje sono in stretta connessione con le cellule miocardiche contrattili degli strati subendocardici, alle quali trasmettono alla fine l'impulso elettrico che è alla base della loro attività meccanica. L'impulso elettrico continua poi a trasmettersi per continuità tra le cellule miocardiche comuni verso l'epicardio.
La funzione emodinamica del cuore si realizza in maniera ottimale solo quando la contrazione atriale e quella ventricolare si susseguono con la sequenza che risulta dall'ordinata trasmissione dell'impulso dal nodo del seno ai ventricoli attraverso il tessuto atriale, il nodo AV, il fascio di His, le branche e la rete di Purkinje. A questo proposito va osservato che il ritardo che l'impulso subisce nel nodo AV fa sì che la contrazione dei ventricoli avvenga qualche tempo dopo quella degli atri; ciò consente che la sistole atriale partecipi efficacemente al riempimento diastolico, ottimizzando la gittata sistolica dei ventricoli.

1.1.2 Elettrofisiologia delle cellule miocardiche

Come detto, il normale ciclo cardiaco prende origine dalla spontanea insorgenza dell'eccitazione nel nodo sinusale; da qui l'eccitazione si propaga a tutto il miocardio. Sia la formazione sia la propagazione degli impulsi derivano da alcune proprietà elettriche delle cellule miocardiche, che possono essere ben comprese analizzando il loro potenziale di azione. Con questo termine si intende la curva che descrive le variazioni del potenziale elettrico di una cellula in risposta a uno stimolo esterno.
Il potenziale di azione cardiaco presenta cinque fasi (Fig.2 a sinistra), che si verificano per una ben definita serie di variazioni di flussi ionici attraverso la membrana della cellula in seguito alla sua stimolazione. I flussi ionici possono avvenire attraverso la membrana cellulare grazie alla presenza di canali situati lungo la sua superficie; questi canali sono specifici per un determinato ione e sono prevalentemente formati da proteine che, a seconda della conformazione che assumono, aprono o chiudono il canale, consentendo o impedendo, rispettivamente, il passaggio dello ione specifico.
Quando il canale è in posizione di apertura, lo ione può fluire liberamente attraverso la membrana in base al gradiente elettrochimico presente ai due lati della membrana stessa (la conduttanza elettrica della membrana per quello ione è cioè elevata); quando il canale è invece chiuso, lo ione non può passare attraverso la membrana (la conduttanza elettrica della membrana per quello ione è cioè nulla). Quando un canale è aperto, il flusso dello ione e la sua concentrazione finale ai due lati della membrana dipenderanno sia dalla differenza delle sue concentrazioni (gradiente chimico) sia, anche, dalla differenza di potenziale presente ai due lati della membrana (gradiente elettrico). Come si vedrà, i canali ionici che intervengono nel determinare la tipica sequenza del ciclo elettrico della cellula cardiaca (cioè il potenziale di azione) sono canali per gli ioni sodio (Na^+), gli ioni calcio (Ca^{2+}), gli ioni potassio (K^+) e, in piccola parte, per gli ioni cloro (Cl^-) (Fig.2 a destra). È da notare che per uno

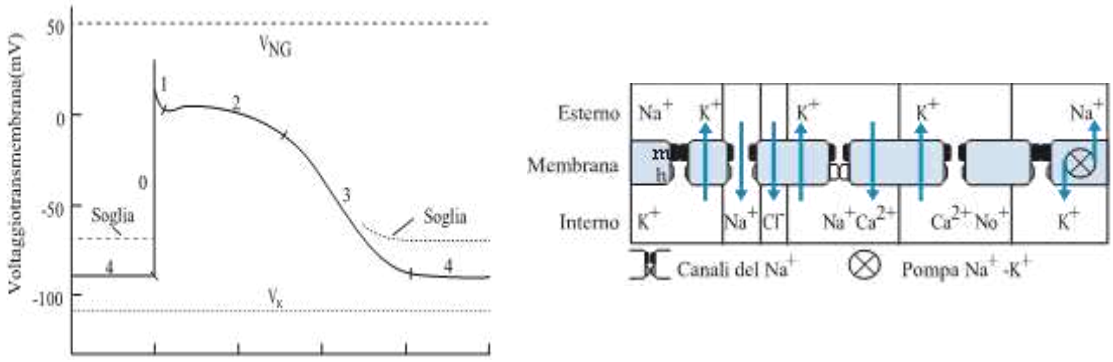

Figura 2. Potenziale di azione delle cellule miocardiche (a sinistra); movimenti degli ioni attraverso la membrana cellulare relativi alle varie fasi del potenziale di azione; sono evidenziate le variazioni dello stato dei canali degli ioni Na^+ (a destra).

stesso ione possono esistere più tipi di canali, attivabili o disattivabili in momenti e per condizioni differenti. In stato di riposo, cioè durante la diastole, le cellule miocardiche non sono elettricamente neutre, ma presentano uno stato di polarizzazione. Il loro interno, infatti, ha un potenziale elettrico negativo, cioè inferiore rispetto a quello che esiste sulla superficie esterna della membrana cellulare (e nei tessuti circostanti). Il valore di questo potenziale delle cellule miocardiche (a parte quelle del nodo sinusale e del nodo AV) è di circa −80/−90 mV. Questo potenziale transmembrana a riposo dipende dal fatto che, in questa fase, la cellula è dotata di un patrimonio di ioni negativi che è leggermente maggiore del patrimonio di ioni positivi. Il contrario si verifica nel liquido extracellulare che circonda le cellule, il quale contiene un leggero eccesso di cariche positive. Questa situazione dipende dal fatto che, a riposo, la membrana delle cellule miocardiche è in pratica impermeabile a molti ioni che non possono quindi fluire liberamente attraverso di essa per raggiungere un equilibrio sulla base delle loro differenze di concentrazione e di potenziale ai due lati della membrana stessa. In effetti, tuttavia, a riposo la membrana delle cellule miocardiche è permeabile agli ioni K^+ (cioè, alcuni canali del K^+ sono aperti). Ne consegue che il potenziale di membrana che esse presentano dipende sostanzialmente dall'equilibrio raggiunto dal K^+ ai due lati della membrana, sulla base del suo gradiente elettrochimico. Si osservi come, potendosi muovere liberamente attraverso la membrana, il K^+ sarà, da un lato, portato a fuoriuscire dalla cellula sulla base della differenza di concentrazione (come visto, molto maggiore all'interno della cellula), ma sarà, dall'altro lato, portato a entrare nella cellula sulla base del gradiente elettrico (essendo l'interno della cellula carico negativamente). L'equilibrio raggiunto dal K^+ sulla base di questi due opposti flussi determinerà il potenziale della cellula, che si può prevedere matematicamente sulla base dell'equazione di Nernst:

$$E_m = \frac{RT}{zF} \ln \frac{Pa_0}{Pa_1} \qquad (1),$$

dove E_m è il potenziale di membrana, R la costante dei gas, T la temperatura assoluta, z la valenza ionica, F la costante di Faraday, P la permeabilità allo ione, a_o e a_i le attività (concentrazioni) dello ione all'esterno e all'interno della membrana.

Come detto, nelle cellule del miocardio comune, atriale e ventricolare e in buona parte delle cellule costituenti il tessuto di conduzione (in particolare le fibre di Purkinje), questo potenziale transmembrana a riposo è di circa −80/− 90 mV e, cosa importante, è di per sé stabile. Se una cellula, però, viene stimolata elettricamente, si verifica un'improvvisa e rapida inversione del potenziale di

membrana; in pochissimi millisecondi da negativo l'interno della cellula diviene carico positivamente, arrivando a un potenziale di +20 mV o più. Questa rapida inversione del potenziale della cellula (overshoot) prende il nome di depolarizzazione e corrisponde alla fase 0 del potenziale di azione. Essa è dovuta all'improvvisa apertura dei canali rapidi di Na^+ della membrana cellulare determinata dalla stimolazione elettrica. Attraverso questi canali una certa quantità di ioni Na^+ entra velocemente nella cellula trasportando cariche positive, che diventano predominanti. È importante notare che, per poter innescare la depolarizzazione, lo stimolo elettrico deve essere sufficientemente intenso da causare l'apertura di un numero di canali adeguato a determinare l'ingresso di una quantità di Na^+ sufficiente a far raggiungere un potenziale-soglia (intorno a −60 mV) perché si inneschi il processo completo di depolarizzazione. Se lo stimolo è debole, si aprono solo pochi canali e le poche cariche di Na^+ che riescono a entrare possono essere insufficienti a far raggiungere il potenziale-soglia. In questo caso si osserva solo un piccolo, transitorio aumento del potenziale di membrana, senza che si inneschi il processo di depolarizzazione. Dopo l'inversione del potenziale di membrana si osserva una fase di lieve riduzione del potenziale stesso (fase 1 del potenziale di azione) seguita da una fase in cui il potenziale rimane positivo e su livelli piuttosto stabili per un certo periodo di tempo (fase 2 o plateau del potenziale di azione). Questi fenomeni si verificano perché, mentre i canali del Na^+ si chiudono rapidamente dopo la depolarizzazione, bloccando l'ulteriore flusso di questo ione, l'inversione del potenziale avvenuta con la fase 0 causa l'apertura di un altro tipo di canali del K^+, di canali del Cl^- e, cosa importante, di canali "lenti" del Ca^{2+}. L'apertura dei primi e dei secondi (questa di breve durata) permette, rispettivamente, un flusso di K^+ verso l'esterno e un lieve, transitorio flusso di Cl^- nella cellula, spiegando la lieve caduta del potenziale della fase 1. L'apertura dei canali del Ca^{2+} causa invece un lento ma prolungato flusso di questo ione nella cellula, portandovi cariche positive; l'afflusso di Ca^{2+} in questa fase viene controbilanciato da un continuo efflusso di K^+ (che può muoversi all'esterno anche per un vantaggioso gradiente elettrico); ne risulta che il potenziale intracellulare rimane stabile e su valori intorno allo 0 o poco superiori per un certo tempo. Dopo un certo periodo, il potenziale di membrana torna in modo relativamente rapido a negativizzarsi, riportandosi sui valori che esso aveva a riposo. Questa fase è detta di ripolarizzazione cellulare o fase 3 del potenziale di azione. Essa è dovuta all'apertura di un altro tipo di canali del K^+ (mentre i canali del Ca^{2+} si chiudono), che causa un aumento piuttosto rapido del flusso di K^+ all'esterno. Alla fine della fase 3, la cellula è tornata alla sua condizione di base e rimane in una condizione stabile, con il potenziale di membrana negativo (fase 4 del potenziale di azione), finché non viene eccitata di nuovo. Durante la fase 4, la cellula provvede a ripristinare la composizione qualitativa e quantitativa del patrimonio ionico intracellulare basale, espellendo in particolare gli ioni Na^+ e Ca^{2+} entrati nella cellula con la depolarizzazione, e riportando all'interno della cellula ioni K^+. Queste attività sono in larga parte svolte da pompe ioniche di membrana, che, lavorando contro gradienti elettrochimici, richiedono energia. Ciò è importante da sottolineare, in quanto un ridotto apporto di ossigeno al miocardio può essere causa di una compromissione della funzione di queste pompe ioniche che finisce con l'alterare il normale bilancio elettrolitico delle cellule, predisponendo, così, allo sviluppo di aritmie. Tra le pompe, una delle più importanti è proprio la pompa Na^+ -K^+ , che determina l'espulsione di tre ioni Na^+ per ogni due ioni K^+ che essa riporta nella cellula.

1.1.3 Proprietà elettrofisiologiche delle cellule

Le cellule miocardiche possono essere suddivise in due tipi fondamentali: le cellule del miocardio comune o "da lavoro" (atriali e ventricolari), il cui compito fondamentale è garantire la portata

cardiaca con la contrazione e le cellule specializzate del sistema di conduzione, che, come visto, hanno il compito di garantire una corretta trasmissione dell'impulso elettrico a tutto il miocardio.
Entrambi i tipi di cellule sono caratterizzati da tre proprietà elettriche: l'eccitabilità, la conducibilità e la refrattarietà. Inoltre, alcune cellule del sistema di conduzione (le cellule pacemaker) hanno una quarta proprietà, che è l'automatismo.

- ECCITABILITÀ: Con questo termine si intende l'attitudine di una cellula miocardica a rispondere a uno stimolo elettrico depolarizzandosi e sviluppando un potenziale di azione, come descritto in precedenza.

- CONDUCIBILITÀ: Per conducibilità si intende la capacità delle cellule di trasmettere l'eccitazione (quindi la depolarizzazione) alle cellule vicine. Questa trasmissione avviene perché la cellula depolarizzata rimane priva di cariche elettriche positive in superficie; questo "vuoto" di cariche positive attrae le cariche elettriche positive che tappezzano la faccia esterna della membrana delle cellule vicine. In conseguenza, il potenziale transmembrana di tali cellule diventa minore di –90 mV e, quando raggiunge il potenziale-soglia, le cellule si eccitano a loro volta. La conducibilità di una cellula miocardica è maggiore o minore a seconda della velocità con cui essa trasmette l'impulso alle cellule circostanti e in funzione della velocità con cui la cellula si depolarizza. Infatti, se la fase 0 di una cellula è molto ripida, essa causa una rapida sottrazione di cariche elettriche positive dalla superficie delle cellule vicine, che vengono quindi fatte eccitare in poco tempo. Se, viceversa, la fase 0 è poco ripida, la sottrazione di cariche elettriche positive dalla superficie delle cellule avverrà più lentamente e la propagazione dello stimolo sarà rallentata. La capacità intrinseca di eccitazione e di conducibilità di una cellula dipende, in particolare, da una diversa composizione in canali ionici delle membrane cellulari, essendo tanto maggiore quanto più la cellula è ricca di canali rapidi del Na+, e viceversa.

- REFRATTARIETÀ: Il termine refrattarietà indica la condizione in cui una cellula miocardica non è eccitabile come di norma dopo la depolarizzazione. Il periodo di refrattarietà si divide in due parti: in un primo periodo la cellula non è eccitabile da parte di alcuno stimolo (periodo refrattario assoluto o effettivo); in un secondo periodo la cellula è rieccitabile ma la sua risposta è anomala (periodo refrattario relativo). Il periodo refrattario assoluto corrisponde alle fasi 0, 1 e 2 del potenziale di azione, quando la cellula, essendo totalmente depolarizzata, non può ovviamente essere eccitata; il periodo refrattario relativo corrisponde alla fase 3 del potenziale di azione, quando la cellula sta recuperando lo stato di polarizzazione di riposo, per cui si può riuscire a rieccitarla, ma la velocità di rieccitazione è più lenta e fornisce un potenziale di azione anomalo. Come conseguenza, anche la conducibilità dell'impulso da parte della cellula sarà minore. Trasferiti al cuore in toto, questi principi indicano che se una parte di miocardio (per esempio, i ventricoli) è stata eccitata da un primo stimolo, essa può essere rieccitata da un secondo stimolo solo se è trascorso un certo tempo. In particolare, se il secondo stimolo segue il primo dopo un intervallo di tempo molto breve, il miocardio può essere ancora in periodo refrattario assoluto e, quindi, non rispondere per niente; se il secondo stimolo segue il primo dopo un intervallo di tempo più lungo, quando il miocardio è in periodo refrattario relativo, quest'ultimo può eccitarsi, ma lentamente; se il secondo stimolo segue il primo quando il miocardio ha recuperato completamente, quest'ultimo si rieccita normalmente. Nel primo caso la velocità di conduzione dell'eccitazione nell'ambito del miocardio considerato è zero, nel secondo caso è rallentata rispetto alla norma, nel terzo caso è normale.

- AUTOMATISMO: Come si è detto, l'automatismo è caratteristica esclusiva delle cellule pacemaker. Con esso si intende la capacità che queste cellule hanno di autoeccitarsi, al contrario di tutte le altre cellule miocardiche, che si eccitano solo se ricevono uno stimolo dall'esterno. Questa capacità deriva dal fatto che, in queste cellule, il potenziale transmembrana a riposo non è stabile. Esso, viceversa, tende a ridursi spontaneamente e progressivamente con il tempo, per cui, quando raggiunge un potenziale-soglia, si innesca il potenziale di azione e la cellula si depolarizza. Nel cuore umano vi sono diversi centri con cellule che hanno proprietà di pacemaker: nel nodo del seno, anzitutto, ma anche negli atri (in particolare vicino al nodo AV e lungo le presunte vie internodali), nel nodo AV, nel fascio di His e nelle vie del sistema di conduzione intraventricolare, fino al sistema di Purkinje. Inoltre, cellule miocardiche, soprattutto del tessuto di conduzione, che non hanno normalmente proprietà di automatismo possono acquisirle in condizioni patologiche (per esempio, ischemia). La capacità di autodepolarizzazione (la frequenza, cioè, con cui le cellule pacemaker si attivano) è diversa tra i vari centri automatici del cuore. Ciò dipende dal fatto che la rapidità con cui avviene la depolarizzazione spontanea durante la fase 4 è diversa nelle diverse cellule pacemaker. Più la variazione è rapida, maggiore è la frequenza di attivazione e di scarica del pacemaker. La pendenza della variazione del potenziale è maggiore nelle cellule del nodo del seno, è intermedia nelle cellule del nodo AV e minore nei pacemaker ventricolari. Poiché il nodo del seno ha la frequenza di autodepolarizzazione maggiore, è questo che guida, in condizioni normali, il ritmo del cuore (segnapassi primario). Infatti, le cellule degli altri pacemaker cardiaci (pacemaker secondari) vengono a ogni battito eccitate dall'impulso sinusale prima che possano raggiungere il loro potenziale-soglia. Se per ragioni patologiche (o anche fisiologiche) il nodo sinusale riduce marcatamente la sua frequenza, il centro automatico che si trova ad avere in quel momento la maggiore capacità di autodepolarizzazione prende il comando del ritmo cardiaco. È da notare che nelle cellule pacemaker non vi sono canali veloci, ma solo un tipo di canale lento per gli ioni Na^+. Nel momento in cui viene raggiunto il potenziale-soglia, si aprono i canali lenti del Ca^{2+}, che sono in questo caso i responsabili della depolarizzazione cellulare; essendo però l'ingresso di questi ioni piuttosto lento, la fase 0 del potenziale di azione non è verticale, ma obliqua. Il potenziale cellulare, inoltre, oltrepassa di poco il valore 0 e manca la fase 1 del potenziale di azione. Anche la fase 2 è breve, e la 3 è più graduale e prolungata. La fase 4, infine, è caratterizzata dal fatto che il potenziale transmembrana non si mantiene, ma, da un valore massimo iniziale, si riduce lentamente, fino ad arrivare al potenziale-soglia. Il motivo per cui le cellule pacemaker vanno incontro ad autodepolarizzazione è dovuto al fatto che la membrana cellulare in fase di riposo (diastolica) non è totalmente impermeabile agli ioni Na^+ e, probabilmente, agli ioni Ca2+ (alcuni canali, cioè, sono aperti), per cui ioni Na^+ e Ca^{2+} possono entrare lentamente nelle cellule riducendo progressivamente il potenziale sino a quello soglia. Il canale responsabile della depolarizzazione della cellula, e quindi dell'automaticità, è un tetramero denominato HCN attraverso cui passa una corrente detta I_f. La pendenza della fase 4 del nodo del seno può essere modificata da vari fattori (meccanici, chimici), ma è soprattutto influenzata fisiologicamente dall'attività del sistema nervoso autonomo. L'attività simpatica, infatti, aumenta la pendenza, causando così un aumento della frequenza di scarica del nodo (e quindi della frequenza cardiaca), mentre il sistema parasimpatico riduce la pendenza, causando così una riduzione della frequenza di scarica del nodo (e quindi della frequenza cardiaca) [2].

1.2 Elettrocardiografia

1.2.1 Il cuore come dipolo

I nervi e i muscoli costituenti il cuore possono essere considerati come una sorgente di cariche elettriche, le quali viaggiano entro un conduttore che è il torace. Il campo elettrico prodotto da queste cariche in movimento affiora sulla superficie del torace con le sue linee equipotenziali. Pertanto, se sulla superficie toracica (ma in realtà tale campo è rilevabile in tutto il corpo) vengono posti appositi elettrodi su due linee del campo a potenziale diverso, potrà essere rilevata una differenza di potenziale (ddp). Tale ddp varia così come varia nel tempo la depolarizzazione e la ripolarizzazione delle fibre cardiache, e la sua registrazione in funzione del tempo assume il nome di elettrocardiogramma (ECG).
La relazione tra l'azione di pompaggio del cuore ed i potenziali elettrici rilevabili sulla superficie corporea si può comprendere se si considera che il muscolo cardiaco si contrae, per effetto della propagazione della depolarizzazione, lungo una determinata direzione e che produce una corrente ionica, la quale a sua volta comporta una caduta di potenziale tra due luoghi non coincidenti del materiale biologico nel quale essa scorre.
Si osserva che le ddp rilevate dipendono dalla posizione degli elettrodi e che la forma delle linee equipotenziali è quella ottenibile da un dipolo costituito da due cariche elettriche di segno opposto.
Ciò significa che l'attività elettrica del cuore può pensarsi, in via astratta, come originata da un dipolo e quindi rappresentabile con un vettore che varia ciclicamente nel tempo di intensità e direzione. La depolarizzazione procede dalla superficie interna della parete dei ventricoli verso la superficie esterna, e dall'apice del cuore verso la base dei ventricoli. Ne deriva che la mappa dei luoghi dove si trovano in un certo istante le cariche negative e positive cambia istante per istante. Il fatto che l'intero sistema non si depolarizza e ripolarizza simultaneamente, comporta che il vettore rappresentativo del potenziale cardiaco vari nel tempo sia in lunghezza (intensità o modulo) sia in direzione (angolo o fase).
Ai fini di semplificare la descrizione dei campi elettrici risultanti per effetto dei movimenti delle cariche positive e negative è conveniente attribuire la presenza di tali campi elettrici come originati dal citato dipolo che assume il nome di dipolo elettrico equivalente del cuore. Come è ben noto, il potenziale elettrico E prodotto da una carica elettrica Q in un punto P a distanza d dalla carica elettrica stessa, vale:

$$E(d) = \frac{Q}{4\pi\varepsilon_0\varepsilon_r d} \qquad (2)$$

con ε_r costante dielettrica del mezzo ed ε_0 costante dielettrica del vuoto ($8.859 \cdot 10^{-12}$ F·m^{-1}).

