



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea triennale in
Ingegneria Biomedica

**Analisi dell'alternanza elettrocardiografica in soggetti sani in condizione
di stress**

**Analysis of electrocardiographic alternans in healthy subjects under a
stress condition**

Relatore:

Prof.ssa Laura Burattini

Correlatore:

Dott.ssa Ilaria Marcantoni

Tesi di laurea di:

Arianna Stella

Anno Accademico 2020/2021

Abstract

Negli ultimi anni numerosi studi hanno dimostrato che lo stress può causare patologie cardiovascolari, è quindi importante definire degli indici di rischio che potrebbero fungere da indicatori per la valutazione dell'insorgenza di patologie che potrebbero avere delle conseguenze gravi a livello cardiaco. Lo scopo di questo studio è stato valutare se l'alternanza elettrocardiografica può essere considerata come un indicatore della condizione di stress in soggetti sani. Il cuore è l'organo principale dell'apparato cardiocircolatorio e attraverso le sue contrazioni ritmiche permette la circolazione del sangue all'interno dei vasi sanguigni. Le contrazioni del cuore sono dovute agli stimoli elettrici che originano a livello di particolari cellule cardiache, le cellule nodali. Lo stimolo elettrico a livello cellulare è generato da variazioni di permeabilità della membrana verso particolari ioni. Si generano delle correnti ioniche che sono alla base della variazione del potenziale di membrana che a sua volta genera il potenziale d'azione. Se sulla superficie toracica vengono posizionati degli elettrodi si può rilevare una differenza di potenziale. Questa differenza di potenziale varia così come variano nel tempo la depolarizzazione e la ripolarizzazione e la sua registrazione in funzione del tempo assume il nome di elettrocardiogramma (ECG). Gli elettrodi per biopotenziali svolgono la funzione di tradurre la corrente ionica in corrente elettronica trasferita all'ECG. Il segnale ECG riflette il continuo mutare del potenziale d'azione in correlazione al ciclo cardiaco. All'interno del tracciato si possono distinguere varie parti che rappresentano fasi specifiche dell'attività cardiaca. Esistono diverse tipologie di ECG che rispondono a diverse esigenze in ambito diagnostico e di monitoraggio. Le principali sono: ECG a riposo, ECG da sforzo e l'Holter o dispositivi indossabili. Attraverso l'ECG può essere misurata l'alternanza elettrocardiografica. Essa consiste in una variazione della morfologia e dell'ampiezza delle forme d'onda elettrocardiografiche, essa è caratterizzata da un pattern di tipo ABABAB nella morfologia dell'ECG. Ad oggi non sono completamente chiare le cause fisiologiche dell'alternanza ma l'ipotesi principale è quella della ripartizione degli ioni calcio a livello cellulare che causa una variazione della durata del potenziale d'azione, essa poi si traduce nell'alternanza microscopica e macroscopica visibile a livello elettrocardiografico. Negli ultimi decenni si è data sempre più importanza allo studio dell'alternanza elettrocardiografica in quanto essa funge da indicatore per eventi cardiaci gravi. Sono stati sviluppati vari metodi automatici per il

rilevamento dell'alternanza microscopica, in questo studio è stato utilizzato il metodo del filtro adattivo avanzato (in inglese: Enhanced Adaptive Matched Filter, EAMF). L'alternanza elettrocardiografica in questo studio è stata utilizzata per valutare i livelli di stress in soggetti sani. La condizione di stress è causata da una fobia specifica, la paura dei ragni. Nel protocollo utilizzato i soggetti sono stati sottoposti alla visione di video contenenti ragni e i tracciati ECG sono stati registrati tramite un dispositivo indossabile, il BITalino. Il metodo utilizzato per l'analisi dell'alternanza elettrocardiografica dei segnali ECG è stato l'EAMF. Il metodo è in grado di rilevare in maniera distinta i valori di alternanza delle varie onde in modo da evitare influenze reciproche. Nella popolazione analizzata valori medi dell'ampiezza dell'alternanza dell'onda P, del complesso QRS e dell'onda T sono rispettivamente $10 \pm 2 \mu\text{V}$, $10 \pm 2 \mu\text{V}$ e $8 \pm 3 \mu\text{V}$, mentre i valori medi dell'area dell'alternanza dell'onda P, del complesso QRS e dell'onda T sono rispettivamente: $1337 \pm 241 \mu\text{V}$, $792 \pm 183 \mu\text{V}$, $1702 \pm 671 \mu\text{V}$. I valori ottenuti rientrano nel range dei valori considerati fisiologici, lo studio è stato effettuato su una popolazione sana, quindi è normale aspettarsi dei valori che rientrino in quell'intervallo. Nonostante questo, è comunque possibile osservare un trend dell'ampiezza e dell'area dell'alternanza, i valori ottenuti potrebbero quindi riflettere un cambiamento delle condizioni in cui il soggetto si trova. Per questo motivo l'alternanza elettrocardiografica può essere considerata come un possibile indicatore per la valutazione della condizione di stress in soggetti sani.

Indice

Introduzione.....	i
1 Anatomia e fisiologia del cuore.....	1
1.1 Anatomia del cuore.....	1
1.2 Il ciclo cardiaco.....	2
1.3 Sistema di conduzione.....	5
1.4 Potenziale d' azione di una fibra del miocardio.....	7
2 Elettrocardiogramma.....	10
2.1 Generazione dei biopotenziali: origine del segnale elettrocardiografico.....	10
2.2 Tecniche di registrazione.....	10
2.2.1 Elettrodi.....	11
2.3 Derivazioni.....	12
2.3.1 Derivazioni fondamentali.....	12
2.3.2 Derivazioni aumentate.....	13
2.3.3 Derivazioni precordiali.....	14
2.4 Struttura di un tracciato elettrocardiografico.....	14
2.5 Tipologie di elettrocardiogramma.....	16
2.6 Fasi operative della registrazione dell'elettrocardiogramma.....	17
2.7 Interferenze.....	18
3 Alternanza elettrocardiografica.....	20
3.1 Alternanza.....	20
3.2 Origine fisiopatologica dell'alternanza.....	20
3.3 Importanza dello studio dell'alternanza elettrocardiografica.....	21
3.4 Misura dell'alternanza elettrocardiografica.....	22
4 Analisi dell'alternanza elettrocardiografica in soggetti sani sottoposti a stress.....	25
4.1 Descrizione di una popolazione reale sottoposta a una condizione di stress.....	25
4.2 Database di dati reali.....	26
4.3 Metodo di analisi.....	28
4.3.1 Descrizione del metodo utilizzato per l'analisi: preprocessamento.....	28
4.3.2 Metodo del filtro adattivo avanzato (Enhanced Adaptive Matched Filter)....	31
4.4 Risultati.....	33
5 Discussione.....	37

Conclusioni.....	iii
Bibliografia.....	iv

Introduzione

Lo stress può essere definito come una risposta funzionale con cui l'organismo reagisce a seguito di uno stimolo più o meno violento di qualsiasi natura. Esso è un processo che induce il sistema in uno stato di allarme ed è caratterizzato da un'intensa produzione di adrenalina e una rapida accelerazione del ritmo cardiaco. Per un organismo evoluto quale l'uomo, la maggior parte dei fattori di stress sono intellettuali, emotivi e percettivi. Una delle cause di questi tipi di stress sono le fobie. Negli ultimi anni molti studi hanno fornito evidenze scientifiche che confermano una connessione tra le condizioni di stress e le patologie cardiovascolari (1). Per questo motivo è importante definire degli indici di rischio che potrebbero essere degli utili indicatori per la valutazione dell'insorgenza di possibili patologie cardiovascolari in correlazione con la condizione di stress. Uno degli indici di rischio che viene spesso utilizzato per monitorare questo tipo di situazioni è l'indice di variabilità della frequenza cardiaca (HRV), che viene spesso utilizzata per monitorare lo stress cronico.

In questo studio si vuole proporre ed analizzare un altro indice che potrebbe fornire informazioni interessanti e tempestive per quanto riguarda lo sviluppo di patologie cardiache severe in soggetti sottoposti a una condizione di stress fobico. L'indicatore studiato è l'alternanza elettrocardiografica. Essa consiste in un'alterazione della morfologia del segnale elettrocardiografico a livello microscopico. Ancora non è ben nota l'origine fisiologica dell'alternanza, ma potrebbe essere causata da un'alternanza localizzata nella durata del potenziale d'azione delle cellule cardiache. L'alternanza elettrocardiografica può essere quindi considerata un indicatore di instabilità elettrica cardiaca molto importante.

In questo studio sono stati presi in considerazione soggetti sani sottoposti a condizioni di stress. I soggetti analizzati in questo studio presentavano una condizione di stress indotta da una particolare fobia: l'aracnofobia. Una fobia specifica consiste in una paura incontrollata dell'oggetto in questione, in questo caso dei ragni. I tracciati elettrocardiografici, utilizzati per lo studio dell'alternanza, sono stati registrati durante la visione da parte dei soggetti di brevi video contenenti immagini di ragni. I dati acquisiti sono poi stati elaborati per estrarre i valori dell'alternanza elettrocardiografica e per valutarne l'ampiezza e l'area.

Lo scopo dello studio è quello di valutare l'alternanza elettrocardiografica in soggetti sani sottoposti a stress e di stabilire se questa possa essere un parametro utile per l'identificazione precoce di possibili patologie cardiache severe correlate alla condizione di stress.

1 Anatomia e fisiologia del cuore

1.1 Anatomia del cuore

Il cuore è l'organo principale dell'apparato cardiocircolatorio e permette la circolazione del sangue all'interno dei vasi sanguigni attraverso le sue contrazioni ritmiche. È un organo cavo, impari, costituito prevalentemente da tessuto muscolare. È localizzato nel mediastino, fra i due polmoni e sopra il diaframma. Il cuore possiede al suo interno quattro cavità: due superiori, gli atri, distinti in destro e sinistro e due inferiori, i ventricoli destro e sinistro. Ciascun atrio comunica con il ventricolo sottostante. La cavità dell'atrio destro comunica con quella del ventricolo destro mediante un orificio atrioventricolare detto valvola tricuspide. In maniera analoga l'atrio sinistro comunica con la cavità del ventricolo sinistro attraverso la valvola bicuspidale (o mitrale). Le cavità di destra e sinistra del cuore non sono in comunicazione tra di loro e sono divise da un setto di natura muscolare e fibrosa. Le cavità cardiache sono inoltre in comunicazione con strutture vascolari. L'atrio destro riceve le due vene cave, superiore ed inferiore, che trasportano il sangue venoso refluo dai vari distretti dell'organismo. Il ventricolo di destra è a sua volta in comunicazione con l'arteria polmonare, che trasporta il sangue venoso ai polmoni. L'atrio di sinistra riceve le quattro vene polmonari recanti sangue arterioso proveniente dalla circolazione polmonare, dove si è ossigenato. Infine il ventricolo di sinistra comunica con l'arteria aorta attraverso la quale il sangue ricco di ossigeno viene distribuito nei vari distretti dell'organismo. Gli orifici che mettono in comunicazione le cavità cardiache con i vasi efferenti sono anch'essi dotati di valvole: le valvole semilunari, presenti per evitare il reflusso del sangue all'interno della cavità cardiaca. Esse sono: la valvola semilunare polmonare nel ventricolo destro per l'arteria polmonare e la valvola semilunare aortica nel ventricolo sinistro per l'aorta (Fig. 1).

La parete del cuore è formata da tre tonache sovrapposte che dall'interno all'esterno sono: l'endocardio, il miocardio e l'epicardio. La parete ha uno spessore diverso nelle quattro cavità: lo spessore varia in funzione della forza contrattile che ogni cavità deve avere per spingere il sangue nei vasi. Ne consegue che la parete degli atri è più sottile mentre quella dei ventricoli è più spessa. L'epicardio è il foglietto viscerale del pericardio sieroso, una sottile membrana connettivale che aderisce esternamente al miocardio. Il miocardio che costituisce la parte più spessa della parete del cuore è organizzato in modo da formare

due sistemi fra loro indipendenti: uno per gli atri e uno per i ventricoli, separati dallo scheletro fibroso del cuore. Il miocardio che forma le pareti del cuore è detto miocardio comune. Esso si distingue da quello che costituisce una sua particolare differenziazione, il miocardio specifico, che è specializzato nel trasporto degli impulsi contrattili del sistema di conduzione (2).

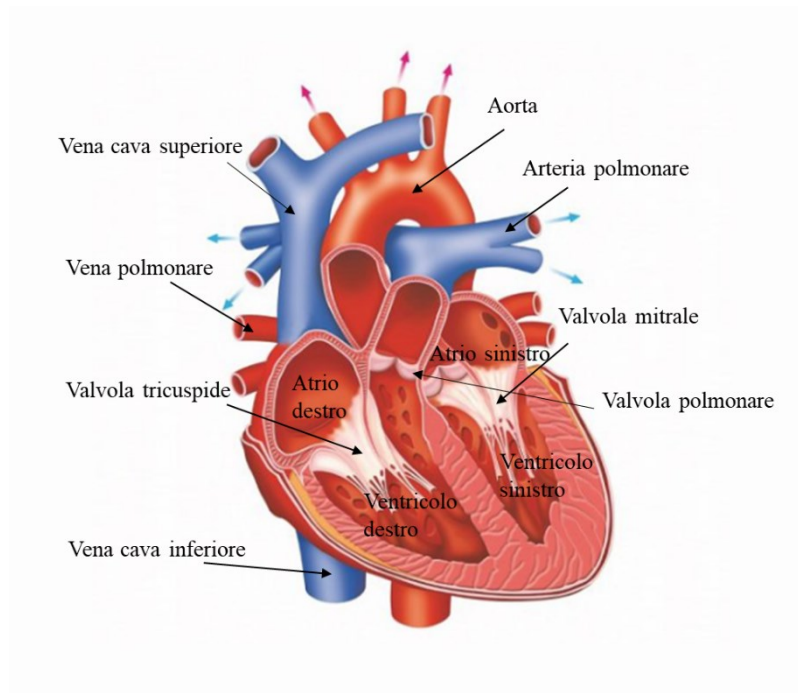


Fig. 1 Anatomia del cuore

1.2 Il ciclo cardiaco

Il cuore può essere visto come una coppia di pompe (la parte sinistra e destra del cuore) che da un punto di vista meccanico funzionano in maniera indipendente. Il ciclo cardiaco è caratterizzato da due eventi principali: la sistole e la diastole. Con il termine diastole si intende la fase di rilassamento muscolare, mentre la fase di contrazione muscolare prende il nome di sistole. La diastole e la sistole sono contemporanee nella parte destra e sinistra del cuore mentre la sistole atriale precede di poco la sistole ventricolare.