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

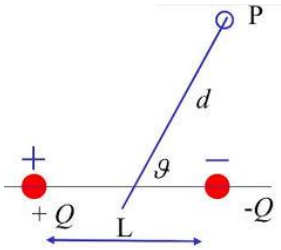

Figura 3. Schematizzazione di un dipolo elettrico.

centro di carica. Per tale motivo è possibile in ogni istante rappresentare tutte le cariche positive del cuore con un'unica carica positiva (di valore pari alla somma di quelle esistenti) posta in un certo punto interno al cuore, e tutte le cariche negative (molte delle quali sono all'interno delle membrane polarizzate oppure fuori da quelle depolarizzate) con una singola carica negativa, posta in un altro punto.
Generalmente, nel corso del processo di depolarizzazione e ripolarizzazione, il centro di tutte le cariche positive non coincide con quello di tutte le cariche negative ed è perciò possibile immaginare il dipolo elettrico sopra definito (Fig.3) caratterizzato dai seguenti parametri:

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

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

$$E(P) = \frac{\mu \cos\vartheta}{4\pi\varepsilon_0\varepsilon_r d^2} \qquad (3)$$

dove:

- μ: momento del dipolo (con $\mu = Q \cdot L$);
- Q: carica del dipolo;
- d: distanza del punto P dal centro del dipolo;
- ϑ: angolo tra asse del dipolo e la congiungente il punto P con il punto medio di L.

Per quanto detto è molto utile studiare l'evoluzione della mappa delle cariche durante il ciclo cardiaco in termini di cambiamento del dipolo equivalente, per il quale il suo momento elettrico μ e l'orientamento del suo asse variano da istante a istante. L'asse del dipolo equivalente viene chiamato asse elettrico istantaneo del cuore.
Poiché il dipolo è caratterizzato da un'intensità (grandezza scalare pari al momento del dipolo) e da una direzione (asse del dipolo), esso è rappresentabile da un vettore H che risulta espressione della somma istantanea delle attività elettriche del cuore [1].

1.2.2 Tracciato elettrocardiografico

Un elettrocardiogramma tipico, ottenuto in seconda derivazione e rappresentato con i simboli validi internazionalmente, è riportato in (Fig.4).
La prima deflessione, chiamata onda P, corrisponde alla depolarizzazione degli atrii [3]. È indice del tempo necessario all'impulso elettrico affinché si diffonda ad entrambi gli atri. Questo indice di latenza è utile per identificare malattie cardiache. Dato che la sistole atriale, cioè la contrazione degli atri, non è molto forte, l'onda P è di piccole dimensioni, con ampiezza uguale o inferiore a 0.4 mV e la sua durata varia da 60 ms a 120 ms [4]. Tipicamente l'onda P non è caratterizzata da altri picchi e l'assenza di questa può implicare un blocco seno atriale [5].
Il segmento PR è piatto e senza alcuna onda e fa riferimento al tempo che intercorre dall'attivazione degli atri all'attivazione dei ventricoli. La sua normale lunghezza è compresa tra 12 ms e 20 ms [3].
Il complesso QRS è un segnale che deriva dalla depolarizzazione dei ventricoli e costituito dal susseguirsi delle onde Q, R e S. In particolare: l'onda Q è breve e decrescente e coincide con la depolarizzazione del setto; l'onda R (picchi R) è un picco positivo molto alto, è lunga e stretta e

rappresenta la depolarizzazione dell'apice del ventricolo sinistro; l'onda S è piccola, discendente ed equivale alla depolarizzazione delle regioni basali e posteriori del ventricolo sinistro.
Quando il cuore è in una condizione normale, la durata del complesso QRS varia da 60 ms a 90 ms. Ogni alterazione del complesso QRS indica la probabile presenza di anomalie o malattie cardiache, quali ad esempio aritmia, fibrillazione ed infarto.
L'onda T è l'onda derivante dalla ripolarizzazione dei ventricoli, ovvero il momento in cui i ventricoli hanno terminato la loro fase di attivazione e sono pronti per una nuova contrazione [3][4]. Non sempre è identificabile in quanto può essere di ampiezza molto piccola. La sua durata varia tra 100 ms e 250 ms ed ogni alterazione potrebbe indicare ipertrofia cardiaca, insufficienza cardiaca e cardiopatia ischemica [4].
Il segmento ST va dalla fine del complesso QRS all'inizio dell'onda T. Questo tratto, equivalente alla baseline del segnale ECG, corrisponde all'intervallo di tempo in cui i ventricoli si contraggono e tornano a riposo [3][4]. La sua normale durata varia da 230 ms a 460 ms.
L'intervallo QT rappresenta la sistole elettrica, ovvero il periodo di tempo in cui avviene la depolarizzazione e ripolarizzazione dei ventricoli. La lunghezza di questo intervallo varia tra 350 ms e 440 ms [4].
La forma d'onda in (Fig.4) si ottiene mediante registrazione galvanometrica su carta millimetrata con una velocità standardizzata di 25 $mm \cdot s^{-1}$ o 50 $mm \cdot s^{-1}$. Ogni millimetro rappresenta perciò 0.04 s o 0.02 s e l'amplificazione standard è di 1 $mV \cdot mm^{-1}$.
Le prestazioni fondamentali di un elettrocardiografo sono pertanto le seguenti:

- almeno due velocità di registrazione su carta;
- un segnale di taratura da 1 mV cui si faranno corrispondere 10 mm sulla carta;
- possibilità di ottenere separatamente le 12 derivazioni del vettore H, ed in particolare:
    - le 3 derivazioni fondamentali;
    - le 3 derivazioni aumentate;
    - le 6 derivazioni precordiali.

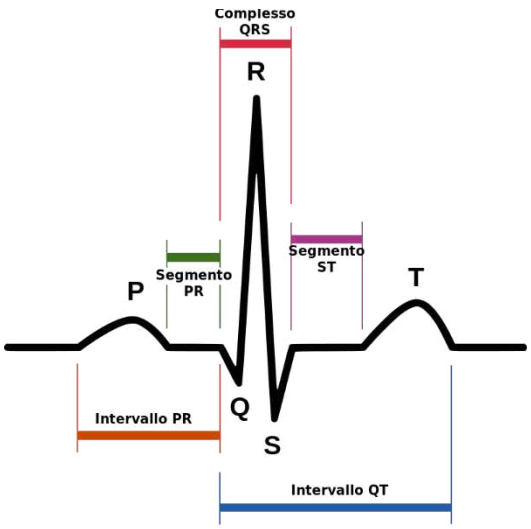

Figura 4. Andamento tipico di un ciclo cardiaco rilevabile in II derivazione.

1.2.3 La posizione degli elettrodi

Il rilevamento e la registrazione dei potenziali cardiaci devono essere effettuati, in linea di principio, disponendo di almeno due elettrodi applicati sulla superficie del corpo e posti in luoghi non equipotenziali. È evidente che dovendo confrontare ECG eseguiti su individui diversi o in tempi e luoghi diversi su di un medesimo individuo, è essenziale che le posizioni dove vengono posti gli elettrodi siano standardizzate.
Il primo studiosi che si occupò del problema fu il padre della cardiologia moderna, il fisiologo Wilhelm Einthoven, il quale per primo schematizzò il corpo umano come un conduttore di ampio volume contenente la sorgente di attività elettrica cardiaca al suo centro. Quindi, per quanto attiene alla determinazione dei siti ove applicare gli elettrodi in modo che il tracciato elettrocardiografico risulti funzione delle sole condizioni fisiologiche o patologiche del cuore, indipendentemente dall'individuo o dalle condizioni temporali del rilevamento, Einthoven situò gli elettrodi ai vertici di un triangolo equilatero al centro del quale egli immaginò il cuore. Egli indicò il punto A braccio destro, il punto B braccio sinistro ed il punto C la base dello sterno. Una disposizione degli elettrodi così, come mostrata in (Fig.5), fornisce l'andamento temporale delle proiezioni del vettore H lungo tre direzioni appartenenti al piano frontale. In realtà, anche se ad esempio l'elettrodo B venisse allocato sul polso sinistro, il tracciato elettrocardiografico differirebbe assai poco per il fatto che le braccia (e le gambe) si comportano come circuiti aperti nei quali non scorre alcuna corrente apprezzabile indotta dalla presenza del dipolo. Pertanto, tutto il braccio non è sede di ddp e costituisce perciò una regione equipotenziale.

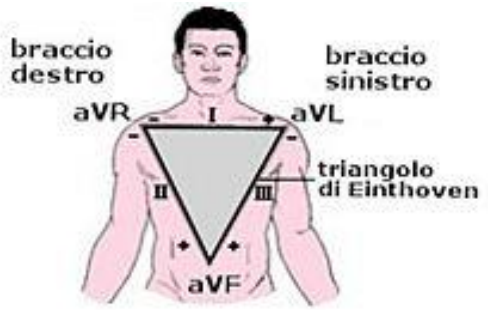

Figura 5. Schematizzazione del triangolo di Einthoven.

Vi è da osservare che i tre elettrodi costituiscono i nodi di una maglia cui può applicarsi il 1° principio di Kirchoff, il quale afferma che in una maglia chiusa in ogni istante la somma delle differenze di potenziale deve essere uguale a zero. Ciò consente di dedurre il valore di una derivazione conoscendo le altre due ddp.
Il triangolo viene denominato triangolo di Einthoven ed i luoghi A, B e C vengono meglio identificati rispettivamente come RA (right arm), LA (left arm) e LL (left leg). In particolare:

- la ddp misurata tra RA e LA, cioè V_{LA}-V_{RA}=V_I, assume la denominazione di I derivazione;
- la ddp misurata tra RA e LL, cioè V_{LL}-V_{RA}=V_{II}, assume la denominazione di II derivazione;
- la ddp misurata tra LA e LL, cioè V_{LL}-V_{LA}=V_{III}, assume la denominazione di III derivazione.

Con questa definizione si ha che V_{III}+V_I=V_{II} e cioè che in ogni istante la seconda derivazione è pari alla somma della prima e della terza indipendentemente dalla posizione degli elettrodi.

La registrazione dei potenziali cardiaci sopra definiti si esegue con un millivolmetro registratore (elettrocardiografo) per il quale, rispetto al potenziale di riferimento chiamato isoelettrica, si indica come positivo lo spostamento della penna del galvanometro al di sopra di questa e negativo l'opposto. Nella registrazione di un ECG, gli elettrodi come già accennato vengono posti ai polsi della mano sinistra e destra ed alla caviglia della gamba sinistra. La scelta della gamba a cui applicare l'elettrodo è emersa dalla considerazione che la gamba sinistra, rispetto a quella destra, potesse offrire maggiori vantaggi in relazione alla resistenza elettrica, data la posizione del cuore nella parte sinistra della gabbia toracica. La gamba destra viene comunque utilizzata come potenziale di riferimento e per ridurre per quanto possibile il rumore elettrico indotto dall'ambiente.

1.2.4 Derivazioni monopolari di Wilson e aumentate

Le tre derivazioni delle quale si è parlato sono chiamate anche derivazioni bipolari in quanto, per poterle registrare, occorrono due dei tre elettrodi disponibili. Un altro modo largamente impiegato per eseguire un ECG utilizza derivazioni unipolari. Ciò significa che viene rilevato dallo strumento il potenziale in un sito anatomico rispetto ad un riferimento.
Come è stato accennato, le derivazioni principali sono certamente sufficienti per l'azione di monitoraggio e spesso anche per una prima informazioni diagnostica. Non sono tuttavia sufficienti ad individuare la posizione e l'intensità nel tempo del vettore H, dal quale dedurre un'informazione diagnostica più ampia e accurata. La conoscenza delle componenti di H sul piano trasverso risolve il problema diagnostica nella pressoché totalità dei casi.
A questo fine G.A. Wilson propose di valutare lo spostamento del vettore cardiaco nel corso del ciclo su di un piano orizzontale, utilizzando come riferimento un centro elettrico W chiamato Terminale Centrale di Wilson, formato connettendo ogni elettrodo costituente le tre derivazioni principali tramite una resistenza di identico valore R ad un nodo comune (Fig.6).

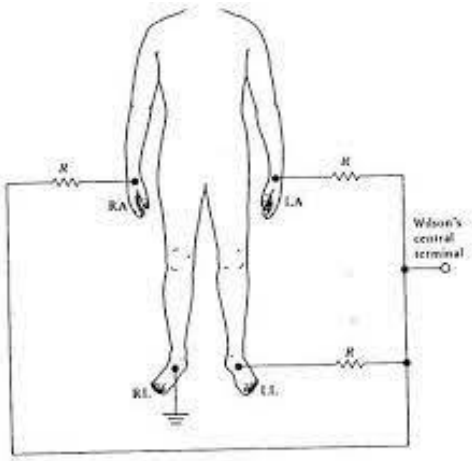

Figura 6. Configurazione circuitale di Wilson.

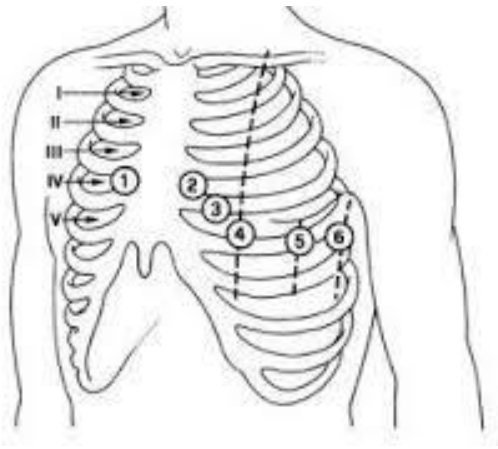

Figura 7. Disposizione degli elettrodi per le precordiali.

Se l'elettrocardiografo ha un'alta impedenza di ingresso e se gli elettrodi hanno la stessa resistenza o, più semplicemente, se essa è trascurabile rispetto al valore di R, allora il potenziale del terminale centrale di Wilson è la media dei potenziali delle tre derivazioni.
Disponendo del terminale di Wilson, con un elettrodo esplorante E si sono valutate le differenze di potenziale rispetto a W in determinati siti nei punti 1,2,3,4,5,6 che hanno le seguenti posizioni (Fig.7):

- punto 1: quarto spazio intercostale a destra del margine sternale;
- punto 2: quarto spazio intercostale a sinistra del margine sternale;
- punto 3: a metà strada tra il punto 2 e il punto 4;
- punto 4: nel quinto spazio intercostale;
- punto 5: sulla linea ascellare anteriore allineato con il punto 4;
- punto 6: allineato esternamente con il punto 4 e il punto 5.

Tali differenze di potenziale sono denominate derivazioni precordiali e indicate con V_1, V_2, V_3, V_4, V_5 e V_6. Tali derivazioni riflettono l'attività del cuore nel suo insieme e consentono di ottenere un quadro più completo della posizione del vettore H e delle sue anomalie se registrate assieme alle altre derivazioni, comprese quelle cosiddette "aumentate", che verranno descritte in seguito.
Un'altra importante applicazione delle derivazioni monopolari che deriva direttamente dal circuito utilizzato per ottenere le derivazioni precordiali, è quella relativa alle derivazioni aumentate.
Esse sono tre, al pari delle derivazioni standard, e delle quali utilizzano i medesimi punti di prelievo del segnale (RA, LA e LL). Si riconosce che esse sono unipolari in quanto la derivazione viene attuata tra il potenziale di riferimento V_W, ottenuto tramite due dei tre elettrodi disponibili, ed il terzo elettrodo che può essere quello riferito al braccio destro (RA), al braccio sinistro (LA) o alla gamba sinistra (LL).
Si riconosce che le tre derivazioni aumentate aV_R, aV_L e aV_F si ottengono eliminando il resistore che nel circuito di Wilson è connesso rispettivamente al braccio destro, al braccio sinistro e al piede sinistro sostituendolo con lo strumento misuratore della ddp. Le derivazioni vengono dette aumentate perché la ddp rilevabile tra il polo W ed il corrispondente arto è incrementata di circa il 50% per effetto dell'eliminazione del resistore R. Esse sono assai utili in quanto forniscono un'ulteriore informazione diagnostica poiché consentono di effettuare una proiezione del vettore cardiaco sui lati di un triangolo equilatero ruotato di 30° in senso antiorario rispetto a quello di Einthoven (Fig.8) e quindi ne consentono una nuova "vista" senza che vengano spostati gli elettrodi di rilevamento del segnale.

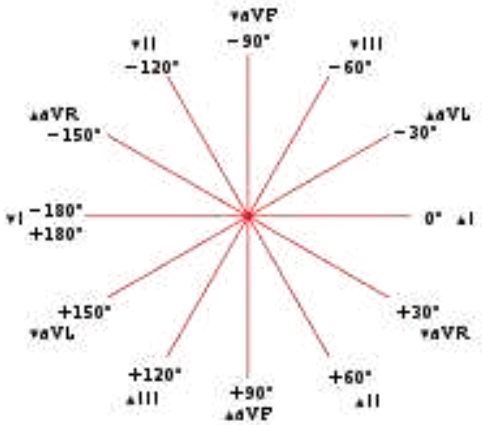

Figura 8. Proiezione delle componenti del vettore H nel piano frontale.

Risulta pertanto che:

$$\begin{cases} aV_R = -\frac{1}{2} \cdot (I + II) \\ aV_L = \frac{1}{2} \cdot (I - III) \\ aV_f = \frac{1}{2} \cdot (II + III) \end{cases} \qquad (4)$$

Utilizzando le relazioni (4), oltre ad esprimere le derivazioni aumentate rispetto a quelle principali, è possibile costruire il triangolo equilatero relativo alle derivazioni aumentate, che fornisce una nuova rappresentazione del vettore cardiaco H.

1.2.5 Derivazioni di Frank

Le derivazioni bipolari e monopolari sono tutte fondate sull'ipotesi semplificativa che tale attività può essere rappresentata a mezzo di un dipolo. Tuttavia questa ipotesi, pur essendo stata la base sulla quale sono ormai disponibili una grandissima varietà di dati sperimentali e dati clinici ai fini di una corretta diagnosi, non rappresenta la realtà fisica in ordine alla individuazione effettiva del vettore cardiaco.
Molti studiosi, in particolare E. Frank, hanno proposto l'individuazione del vettore cardiaco a mezzo di derivazioni con sette elettrodi ed elaborando il segnale ottenuto con una rete di resistenze attraverso la quale è possibile rilevare le componenti del vettore H proiettato sui tre piani ortogonali. Le tenzioni V_x, V_y e V_z rappresentano l'andamento rispettivamente sul piano frontale, sagittale e trasverso dell'estremo del vettore cardiaco. Tali curve sono ovviamente chiuse e ne viene tracciata una per ogni ciclo cardiaco.
Teoricamente la conoscenza di queste proiezioni consente la costruzione (approssimata) del vettore H che, essendo ottenuta con 7 elettrodi, appare assai conveniente. In realtà le irregolarità del ritmo cardiaco e la disomogeneità del corpo umano rendono difficoltoso l'impiego delle derivazioni di Frank, sebbene molti elettrocardiografi ne consentono l'applicazione. Pertanto, esse sono poco utilizzate nella pratica clinica ove è prevalente per la diagnostica l'impiego delle 12 derivazioni classiche già illustrate [1].

CAPITOLO 2: Anatomia e fisiologia del sistema respiratorio

2.1 Elementi di fisiologia della respirazione

Il sistema respiratorio è assimilabile ad un contenitore volumetrico il cui ricambio gassoso è assicurato da strutture rigide, semirigide ed elastiche, che funzionano da regolatori di flusso. Schematicamente le vie aeree si ripartiscono in tre sezioni disposte in serie:

- il naso, organo esterno all'apparato respiratorio, le cui cavità sono conformate in modo tale da trasformare il flusso d'aria da laminare a turbolento. Ciò favorisce il riscaldamento, l'umidificazione ed il filtraggio dell'aria inspirata ottenuto mediante il sistema pilifero interno;
- il dotto comprendente la faringe, la laringe e la trachea. La laringe unisce alla funzione di transito dell'aria quella più complessa della fonazione; la trachea, costituita da un condotto lungo circa 11 cm e con diametro che va da 1.5 cm a 2.5 cm, è invece la parte più propriamente sede del flusso respiratorio;
- l'albero bronchiale, che si sviluppa a livello della quinta vertebra toracica, dopo la biforcazione della trachea nei bronchi destro e sinistro con la loro successiva arborizzazione. I due bronchi, diramandosi circa 20 volte, danno luogo a dei condotti piccolissimi, i dotti alveolari, quindi ai bronchioli e infine agli alveoli. Ogni alveolo è una sacca elastica pervasa da una parte da un letto di capillari, dove il sangue scorre da capillare venoso a capillare arterioso, mentre dall'altra parte è a contatto diretto con l'aria inspirata. Gli alveoli sono formati dal velo epiteliale che ha uno spessore di circa 0.4 μm, hanno forma sferica e diametro dell'ordine dei 100 μm.

I polmoni, che contengono circa 300 milioni di alveoli nell'adulto, sono costituiti dalle diramazioni finali dell'albero bronchiale, hanno forma conica ed occupano la cavità toracica. Ciascun polmone presenta una superficie esterna convessa, una superficie inferiore o diaframmatica ed una superficie mediale all'interno della quale vi è il cuore e le altre strutture mediastiniche.
L'impalcatura di cartilagine della trachea e delle prime diramazioni bronchiali conferisce a questa parte dell'apparato respiratorio la rigidità necessaria ad evitare sia il collabimento durante l'espirazione, sia un eccessivo aumento del volume durante l'inspirazione.
La mancanza di supporto cartilagineo nei tessuti polmonari è ovviata dalla presenza, nel sottilissimo velo liquido che ricopre la superficie interna degli alveoli, di una sostanza lipidica chiamata surfactant (surface active agent). La sua funzione è quella di variare la tensione superficiale del liquido che riveste la parete interna dell'alveolo, ossia di variare la forza generata dalla reciproca attrazione tra le molecole della superficie del liquido.
Il surfactant è infatti un tensioattivo caratterizzato da una tensione superficiale che varia istante per istante durante la ventilazione: diminuisce da un valore di $50 \cdot 10^{-3}$ Nm^{-1} a circa zero quando l'alveolo viene compresso durante l'espirazione, e aumenta da zero fino a circa $50 \cdot 10^{-3}$ Nm^{-1} durante l'inspirazione. Se non vi fosse questa sostanza non sarebbe possibile evitare il collasso degli alveoli più piccoli, né un'eccessiva espansione in fase inspiratoria. Analogamente gli alveoli tenderebbero a collassare se al variare del loro diametro non variasse concordemente anche la tensione superficiale. Un ulteriore fattore che contribuisce a stabilizzare le dimensioni degli alveoli è la loro interdipendenza meccanica: se un alveolo tende a collassare aumenta la tensione sulle pareti degli alveoli adiacenti che lo aiutano a mantenersi aperto. Sono quindi sostenuti gli uni dagli altri e viene così contrastata ogni tendenza a ridurre o incrementare il volume di ciascuno di essi rispetto agli altri adiacenti.