Il ciclo comincia alla fine della diastole ventricolare. Avviene il riempimento ventricolare passivo: le valvole atrioventricolari si aprono permettendo al sangue di fluire dagli atri verso i ventricoli. A questo punto avviene la presistole. Durante questa fase brevissima

gli atri si contraggono e si svuotano spingendo con forza tutto il sangue nei ventricoli che sono ancora in diastole. Quando gli atri cominciano a contrarsi, le valvole atrioventricolari sono semi-aperte, a causa del riempimento ventricolare. A questo punto avviene la sistole ventricolare, che si divide in: sistole isovolumetrica ed in sistole isotonica, che coincide con la fase di eiezione. Nella sistole isovolumetrica le valvole di afflusso atrioventricolare (tricuspide e mitrale) sono chiuse, perché la contrazione del ventricolo fa aumentare la pressione all'interno di esso di quel valore, superiore alla pressione presente nell'atrio, necessario perché le valvole atrioventricolari, sospinte dai vortici creati dal sangue, si chiudano. Intanto, anche le valvole aortica e polmonare rimangono, in questa fase, chiuse, perché la tensione esercitata dalla parete ventricolare non è sufficiente a creare, nel ventricolo, una pressione tale da vincere gli 80 mmHg presenti nell'aorta e i 7 mmHg presenti nell'arteria polmonare. I ventricoli modificano le proprie dimensioni con la progressiva contrazione delle fibre muscolari. Tuttavia, fino a quando le valvole semilunari rimangono chiuse, il volume del ventricolo non varia, perché il sangue non può venire espulso (contrazione isovolumetrica). Nella sistole isotonica i ventricoli contraendosi ulteriormente riescono a generare una pressione sufficiente a provocare l'apertura delle valvole semilunari, permettendo il passaggio di sangue nelle arterie aortica e polmonare. L'eiezione dapprima è rapida, poi la pressione nell'aorta e nell'arteria polmonare aumenta in seguito all'immissione del sangue in detti vasi e quindi si riduce il gradiente di pressione artero-ventricolare e l'eiezione diventa più lenta. A due terzi della fase di eiezione termina la contrazione del ventricolo e segue il rilasciamento ventricolare. Successivamente la velocità del rilasciamento ventricolare aumenta e quindi la pressione ventricolare cade al di sotto di quella aortica e polmonare (periodo protodiastolico). Il periodo protodiastolico, il riempimento isovolumetrico, il riempimento rapido e poi lento coincidono con il rilasciamento ventricolare e costituiscono nel complesso la diastole ventricolare. Più propriamente si parla di diastole isovolumetrica, che corrisponde al riempimento isometrico e di diastole isotonica che coincide con il riempimento rapido e con quello lento (diastasi). Con il progredire del rilasciamento ventricolare il gradiente pressorio fra ventricoli ed arterie aortica e polmonare si inverte e di conseguenza si verifica la chiusura delle valvole semilunari di efflusso. A questo punto il ventricolo torna ad essere una cavità chiusa, dato che sia le valvole di afflusso (mitrale e tricuspide) sia quelle di efflusso (semilunari) sono

contemporaneamente chiuse. Siamo nella fase di rilasciamento isovolumetrico in cui il volume del ventricolo non può cambiare a causa dello stato delle valvole. Successivamente la pressione ventricolare cade al di sotto di quella atriale: le valvole atrioventricolari si aprono e comincia il riempimento ventricolare prima rapido e poi lento (diastasi). La diastasi chiude il ciclo ed è seguita dalla presistole con la quale inizia il ciclo successivo (Fig.2) (Tabella 1) (3).

Tabella 1 Schematizzazione delle varie fasi del ciclo cardiaco

Eventi meccanici	Valvole atrio-ventricolari	Valvole semilunari	Tempo (s)	Note
Presistole: contrazione atri	Aperte	Chiuse	0,11 s	
Sistole isometrica	Chiuse	Chiuse	0.05 s	
Sistole isotonica	Chiuse	Aperte	0.22 s	
Periodo protodiastolico	Chiuse	--	0.04 s	Le valvole semilunari si accingono a chiudersi
Rilasciamento isometrico	Chiuse	Chiuse	0.08 s	Si indica anche come diastole isometrica
Riempimento rapido	Aperte	Chiuse	0.11 s	
Riempimento lento (diastasi)	Aperte	Chiuse	0.19 s	

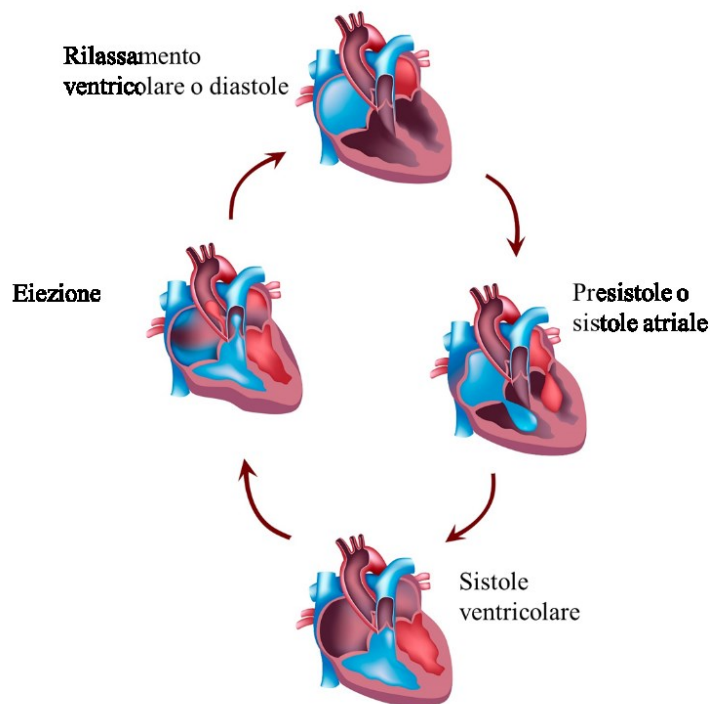


Fig. 2. Schematizzazione del ciclo cardiaco.
 Diastole: prima fase del riempimento ventricolare.
 Presistole o sistole atriale: riempimento completo del ventricolo per la contrazione atriale.
 Sistole ventricolare: inizio della fase di espulsione ventricolare.
 Eiezione: il sangue viene spinto nelle arterie.

1.3 Sistema di conduzione

Nel paragrafo precedente è stato analizzato il comportamento meccanico del cuore che può essere assimilato a quello di una pompa; alla base di questo funzionamento vi è uno stimolo elettrico. Il cuore infatti è costituito da un insieme di cellule contrattili: i miocardiociti. Essi sono di tre tipi differenti: il miocardio di lavoro che contiene prevalentemente cellule contrattili, le cellule nodali, dotate di autoeccitazione, da cui parte lo stimolo elettrico e il tessuto di conduzione, con cellule organizzate per una rapida e ordinata propagazione dello stato di eccitamento di tutto il miocardio di lavoro.

Gli ultimi due tipi di miocardiociti: le cellule nodali e il tessuto di conduzione, sono formati da un particolare tessuto miocardico, il miocardio specifico, che collega la muscolatura degli atri a quella dei ventricoli. Il miocardio specifico è costituito da cellule miocardiche che hanno perso le loro capacità di contrazione e hanno acquistato capacità conduttive. Il miocardio specifico possiede frequenza spontanea e velocità di conduzione

elevata: esso è la sede nella quale si ha la formazione degli stimoli di contrazione del cuore ed è la via attraverso la quale gli stimoli si propagano a tutto il resto del tessuto cardiaco. Gli impulsi elettrici vengono generati automaticamente ad una frequenza compresa tra i 60 bpm e 100 bpm, essi si propagano rapidamente grazie alla presenza di giunzioni comunicanti. Il sistema di conduzione possiede due settori: il sistema senoatriale e il sistema atrioventricolare. Il sistema senoatriale ha origine con il nodo senoatriale o nodo di Keith e Flack. Esso è costituito da un insieme di cellule miocardiche specifiche poste in posizione sottopericardica, nella parete superiore dell'atrio destro. È definito pace-maker poiché da esso si originano gli stimoli per la contrazione cardiaca. Questi stimoli si propagano lungo fasci di cellule miocardiche specifiche che dal nodo senoatriale si propagano lungo le pareti atriali attraverso il miocardio comune. In questo modo gli atri si contraggono in maniera simultanea: avviene la sistole atriale. L'onda di contrazione si propaga in modo da spingere il sangue nei ventricoli, attraverso le valvole. Dal nodo senoatriale si dipartono anche fasci internodali che portano gli stimoli che inducono la contrazione al sistema atrioventricolare. Il sistema atrioventricolare ha inizio con il nodo atrioventricolare o nodo di Tawara, che è un insieme di cellule miocardiche specifiche posto nella parete mediale dell'atrio destro. Dal nodo atrioventricolare si diparte un fascio di cellule specifiche, il fascio di His, che si divide in due branche: branca destra e sinistra. Le branche percorrono il setto interventricolare verso l'apice del cuore dal quale le branche del sistema atrioventricolare si intrecciano fra loro e risalgono verso la base dei ventricoli, formando le reti del Purkinje, una per ventricolo. Attraverso le reti del Purkinje gli stimoli si propagano al miocardio comune ventricolare che si contrae spingendo il sangue negli orifizi arteriosi polmonari e aortici (Fig.3) (2).

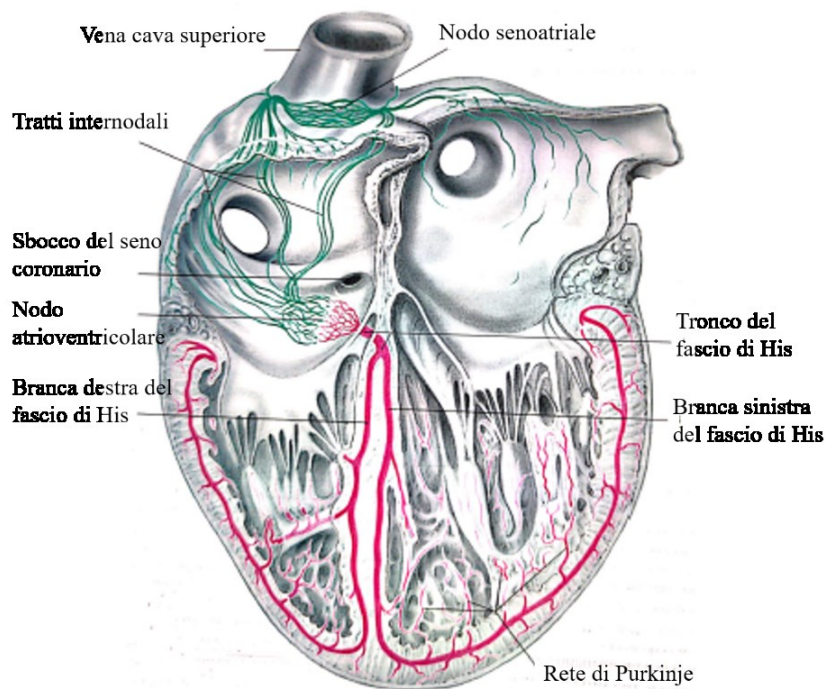


Fig. 3 Il sistema di conduzione del cuore è composto da un insieme di fibre miocardiche specializzate che hanno la funzione di produrre, trasmettere e distribuire gli impulsi elettrici nelle masse cardiache atriali e ventricolari. Nel disegno è illustrata la distribuzione delle diverse formazioni che lo compongono (2).

1.4 Potenziale d'azione di una fibra del miocardio

I potenziali elettrici sono generati a livello cellulare, essi sono di natura ionica.

Le cellule eccitabili sono quelle che sono in grado di generare i biopotenziali. Esse hanno due stati potenziali: potenziale di riposo e potenziale d'azione.

Da un punto di vista elettrico una cellula può essere vista come un conduttore ionico separato dall'esterno da una membrana semipermeabile. La permeabilità della membrana cellulare delle cellule cardiache verso i diversi ioni non è costante, ma subisce delle variazioni in base alla stimolazione da parte delle cellule del sistema di conduzione. Queste variazioni della permeabilità, a loro volta, determinano un flusso di correnti ioniche attraverso la membrana cellulare che è alla base della variazione del potenziale di membrana, che a sua volta genera il potenziale d'azione. Le correnti ioniche fluiscono attraverso degli specifici canali della membrana plasmatica che sono in grado di distinguere i vari ioni.

I fluidi che circondano la membrana sono composti da ioni sodio (Na^+), potassio (K^+) e cloro (Cl^-). A riposo la membrana semipermeabile è impermeabile alle proteine intracellulari e ad altri anioni organici. Inoltre essa è moderatamente permeabile agli ioni Na^+ e completamente permeabile agli ioni K^+ e Cl^- . A riposo la membrana permette la fuoriuscita, per diffusione, di K^+ , generando uno sbilanciamento di cariche tra interno ed esterno della cellula. Gli ioni K^+ all' esterno della cellula e gli ioni Cl^- all' interno della cellula generano una barriera di potenziale (-70/-90 mV) che non permette più agli ioni di attraversare la membrana: questa situazione prende il nome di potenziale di riposo. Attraverso la pompa sodio-potassio, un meccanismo attivo, cioè un processo che prevede il consumo di energia da parte della cellula, gli ioni K^+ vengono riportati all'interno della cellula e gli ioni Na^+ vengono portati fuori, con un rapporto di 3 a 2. In questo modo vengono mantenute le concentrazioni ioniche costanti. All'equilibrio la membrana della cellula eccitabile, presenta un potenziale, detto potenziale di equilibrio, di circa -70/90 mV e si dice polarizzata. Se adeguatamente stimolata la cellula si depolarizza e temporaneamente aumenta la sua permeabilità agli ioni Na^+ che entrano nella cellula, portando per un breve intervallo di tempo il potenziale a +20/+40 mV.