2.2 Comportamento meccanico dei polmoni

Mentre il sangue ed i vasi sanguigni hanno l'ufficio fondamentale di costituire il sistema di trasporto e quello di scaricare i prodotti del metabolismo cellulare, i polmoni hanno l'ufficio fondamentale di fornire ossigeno al sangue ed asportare da questo l'anidride carbonica.
Affinché ciò possa verificarsi, durante la fase di inspirazione, viene introdotta in essi aria, cioè una miscela di gas costituita in buona approssimazione per il 78% da azoto (N_2), per il 21% da ossigeno (O_2) e per lo 0.04% da anidride carbonica (CO_2) oltre che da vapore acqueo e altri gas.
Nel corso dell'espirazione viene cambiata la percentuale predetta: nei gas espirati la percentuale dell'O_2 scende a circa il 16%, mentre quella della CO_2 aumenta a circa il 4%.
Vi sono due tipi di respirazione: una respirazione interna ed una respirazione esterna.
Per respirazione interna si intende il passaggio di O_2 dal sangue alle cellule e di CO_2 dalle cellule al sangue; per respirazione esterna si intende il processo di scambio di O_2 e CO_2 tra il sangue che irrora gli alveoli e l'aria contenuta in essi.
Il meccanismo della respirazione, pertanto, viene valutato sotto due aspetti. Il primo riguarda la funzionalità del sistema che trasporta l'ossigeno dall'aria inspirata alle cellule e contemporaneamente scarica l'anidride carbonica dalle cellule all'aria da espirare. Questo primo aspetto riguarda la fisiologia della respirazione. Il secondo riguarda il comportamento meccanico dei polmoni dal punto di vista fluidodinamico, esso ha dunque rilevanza fondamentale nell'attività di progetto, controllo e manutenzione delle macchine che hanno attinenza con la fisiologia e la patologia respiratoria.
Nel corso della loro funzione fisiologica, genericamente indicata con la parola respiro, i polmoni, nell'intervallo di 24 ore, trattano circa 12000 l di aria che contengono il 20% in massa di ossigeno (O_2) pari a 28 kg. Di questi ne assorbono circa 0.6 kg (420 l) che è circa la medesima quantità di CO_2 che rigettano. Un uomo adulto, in condizioni di riposo, respira (o ventila) circa 6÷8 l di aria al minuto e cioè circa lo stesso volume di sangue che, in un tempo uguale, viene pompato dal cuore. Gli uomini hanno una frequenza di circa 12 atti respiratori al minuto, le donne di circa 20 atti respiratori al minuto, mentre i neonati hanno frequenza variabile tra 35 e 45 atti respiratori al minuto.
I polmoni sono contenuti in una sacca impermeabile: la pleura. Essa è un doppio foglietto che da una parte aderisce alla parete toracica interna (pleura parietale) e dall'altra parte è aderente al polmone (pleura viscerale). La pleura è necessaria per consentire al polmone di spostarsi rispetto alla parete fissa (cassa toracica) senza attrito. Infatti, tra i due foglietti viene secreta una piccola quantità di liquido sieroso che fa sì che i due foglietti pleurici scorrano facilmente l'uno sull'altro per effetto dei movimenti respiratori della parete toracica.
L'aria entra nei polmoni perché il diaframma contraendosi si abbassa e quindi offre maggiore spazio all'espansione dei polmoni nella parte inferiore, contemporaneamente si contraggono i muscoli intercostali spostando le costole verso l'alto e verso l'esterno.
Questo incremento attivo del volume produce una riduzione della pressione intrapleurica con conseguente riduzione della pressione alveolare al di sotto della pressione atmosferica. Ciò consente all'aria esterna, che si trova a pressione atmosferica, di entrare nei polmoni. Si genera così un flusso d'aria all'interno del sistema respiratorio che cessa non appena la pressione alveolare torna in equilibrio con quella atmosferica. La fase espiratoria, al contrario, è un fenomeno passivo: i muscoli diaframmatici e intercostali, rilassandosi, diminuiscono lo spazio polmonare costringendo l'aria che vi era entrata ad uscire [1].

CAPITOLO 3: Segnale respiratorio diretto

3.1 Grandezze fondamentali della meccanica polmonare

È necessario definire, quindi conoscere in modo quantitativo, alcuni parametri che caratterizzano la fisiologia dei polmoni al fine di stabilire quali siano i valori che essi assumono nelle condizioni fisiologiche e da questi risalire alla diagnosi per poi attuare la terapia più appropriata.
La quantità di aria immessa ed espulsa dai polmoni dipende essenzialmente da tre grandezze fondamentali che, singolarmente e combinate tra esse, definiscono lo stato fisiologico o patologico dell'apparato respiratorio. Tali grandezze sono:

a) Volume (V)
   Il volume, definito come spazio che accoglie l'aria, viene realizzato dal processo a mezzo del quale il diaframma, i muscoli intercostali e quindi i polmoni, al variare della loro geometria producono e controllano il ciclo respiratorio. Questi volumi chiamati volumi polmonari, misurati in litri (l), vengono suddivisi in quattro volumi principali e una combinazione di due o più volumi principali individua le capacità polmonari (analizzate di seguito).
b) Flusso ($\dot{V}$)
   Le modalità temporali con le quali l'aria viene introdotta o espulsa dai polmoni e cioè la velocità che essa assume nelle diverse fasi del ciclo respiratorio, costituiscono un secondo importante parametro connesso con la fisiologia respiratoria. Si tratta in questo caso di valutare il flusso d'aria ($\dot{V}$=dV/dt) e la sua storia temporale nel corso del ciclo respiratorio.
c) Pressione (P)
   La pressione, che nel corso del ciclo respiratorio si stabilisce nello spazio intrapleurico, negli alveoli e nelle vie aeree superiori, è il terzo parametro fondamentale dal quale è possibile dedurre le modalità di funzionamento del sistema polmonare. La sua conoscenza consente di comprendere il comportamento dinamico dei polmoni.

Assieme alle tre grandezze fondamentali se ne aggiungono altre due, che chiamiamo derivate, che individuano l'una la resistenza (o la pervietà) che incontra l'aria nell'attraversare le vie aeree superiori fino a giungere negli alveoli e viceversa; l'altra la cedevolezza (o compliance) che definisce l'elasticità di tutto il tessuto polmonare e delle strutture ad esso connesse (cassa toracica).
La resistenza (R) $\left(\frac{\mathrm{cmH_2O}}{\mathrm{l\cdot s^{-1}}}\right)$ è definita dal rapporto tra la differenza di pressione tra la pressione atmosferica e la pressione alveolare e il corrispondente flusso:

$$R = \frac{\Delta P}{\dot{V}} \qquad (5)$$

La cedevolezza (C) $\left(\frac{\mathrm{l}}{\mathrm{cmH_2O}}\right)$ è definita dal rapporto tra la variazione di volume dei polmoni e la differenza di pressione che ne è stata la causa:

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P} \qquad (6)$$

Gli strumenti che consentono di effettuare la loro misura sono tipici per ciascuna grandezza, e sono:

- lo spirometro: per la misura dei volumi e delle capacità polmonari;
- il pneumotacografo: per la misura dei flussi;
- il pletismografo: per la misura delle pressioni.

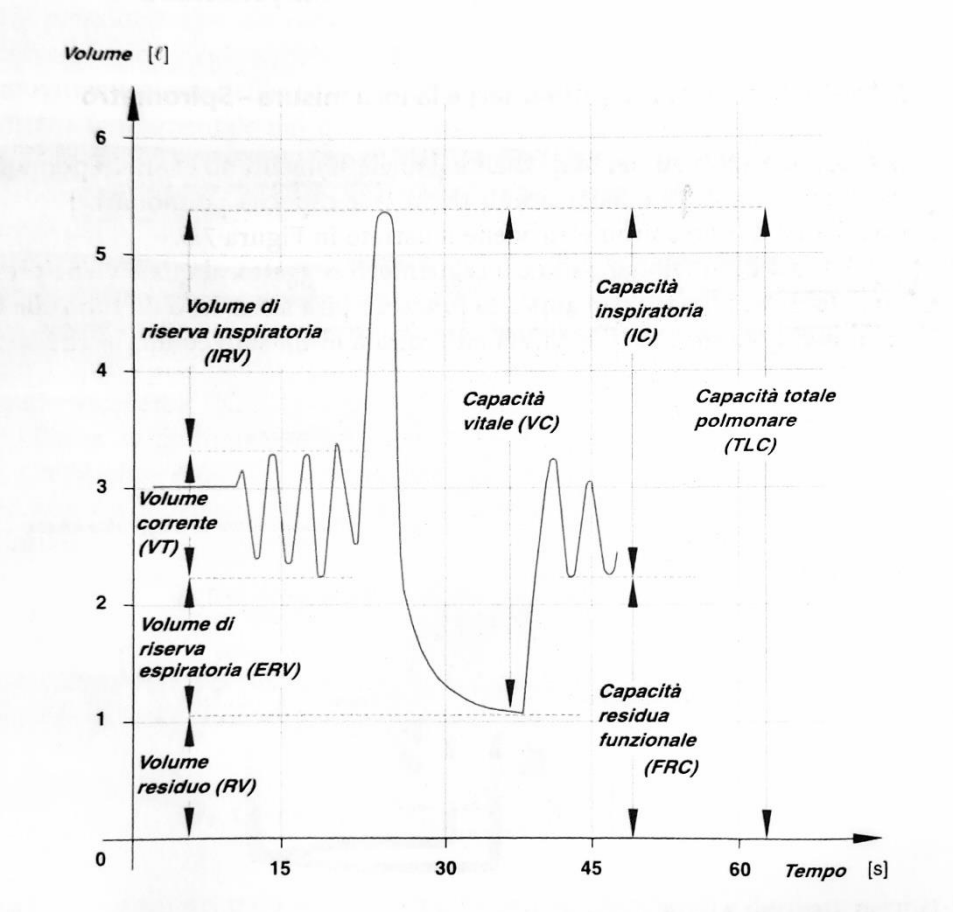

Figura 9. Esempio di spirogramma rappresentativo dei volumi e delle capacità polmonari.

3.2 I volumi, le capacità polmonari e la loro misura

Lo spirometro è lo strumento mediante il quale si misurano i volumi polmonari, dalla conoscenza dei quali è possibile definire le capacità polmonari.
Il principio di funzionamento è il seguente: il soggetto, al quale viene preventivamente chiuso il naso con apposita pinza, respira attraverso un tubo che consente il passaggio dell'aria inspirata ed espirata in un solo condotto che successivamente si biforca in due tubi dove sono allocate due valvole A e B poste in opposizione. Il gas inspirato ed espirato fa variare il volume racchiuso dalla campana a tenuta d'acqua. La campana è accuratamente bilanciata dal contrappeso per cui essa si alza e si abbassa per contenere o espellere il volume d'aria rispettivamente espirato o inspirato.
I movimenti assiali della campana vengono registrati da un sistema registratore, detto chimografo, ad inchiostro su un rullo che ruota a velocità angolare costante e sulla superficie del quale è applicato un foglio di carta graduato. L'ordinata di ciascun punto componente la traccia lasciata dalla penna scrivente rappresenta il volume di gas contenuto nella campana in quell'istante a partire dal volume di riferimento iniziale, mentre la tangente alla traccia in quel punto rappresenta il flusso istantaneo.
Il volume di riferimento iniziale indicato dallo spirometro è quello corrispondente all'inizio dell'inspirazione e cioè quando i muscoli respiratori partono dalla posizione di riposo (livello espiratorio a riposo). Vengono definiti quattro volumi e quattro capacità. Sia i volumi sia le capacità misurate sulla (Fig.9) vengono chiamate statiche, in quanto dedotte in condizioni di flusso nullo e cioè quando la derivata è zero (tangente orizzontale).

I volumi polmonari statici sono:

- Volume Corrente (TV), ossia la quantità di aria che il polmone ventila, per ogni atto respiratorio, in condizioni di riposo. Esso a pari a circa 500÷1000 ml per un adulto, mentre si riduce a 5÷7 ml per chilogrammo di peso corporeo per i neonati. La sua misura è la spia più sensibile del controllo ventilatorio;

- Volume di Riserva Inspiratoria (IRV), ossia il massimo volume di aria che può essere forzatamente inspirata alla fine di un normale atto. Esso vale circa 1800÷2000 ml;

- Volume di Riserva Espiratoria (ERV), ossia il massimo volume di aria che può essere forzatamente espirato alla fine di una espirazione normale. Esso vale circa 1400 ml. L'ampiezza dei volumi di riserva inspiratoria ed espiratoria dipende dalla tenuta diaframmatica e della gabbia toracica, per cui un'eventuale riduzione è indice di un problema muscolare;

- Volume Residuo (RV), ossia il volume d'aria che rimane intrappolato nei polmoni dopo la massima espirazione e cioè alla fine di ERV. Esso è di circa 1200 ml. Un aumento di tale volume è indice di un aumento della rigidezza della cassa toracica (dovuta a fattori muscolari e osteo-articolari) più che dei polmoni.

Le capacità polmonari statiche sono:

- Capacità Vitale (VC), ossia il massimo volume d'aria che può essere espulso dai polmoni con una espirazione forzata dopo un'inspirazione massimale:

$$\mathrm{VC} = \mathrm{IRV} + \mathrm{ERV} + \mathrm{TV} \qquad (7)$$

- Capacità Totale Polmonare (TLC), ossia la quantità d'aria contenuta nei polmoni dopo la massima inspirazione:

$$\mathrm{TLC} = \mathrm{VC} + \mathrm{RV} \qquad (8)$$

- Capacità Inspiratoria (IC), ossia la massima quantità di aria che può essere inspirata a partire dalla posizione di fine espirazione del volume di aria corrente:

$$\mathrm{IC} = \mathrm{TV} + \mathrm{IRV} \qquad (9)$$

- Capacità Residua Funzionale (FRC), ossia il volume d'aria che rimane nei polmoni dopo una normale espirazione:

$$\mathrm{FRC} = \mathrm{ERV} + \mathrm{RV} \qquad (10)$$

Si riconosce che tutte le grandezze sopra definite sono direttamente deducibili dal grafico, tranne quelle (ovvero FRC e TLC) che richiedono la conoscenza del volume residuo e cioè del volume di gas contenuto nei polmoni e nelle vie aeree che non partecipa alla ventilazione [1].

3.3 La misura del volume residuo

Il volume residuo (RV) può essere misurato con i metodi fondati sulla diluizione di gas inerti. I gas utilizzati in tale procedura sono generalmente azoto ed elio, anche se nulla vieta l'utilizzo di altri gas che abbiano solubilità nulla nel sangue e che non siano tossici.
Qui di seguito viene illustrato il metodo a circuito chiuso che utilizza l'elio (He) come gas di prova.
Prima dell'inizio della prova lo spirometro viene riempito con una miscela di ossigeno e azoto. Considerando che la prova può durare dai 2 minuti, per individui giovani e sani, ai 10 minuti, per soggetti enfisematosi, e che il consumo medio di ossigeno (O_2) per un adulto a riposo è di circa 250 $ml \cdot min^{-1}$, è necessario che nello spirometro vi sia una quantità di ossigeno (circa 2.5 l) sufficiente a portare a termine la prova senza che il paziente vada in ipossia. Alla miscela viene quindi aggiunto He in proporzione nota, generalmente il 10% del volume.
All'inizio della prova sono quindi noti i valori del volume dello spirometro (V_s) e della frazione volumetrica di He in esso contenuta (F_s) ed è incognito il volume dei polmoni (V_p); in particolare, se la prova ha inizio e fine al medesimo valore di FRC, si può identificare V_p con FRC.
Al paziente viene fatta respirare la miscela presente nello spirometro e viene monitorata la percentuale di He presente nel gas espirato. Quando il valore percentuale di He fornito dall'analizzatore diviene costante, ovvero quando le sue variazioni sono inferiori al 2%, si è raggiunto l'equilibrio delle pressioni parziali dell'elio nei polmoni e nello spirometro e quindi si può applicare l'equazione di uguaglianza per il volume di He tra l'inizio e la fine della prova, dato che è trascurabile la quantità di He assorbita dai tessuti e perciò in assenza di perdite la sua quantità è assunta costante.
Indicando con F_f la frazione volumetrica di He nello spirometro si ha:

$$V_s \cdot F_s = (V_s + V_p) \cdot F_f \qquad \rightarrow \qquad FRC = V_p = \frac{V_s \cdot (F_s - F_f)}{F_f} \qquad (11)$$

Poiché da una prova spirometrica è misurabile il valore di ERV, si ottiene il valore del volume residuo RV come differenza tra FRC ed ERV.
Occorre tuttavia osservare che i volumi misurati devono essere corretti per tenere conto della temperatura e dell'umidità relativa al gas espirato, il quale passa dalle condizioni di BTPS (Body Temperature Pressure Saturated) a quelle di ATPS (Ambient Temperature Pressure Saturated).
I gas nei polmoni si trovano alla temperatura del corpo umano (circa 37°C) e saturati in termini di pressione parziale del vapore acqueo (P_w) che a sua volta dipende dalla temperatura. A 37°C P_w vale 47 mmHg. I gas misurati nello spirometro sono a temperatura ambiente e sono secchi se il vapore acqueo è stato assorbito da un apposito filtro posto tra la bocca e la campana spirometrica. Ma alla temperatura normale di una stanza di 24°C la P_w vale circa 22 mmHg.
I gas inspirati dall'atmosfera hanno normalmente il 50% di umidità relativa e cioè la pressione parziale del vapore acqueo assume un valore pari al 50% di 22 mmHg ossia 11 mmHg.
Poiché le misure devono essere riferite al volume di gas interno dei polmoni del paziente, è necessario convertire le condizioni di pressione del vapor saturo dalla temperatura ambiente alle condizioni di vapor saturo alla temperatura del corpo umano, quindi si ha:

$$V_B = V_A \cdot \frac{T_B \cdot (P_{atm} - P_{wA})}{T_A \cdot (P_{atm} - P_{wB})} \qquad (12)$$

dove
V_B è il volume polmonare del gas nel paziente,
V_A è il volume polmonare del gas alle condizioni dell'ambiente esterno,

T_B è la temperatura del corpo umano,
T_A è la temperatura dell'ambiente,
P_{atm} è la pressione atmosferica,
P_{wA} è la pressione parziale del vapore acqueo nell'ambiente e
P_{wB} è la pressione parziale del vapore acqueo nei polmoni.

Le misurazioni effettuate con lo spirometro consentono di valutare i parametri polmonari come valori massimi e/o minimi e quindi, in sostanza, solo volumi racchiusi nella campana ad ogni istante nel corso della prova. Nella pratica clinica, tuttavia, la funzionalità polmonare viene efficacemente valutata attraverso altri tipi di prove quali la registrazione dell'andamento della curva flusso/volume inspiratoria-espiratoria e la determinazione del volume totale ventilato in un certo intervallo di tempo.

3.4 La misura dei flussi

La misura del flusso (Q o $\dot{V}$) e cioè della portata di un gas, o anche di una miscela di gas, è attuata attraverso la misura delle velocità essendo Q=S·v dove S è la sezione del condotto entro il quale scorre il gas e v è la velocità media del gas nella sezione. Lo strumenti utilizzato per la misura della velocità dei gas inspirati od espirati è lo pneumotacografo.
Esso è costituito da un condotto circolare C in cui viene inserito un pacco di lamelle parallele PL attraverso le quali viene fatto passare il gas espirato o inspirato. Attorno a tale pacco viene posta una resistenza H riscaldante, la quale impedisce che i gas espirati condensino il vapore acqueo dentro il pacco lamellare, uniformatore di flusso, ostruendolo e quindi aumentando notevolmente la resistenza all'avanzamento stesso.
Agli estremi del pacco lamellare vi sono due fori O e O' tra i quali, per effetto della presenza di PL, si manifesta una perdita di carico e quindi una differenza di pressione che viene rilevata dalla lamina L del trasduttore differenziale di pressione. Poiché la struttura del pacco lamellare è tale da produrre una resistenza meccanica all'avanzamento del gas attraverso di esso, mantenendone lamellare il flusso, si può scrivere:

$$\dot{V} = \frac{P_o - P_{o'}}{R} \qquad (13)$$

essendo $P_o - P_{o'} = \Delta P$ la perdita di carico prodotta dal moto della corrente fluida ed R la resistenza che esso incontra nell'attraversare PL. L'uscita Δe (volt) del trasduttore, per esempio ad estensimetri, viene inviata ad un amplificatore differenziale e quindi ad un amplificatore integratore. All'uscita del primo amplificatore vi è un segnale elettrico proporzionale alla portata (o flusso), in quanto dalla (13) si osserva che ΔP è proporzionale a $\dot{V}$ se R è costante. All'uscita del secondo amplificatore è presente l'integrale nel tempo della portata e quindi il volume totale espirato ed inspirato in un determinato intervallo di tempo. Naturalmente nell'eseguire l'integrazione si fa l'ipotesi che l'aria a quelle velocità si comporti come un fluido incomprimibile.
Relativamente al valore della resistenza R, va osservato che essa è calcolabile attraverso la legge di Poiseuille che per questo specifico trasduttore si scrive:

$$P_2 - P_1 = \frac{8\mu L\dot{V}}{\pi r^4 n} \qquad (14)\,,$$

essendo
μ la viscosità dinamica dell'aria inspirata o espirata,
L la lunghezza del pacco lamellare,
r il passo, ovvero la distanza tra una lamina e l'altra,
$\dot{V}$ la portata in volume e
n il numero delle lamelle.