Queste modificazioni della permeabilità della membrana plasmatica del miocardio generano le quattro diverse fasi del potenziale d'azione (4).

Fase 0: l'evento fondamentale in questa fase è l'aumento improvviso della permeabilità di Na^+ in risposta ad uno stimolo elettrico di depolarizzazione, che porta il potenziale sopra i -65 mV. Gli ioni Na^+ entrano nella cellula, provocando un'ulteriore depolarizzazione (feedback positivo). Questo processo a cascata si ripete fino all'inversione del potenziale di membrana, che tende al potenziale di Nernst del sodio (+60 mV) senza raggiungerlo.

Fase 1: è la fase di ripolarizzazione rapida, nel corso della quale si ha l'ingresso degli ioni Cl^- all' interno della cellula. Essendo elettronegativi gli ioni Cl^- tenderanno a contrastare parzialmente la positività della fase 0, che tende al potenziale di Nernst del sodio (+60mV) e producono una prima ripolarizzazione della fibra (3).

Fase 2 o fase di Plateau: in questa fase il potenziale si mantiene al di sopra del valore 0 per un certo tempo, in modo che la curva assume un andamento a plateau (3). In questa fase cominciano ad aprirsi i canali del calcio (Ca^{++}) e di K^+ causando l'uscita di K^+ e

l'ingresso di Ca^{++} nella cellula. Conseguentemente un eccesso di cariche positive si mantiene all' interno della membrana.

Fase 3: le correnti lente di Ca^{++} si inattivano, mentre lo ione K^+ continua ad uscire dalla cellula: le cariche positive in uscita sono maggiori di quelle in ingresso.

Fase 4: ripristino delle condizioni di riposo e fase di recupero metabolico (Fig.4).

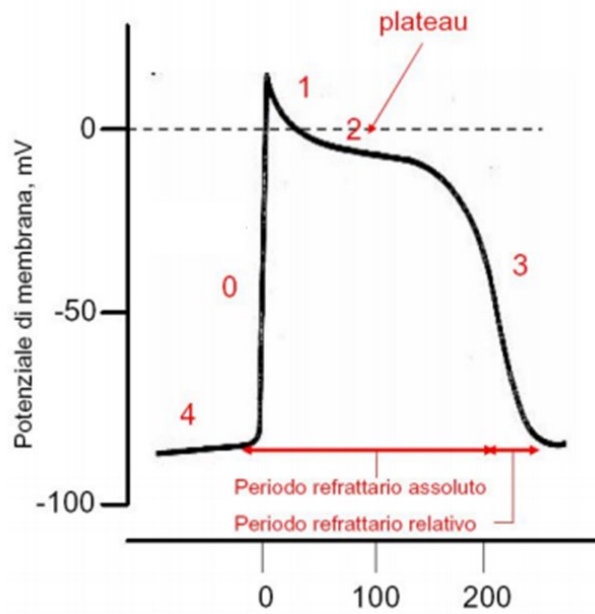


Fig.4 Potenziale d'azione di una fibra del miocardio. Sono rappresentate le 4 fasi.

2 Elettrocardiogramma

2.1 Generazione dei biopotenziali: origine del segnale elettrocardiografico

Il cuore genera un tipico pattern di potenziale elettrico che può essere registrato ed analizzato per valutare la funzionalità dell'organo. Il campo elettrico prodotto dalle cariche elettriche in movimento, generate dalle cellule cardiache, affiora sulla superficie del torace con le sue linee equipotenziali. La polarizzazione 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 cambia istante per istante.

Si può comprendere la relazione tra l'azione di pompaggio del cuore e i potenziali elettrici rilevabili sulla pelle se si considera che il muscolo cardiaco si contrae per effetto della propagazione della depolarizzazione lungo una determinata direzione. Si produce quindi 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. Se sulla superficie toracica vengono posti appositi elettrodi su due linee di campo a potenziale diverso, si può rilevare una differenza di potenziale. Tale differenza di potenziale varia così come variano nel tempo la depolarizzazione e la ripolarizzazione e la sua registrazione in funzione del tempo assume il nome di elettrocardiogramma (ECG). L'asincronicità di depolarizzazione delle diverse parti del cuore produce un effetto che varia nel tempo, che è quello che viene rilevato sulla superficie del corpo.

2.2 Tecniche di registrazione

Per misurare i biopotenziali generati dal corpo umano è necessaria un'interfaccia opportuna tra il corpo umano e lo strumento di misura. Gli elettrodi per biopotenziali svolgono la funzione di trasduzione tra la corrente ionica generata dal corpo umano e la corrente elettronica trasferita allo strumento di misura, in questo caso l'ECG.

2.2.1 Elettrodi

Ci sono due tipologie principali di elettrodi: gli elettrodi di superficie e gli elettrodi ad uso interno.

Gli elettrodi di superficie vengono applicati sulla pelle. L'accoppiamento tra la pelle e l'elettrodo è realizzato con un gel contenente ioni Cl^- , che funge da elettrolita. L'impedenza di contatto tra la pelle e l'elettrodo è dovuta principalmente allo strato più superficiale della pelle: lo strato corneo. Per ridurre l'effetto di questo strato si utilizza acetone o carta abrasiva per asportare localmente lo strato corneo e quindi abbassare l'impedenza di contatto. Tra gli elettrodi maggiormente utilizzati vi sono quelli a disco metallico. Si utilizza un disco in argento la cui superficie è stata trasformata in cloruro d'argento ($AgCl$) per elettrolisi. Tipicamente questi elettrodi sono pregeggiati, con adesivo e usa e getta. (Fig. 5.1, 5.2)

Un'altra tipologia di elettrodi sono gli elettrodi a suzione (Fig. 5.3) vengono utilizzati principalmente per il monitoraggio delle derivazioni precordiali. Non necessitano di lacci o adesivi per essere applicati e sono riutilizzabili. Anche questi hanno bisogno di un gel conduttivo tra pelle ed elettrolita. Non possono essere utilizzati per lunghi periodi di tempo e hanno una superficie di contatto ridotta.

Gli elettrodi ad uso interno sono degli elettrodi percutanei: l'ago o il cavo passa attraverso la cute. Non necessitano di un gel conduttivo in quanto la condizione è garantita dai fluidi corporei.