Vi è da osservare che la (14) è idonea ad un calcolo di prima approssimazione in quanto non si tratta di un solo gas che mantiene costante nel corso del ciclo la sua temperatura e la sua viscosità dinamica, ma di una miscela di gas la cui temperatura e viscosità dinamica non sono costanti durante l'inspirazione e l'espirazione. Per tali motivi il pneumotacografo va calibrato.
Occorre infine osservare che la (14) vale solo in regime laminare e per numeri di Reynolds (Re) minori di 2000. Ciò significa che il range delle portate dal valore minimo di 9 $ml \cdot s^{-1}$ a quello massimo di 21 $l \cdot s^{-1}$ viene coperto con diversi modelli di diverse dimensioni che devono sempre garantire Re<2000.

3.5 La misura delle pressioni

Come è stato osservato nello studio della fisiologia dei polmoni, l'azione di espansione e compressione, cui segue l'introduzione e l'espulsione dell'aria, è prodotta dalla differenza di pressione esistente tra l'alveolo e l'intercapedine tra i due foglietti pleurici (parietale e viscerale). La depressione (P_{pl}) esistente nel doppio foglietto è sempre negativa e varia nel campo compreso tra -15 mmHg e -4 mmHg rispettivamente in inspirazione ed espirazione. La pressione alveolare (P_{alv}) è positiva, cioè maggiore ella pressione atmosferica (P_{atm}), in espirazione e negativa in inspirazione. In ogni caso la P_{alv} anche in inspirazione è maggiore della P_{pl} e ciò per consentire ai polmoni di aumentare il proprio volume per seguire l'incremento di volume offerto dall'espansione della gabbia toracica.
Il pletismografo è un'apparecchiatura che consente la misurazione della pressione alveolare. Oltre a tale misura consente anche la misura dei volumi racchiusi nel sistema respiratorio (ovvero di polmoni, bronchi, trachea e bocca); tale volume viene denominato volume gassoso toracico (V_{GT}). Inoltre, il pletismografo permette di effettuare misure in regime dinamico ed in particolare la determinazione delle grandezze precedentemente definite come derivate, cioè la cedevolezza del sistema respiratorio C_{SR} e la sua resistenza R_{SR}.
Il pletismografo, più precisamente pletismografo total-body, è una cabina a chiusura ermetica entro la quale viene posto il paziente che respira in comunicazione con l'esterno. La cabina è equipaggiata come segue:

- un dispositivo per la calibrazione, consistente in uno stantuffo che scorrendo entro un cilindro senza valvole comprime o fa espandere l'aria entro il pletismografo;
- un trasduttore di pressione, che misura la differenza di pressione tra l'interno del pletismografo (prodotta o dallo stantuffo o dal paziente) e l'esterno a pressione atmosferica che viene assunta come riferimento e tale valore viene indicato con P_{plet};
- uno pneumotacografo, che misura il flusso $\dot{V}$ dell'aria inspirato (o espirato), munito di un dispositivo di otturazione del condotto azionabile per via pneumatica o elettrica dall'esterno della cabina.

Nel condotto del pneumotacografo, prima dell'otturatore ed in prossimità della bocca del paziente, è posto un trasduttore di pressione che misura la pressione esistente tra la bocca del paziente e la pressione atmosferica (P_{alv}).
Con il paziente chiuso dentro la cabina alla pressione atmosferica e che respira normalmente, si osserva che ogni variazione del volume dei gas nei polmoni (ΔV_{GT}) è uguale e opposta alla variazione di volume del gas nello spazio attorno al paziente nell'interno del pletismografo (ΔV_{plet}). Pertanto, si deve avere:

$$\Delta V_{GT} = -\Delta V_{plet} \qquad (15)$$

Se si fa riferimento al ΔV_{GT} dei polmoni, si osserva che a tale variazione di volume corrisponde una variazione di pressione il cui legame funzionale può essere rappresentato da:

$$p \cdot V^k = cost \qquad (16)$$

dove k è l'esponente della politropica, che nel caso di gas biatomici come l'aria vale 1 se la trasformazione è isoterma e vale 1.4 se è adiabatica. Nel caso di una frequenza respiratoria normale (16÷20 atti respiratori al minuto), stante la costanza della temperatura all'interno del corpo umano, si può ritenere che all'interno dei polmoni la trasformazione sia isoterma (k=1).
Quindi:

$$P_{alv}(t_1) \cdot V_{GT}(t_1) = P_{alv}(t_2) \cdot V_{GT}(t_2) \qquad (17)$$

essendo t_1 e t_2 due diversi istanti nel corso del ciclo di respirazione.
Le relazioni (15), (16) e (17) consentono di porre in relazione variazioni di pressione e di volume che si verificano nei polmoni del paziente a variazioni di pressione e volume misurabili con trasduttori appartenenti al pletismografo e al pneumotacografo.
Le misurazioni vengono eseguite con la procedura che viene di seguito descritta.
Il paziente chiuso nella cabina pletismografica alla pressione atmosferica viene invitato a respirare attraverso il pneumotacografo. Ad un certo istante t_1 (generalmente a fine espirazione) viene chiuso l'otturatore del pneumotacografo. Il paziente, con l'otturatore chiuso, tenta di inspirare, ma non potendo entrare nuovo gas nei polmoni, nello sforzo inspiratorio, incrementa di ΔV_{GT} il volume della gabbia toracica, cui corrisponde una diminuzione della pressione alveolare ΔP_{alv} che può rilevarsi all'interno della bocca del paziente. Si fa qui l'ipotesi che la pressione esistente nella bocca del paziente sia uguale a quella esistente negli alveoli.
In queste condizioni si può applicare la legge di Boyle scegliendo due istanti t_1 e t_2, nei quali si misurano le seguenti quantità:

$$P_{alv}(t_1) = P_{atm}$$

$$P_{alv}(t_2) = P_{atm} - \Delta P_{alv}$$

$$V_{GT}(t_1) = V_{GT1}$$

$$V_{GT}(t_2) = V_{GT1} + \Delta V_{GT}$$

da cui trascurando il prodotto $\Delta P_{alv} \cdot \Delta V_{GT}$, dalla (17) si ottiene:

$$P_{atm} \cdot \Delta V_{GT} = \Delta P_{alv} \cdot V_{GT1} \qquad (18)$$

Si osserva che, qualora l'istante t_1 sia scelto nel momento di flusso nullo di fine espirazione in condizioni di respirazione tranquilla, è V_{GT1}=FRC e quindi la (17) si trasforma in:

$$V_{GT1} = FRC = P_{atm}\frac{\Delta V_{GT}}{\Delta P_{alv}} \qquad (19)$$

che per la (15) può essere scritta come:

$$FRC = -P_{atm}\frac{\Delta V_{plet}}{\Delta P_{alv}} \qquad (20)$$

Lo stantuffo di calibrazione consente di porre in relazione le variazioni di volume nello spazio in torno al paziente (ΔV_{plet}) con le corrispondenti variazioni di pressione (ΔP_{plet}).
La curva di calibrazione risulta approssimativamente rettilinea con equazione: $\Delta V_{plet} = -K \cdot \Delta P_{plet}$, relazione dalla quale si ottiene la costante K di calibrazione del pletismografo. Pertanto:

$$FRC = K \cdot P_{atm}\frac{\Delta P_{plet}}{\Delta P_{alv}} \qquad (21)$$

La relazione (21) consente la determinazione del volume FRC procedendo secondo la modalità che segue: si invia all'asse x di un oscilloscopio il segnale del trasduttore P_{plet} ed all'asse y quello proveniente dal trasduttore P_{alv} e si invita il paziente ad espirare ed inspirare contro l'otturatore chiuso. Si osserva che il punto luminoso del pannello elettronico traccia sullo schermo del tubo una retta che è inclinata di φ_1 rispetto all'asse x. Quindi dalla (20) si ottiene:

$$FRC = K \cdot P_{atm}\frac{1}{\tan\varphi_1}$$

pertanto dalla conoscenza dell'angolo φ_1 e della costante K si ottiene il valore della FRC.
Fino ad ora si è descritto il funzionamento del pletismografo con l'otturatore del pneumotacografo chiuso: ciò ha consentito di misurare la FRC.
Se ora si apre l'otturatore e si invita il paziente a respirare attraverso il pneumotacografo con diverse modalità di respiro (respiro tranquillo, inspirazione ed espirazione forzata, ecc..), il pletismografo consente di misurare la resistenza al flusso opposta dalle vie aeree. La resistenza delle vie aeree è definita da:

$$R_{SR} = \frac{P_{alv} - P_{atm}}{\dot{V}} \qquad (22)$$

Tale rapporto può essere visualizzato su uno schermo di uno oscilloscopio durante un intero ciclo respiratorio. In particolare, si invia il segnale del flusso $\dot{V}$ alle placchette y e il segnale della pressione P_{plet} alle placchette x dell'oscilloscopio. Si osserva che la relazione tra $\dot{V}$ e P_{plet} ottenuta risulta essere non lineare relativamente a quanto ci si sarebbe aspettato sulla base del semplice modello presentato, a causa della complessa fenomenologia degli scambi di forze esistenti tra la cassa toracica, la pleura e il diaframma. Per quanto attiene alla non linearità, dato che la R_{SR} è variabile tra l'inizio e la fine del ciclo, la sua variazione viene riferita alla pendenza della retta passante tra i due punti per i quali si misura un flusso di ±0.5 $l \cdot min^{-1}$. Tale retta ha pendenza:

$$\tan\varphi_2 = \frac{\Delta\dot{V}}{\Delta P_{plet}}$$

peraltro si rileva che:

$$\Delta P_{alv} = \tan\varphi_1 \cdot \Delta P_{plet}$$

per cui:

$$\Delta\dot{V} = \tan\varphi_2 \cdot \Delta P_{plet} = \frac{\tan\varphi_2}{\tan\varphi_1}\Delta P_{alv}$$

e quindi:

$$R_{tot} = \frac{\tan\varphi_1}{\tan\varphi_2} \qquad (23)$$

La (23) fornisce la misura della resistenza all'avanzamento dell'aria fino agli alveoli: essa è quindi comprensiva delle perdite di carico R_i dovute al pneumotacografo ed ai condotti ad esso connessi. Quindi la resistenza netta è quella indicata dalla (23) diminuita di quella dovuta agli elementi anzidetti. Tale resistenza è peraltro direttamente indicata in quanto è dato costruttivo del pneumotacografo e quindi nota, si ha in definitiva che [1]:

$$R_{SR} = R_{tot} - R_i \qquad (24).$$

Capitolo 4: Segnale respiratorio derivato da elettrocardiogramma

4.1 Introduzione: uso e applicazione

La respirazione è uno dei segni vitali importanti e i suoi cambiamenti funzionali hanno dimostrato di essere indicatori diagnostici per diverse malattie. Il monitoraggio e l'analisi della respirazione sono un mezzo fondamentale per rilevare i disturbi del sonno (sindrome dell'apnea notturna, apnea ostruttiva del sonno e salute mentale come stress, ansia, depressione).
Attualmente, i sensori del flusso d'aria, la pletismografia dell'impedenza e la pletismografia dell'induttanza vengono utilizzati per la registrazione della respirazione, mentre sono troppo ingombranti per applicazioni di monitoraggio della respirazione dinamica e confortevole a lungo termine. Essendo il segnale vitale più misurato, l'elettrocardiogramma (ECG) è modulato dalla respirazione sia nella morfologia del battito che nella variabilità della frequenza cardiaca (HRV). Pertanto, la maggior parte delle ricerche attuali si concentra sulle forme d'onda della respirazione derivata dall'ECG (EDR) e sul successivo calcolo della frequenza respiratoria (BR) per applicazioni cliniche.
Sebbene negli ultimi decenni siano stati proposti molti metodi EDR basati su funzionalità e filtri, i metodi EDR basati su funzionalità hanno ricevuto maggiore attenzione. Le caratteristiche utilizzate per derivare la respirazione includono caratteristiche che riguardano l'ampiezza (l'area del complesso QRS, ampiezza di picco R), caratteristiche che riguardano la pendenza (la pendenza del complesso QRS, l'angolo attorno all'onda R), caratteristiche che riguardano la frequenza (intervallo RR, durata QRS, ecc.) e caratteristiche che riguardano l'oscillazione di base (valore medio tra depressioni consecutive, ampiezza media di depressioni e picchi, ecc.).
Tutti questi metodi EDR basati su funzionalità possono ottenere efficacemente informazioni respiratorie dai segnali ECG.

Dapprima si esaminerà l'estrazione della forma d'onda EDR attraverso un "metodo base" e successivamente si proporrà un framework integrato per la valutazione dell'estrazione della forma d'onda EDR tipica e del calcolo della frequenza respiratoria, che include tre aspetti: l'influenza della frequenza di campionamento; il rapporto segnale-rumore (SNR) sull'estrazione della forma d'onda EDR; l'influenza della finestra lunghezza sul calcolo BR [6].

4.2 Respirazione derivata da elettrocardiogramma: metodo base

La respirazione derivata dall'ECG (EDR) è il nome di un gruppo di tecniche per la ricostruzione del segnale respiratorio dall'ECG. Tale tecnica è stata introdotta per la prima volta nel 1985. L'idea generale alla base di questo metodo è rimuovere la deviazione della linea di base, calcolare un parametro relativo all'ampiezza per ciascun ciclo ECG e interpolare i risultati (Fig.10). Il segnale ottenuto dovrebbe avere una somiglianza significativa con il segnale respiratorio. L'idea originale dell'algoritmo EDR è servita come base per numerosi metodi.
In questo paragrafo viene descritta la tecnica di base dell'algoritmo.

1) Rimozione della deriva della linea di base:
   I segnali ECG tendono a contenere componenti a bassa frequenza indesiderate chiamate deviazione della linea di base o deriva della linea di base, che sono correlate ai movimenti del paziente e ad altre interruzioni. L'influenza della deriva della linea di base su un segnale ECG è illustrata nel primo grafico in (Fig.10). Nella prima fase del metodo EDR deve essere rimossa la deviazione della linea di base. È possibile utilizzare diverse soluzioni, ad esempio

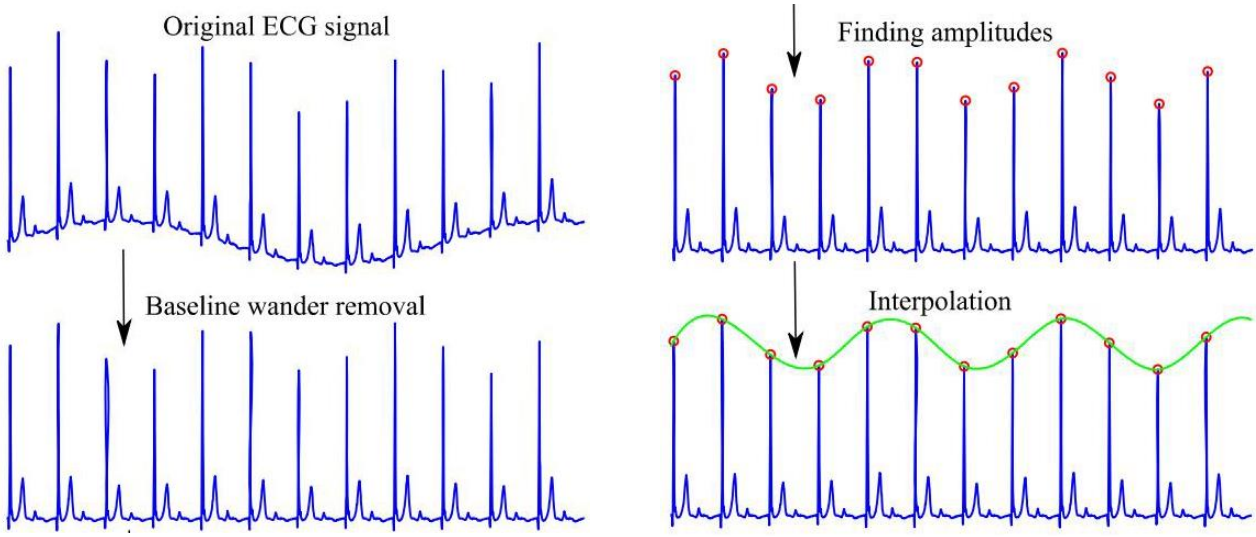

Figura 10. Schema di un algoritmo base EDR.

il filtraggio mediano o il filtraggio passa-alto. Lo scopo di questo passaggio è ottenere un segnale ECG con una linea di base piatta come nel secondo grafico in (Fig.10), in cui la deviazione della linea di base viene rimossa dal segnale ECG originale (distorto);

2) Rilevamento del complesso QRS:
Ogni ciclo di un segnale ECG contiene un segmento relativamente acuto e corto con onda Q, onda R e onda S. Complessivamente sono chiamati complessi QRS. Per determinare in che modo il segnale ECG viene alterato dalla respirazione, è necessario rilevare i complessi QRS poiché le informazioni sulla respirazione possono essere estratte proprio da questi complessi. Può essere ottenuto mediante filtraggio passa-banda seguito da differenziazione, quadratura e soglia. Un altro metodo è trovare i picchi del segnale (massimi locali) con ampiezze sufficienti, come nel terzo grafico in (Fig.10);

3) Stima delle aree complesse QRS, delle ampiezze dell'onda R o delle ampiezze RS:
Come accennato, il segnale ECG è modulato in ampiezza a causa dei movimenti del torace correlati al respiro. Per determinare come la modulazione del segnale varia nel tempo, possono essere adottati diversi approcci. Il primo è stato quello di calcolare l'area di ciascun complesso QRS e di utilizzarla come misura della modulazione. Un altro modo possibile è semplicemente calcolare l'ampiezza di ciascuna onda R, che corrisponde al massimo di un ciclo ECG. La terza soluzione comunemente usata è un metodo basato sui picchi descritto anche in (Fig.10) e non richiede la rimozione della deriva della linea di base. Invece, l'ampiezza dell'onda R viene calcolata rispetto al valore del minimo più vicino, che corrisponde all'onda S. La differenza calcolata è quindi indicata come ampiezza RS;

4) Interpolazione di aree QRS, ampiezze R o ampiezze RS calcolate:
Come risultato del passaggio precedente, si ottiene una serie temporale di ampiezze di onde R. Per un ciclo ECG esiste un'ampiezza R che corrisponde a una frequenza di campionamento di circa 1 Hz. In genere, si desidera che un segnale respiratorio venga campionato alla stessa frequenza dell'ECG (di solito 400 Hz o più). Può essere ottenuto mediante filtraggio passa-basso o mediante interpolazione geometrica, come lo spline. Il segnale ottenuto con entrambi i metodi varia lentamente e la sua forma ricorda fortemente un segnale respiratorio di riferimento, come si vede nel quarto grafico in (Fig.10) [7].

4.3 Estrazione forma d'onda della respirazione derivata dall'elettrocardiogramma e calcolo della frequenza respiratoria

Prima di procedere all'estrazione della forma d'onda della respirazione è necessario attuare una preelaborazione e una post-elaborazione del segnale ECG. La preelaborazione del segnale consiste nel rimuovere le componenti ad alta frequenza della registrazione ECG grezza, utilizzando un filtro passa-basso con frequenza di taglio di 35 Hz. Dopodiché si passa alla post-elaborazione del segnale ECG, in cui viene estratta la forma d'onda della respirazione dall'ECG e viene ricampionata a 5 Hz per un ulteriore eliminazione del rumore.
Dopo la preelaborazione, la forma d'onda della respirazione è stata estratta dal segnale ECG filtrato.

4.3.1 Metodi per estrarre il segnale respiratorio derivato dall'elettrocardiogramma

In questo studio, sono stati adottati dieci metodi EDR basati sulle caratteristiche esistenti per l'estrazione della forma d'onda della respirazione e classificati in quattro gruppi in base a: ampiezza, pendenza, frequenza e deviazione della linea di base. Il calcolo delle loro caratteristiche corrispondenti è stato mostrato in (Fig.11).

1. Metodi basati sull'ampiezza (AM)

- AM_{area}: l'area chiusa dei complessi QRS ($Feature_1$) dal picco Q al picco S (segmento l in Fig.9) per riflettere l'effetto della respirazione sulla morfologia dell'ECG.

$$\text{Feature}_1 = \int_{T_Q}^{T_S} V_{ECG}(t) - l(t)dt \qquad (25),$$

dove: T_Q è l'onset (picco Q), T_S è l'offset (picco S), V_{ECG} è l'ampiezza dell'ECG pre-elaborato e l è la linea che collega il picco Q e il picco S.

- AM_{QR}: la variazione di ampiezza tra il picco R e il picco Q sull'ECG ($Feature_2$) in base alla variazione di ampiezza indotta dalla respirazione:

$$\text{Feature}_2 = V_R - V_Q \qquad (26),$$

dove V_R e V_Q sono le ampiezze del picco R e del picco Q in un complesso QRS.

- AM_R e AM_Q: è stato riportato che i cambiamenti nell'ampiezza dell'ECG potrebbero riflettere la respirazione, pertanto le ampiezze del picco R e del picco Q sono state estratte come $Feature_3$ e $Feature_4$. L'illustrazione dettagliata di queste caratteristiche è stata mostrata in (Fig.9).