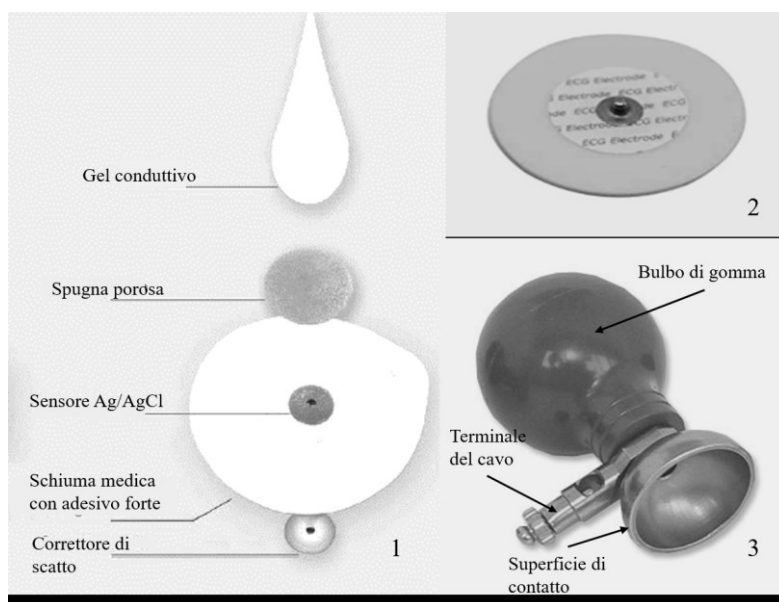


Fig.5 Elettrodi di superficie

2.3 Derivazioni

Dal cuore che batte si genera un segnale elettrico che viene rilevato da appositi elettrodi. Per il rilevamento dei potenziali cardiaci sono necessari almeno due sensori applicati sulla superficie del corpo. Le differenze di potenziale registrabili dipendono da dove sono stati posti gli elettrodi. Per poter rendere confrontabili gli elettrocardiogrammi eseguiti su pazienti diversi oppure sullo stesso paziente ma in tempi diversi, è necessaria una standardizzazione della posizione degli elettrodi. Gli elettrodi vengono posizionati in dei siti opportuni in modo che il tracciato elettrocardiografico sia funzione solamente delle condizioni fisiologiche o patologiche del cuore.

Tipicamente l'esecuzione di un ECG viene effettuata seguendo uno schema a 12 derivazioni: 6 agli arti di cui 3 bipolari e 3 unipolari che monitorano l'attività elettrica sul piano frontale e 6 derivazioni precordiali, unipolari che monitorano l'attività elettrica sul piano trasversale.

2.3.1 Derivazioni fondamentali

Le derivazioni fondamentali sono delle derivazioni bipolari: due elettrodi registrano contemporaneamente gli eventi elettrici del ciclo cardiaco.

Il fisiologo olandese Willem Einthoven, il primo che applicò l'elettrocardiografia alla clinica (3), situò gli elettrodi ai vertici di un triangolo equilatero chiamando i tre vertici right arm RA (braccio destro), left arm LA (braccio sinistro) e left leg, LL (gamba sinistra) (Fig.6). Il triangolo formato dai tre elettrodi è il triangolo di Einthoven e le tre derivazioni sono dette derivazioni fondamentali o derivazioni di Einthoven. Le denominazioni internazionalmente accettate per le differenze di potenziale misurate sono: la prima derivazione misura la differenza di potenziale tra RA e LA, la seconda derivazione misura la differenza di potenziale tra RA e LL e la terza derivazione misura la differenza di potenziale tra LA e LL. Nella pratica gli elettrodi vengono posizionati nei polsi della mano sinistra e destra e nella caviglia della gamba sinistra, in quanto si possono schematizzare il braccio e la gamba come rami di un circuito aperto, questo significa che la differenza di potenziale misurata a livello della spalla o del polso è la stessa, perché nel braccio (ramo) non scorre corrente. Con il triangolo di Einthoven è possibile interpretare l'ampiezza e il verso delle onde che compaiono nei tracciati elettrocardiografici (3).

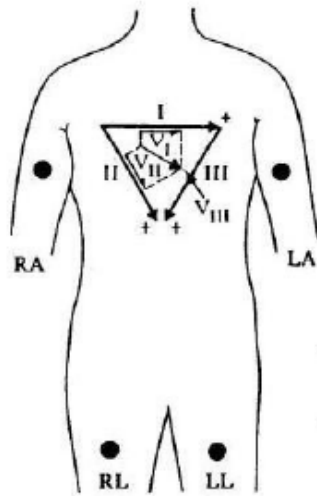


Fig. 6 Rappresentazione del triangolo di Einthoven.

2.3.2 Derivazioni aumentate

Dalle derivazioni fondamentali è possibile ricavare le derivazioni unipolari aumentate in modo da utilizzare un solo elettrodo anziché due per ottenere una derivazione. Le derivazioni unipolari sono ottenute mediante elettrodi di riferimento ed elettrodi esploranti. Gli elettrodi di riferimento sono sempre a potenziale 0 durante tutto il ciclo cardiaco, l'elettrodo esplorante risente, invece, degli eventi elettrici del cuore (3). Se si utilizzano gli elettrodi nella disposizione del triangolo di Einthoven, la rappresentazione sarà sul piano frontale. Questo si realizza utilizzando un riferimento elettrico ricavato dal potenziale che si genera tra due resistenze di pochi $k\Omega$ delle quali un capo è collegato rispettivamente a due dei tre arti considerati nel triangolo di Einthoven, mentre il terzo elettrodo, quello esplorante, è posto sul terzo arto. Le derivazioni aumentate vengono indicate con le sigle: aV_R , aV_L ed aV_F per indicare che viene rilevato, sempre rispetto al riferimento, il potenziale del braccio destro, del braccio sinistro e del piede sinistro.

2.3.3 Derivazioni precordiali

Attraverso la disposizione degli elettrodi secondo lo schema delle derivazioni unipolari precordiali è possibile proiettare il vettore cardiaco sul piano trasversale.

Nel 1944 G.A. Wilson propose di valutare lo spostamento del vettore cardiaco su un piano trasversale, utilizzando come riferimento un centro elettrico chiamato terminale centrale di Wilson. Esso viene formato connettendo ogni elettrodo costituente le derivazioni fondamentali tramite tre resistenze di identico valore R ad un punto comune che è il terminale centrale, a potenziale 0 (3). Disponendo quindi del terminale di Wilson, con un elettrodo esplorante si sono valutate le differenze di potenziale in determinati siti chiamati V1, V2, V3, V4, V5, V6, che hanno le seguenti posizioni anatomiche: V1 quarto spazio intercostale a destra del margine sternale, V2 quarto spazio intercostale a sinistra del margine sternale, V4 nel quinto spazio intercostale, V3 a metà tra V2 e V4, V5 sulla linea ascellare anteriore allineato con V4 e V6, V6 allineato esternamente con V4 e V5 (Fig.7).