2. Metodi basati sulla pendenza (SM)

- SM_{angle}: $Feature_5$ è stato definito come l'angolo (θR) tra la pendenza massima (n_U) e la pendenza inferiore (n_D) attorno al picco R. L'espressione angolare generale è definita come segue:

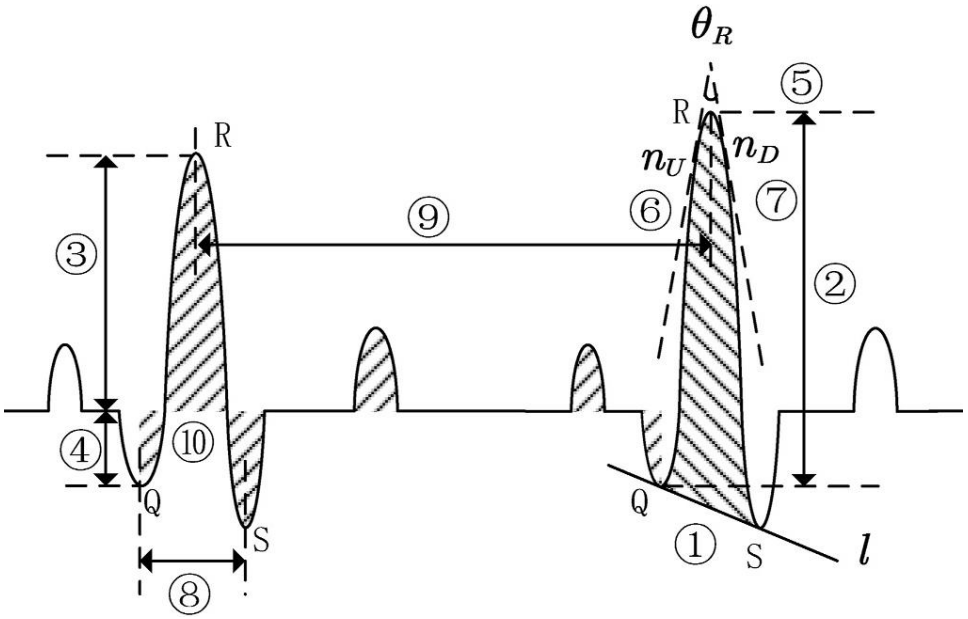

Figura 11. Dimostrazioni delle funzioni estratte dall'ECG per il recupero della forma d'onda della respirazione.

$$\theta = \arctan\left(\left|\frac{n_U - n_D}{1 + n_U \cdot n_D}\right|\right) \qquad (27),$$

A scopo clinico, l'asse del tempo e l'asse della tensione dovrebbero essere riscalati per corrispondere al caso particolare dei tracciati ECG convenzionali, in cui sono stati utilizzati una velocità di 25 mm/s e un guadagno di 10 mm/mV, quindi la formula (27) è stata modificata all'equazione (28) di conseguenza:

$$\text{Feature}_5 = \theta_R = \left(\left|\frac{n_U - n_D}{0.4 \cdot (6.25 + n_U \cdot n_D)}\right|\right) \qquad (28)$$

- SM_{QR} e SM_{RS}: a parte l'angolo formato dalla pendenza verso su (n_U) e la pendenza verso giù (n_D), le pendenze stesse potrebbero anche riflettere la respirazione. Pertanto, n_U e n_D sono state utilizzate come Feature_6 e Feature_7.

3. Metodi basati sulla frequenza (FM)

- FM_{QS}: la durata del complesso QRS, il tempo calcolato dall'onset all'offset del complesso QRS, è stata utilizzata come Feature_8 per dimostrare la caratteristica della respirazione modulata in frequenza sull'ECG:

$$\text{Feature}_8 = T_S - T_Q \qquad (29),$$

dove T_S e T_Q sono il tempo di offset e onset definito dal metodo in questa sezione.

- FM_{RR}: L'aritmia sinusale respiratoria (RSA) rappresentava la modulazione della respirazione sulla frequenza cardiaca. La variazione degli intervalli tra due picchi R consecutivi è stata adottata come Feature_9:

$$\text{Feature}_9 = T_{R_{i+1}} - T_{R_i} \quad \text{con } i = 1,2,\ldots \qquad (30),$$

dove $T_{R_{i+1}}$ e T_{R_i} sono posizioni di due picchi R consecutivi nell'i-esimo battito cardiaco.

4. Metodi basati sulla deviazione (BM)

- BM_{QRS}: l'area tra due picchi Q consecutivi è stata calcolata come $Feature_{10}$:

$$Feature_{10} = \frac{1}{Q_{i+1} - Q_i} \int_{Q_i}^{Q_{i+1}} V_{ECG}(t)dt \quad \text{con } i = 1,2, \ldots \qquad (31),$$

dove Q_i è la posizione dell'i-esimo picco Q.

4.3.2 Metodi per estrarre la frequenza respiratoria

Dopo aver ottenuto la respirazione estratta dal metodo EDR basato sulle caratteristiche proposte sopra, la frequenza respiratoria (BR) è stata calcolata su una lunghezza della finestra diversa, come un altro aspetto per valutare le prestazioni dei metodi esistenti. Per evitare il disturbo causato dalla componente di frequenza ridondante nel calcolo del BR, le forme d'onda della respirazione estratte sono state filtrate con un filtro passa-banda (0.15–0.4 Hz) in base all'intervallo della frequenza respiratoria (9–24 bpm). Inoltre, al fine di considerare simultaneamente l'influenza del dominio della frequenza e del dominio del tempo sul calcolo del BR, sono stati adottati i metodi di stima del BR basati sulla frequenza e sul tempo:

1. Tecnica basata sulla frequenza

   Considerando il miglioramento della risoluzione in frequenza, la modellazione autoregressiva (AR) con l'ordine di 8 è stata selezionata come metodo di calcolo BR basato sulla frequenza, piuttosto che l'analisi tradizionale basata su Fourier. I dettagli di AR sono stati forniti come segue:

$$x(n) = -\sum_{k=1}^{p} a_k x(n-k) + e(n) \qquad (32),$$

   dove x(n) è l'uscita a t=n, x(n-k) è l'uscita a t=n-k, a_k è il parametro che mette linearmente in relazione i valori precedenti con i valori correnti ed e(n) è il termine di errore.
   Per ottenere le componenti del dominio della frequenza (poli) dello spettro di potenza del segnale respiratorio, l'equazione (32) è stata trasformata nel dominio z come l'equazione (33). Quindi, l'angolo di fase (θ) del polo più vicino alla circonferenza unitaria è stato selezionato come l'equazione (34):

$$H(z) = \frac{1}{1 - \sum_{k=1}^{p}(1 - a_k z^{-1})} \qquad (33),$$

$$\theta = 2f\pi\Delta t \qquad (34),$$

   dove Δt è l'intervallo di campionamento della serie storica originale.

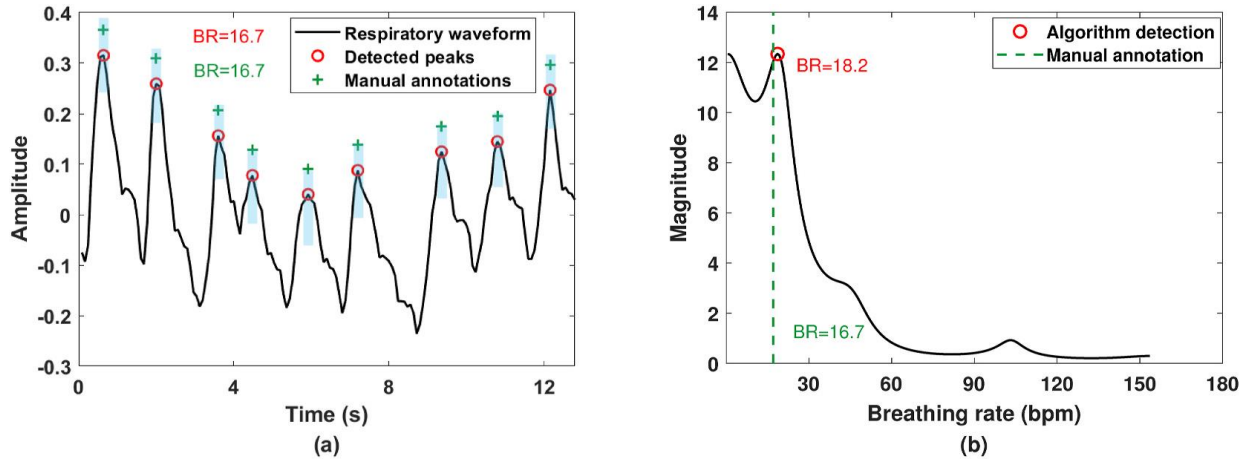

Figura 12. La dimostrazione dei risultati della verifica di (a) calcolo BR basato sul tempo e (b) calcolo BR basato sulla frequenza. Nella Fig.11(a), le posizioni dei picchi rilevati sono contrassegnate da cerchi rossi e le annotazioni manuali sono contrassegnate da segni verdi. Nella Fig.12(b), la frequenza respiratoria rilevata è contrassegnata dal cerchio rosso e la frequenza respiratoria annotata manualmente si trova sulla linea tratteggiata verde.

2. Tecnica basata sul tempo

   L'algoritmo è adottato per la sua semplice implementazione e l'elevata robustezza. Indica che i picchi e gli avvallamenti vengono rilevati quando il gradiente cambia rispettivamente da positivo a negativo e da negativo a positivo. Quindi, i picchi inferiori alla media e gli avvallamenti maggiori della media vengono eliminati. Inoltre, i picchi (valori) vengono eliminati se si trovavano entro 0,5 s dai picchi precedenti (valori). E la frequenza respiratoria è acquisita da picchi e valori validi.

Per convalidare i due metodi di calcolo del BR prima di valutare le prestazioni dei metodi EDR, sono stati confrontati gli errori del BR calcolato e del BR basato su picchi respiratori annotati manualmente. La (Fig. 12) mostra il risultato del confronto tra due metodi BR con annotazione manuale. Il BR è 16,7 bpm per entrambi, indipendentemente dalla tecnica basata sul tempo e dal riferimento annotato (Fig. 12(a)), poiché i picchi rilevati della forma d'onda respiratoria erano coerenti con quelli annotati manualmente. L'errore BR della tecnica basata sulla frequenza e del riferimento annotato era 1,5 bpm, indicando che il BR calcolato era clinicamente rilevante per il BR annotato poiché l'errore era entro ± 2 bpm.

4.3.3 Effetti di tre fattori sulle prestazioni dei metodi di derivazione del segnale respiratorio

Per valutare le prestazioni dei metodi EDR esistenti sono stati confrontati gli effetti di tre diversi fattori sulla correlazione della forma d'onda e sugli errori BR: frequenza di campionamento, rapporto segnale-rumore (SNR) e lunghezza della finestra.

1. Frequenza di campionamento

   Attualmente, non esiste uno standard chiaro per la frequenza di campionamento del segnale ECG utilizzato per estrarre la forma d'onda respiratoria, e la frequenza di campionamento ha

un impatto importante sulle risorse di archiviazione e sul consumo energetico del dispositivo di acquisizione. Pertanto, i segnali ECG originali a 250 Hz sono stati sottocampionati a 200, 150, 100 e 50 Hz ed è stato valutato l'effetto della frequenza di campionamento sulle prestazioni dei metodi EDR.

2. Rapporto segnale-rumore (SNR)

   Con la prevalenza di dispositivi indossabili, i segnali ECG sono vulnerabili all'inquinamento acustico. Pertanto, è stata considerata l'influenza del SNR sui metodi EDR. Per questo motivo, secondo la pratica, sono stati aggiunti diversi livelli di rumore gaussiano al segnale ECG grezzo a 250 Hz (30 dB erano puliti e 15 dB erano inquinati) e sono stati ottenuti segnali ECG rumorosi con SNR di 30, 25, 20 e 15 dB.

3. Lunghezza della finestra

   La selezione della lunghezza della finestra appropriata per il calcolo del BR è associata alla complessità e all'accuratezza del metodo EDR. Quindi, quattro lunghezze di finestra (64, 32, 16 e 8s) sono state adottate per il calcolo BR dalla forma d'onda respiratoria estratta e i loro risultati sono stati valutati con due metodi BR.

Le prestazioni dei dieci metodi EDR sulla forma d'onda respiratoria estratta e sul BR calcolato sono state quantificate utilizzando la correlazione della forma d'onda e l'errore medio assoluto (MAE).
Per calcolare la correlazione incrociata della forma d'onda respiratoria estratta e del segnale respiratorio misurato simultaneo, la forma d'onda respiratoria estratta e misurata di 10 minuti è stata inizialmente divisa in un segmento di 32 s. Quindi, sono stati calcolati rispettivamente i coefficienti di correlazione di ciascun segmento e il valore medio del coefficiente di correlazione massimo assoluto, calcolato da ciascun segmento di 32 s, è stato definito come la correlazione della forma d'onda del segnale di 10 minuti.
Per quanto riguarda invece l'errore medio assoluto, il BR per la forma d'onda respiratoria estratta e misurata è stato ottenuto da tecniche basate sia sul tempo che sulla frequenza descritte in precedenza. Quindi, gli errori assoluti tra il BR calcolato e il BR di riferimento sono stati ottenuti in base alla diversa lunghezza della finestra. Il valore medio di questi errori assoluti è stato calcolato come MAE del segnale di 10 minuti. La definizione di MAE è stata descritta come segue:

$$\mathrm{MAE}(k) = \frac{1}{N}\sum_{k=1}^{N} |f_{EDR}(k) - f_{ref}(k)| \qquad (35),$$

dove $f_{EDR}(k)$ e $f_{ref}(k)$ sono rispettivamente la k-esima lunghezza della finestra BR della forma d'onda EDR e della forma d'onda respiratoria di riferimento [6].

4.4 Estrazione del segnale respiratorio attraverso metodi di decomposizione del segnale elettrocardiografico

4.4.1 Introduzione: limiti dei metodi basati sulla componente morfologica

I metodi EDR si basano su un'unica caratteristica morfologica che fornisce un'accuratezza e una robustezza piuttosto insoddisfacenti. Per risolvere i limiti dei metodi esistenti e realizzare un metodo di ottenimento del segnale EDR accurato e completamente automatico, viene proposto un algoritmo EDR migliorato basato sulla trasformata empirica wavelet (EWT) e sull'analisi dei componenti principali kernel (KPCA).
Il segnale ECG viene scomposto per ottenere la componente a bassa frequenza. Sono attualmente disponibili più metodi di decomposizione del segnale, come approcci wavelet o decomposizione in modalità empirica (EMD). Tuttavia, gli svantaggi di questo metodo non possono essere ignorati. Gli approcci wavelet adattivi tradizionali spesso utilizzano uno schema di suddivisione in scala prescritta, per il quale è difficile raggiungere un'adattabilità ideale.
La EMD mostra un'adattabilità ideale, ma il suo problema principale è che manca di teoria matematica. La EWT incorpora i vantaggi dei due metodi precedenti: non solo ha basi matematiche rigide, ma può anche decomporre il segnale in modo adattivo.
Dopo aver utilizzato l'EWT per scomporre il segnale ECG in cinque modalità, vengono selezionate tre modalità con la frequenza più bassa per formare un nuovo segnale. Nel frattempo, le posizioni dei picchi R vengono determinate per aiutare a localizzare i complessi QRS. Quindi, il nuovo segnale viene campionato in base alla posizione dei complessi QRS. Tuttavia, durante il campionamento vengono catturati alcuni campioni ectopici. Per affrontare questa sfida, è stato sviluppato un metodo basato sulla varianza per eliminare automaticamente i campioni ectopici. Infine, per acquisire la relazione non lineare tra segnale respiratorio ed ECG, i campioni elaborati vengono lavorati utilizzando KPCA e pre-imaging per ottenere il segnale EDR.
La funzione di base radiale (RBF) è adottata come funzione del kernel di KPCA, quindi sono necessari calcoli considerevoli quando si selezionano i parametri della funzione del kernel RBF. Pertanto, si propone un algoritmo di selezione dei parametri per ridurre il carico di calcolo.

4.4.2 Algoritmo basato sulla trasformata empirica wavelet e sull'analisi dei componenti principali kernel

Il metodo EDR proposto di seguito è diviso in due parti. La prima parte riguarda la scomposizione del segnale ECG basato su EWT. Il segnale ECG viene scomposto in cinque modalità con diverse dimensioni spettrali in base all'EWT; vengono selezionate tre modalità con le frequenze più basse per formare un nuovo segnale. La seconda parte descrive i passaggi per ottenere il segnale EDR basato sul KPCA. Innanzitutto, viene utilizzato un algoritmo per trovare i picchi R del segnale ECG, quindi vengono individuati i complessi QRS. In secondo luogo, il nuovo segnale formato dalle tre modalità viene campionato in base alle posizioni dei complessi QRS, mentre alcuni campioni ectopici vengono eliminati automaticamente. Questi campioni servono come matrice di input per KPCA. In terzo luogo, la matrice di input viene mappata su uno spazio dimensionale superiore tramite KPCA. Vengono calcolati gli autovalori e gli autovettori della matrice del kernel. Infine, l'autovettore corrispondente all'autovalore massimo viene selezionato per la pre-imaging per ottenere il segnale EDR.

1. Decomposizione del segnale ECG basata su EWT

In generale, la frequenza respiratoria umana è di circa 0,1–0,5 Hz. Per estrarre le modalità con un segnale ECG a bassa frequenza in modo completo e adattivo, EWT viene utilizzato per scomporre il segnale ECG. Le modalità a bassa frequenza vengono ricostruite per formare un nuovo segnale. EWT è un algoritmo di scomposizione in modalità. Il concetto principale è estrarre le diverse modalità di un segnale progettando un appropriato banco di filtri wavelet, che includa un filtro passa-basso e diversi filtri passa-banda.
Il filtro passa basso viene utilizzato per estrarre il componente approssimativo e il filtro passa-banda viene utilizzato per estrarre i dettagli del componente. Il numero di modalità scomposte viene selezionato in modo adattivo nel tradizionale algoritmo EWT.
Diversi segnali ECG possono essere scomposti in diversi numeri di modalità, il che influisce sul calcolo seguente. Per unificare il numero di modalità scomposte garantendo al contempo le prestazioni di EWT, il numero di modalità scomposte è impostato su cinque in base agli esperimenti.
I passaggi specifici per implementare l'algoritmo EWT sono i seguenti:

- I massimi locali nello spettro del segnale ECG f(t) sono ottenuti e ordinati in ordine decrescente dopo la normalizzazione. Successivamente, vengono selezionati i primi sei massimi locali e i confini di ciascun modo ω_n (con n=1,2,…,5) sono definiti come il centro di due massimi consecutivi;

- Dopo aver determinato i limiti, la funzione di ridimensionamento empirico $\varphi_n(\omega)$ e la wavelet empirica $\phi_n(\omega)$ vengono costruite ed espresse come:

$$\varphi_n(\omega) = \begin{cases} 1 & \text{per } |\omega| \le \omega_n(1-\gamma) \\ \cos\left[\frac{\pi}{2}\beta\left(\frac{1}{2\tau_n}(|\omega| - \omega_n + \tau_n)\right)\right] & \text{per } (1-\gamma) \le |\omega| \le (1+\gamma) \\ 0 & \text{altrimenti} \end{cases} \quad (36),$$

$$\phi_n(\omega) = \begin{cases} 1 & \text{per } (1+\gamma)\omega_n \le |\omega| \le (1-\gamma)\omega_{n+1} \\ \cos\left[\frac{\pi}{2}\beta\left(\frac{1}{2\tau_n}(|\omega| - \omega_{n+1} + \tau_{n+1})\right)\right] & \text{per } (1-\gamma)\omega_{n+1} \le |\omega| \le (1+\gamma)\omega_{n+1} \\ \sin\left[\frac{\pi}{2}\beta\left(\frac{1}{2\tau_n}(|\omega| - \omega_n + \tau_n)\right)\right] & \text{per } (1-\gamma)\omega_n \le |\omega| \le (1+\gamma)\omega_n \\ 0 & \text{altrimenti} \end{cases} \quad (37),$$

dove $\tau_n = \gamma\omega_n n$ (con $0 < \gamma < 1$). Qui, $\beta(x)$ dovrebbe soddisfare la seguente condizione:

$$\beta(x) = \begin{cases} 1 & \text{se } x \le 0 \text{ e } \beta(x) + \beta(1-x) = 1 \\ 0 & \text{se } x \ge 0 \end{cases} \quad ,\forall x \in [0,1] \quad (38).$$

Poiché le funzioni numeriche soddisfano la condizione di cui sopra, scegliamo $\beta(x) = x^4(35 - 84x + 70x^2 - 20x^3)$. I diversi modi di f(t) sono ottenuti da $\varphi_n(\omega)$ e $\phi_n(\omega)$. Il coefficiente di dettaglio $W_f^{\varepsilon}(n, t)$ e il coefficiente approssimativo $W_f^{\varepsilon}(0, t)$ sono definiti come:

$$W_f^{\varepsilon}(n,t) = f \ , \qquad \psi_1 = \int f\overline{\psi_1(\tau - t)}\, d\tau = \left(\hat{f}(\omega)\overline{\psi_n(\omega)}\right)^{\vee} \tag{39},$$

$$W_f^{\varepsilon}(0,t) = f \ , \qquad \varphi_1 = \int f\overline{\varphi_1(\tau - t)} d\tau = \left(\hat{f}(\omega)\overline{\hat{\varphi}_1(\omega)}\right)^{\vee} \tag{40},$$

dove ∧ e ∨ si riferiscono alla trasformata di Fourier e alla sua trasformata inversa. Dalle equazioni (36)–(40), il modo empirico $f_k(t)$ può essere ottenuto come:

$$\begin{aligned} f_0(t) &= W_f^{\varepsilon}(0,t) \cdot \varphi_1(t) \\ f_n(t) &= W_f^{\varepsilon}(n,t) \cdot \psi_n(t) \end{aligned} \tag{41}.$$

Dopo le tre fasi di elaborazione, il segnale ECG viene scomposto in cinque modalità. Per estrarre la parte a bassa frequenza di f(t) in modo completo e adattivo, le prime tre modalità vengono selezionate per formare un nuovo segnale. Il nuovo segnale $f_s(t)$ conserva solo la parte a bassa frequenza e abbandona la parte ad alta frequenza di f(t), che impedisce l'influenza del rumore ad alta frequenza sui calcoli successivi. Qui, $f_s(t)$ funge da input per il seguente algoritmo KPCA.

2. Acquisizione del segnale EDR basata su KPCA

KPCA è una generalizzazione dell'analisi delle componenti principali nello spazio delle caratteristiche ad alta dimensione. In KPCA, i dati vengono mappati su uno spazio delle caratteristiche ad alta dimensione che non è lineare rispetto allo spazio di input. Utilizzando KPCA, l'algoritmo di acquisizione EDR può descrivere l'interazione non lineare tra i segnali ECG e i segnali respiratori. I passaggi di KPCA nel metodo proposto sono descritti in dettaglio in questa sezione. Prima di eseguire l'algoritmo KPCA, è necessario determinare la matrice di input X. La valutazione di X consiste nei seguenti passaggi:

- Il primo passo è il rilevamento dei picchi R: le posizioni di tutti i picchi R in f(t) sono indicate come $X_R = \{x_i\}_{k=1}^{n}$, dove il parametro n è il numero di picchi R in f(t);

- Il secondo passo è il campionamento del segnale $f_s(t)$: dopo il rilevamento dei picchi R, viene selezionata una finestra fissa per campionare il segnale $f_s(t)$. In questo caso, x_i è considerato il centro della finestra e $f_s(t)$ è campionato nell'intervallo di 40 ms prima e dopo xi. Quindi, i campioni vengono utilizzati per costruire la matrice X′ con dimensioni m×n, dove m è la lunghezza della finestra fissa e n è il numero di picchi R.