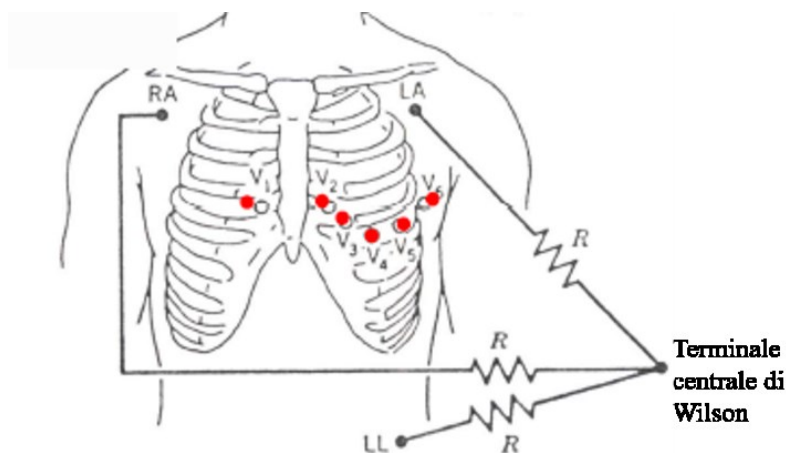


Fig.7 Terminale centrale di Wilson e siti delle derivazioni precordiali

2.4 Struttura di un tracciato elettrocardiografico

Il segnale ECG riflette il continuo mutare dei potenziali d'azione in correlazione al ciclo cardiaco. All'interno del tracciato si possono distinguere delle parti che rappresentano delle fasi specifiche dell'attività cardiaca. La prima deflessione, chiamata onda P, corrisponde alla depolarizzazione degli atri. Le onde successive chiamate complesso

QRS, derivano dalla depolarizzazione dei ventricoli ed in particolare l'onda Q è un'onda negativa, l'onda R è una deflessione positiva che segue l'onda Q ed infine l'onda S è ancora una deflessione negativa che segue l'onda R. La durata del complesso QRS dipende dalla depolarizzazione ventricolare e normalmente dura 0,08 s (3); il picco R raggiunge di norma ampiezze comprese tra 1 mV e 3 mV. L'onda T rappresenta la ripolarizzazione dei ventricoli, essa normalmente ha una durata di 0,18 s (3). La ripolarizzazione degli atri non è visibile sul tracciato ECG in quanto coincide con la depolarizzazione ventricolare. Le variazioni di potenziale relative a questo evento sono pertanto mascherate da quelle associate all'attivazione dei ventricoli.

Nel tracciato elettrocardiografico è possibile distinguere alcuni intervalli.

L'intervallo PR rappresenta il tempo di conduzione atrio-ventricolare e varia da 0.12 s a 0.2 s. L'intervallo QT che rappresenta il tempo di depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare ha la durata di 0.36 s (3). L'intervallo QRS ha una durata che varia da 0.06 s a 0.1 s. Il segmento PR ha origine dalla fine dell'onda P all'inizio del complesso QRS, in questa fase gli atri sono totalmente depolarizzati, la sua durata è di 0,16 s (3). Il segmento ST ha origine dalla fine dell'onda S e termina all'inizio dell'onda T, in questa fase i ventricoli sono totalmente depolarizzati (fig.8).

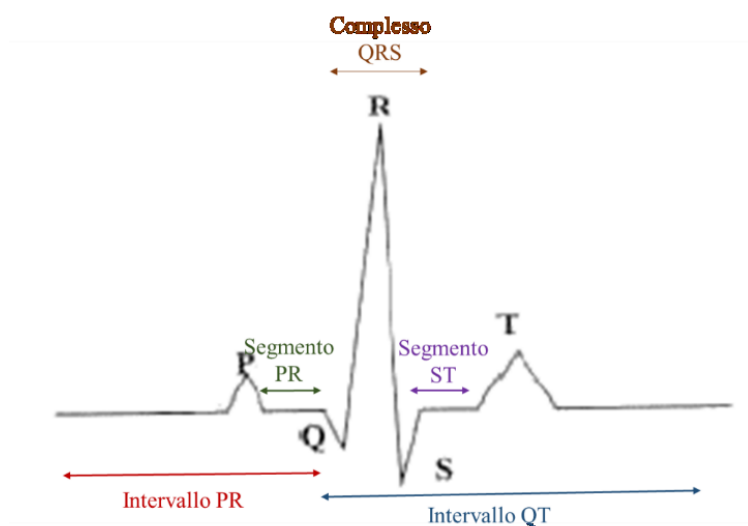


Fig.8 Struttura di un tracciato elettrocardiografico

2.5 Tipologie di elettrocardiogramma

Esistono diverse tipologie di ECG che rispondono a diverse esigenze in ambito diagnostico e di monitoraggio. Le principali tipologie di ECG sono: l'ECG a riposo, l'ECG da sforzo e l'Holter o dispositivi indossabili.

L'ECG a riposo evidenzia patologie delle coronarie, alterazioni del ritmo cardiaco, variazioni del volume cardiaco e della conduzione dell'impulso elettrico.

Per ECG da sforzo si intende la registrazione di un ECG durante lo svolgimento di un'attività fisica effettuata abitualmente sulla cyclette o su un tappeto ruotante. Lo sforzo è mano a mano crescente mediante l'aumento costante del carico di lavoro, aumento ottenuto attraverso la resistenza opposta dai pedali della cyclette o dalla velocità del tappeto. Durante l'esame l'attività cardiaca è tenuta ininterrottamente sotto controllo attraverso un monitor. Costituisce un tracciato dinamico in grado di evidenziare cardiopatie latenti, nonché di stabilire i limiti dell'attività fisica per i pazienti affetti da scompensi cardiaci.

Infine i monitor Holter. Questi dispositivi sono stati a lungo utilizzati per il monitoraggio e per la diagnosi di un'ampia varietà di disturbi cardiaci. Tuttavia, a causa delle loro dimensioni e dell'ingombro, il loro uso nel monitoraggio continuo è stato limitato, il che a sua volta ha comportato limitazioni quando si tratta di rilevare eventi rari di importanza diagnostica (5). L'ECG secondo Holter consiste nella registrazione prolungata del comune ECG. Ma a differenza di quest'ultimo, il tracciato viene registrato su di una cassetta magnetica di un registratore o su particolari memorie elettroniche e poi letto ed elaborato da un computer, tramite un programma apposito. Il registratore Holter viene connesso mediante i cavi per elettrocardiografo al paziente. Avendo delle dimensioni ridotte, può essere portato dal paziente durante le normali attività quotidiane. Il dispositivo viene applicato ambulatorialmente e la registrazione dura 24 ore, durante le quali il paziente è invitato a svolgere le sue attività quotidiane.

Negli ultimi anni sono stati sviluppati numerosi sensori indossabili di piccole dimensioni che rendono il monitoraggio dell'attività cardiaca più semplice e pratico. Alcuni di questi dispositivi funzionano in modo autonomo, mentre altri funzionano in combinazione con altre apparecchiature compatte e portatili. Uno dei sensori alla base del funzionamento dei dispositivi per monitoraggio ambulatoriale è l'accelerometro. Si tratta di un

dispositivo in grado di rilevare piccoli movimenti e variazioni di movimento in base a principi inerziali. Sono stati proposti sistemi di rilevamento basati su accelerometro e dispositivi indossabili per il monitoraggio cardiaco. Alcuni di questi sistemi sono indossabili, ad esempio le fasce per il fitness, mentre altri hanno i sensori incorporati nei tessuti. Sono stati compiuti significativi sviluppi anche nell'elaborazione algoritmica dei dati dei sensori. Questi miglioramenti hanno portato ad un aumento dell'affidabilità con cui le informazioni diagnostiche possono essere acquisite da dispositivi indossabili e ambulatoriali. Le tre componenti principali di un sistema di monitoraggio da remoto sono: un sensore indossabile che è in grado di raccogliere i dati sui parametri fisiologici; un'interfaccia di rete e di comunicazione che consente il trasferimento di questi dati a una stazione di monitoraggio da remoto, come per esempio, il terminale del personale sanitario o un dispositivo elettronico e una piattaforma di analisi che consente l'integrazione di grandi quantità di dati, in grado di estrarre informazioni utili, identificare modelli e parametri chiave critici per la salute del paziente (5).