- Il terzo passaggio è l'eliminazione dei campioni ectopici: potrebbero esserci alcuni campioni ectopici in X′ che influiscono sull'accuratezza dei calcoli successivi. Pertanto, si propone un metodo adattivo basato sulla varianza per eliminare automaticamente i suddetti campioni. I passaggi specifici sono i seguenti:

    1) Prima $\{a_i\}_{i=1}^{n}$ è indicato come risultato del campionamento, e X′ può essere scritto come $X' = [\alpha_1, \alpha_2, \ldots, \alpha_k, \ldots, \alpha_n]$. Il campione medio è definito come:

$$\alpha_{mean} = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} \alpha_i \tag{42}.$$

2) La matrice Y è definita come $Y = [\alpha_1 - \alpha_{mean}, \dots, \alpha_k - \alpha_{mean}, \dots, \alpha_n - \alpha_{mean}]$ e viene calcolata la varianza di ciascun vettore colonna in Y. I risultati sono espressi dal vettore $V = (v_1, v_2, \dots, v_k, \dots, v_n)$.
3) Si presume che i campioni ectopici siano α_p e i campioni normali siano α_q e nell'equazione la condizione $v_p \gg v_q$ sia soddisfatta. I campioni ectopici vengono rimossi in base a questa proprietà e si ottiene una matrice di input X senza campioni ectopici.

Dopo che la matrice di input X è stata determinata, viene introdotto KPCA. L'essenza di KPCA è risolvere la seguente equazione:

$$\lambda v = Cv \qquad (43),$$

dove λ e v sono rispettivamente gli autovalori e gli autovettori della matrice C.
Qui, $X = [x_1, x_2, \dots, x_k, \dots, x_r]$ dove r è il numero di campioni in X e una mappatura non lineare implicita è definita come φ. Quindi, i dati mappati di x_k nello spazio delle caratteristiche ad alta dimensione F possono essere definiti come $\varphi(x_k)$. Nell'equazione (43), C è la matrice di covarianza di $\varphi(x_k)$, che è definita come:

$$C = \frac{1}{n}\sum_{j=1}^{r} \varphi(x_j)\varphi(x_j)^T \qquad (44).$$

L'equazione (43) è equivalente alla seguente equazione:

$$\lambda(\varphi(x_k) \cdot v) = (\varphi(x_k) \cdot Cv) \qquad \text{con } k = 1,2, \dots, n \qquad (45).$$

Quando $v = \sum_{i=1}^{r} \alpha_i \varphi(x_i)$ e l'RBF vengono introdotti come funzione del kernel k(x, y):

$$k(x, y) = e^{-(x-y^2/2\sigma^2)} \qquad (46).$$

Dopo aver determinato la funzione del kernel, l'equazione (44) può essere scritta come:

$$r\lambda\alpha = K\alpha \qquad (47),$$

dove α è il vettore costituito dal parametro α_i e K è la matrice del kernel corrispondente a k(x, y).
Per estrarre la componente principale si calcola la proiezione di un test point $\varphi(x)$ sull'autovettore V^k utilizzando:

$$\left(v^k \cdot \varphi(x)\right) = \sum_{i=1}^{r} a_i^k\left(\varphi(x_i)\varphi(x)\right) \qquad (48).$$

Il suddetto calcolo viene effettuato nello spazio delle caratteristiche ad alta dimensione F, mentre la costruzione del segnale EDR si basa sul primo autovettore dello spazio di ingresso. Gli autovalori e gli autovettori ottenuti in F non possono essere utilizzati direttamente per costruire il segnale EDR. Per risolvere questo problema, è possibile utilizzare un numero limitato di autovettori per trovare approssimazioni dei dati nello spazio di input.
Questo processo è chiamato "pre-imaging". Pertanto, il primo autovettore dello spazio di ingresso viene ricostruito “pre-immaginando” il primo autovettore di F. Il segnale EDR può essere ottenuto eseguendo l'interpolazione spline cubica sul primo autovettore ricostruito dello spazio di ingresso.

Durante il processo di KPCA, il parametro σ^2 deve essere selezionato con cura in modo che KPCA possa fornire prestazioni migliori.
In primo luogo σ^2 è approssimativamente determinato come var(z), che è denotato come $\hat{\sigma}^2 = \mathrm{var}(z)$. Il parametro z rappresenta il vettore trasformato da X. Quindi, σ^2 viene ulteriormente sintonizzato nell'intervallo, $(0, \hat{\sigma}^2 \times 100)$, con un passo di $\sigma^2/10$.
I passi sono come segue:

- KPCA viene applicato all'intervallo $(0, , \hat{\sigma}^2 \times 100)$ per σ^2 per ottenere gli autovalori indicati come $\gamma = (\gamma_1, \gamma_2, \ldots, \gamma_i)$;
- Qui $d = \gamma_1 - (\gamma_2 + \cdots + \gamma_i)$ e viene calcolato per ogni σ^2. Quindi, viene selezionato σ^2, che raggiunge il massimo d.

Sebbene il suddetto metodo possa determinare l'appropriato σ^2, richiede un elevato sforzo computazionale perché gli autovalori della matrice del kernel sono calcolati per ogni σ^2. Tuttavia, d raggiunge il suo massimo all'inizio e successivamente diminuisce in modo monotono. Pertanto, il calcolo della parte monotonamente decrescente è ridondante.
Pertanto, d è determinato al termine dei due passaggi già menzionati. Quando d raggiunge il suo massimo, il processo di selezione di σ^2 viene terminato e viene selezionato il σ^2 corrispondente al massimo di d per i calcoli successivi. Se non è stato terminato al massimo d, l'algoritmo calcola gli autovalori della matrice del kernel 1000 volte. Se termina al massimo d, sono necessari solo 180 calcoli. In questo modo, non solo è garantita la precisione di σ^2, ma si riduce anche lo sforzo computazionale.

I risultati sperimentali mostrano che il metodo proposto funziona meglio dei tre metodi EDR tradizionali ed è adatto per monitorare la respirazione attraverso segnali ECG a derivazione singola senza sensori aggiuntivi [8].

4.5 Stima del segnale respiratorio tramite metodo della modulazione del battito segmentato

Lo scopo del presente studio è quello di proporre una procedura a derivazione singola basata sul metodo della modulazione del battito segmentato (SBMM), una tecnica di filtraggio ECG come strumento adatto per la stima dell'EDR. Si espone il SBMM in soggetti sani, durante la normale respirazione, articolato nei seguenti passaggi:

1. PRE-ELABORAZIONE

   Nella fase di preelaborazione, la potenza e l'interferenza a bassa frequenza vengono rimosse dal segnale ECG grezzo utilizzando un filtro passa-banda Butterworth bidirezionale di sesto ordine con frequenze di taglio inferiore e superiore di 0.5 Hz e 40 Hz, rispettivamente. La linea di base viene calcolata come un'interpolazione spline cubica di punti fiduciali, posizionata 90 ms prima della posizione del picco R e sottratta dal segnale filtrato passa-banda.

2. METODO DI MODULAZIONE DEL BATTITO SEGMENTATO

   Il SBMM viene generalmente applicato a registrazioni ECG brevi, la cui durata è definita dall'utente come numero di battiti (tipicamente poche decine di battiti) o tempo (fino a un minuto).

In caso di una registrazione ECG più lunga, le finestre ECG della lunghezza scelta vengono estratte ricorsivamente dalla registrazione ECG e quindi inviate singolarmente all'SBMM. Il SBMM esegue l'identificazione e la segmentazione del ciclo cardiaco (CC) assumendo il segno fiduciale di inizio CC Δt prima di ciascun picco R e il segno fiduciale di fine CC a Δt prima del picco R successivo consecutivo (di solito, Δt = 40 ms). Per ogni CC identificato viene calcolato l'intervallo tra il picco R e il precedente R picco (RR). Tutti i CC vengono quindi segmentati in un segmento QRS (Δt attorno al picco R) e in un segmento TUP (da Δt dopo il picco R fino alla fine dell'attuale CC). Si assume che la durata del segmento QRS sia indipendente da RR, mentre la durata del segmento TUP è, in prima approssimazione, ad esso proporzionale.
Quindi, la durata di tutti i segmenti QRS è considerata costante per tutti i CC (cioè 2 Δt), mentre la durata dei segmenti TUP (cioè, durata CC-durata QRS) è RR-dipendente e quindi CC-dipendente. Tutti i segmenti TUP vengono allungati/compressi in lunghezza per corrispondere alla lunghezza TUP mediana calcolata (su tutti i battiti disponibili) e quindi concatenati con i rispettivi segmenti QRS per ottenere CC modulati. Essendo tutti i CC di uguale lunghezza ora, viene eseguita un'operazione mediana su tutti i CC per calcolare un modello mediano.
Questo modello, che rappresenta una versione pulita della morfologia del battito più comune esistente nella registrazione, è anche suddiviso in segmenti QRS e TUP. Anche in questo caso, si assume QRS costante e il TUP mediano viene replicato al numero di CC nella registrazione e quindi ogni CC viene compresso/allungato per corrispondere alla lunghezza CC del segnale di ingresso. Tutti i CC sono ora concatenati per formare una registrazione ECG in uscita pulita.
Poiché l'identificazione e la segmentazione CC vengono eseguite utilizzando le posizioni del picco R, SBMM richiede, come input, la registrazione ECG grezza più il vettore della posizione del picco R fornito utilizzando qualsiasi algoritmo di rilevamento del picco standard.

Si valutano ora le prestazioni del SBMM confrontando la stima del segnale EDR con il segnale respiratorio simultaneo registrato (Fig.13), analizzando due aspetti:

- Stima della respirazione derivata dall'elettrocardiogramma

  Il segnale EDR è stato stimato dal SBMM e per ciascuna finestra ECG è stata rilevata la sequenza del picco R. La finestra ECG e la sua sequenza di picco R sono state fornite come input a SBMM. In breve, questo metodo è in grado di estrarre un ECG pulito da una registrazione rumorosa, mantenendone la variabilità della frequenza cardiaca. Il processo che ottimizza l'ampiezza dell'ECG pulito è stato rimosso. Pertanto, l'uscita di SBMM è un segnale ECG pulito, senza l'interferenza respiratoria. Il segnale EDR è stato stimato come la differenza tra la finestra ECG originale e la finestra ECG pulita.

- Estrazione di caratteristiche e analisi statistica

  Per ciascuna finestra, gli spettri dei segnali RESP ed EDR sono stati analizzati mediante trasformata di Fourier per estrarre la frequenza respiratoria RESP (FRESP) e la frequenza respiratoria EDR (FEDR). Nello specifico, FRESP e FEDR sono ottenuti come conversione in cicli per minuto (cpm) dei valori di frequenza corrispondenti alla massima ampiezza spettrale rispettivamente nello spettro RESP ed EDR.
  L'errore tra FRESP e FEDR è stato calcolato per ogni finestra, come:

$$\varepsilon = \mathrm{FRESP} - \mathrm{FEDR} \qquad (49).$$

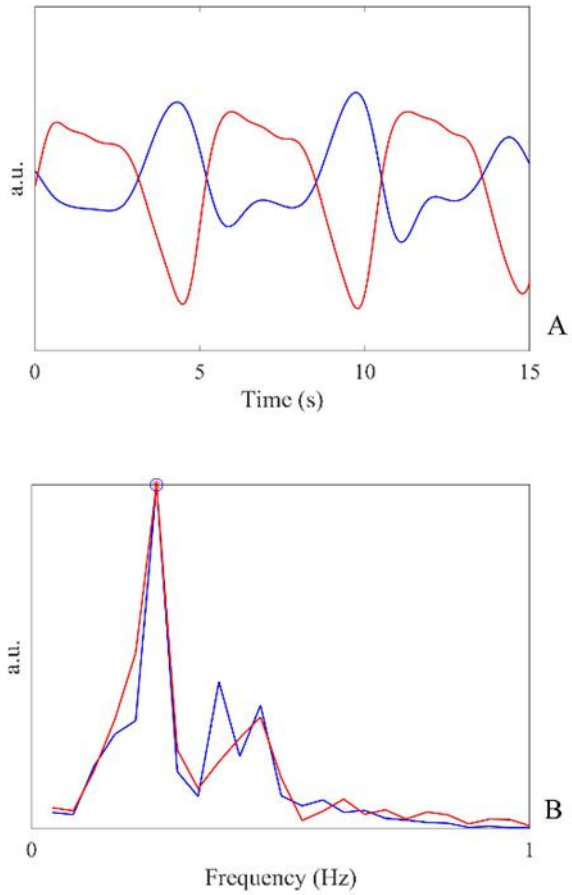

Figura 13. Campione di stima del segnale EDR mediante SBMM nel tempo (A) e in frequenza (B).

In (Fig.13) il pannello A presenta la sovrapposizione simultanea del segnale RESP (in blu) ed EDR (rosso) e, nel pannello B, i suo spettri (spettro RESP in blu e spettro EDR in rosso) e la frequenza respiratorie identificata.
Lo scopo di questo studio era di valutare la capacità dell'SBMM di stimare il segnale EDR. Finora, questo metodo è stato testato su condizioni fisiologiche in cui i soggetti respiravano normalmente.
I risultati hanno dimostrato la buona qualità del segnale EDR stimato, confermata dall'estrazione della frequenza respiratoria. In effetti, i FEDR erano molto vicini a quelli estratti (Fig.13) dal segnale respiratorio, fornendo distribuzioni di errore nulle. Pertanto, il SBMM è un buon metodo per l'estrazione del segnale EDR.

4.5.1 Metodo di modulazione del battito segmentato esteso

Simile al SBMM originariamente proposto, il metodo di modulazione del battito segmentato (ESBMM) viene applicato a registrazioni ECG brevi, la cui durata è definita dall'utente come numero di battiti (tipicamente poche decine di battiti) o tempo (fino a un minuto). In caso di una registrazione ECG più lunga, le finestre ECG della lunghezza scelta vengono estratte ricorsivamente dalla registrazione ECG e quindi inviate singolarmente al ESBMM.
L'ESBMM si basa su una segmentazione CC diversa dal SBMM (Fig.14) ed esegue i seguenti quattro passaggi:

1) una fase di identificazione e segmentazione del CC, in cui ciascun CC è segmentato in segmenti PQRS e TU (invece di segmenti QRS e TUP come fatto nel SBMM);
2) una fase di estrazione delle caratteristiche, in cui ogni CC è caratterizzata in termini di caratteristiche temporali, morfologiche e spettrali;
3) una fase di classificazione, basata su una rete neurale convoluzionale (CNN), in cui i battiti sono classificati come N, S o V;
4) una fase di rimozione del rumore.

Si ottiene una stima dell'ECG pulita in uscita per mantenere la frequenza cardiaca e la variabilità morfologica dell'ECG in ingresso. Il metodo è stato valutato in base a due criteri di performance:
1) classificazione per classi di battito normale (N), sopraventricolare (S) e ventricolare (V) in base alla valutazione basata sul paziente;
2) rimozione del rumore che riporta i rapporti segnale/rumore per le registrazioni ECG nel database valutati sulla base dei criteri di valutazione della cancellazione del rumore.

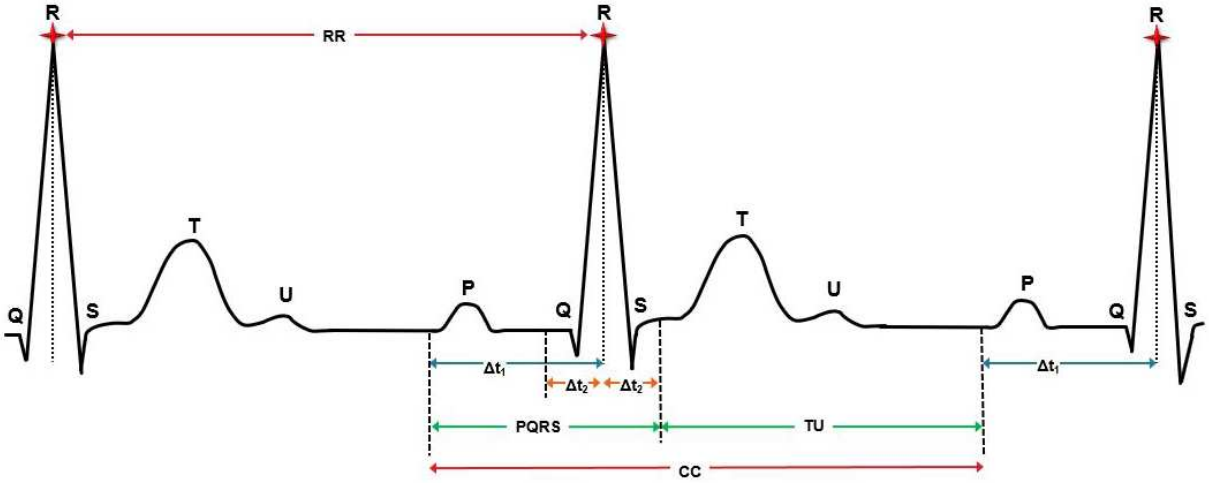

Figura 14. Ciclo cardiaco (CC) con i suoi segmenti PQRS e TU e intervallo RR associato secondo il metodo di modulazione del battito segmentato esteso (ESBMM).

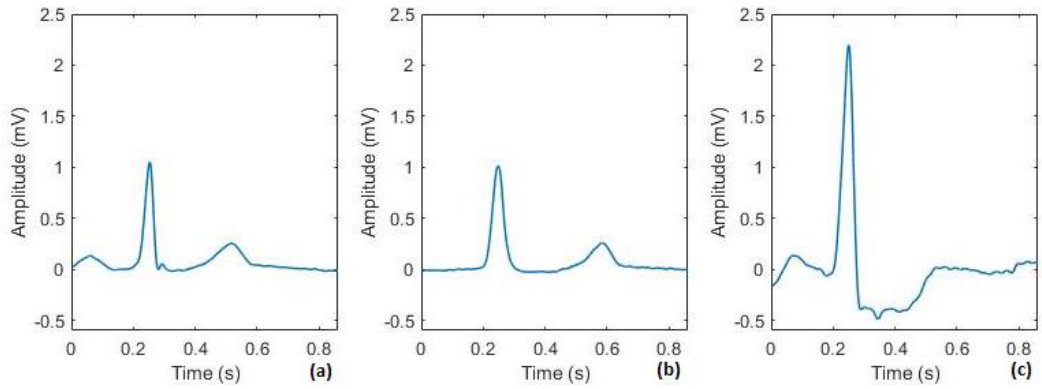

Figura 15. Esempi di forme d'onda del ciclo cardiaco (CC) per battiti classificati come normali (N; pannello (a)), sopraventricolare (S; pannello (b)) e ventricolare (V; pannello (c)).

- Identificazione e segmentazione del ciclo cardiaco

Secondo il ESBMM, il segno fiduciale di inizio CC è assunto a Δt_1 prima di ciascuna posizione di picco R e l'offset CC come Δt_1 prima della posizione di picco R successiva (tipicamente, Δt_1=250 ms) come mostrato in (Fig.14). Tutti i CC vengono quindi segmentati in un segmento PQRS (da Δt_1 prima della posizione di picco R fino a Δt_2 dopo la posizione di picco R; tipicamente, Δt_2=40 ms) e in un segmento TU (da Δt_2 dopo la posizione di picco R fino alla fine di CC). I segmenti TU vengono quindi modulati (allungati o compressi) per abbinare la lunghezza TU mediana calcolata sulle lunghezze di tutti i segmenti TU (durata CC-(Δt_1+ Δt_2)). I CC vengono quindi ricostruiti concatenando PQRS e segmenti TU modulati. Il risultato è un batch composto da tutti i CC di uguale lunghezza. La (Fig.15) mostra esempi di forme d'onda CC per battiti classificati rispettivamente come N, S e V.

- Estrazione delle caratteristiche

Per ogni CC, è stato calcolato un vettore di caratteristiche. Il vettore delle caratteristiche è stato costruito utilizzando quanto segue: caratteristiche relative agli intervalli temporali; caratteristiche ottenute applicando trasformata wavelet discreta al CC modulato; caratteristiche statistiche.
Le caratteristiche relative agli intervalli temporali sono l'intervallo RR e la durata CC.
Le caratteristiche basate sulla trasformata wavelet "Daubechies 4" del CC modulato sono ottenute utilizzando coefficienti wavelet decomposti ai livelli di dettaglio da 4 a 7 (cD4, cD5, cD6 e cD7).
Le caratteristiche statistiche sono la curtosi (statistiche di 4° ordine) e l'asimmetria (statistiche di 3° ordine) calcolate come nelle equazioni (50) e (51), rispettivamente, dell'intero CC e di P (inizio: Δt_1 ms prima della posizione del picco R, fine: Δt_2 ms prima della posizione del picco R (Fig.14)), QRS (inizio: Δt_2 ms prima e dopo la posizione del picco R (Fig.14)) e TU (inizio: Δt_2 ms dopo la posizione del picco R, fine: Δt_2 ms prima della successiva posizione consecutiva del picco R (Fig.14)) onde prelevate dal CC modulato poiché rappresentano rispettivamente la distorsione morfologica dell'intero CC e delle onde P, QRS e TU:

$$\text{curtosi} = \frac{\sum_{i=1}^{N}(x_i - \hat{x})^4/N}{\text{std}^4} \qquad (50),$$

$$\text{asimmetria} = \frac{\sum_{i=1}^{N}(x_i - \hat{x})^3/N}{\text{std}^3} \qquad (51),$$

dove $\hat{x}$ è la media, std è la deviazione standard e N è il numero di punti dati.
Il vettore delle caratteristiche finali ora diventa l'intervallo RR, la durata CC, cD4, cD5, cD6, cD7, curtosi (CC), curtosi (P), curtosi (QRS), curtosi (TU), asimmetria (CC), asimmetria (P) , asimmetria (QRS) e asimmetria (TU).

- Classificazione delle reti neurali convoluzionali

L'ingresso del classificatore CNN è costituito dal numero di parametri pari al numero di caratteristiche estratte nel passaggio precedente e dal numero di campioni pari al numero di battiti nella registrazione ECG attualmente in elaborazione.
L'output è costituito da tre classi di battiti: rispettivamente normale (N), sopraventricolare (S) e ventricolare (V). I dati sintetici vengono utilizzati per superare lo squilibrio nel numero di battiti cardiaci ECG nelle tre classi secondo la tecnica del sovracampionamento sintetico delle minoranze.

- Rimozione del rumore

I battiti classificati come N, S e V sono stati utilizzati per creare tre modelli, uno per ogni classe. Per ciascuna classe, la durata mediana del battito, la durata mediana PQRS e la durata mediana TU vengono calcolate utilizzando gli intervalli RR di tutti i battiti appartenenti alla stessa classe. Ciascun CC di ogni battuta viene quindi segmentato in segmenti PQRS e TU. Il segmento TU di ogni battito viene modulato (allungato/compresso) per corrispondere alla durata mediana TU della sua classe. Tutti i CC di tutti i battiti appartenenti alla stessa classe sono ora caratterizzati dalla stessa lunghezza e il template di quella classe può essere ottenuto mediando tutti questi battiti.
Infine, ogni battito rumoroso dell'ECG rumoroso viene sostituito dal modello demodulato (compresso/allungato) della classe corrispondente.

Il lavoro attuale propone il ESBMM come una versione estesa e migliorata del SBMM esistente, che è in grado di denominare i tracciati ECG caratterizzati da ritmo sinusale e non sinusale. Questa caratteristica rende il ESBMM applicabile in molte più applicazioni rispetto al SBMM.
Le principali differenze tra ESBMM e SBMM consistono in una diversa segmentazione del ciclo cardiaco e nell'inserimento di una procedura per la classificazione del battito. Secondo il ESBMM, ogni ciclo cardiaco è ancora segmentato in due segmenti, ma il primo (cioè il segmento PQRS) include l'onda P e il complesso QRS, mentre il secondo (cioè il segmento TUP) include le onde T e U, rispettivamente. Diversamente, secondo il SBMM, il primo segmento (cioè il segmento QRS) include solo il complesso QRS, mentre il secondo (cioè il segmento TUP) include l'onda T, l'onda U e l'onda P del successivo ciclo cardiaco. La ragione per includere l'onda P nello stesso segmento in cui è presente il complesso QRS si basa sul fatto che l'onda P e il complesso QRS rappresentano entrambi lo stesso fenomeno elettrico, che è la depolarizzazione, anche se rispettivamente degli atri e dei ventricoli.
Inoltre, la valutazione della presenza e della morfologia dell'onda P è fondamentale per una classificazione del battito (tutte le aritmie sopraventricolari mostrano anomalie a livello dell'onda P). Tenuto conto che l'attività elettrica di un battito cardiaco inizia con l'onda P, quando si classifica un battito cardiaco, la sua onda P deve essere presente nei segmenti che lo rappresentano e non nei segmenti che rappresentano il precedente.

Tutti i metodi sono stati in grado di classificare in modo affidabile i battiti N e V, ma solo il ESBMM è stato anche in grado di classificare in modo affidabile i battiti S.
Il ESBMM è un metodo basato su modelli per la rimozione del rumore dell'ECG e funziona nell'ECG a breve termine. In caso di ECG a lungo termine, viene applicato a brevi finestre ECG estratte ricorsivamente dalla registrazione lunga. Questa scelta progettuale consente di mantenere la variabilità fisiologica dell'ECG (tempo e ampiezza) riducendo significativamente il livello di rumore. Tuttavia, grazie alla procedura di classificazione delle battute, vengono calcolati tre modelli (anziché uno, come per il SBMM), uno per ciascuna classe di battute (N, S e V). Ciascun modello è ottenuto eseguendo il calcolo della mediana su tutti i battiti appartenenti a una classe, operazione nota per ridurre il rumore e per fornire la morfologia più probabile in una classe di battiti.
Per eseguire l'operatore mediano, tutti i CC devono essere modulati per avere la stessa lunghezza. In effetti, l'ipotesi alla base della procedura è che ogni battito di una classe sia una leggera modifica della morfologia specifica della classe (rappresentata al meglio dalla mediana, ovvero il modello). Pertanto, la modulazione del battito è solo un passaggio intermedio per ottenere un modello privo di rumore per ciascuna classe. Le forme d'onda del modello vengono quindi concatenate, demodulate e

regolate per fornire un tracciato ECG pulito in uscita caratterizzato dalla stessa variabilità della frequenza cardiaca da battito a battito che caratterizza l'ECG rumoroso in ingresso.
La capacità dell'ESBMM di eliminare il rumore dei tracciati ECG è confermata dal miglioramento statisticamente significativo del rapporto segnale-rumore che, in media, era di 0,99 dB, con picchi fino a 6,08 dB.
Tuttavia, è stata anche valutata la solidità dell'ESBMM a fattori di corruzione come le oscillazioni della linea di base, l'attività muscolare e gli artefatti del movimento degli elettrodi. I risultati confermano la capacità del metodo di stimare registrazioni ECG di buona qualità in presenza di rumori tipici che interessano l'ECG, soprattutto per la classe N, analogamente a quanto precedentemente osservato per l'SBMM. Infatti, poiché in una registrazione ECG, il numero di N battiti è generalmente molto più alto del numero di battiti S e V, il modello di classe N è in genere molto più pulito rispetto ai modelli di classe S e V.

Quanto analizzato finora ha permesso di avere:
- una nuova procedura di segmentazione dell'ECG che separa le forme d'onda di ripolarizzazione dalle forme d'onda di depolarizzazione;
- un vettore di caratteristiche;
- una rete neurale convoluzionale per classificare i battiti cardiaci in classi N, S e V;
- un algoritmo di rimozione del rumore, progettato per costruire separatamente modelli mediani per i battiti N, S e V e ricostruire la registrazione ECG originale inclusi i battiti aritmici per abbinare la durata e la morfologia del battito originale.

Tutto ciò ha confermato l'abilità del SBMM per la stima del segnale EDR in soggetti sani, durante la respirazione normale [10].

CAPITOLO 5: Analisi sperimentale

5.1 Database

I dati sono stati acquisiti da undici volontari maschi, sani, adulti e fisicamente attivi reclutati presso l'Università di Roma "Foro Italico". Tutti i volontari hanno fornito il consenso in formato scritto per lo studio. L'indagine è stata condotta in conformità con la Dichiarazione di Helsinki e l'approvazione etica è stata fornita dal rispettivo comitato etico locale.
A ciascun soggetto è stato chiesto di esercitarsi su un cicloergometro, partendo da una potenza iniziale di 20 W, seguita da un aumento continuo della potenza di 30 $W \cdot min^{-1}$ fino a 380 W. Ogni soggetto è stato dotato di un dispositivo indossabile (BioHarness 3.0 di Zephyr, Annapolis, MD, USA) utilizzato per registrare la frequenza cardiaca e la frequenza respiratoria con frequenza di campionamento di 1 Hz. Inoltre, ogni soggetto è stato dotato anche di un carrello metabolico (Quark CPET di Cosmed, Roma, Italia), una sorta di spirometro in grado di misurare il consumo di ossigeno e la produzione di anidride carbonica.
Questo sistema è stato utilizzato per registrare il volume corrente respiro per respiro (TV), la frequenza cardiaca e la frequenza respiratoria, che sono serviti come strumentazione di riferimento.

5.2 Metodo di pre-elaborazione del segnale elettrocardiografico

Il segnale elettrocardiografico estratto è stato segmentato in finestre, ciascuna di 30 s. Ognuna di queste finestre è stata filtrata con un filtro Butterworth di 6th ordine bidirezionale passabanda con frequenze di taglio inferiore e superiore rispettivamente di 0.5 Hz e 45 Hz.
Nonostante il segnale venga modulato in ampiezza dal filtro passabanda, esso non è totalmente esente da rumore. Perciò è possibile riscontrare, come conseguenza, un comportamento dei picchi R non affidabili per questo studio. È necessario quindi eliminare le finestre del segnale nelle quali i picchi R non sono ben visibili, prima di procedere all'estrazione del segnale respiratorio.
Il criterio messo in atto prende come riferimento la distanza tra picchi R, calcolata come la media della differenza tra i picchi consecutivi della stessa finestra di segnale ECG. Affinché siano accettabili, la media dei picchi deve essere compresa tra un valore minimo di 50 bpm e un valore massimo di 200 bpm.
Successivamente si può procedere all'estrazione del segnale respiratorio derivato da ECG delle sole finestre in cui questi parametri vengono rispettati. Il segnale respiratorio è estratto con una procedura a derivazione singola basata sul metodo della modulazione del battito segmentato.

5.3 Stima del volume corrente

Dopo aver applicato l'SBMM e aver ottenuto il segnale respiratorio, è stato possibile estrarre il volume corrente (TV) per ciascuna finestra in tre modi differenti.
Il primo consiste nel ricavare il TV come differenza in ampiezza tra il valore massimo e il valore minimo del segnale EDR (TV1); il secondo modo stima il valore di TV come quattro volte la deviazione standard del segnale EDR (TV2); infine, l'ultimo determina il TV come differenza tra il 75° e il 25° percentile della curva EDR (TV3).
Così è stato possibile definire una stima del volume corrente, caratterizzata come descritto precedentemente, dal segnale respiratorio derivato dalle sole finestre di ECG nelle quali i picchi R del tracciato sono risultati accettabili.

Nel caso in cui i picchi R dell'ECG non sono stati considerati ben visibili, il volume corrente si presuppone nullo e non valutabile. Più precisamente, se la distanza tra i picchi R calcolata come la media della differenza tra picchi consecutivi della stessa finestra di segnale ECG non è compresa tra 50 bpm e 200 bpm, allora il valore del TV viene impostato a -1 (valore nullo di TV1, TV2 e TV3).

5.4 Risultati

Nella seguente tabella (Tab.1) sono riportati i risultati riguardanti il calcolo del volume corrente di tutti i soggetti, come media ± deviazione standard. Inoltre sono rappresentati i grafici dei volumi TV1, TV2 e TV3 (Fig.16-26) relativi agli 11 soggetti in esame.
Dai risultati ottenuti si possono osservare due aspetti. Il primo riguarda la mancanza di un andamento comune tra i vari soggetti durante lo sforzo fisico, in termini di volume corrente. Il secondo aspetto è relativo all'errore sulla stima del volume corrente. Si osserva infatti che, in termini di deviazione standard, il valore di TV più preciso è quello calcolato come differenza tra il 75° e il 25° percentile (TV3), rispetto a TV1 e TV2.

SOGGETTI	TV1 (μV)	TV2 (μV)	TV3 (μV)
1	558.9 ± 459.2	346.8 ± 319	74.4 ± 62.5
2	352 ± 179.7	223.5 ± 109.3	63.4 ± 34.5
3	274.7 ± 136.7	180.9 ± 85.5	53.7 ± 29.2
4	253.7 ± 138.5	171.4 ± 76.8	52 ± 23
5	278.6 ± 130.1	176.8 ± 68.4	48.4 ± 20
6	264.4 ± 166.9	184.4 ± 100.1	54.9 ± 32.1
7	295.3 ± 181.9	203.9 ± 124	59.8 ± 39.5
8	320.2 ± 110	248.6 ± 89.1	88.7 ± 45.8
9	346.5 ± 252.1	230.8 ± 199.6	61.8 ± 61.6
10	279.8 ± 93.5	190.6 ± 56.4	57.4 ± 20.7
11	250.5 ± 180.4	156.7 ± 99.2	40.9 ± 23.6

Tabella 1. Risultati del calcolo dei volumi TV1, TV2 e TV3 degli 11 soggetti esaminati.

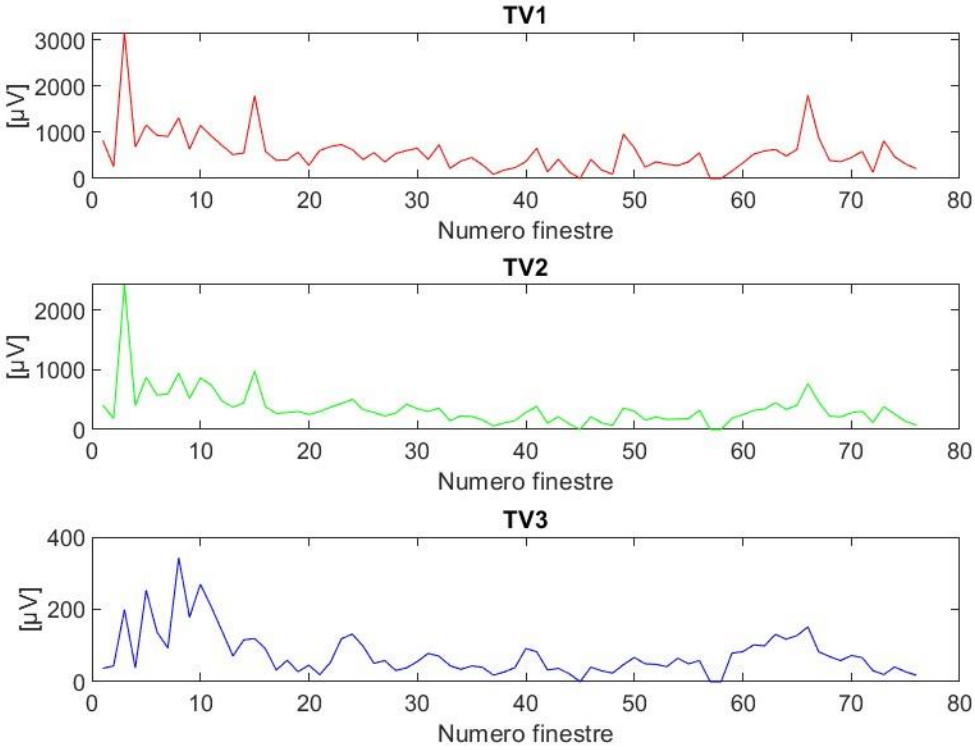

Figura 16. Volumi TV1, TV2 e TV3 del soggetto 1.

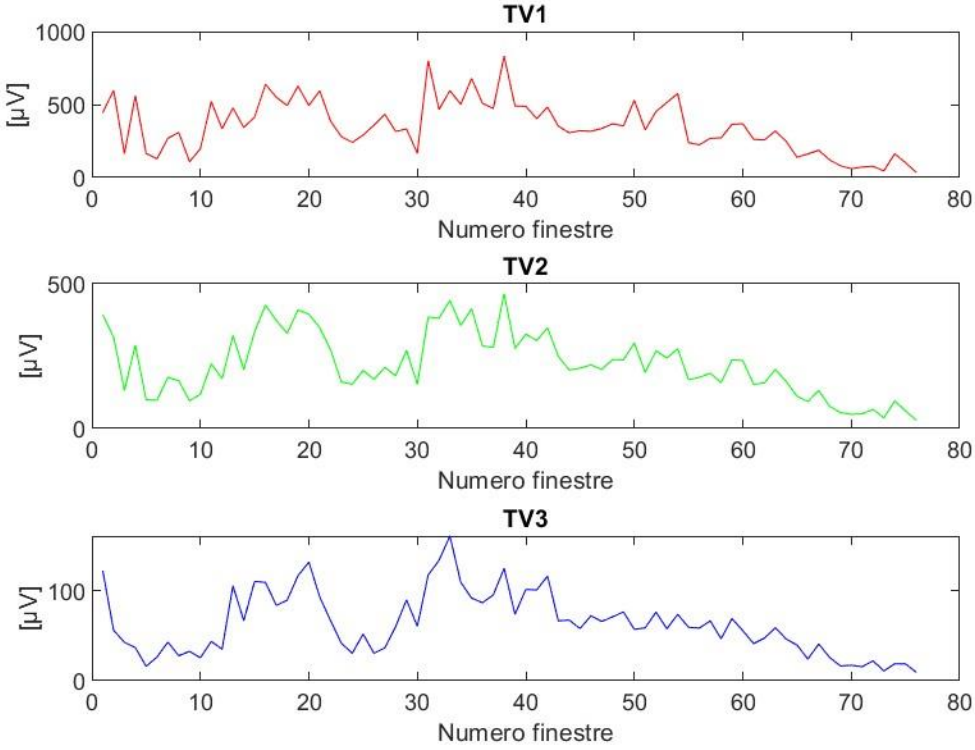

Figura 17. Volumi TV1, TV2 e TV3 del soggetto 2.

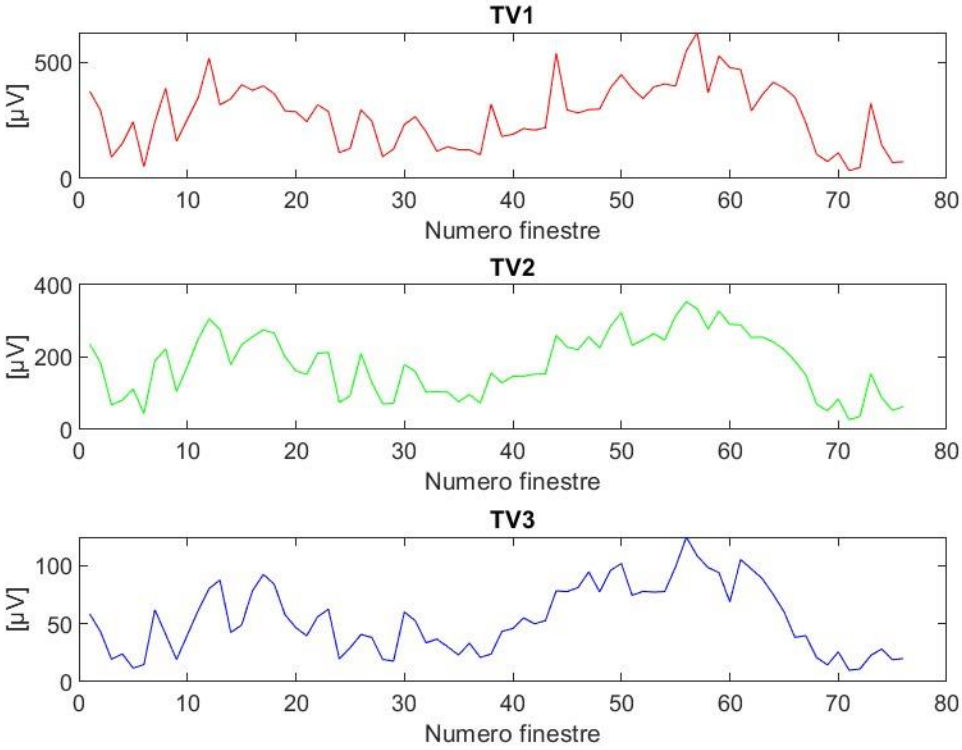

Figura 18. Volumi TV1, TV2 e TV3 del soggetto 3.

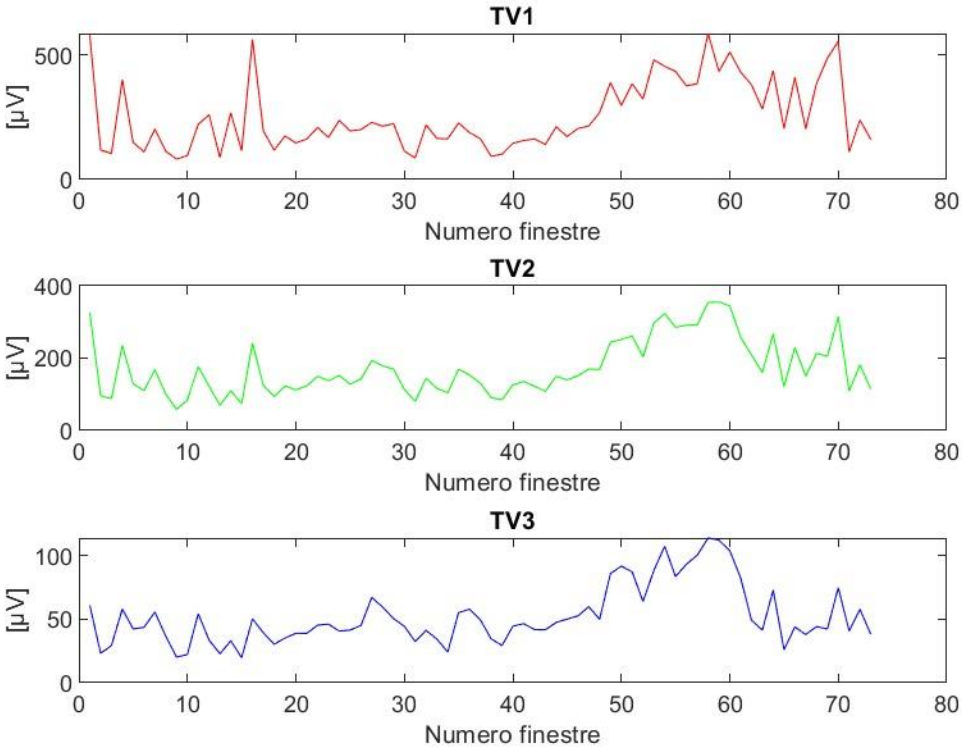

Figura 19. Volumi TV1, TV2 e TV3 del soggetto 4.

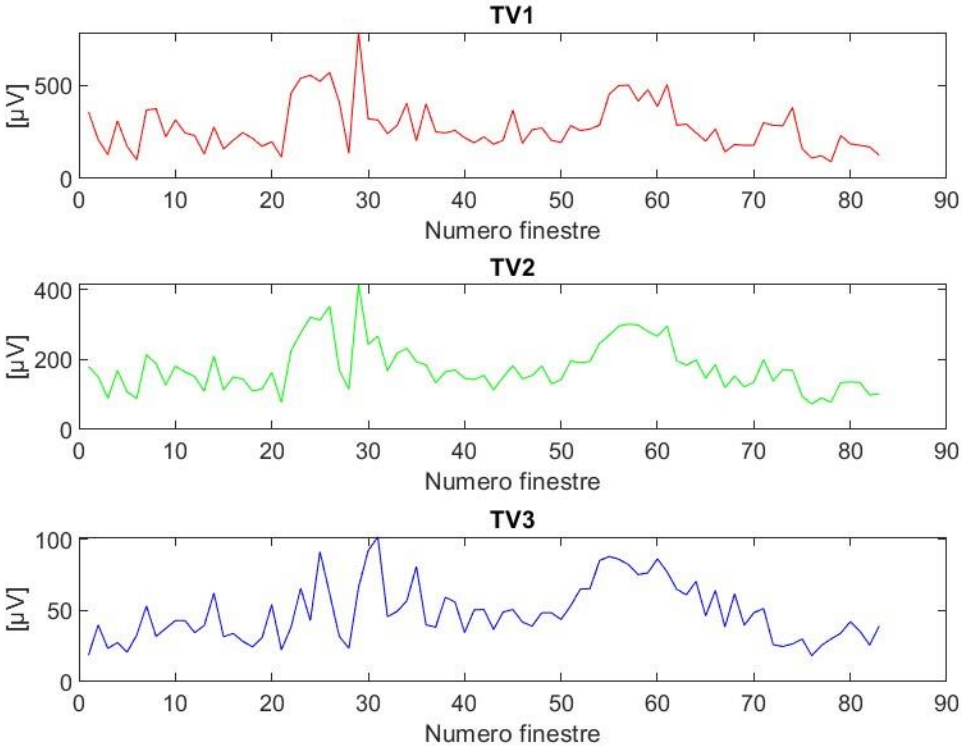

Figura 20. Volumi TV1, TV2 e TV3 del soggetto 5.

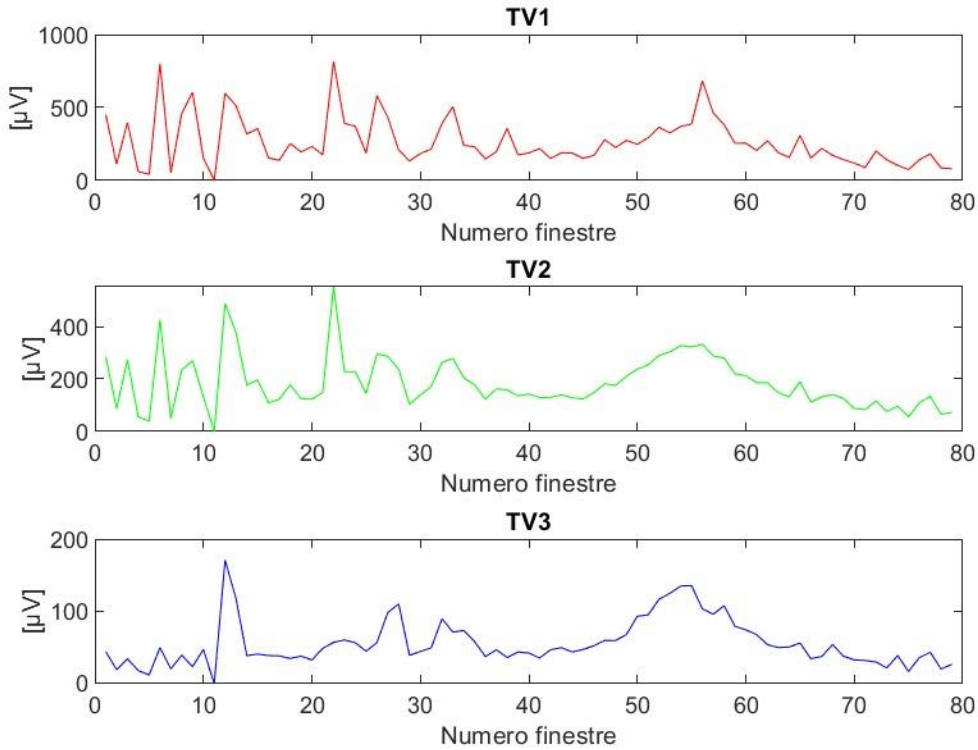

Figura 21. Volumi TV1, TV2 e TV3 del soggetto 6.

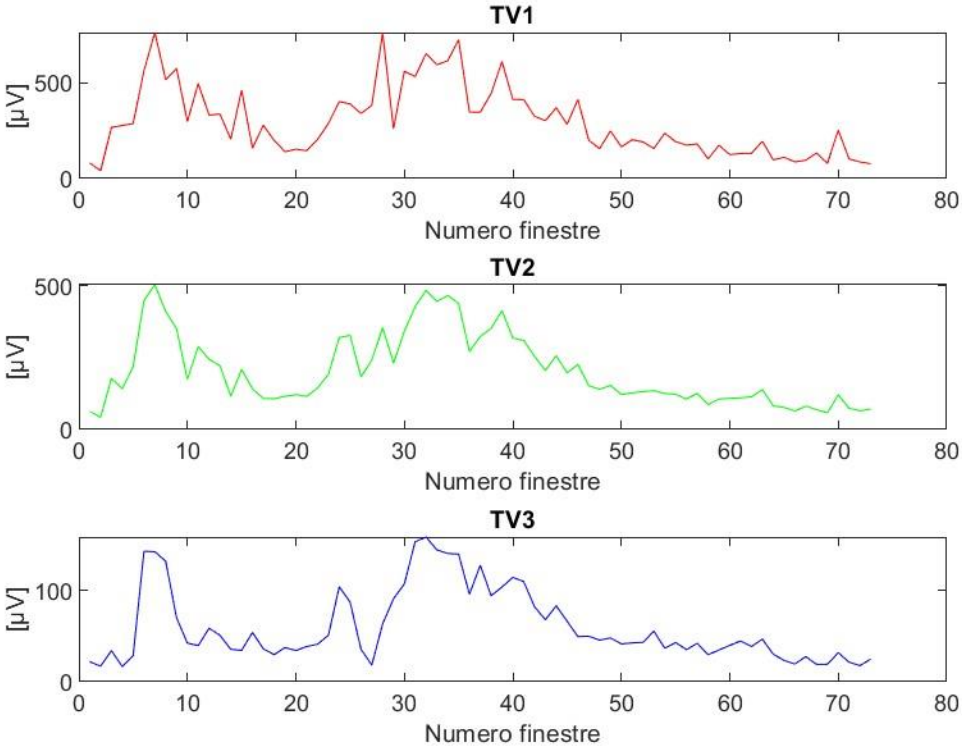

Figura 22. Volumi TV1, TV2 e TV3 del soggetto 7.

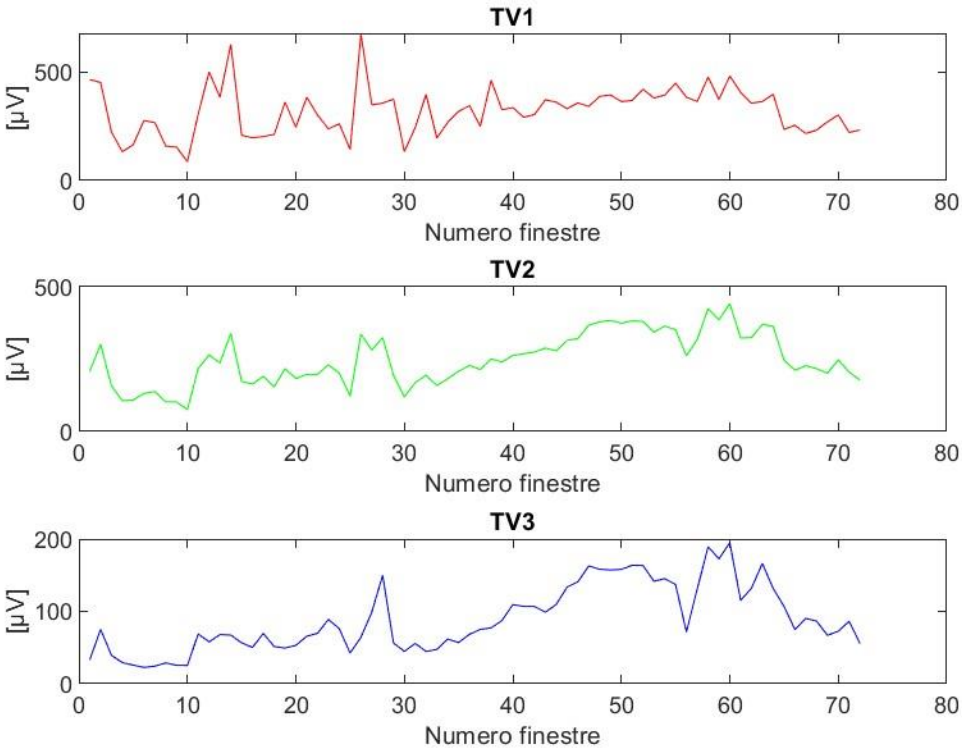

Figura 23. Volumi TV1, TV2 e TV3 del soggetto 8.

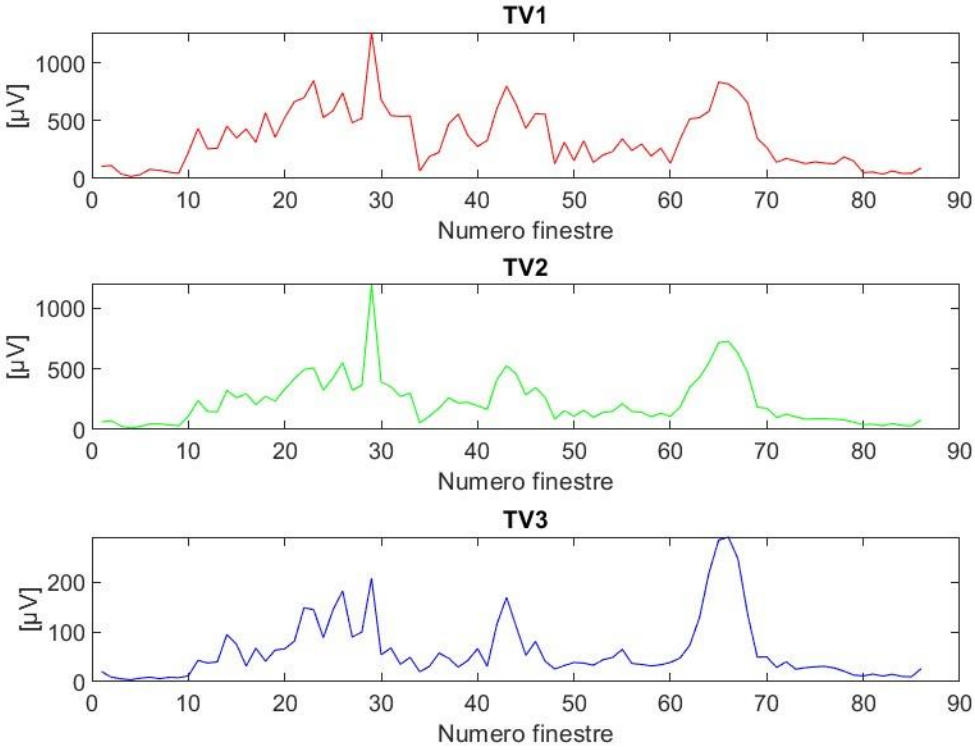

Figura 24. Volumi TV1, TV2 e TV3 del soggetto 9.

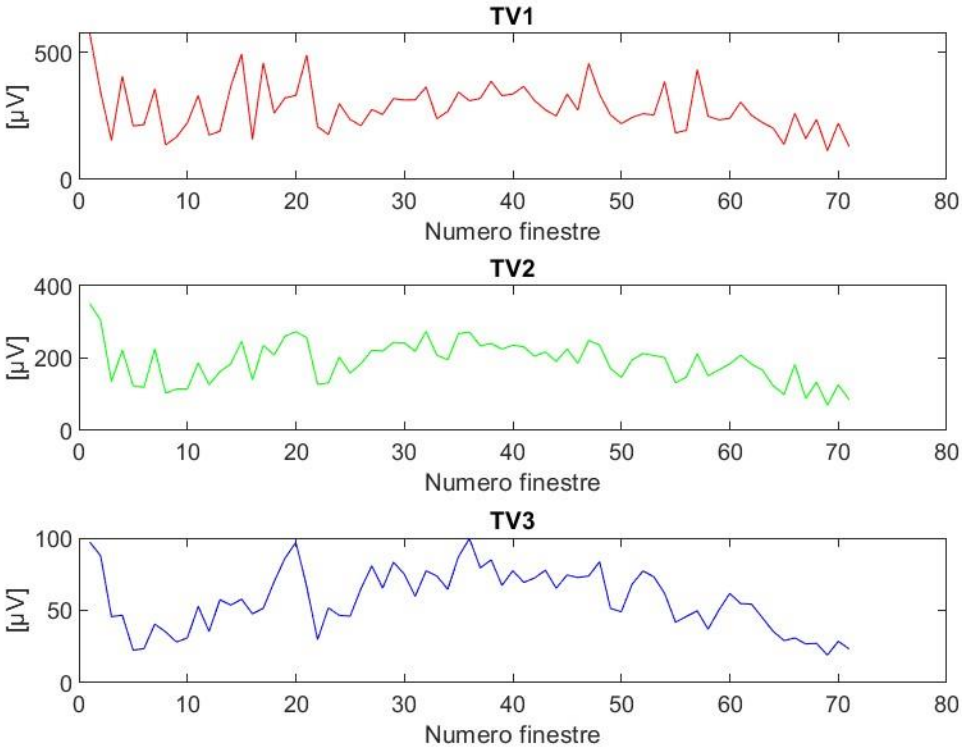

Figura 25. Volumi TV1, TV2 e TV3 del soggetto 10.

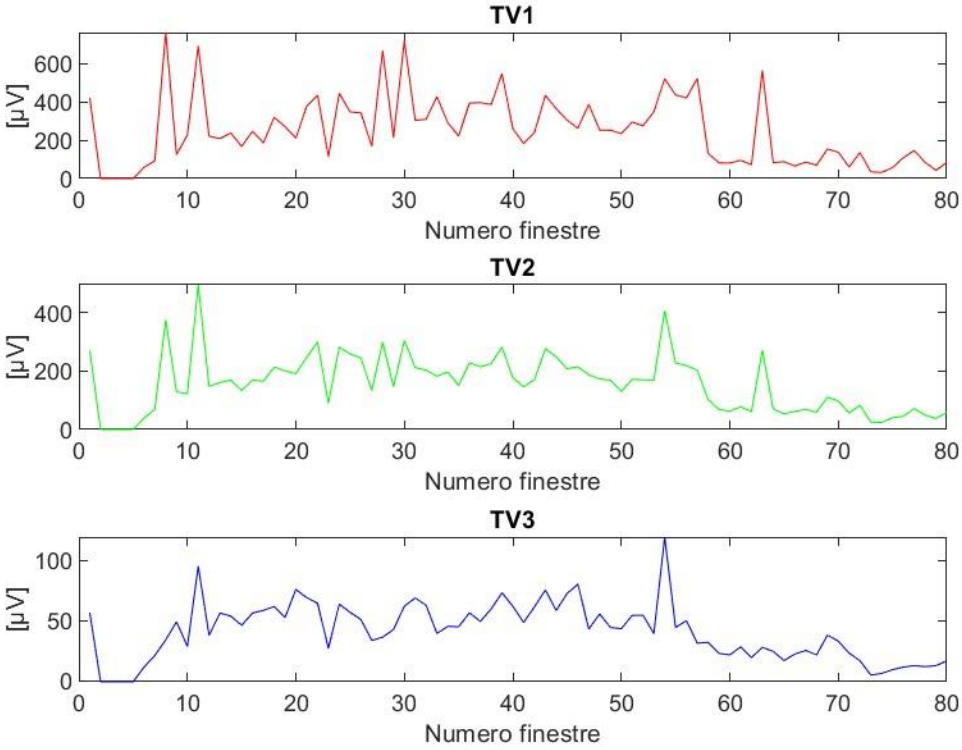

Figura 26. Volumi TV1, TV2 e TV3 del soggetto 11.

Discussione e Conclusione

In questo studio si è affrontata la possibilità di stimare il volume corrente dal segnale elettrocardiografico, non in ambiente statico (a riposo) bensì durante test da sforzo. Quindi lo scopo è stato quello di studiare l'andamento della respirazione in campo dinamico, analizzando l'efficacia della metodologia di estrazione del segnale respiratorio ai fini della ricerca.
Sappiamo che il TV rappresenta la quantità di aria che viene normalmente inspirata o espirata ad ogni atto respiratorio, e si aggira attorno ad un valore medio costante per tutta la durata della finestra temporale esaminata. Essendoci una correlazione tra il volume corrente e la frequenza respiratoria e dato che essa aumenta durante l'incremento dello sforzo fisico (aumento della pendenza del cicloergometro), ci si aspetterebbe come stretta conseguenza di questo fenomeno un aumento in ampiezza del TV. In altre parole, l'intensità dell'attività fisica porterebbe quindi ad una crescita del TV. Graficamente tutto ciò si traduce non più come una retta costante fissata nel valor medio, ma in una rampa con pendenza che dipende dall'intensità dello sforzo fisico compiuto dai soggetti.
Dai risultati ottenuti in questo studio, si osserva una discrepanza tra i risultati attesi e quelli ottenuti, in quanto i grafici di ogni soggetto mostrano andamenti fortemente "oscillatori" tali da non permettere una stima adeguata del TV in nessuno dei tre metodi sopra citati.
Il motivo risiede nel fatto che, in un test da sforzo, nonostante il filtraggio da rumore indesiderato, risulta difficoltosa l'estrazione delle caratteristiche (in particolare dei picchi R) a causa della qualità bassa del tracciato ECG. Infatti durante un test da sforzo, oltre alle tipiche componenti a bassa frequenza di rumore, si sovrappone l'interferenza dovuta al movimento del soggetto sul segnale d'interesse, con conseguente impossibilità di identificare accuratamente le componenti morfologiche del segnale ECG. Perciò a causa della qualità dell'ECG e dei picchi R, il volume corrente estratto dal segnale EDR non è stato stimato correttamente in nessuno dei tre metodi proposti (TV1, TV2 e TV3).
In conclusione possiamo dire che l'estrazione della componente morfologica presa in esame (ovvero i picchi R) determina fortemente l'efficacia del metodo di estrazione del segnale EDR. In quanto, se l'identificazione dei picchi R risulta difficoltosa o non accettabile perché i picchi R non sono ben visibili, ho una perdita di informazione respiratoria, la quale porta a decadimento a zero dell'ampiezza del TV. Tali perdite, quindi, non ne consentono una stima accurata e soddisfacente.
Perciò, ai fini di questo studio, il metodo SBMM si è rivelato non essere sufficientemente adeguato alla stima del volume corrente durante test da sforzo.
Si spera in seguito di riuscire a trovare una metodologia di estrazione delle caratteristiche che riesca a far fronte agli artefatti da rumore senza la perdita di informazione respiratoria, sfruttando altre caratteristiche, ad esempio la frequenza respiratoria o la variabilità della frequenza cardiaca.

BIBLIOGRAFIA

[1] Francesco Paolo Branca, Fondamenti di ingegneria clinica, Springer, 2000, vol. 1.

[2] Claudio Rugarli, Medicina interna sistemica, Elsevier, 2010, capitolo 11 “Aritmie”: 231-35.

[3] Putri Madona, Rahmat Ilias Basti e Muhammad Mahrus Zain, PQRST wave detection on ECG signals, Gaceta Sanitaria, vol. 35, 2021, pp. S364–S369.

[4] Mario Merone, Paolo Soda e Mario Sansone, ECG databases for biometric systems: A systematic review, Expert Systems with Applications, vol. 67, 2017-01, pp. 189–202.

[5] Tae Wuk Bae e Kee Koo Kwon, ECG PQRST complex detector and heart rate variability analysis using temporal characteristics of fiducial points, in Biomedical Signal Processing and Control, vol. 66, 2021-04, pp. 102291.

[6] Kejun Dong, Li Zhao, Zhipeng Cai, Yuwen Li, Jianqing Li, Chengyu Liu, An integrated framework for evaluation on typical ECG-derived respiratio waveform extraction and respiration, Computers in Biology and Medicine (2021); vol. 135, pp. 104593.

[7] Szymon Buś, Konrad Jędrzejewski, ECG-Derived Respiration – Complete Implementation and Its Evaluation with Use of Clinical Data, International Conference On Signals And Electronic Systems (ICSES) (2018).

[8] Shuxin Zhuang, Fenlan Li, Zhemin Zhuang, Wenbin Rao, Alex Noel Joseph Raj, Vijayarajan Rajangam, Improved ECG-Derived Respiration Using Empirical Wavelet Transform and Kernel Principal Component Analysis, Computational Intelligence and Neuroscience (2021), pp.13.

[9] Agnese Sbrollini, Ilaria Marcantoni, Amnah Nasim, Micaela Morettini, Laura Burattini, Electrocardiogram-Derived Respiratory Signal in Sleep Apnea by Segmented Beat Modulation Method, 23rd International Symposium on Consumer Technologies (2019).

[10] Amnah Nasim, Agnese Sbrollini, Micaela Morettini, Laura Burattini, Extended Segmented Beat Modulation Method for Cardiac Beat Classification and Electrocardiogram Denoising, Electronics (2020); vol. 9, pp. 1178.

RINGRAZIAMENTI

Le prime due persone a cui devo dire grazie per questo traguardo sono mamma e papà.
Non solo per i sacrifici fatti affinché io potessi perseguire i miei obbiettivi, seppur ambiziosi e tortuosi, ma per la fiducia che hanno riposto in me e nelle mie capacità fin dall'inizio e per il loro modo unico e speciale, in simbiosi, di essere il mio porto sicuro.
Qualsiasi cosa accada là fuori, so per certo che loro due saranno la forza motrice che mi permetterà di affrontare qualsiasi difficoltà.
Ringrazio papà per avermi donato l'attitudine al sacrificio e al duro lavoro, senza bisogno di una parola; per avermi insegnato ad esserci per chi si ama, anche quando non si è lì fisicamente presenti.
Ringrazio mamma per avermi donato la curiosità e la voglia di non accontentarmi mai di quello che già so e so fare; per avermi insegnato a coltivare l'amorevolezza anche quando la vita ti tempra e ti vuole dura.
Ringrazio mio fratello Dario per avermi dato la possibilità di essere un buon esempio per lui, migliorandomi sempre. Anche se non mi vedrai, sarò sempre dietro le quinte della tua vita.
Ringrazio la mia compagna di disavventure preferita: Emily. Senza di lei la mia permanenza ad Ancona sarebbe stata decisamente noiosa e il nostro legame ci ha permesso di affrontare con ironia, ma anche con qualche pianto, qualsiasi difficoltà.
Per ultimo, ma non per importanza, ringrazio Ale. Avrei sfidato chiunque a non scappare a gambe levate durante i momenti peggiori. Tu invece hai avuto la sensibilità di comprendere, di non giudicarmi mai per le mie "particolarità" e hai avuto fiducia in me, che custodisco e proteggo con molta cura. Hai aggiunto valore alla mia vita con la tua presenza. Sei l'unica persona per la quale è valsa la pena smussare i miei spigoli e abbattere i miei muri. Fai fuoriuscire il meglio di me.
Quindi grazie perché in due è tutto più semplice, ma insieme è tutto più bello.