Un esempio di dispositivo indossabile è il BITalino, che è stato progettato per acquisire segnali fisiologici. È stato ideato da Hugo Silva, ingegnere elettrico presso l'istituto di Comunicazione Elettrica di Lisbona ed è poi stato sviluppato da Flux-Wireless Biosignals. Il sistema presenta una sufficiente versatilità che lo rende interessante per l'analisi di segnali biomedicali e in attività di laboratorio. È fornito con vari sensori tra i quali quello per ECG.

Il software OpenSignals, fornito insieme al sistema, consente la visualizzazione immediata dei dati biomedicali acquisiti e la loro immediata registrazione. È disponibile con connettività Bluetooth 2.0 e 4.0 (BLE – Bluetooth Low Energy) ed è basato su un microcontrollore 8-bit Atmel ATmega328p a 12MHz alimentato da una batteria LiPo. Non è certificato come dispositivo medicale e può quindi essere utilizzato esclusivamente per attività di laboratorio didattiche e di ricerca (6).

2.6 Fasi operative della registrazione dell'elettrocardiogramma

Per effettuare un esame elettrocardiografico si seguono vari passaggi standardizzati, che solitamente vengono eseguiti dagli infermieri. Viene accertata l'eventuale presenza di dispositivi elettronici che potrebbero determinare alterazioni del tracciato, ad esempio

pacemaker. Inoltre si accerta l'eventuale presenza di allergie del paziente, infatti è possibile che sia allergico, per esempio, alle sostanze contenute nel gel di conduzione. Il paziente viene fatto sistemare sul letto e deve assumere una posizione supina. A questo punto si scoprono il torace, i polsi e le caviglie. Viene preparata la cute del paziente: la zona interessata (polsi e caviglie) viene inumidita con cotone imbevuto d'acqua o gel conduttivo. Vengono posizionati gli elettrodi secondo lo schema delle 12 derivazioni rispettando la corretta disposizione. Il cavo paziente comprende 10 cavetti, ognuno contrassegnato da colori e sigle diversi. Per prima cosa vengono applicate le 4 periferiche agli arti. Si applicano con il seguente ordine: elettrodo rosso al braccio destro, elettrodo nero alla caviglia destra, elettrodo giallo al braccio sinistro elettrodo verde alla caviglia sinistra. L'elettrodo di gamba destra è un elettrodo di sicurezza che non viene utilizzato per il monitoraggio. Gli altri 6 cavetti vengono utilizzati per il monitoraggio delle derivazioni precordiali. Un punto di repere importante per l'esatta determinazione degli spazi intercostali è costituito dall'angolo di Louis, una sporgenza che in alcuni individui è particolarmente pronunciata situata in corrispondenza dell'unione tra corpo e manubrio dello sterno: lo spazio intercostale adiacente è il secondo.

2.7 Interferenze

Nella realtà sperimentale il segnale elettrocardiografico non risulta perfettamente periodico, come viene mostrato nell'analisi teorica, ma mostra variazioni significative durante tutta la sua evoluzione. La caratteristica dinamicità dell'ECG è dovuta sia alle continue variazioni fisiologiche dell'attività cardiaca sia alle interferenze che si sovrappongono al segnale utile, aventi natura fisiologica ed extrafisiologica.

Le principali tipologie di interferenze che corrompono il segnale ECG sono: l'oscillazione della linea di base, l'interferenza di rete e gli artefatti muscolari.

L'oscillazione della linea di base consiste in un andamento ondulatorio della linea isoelettrica che può avere diverse cause: cattivo accoppiamento elettrodo-cute, dovuto ad una cattiva preparazione della pelle o a sudorazione; artefatti respiratori, responsabili di lente oscillazioni periodiche dovute ai movimenti diaframmatici legati alla respirazione, con frequenze pari a 0.2 / 0.3 Hz; artefatti di movimento del paziente, che provocano variazioni dei potenziali elettrochimici e dell'impedenza di polarizzazione nel contatto elettrodo-pelle.

Campi elettromagnetici legati all'alimentazione di rete possono causare interferenze sinusoidali a 50 Hz o 60 Hz. Tenersi a debita distanza dall'alimentazione di rete in unione ad un'adeguata schermatura e messa a terra di cavi ed apparecchiature può evitare o perlomeno ridurre questo tipo di inconveniente.

Infine, attività o tremori dei muscoli scheletrici producono segnali elettrici del tutto simili a quelli cardiaci che si sovrappongono al segnale ECG dando luogo ad artefatti muscolari. Tali segnali di disturbo non sono confinati ad una specifica frequenza ma sono problematici in quanto il loro contenuto spettrale si sovrappone in gran parte a quello del segnale utile cardiaco; si estendono mediamente nel range di frequenze compreso tra 30 Hz e 200 Hz.

Affinché si possa disporre di un ECG di alta qualità è necessaria un'unità di filtraggio progettata sulla base delle caratteristiche proprie delle diverse interferenze.

3 Alternanza elettrocardiografica

3.1 Alternanza

Il fenomeno dell'alternanza elettrocardiografica fu descritto per la prima volta nel 1908 da Hering (7). L'alternanza elettrocardiografica consiste nella variazione della morfologia, dell'ampiezza (forma e polarità) della forma d'onda, dell'onda P, del complesso QRS, e dell'onda T di un tracciato elettrocardiografico in una precisa frequenza cardiaca (8). L'alternanza può essere considerata come un sottoinsieme dell'HRV che riflette la variazione nel tempo dei battiti cardiaci consecutivi ed è caratterizzata da un pattern di tipo ABABAB, nella morfologia dell'ECG. Essa è il risultato di un'alternanza del potenziale d'azione a livello cellulare. L'alternanza macroscopica, visibile cioè ad occhio nudo nel tracciato elettrocardiografico, è un fenomeno abbastanza raro. Adam et al. scoprirono l'esistenza dell'alternanza microscopica e a seguito di questo vennero studiati e sviluppati vari metodi automatici per la sua determinazione e misura (9).

3.2 Origine fisiopatologica dell'alternanza

Ad oggi non sono ancora completamente note le cause fisiologiche che causano il fenomeno dell'alternanza. Si pensa che l'alternanza abbia origine a livello cellulare; infatti, perturbazioni nel processo di trasporto degli ioni Ca^{++} giocano un ruolo primario nella genesi dell'alternanza a livello cellulare, che successivamente porta all'alternanza della morfologia e della durata del potenziale d'azione. Ci sono due ipotesi prevalenti per spiegare l'alternanza della durata del potenziale d'azione: l'ipotesi della ripartizione (in inglese: restitution) della durata del potenziale d'azione e l'ipotesi della ripartizione degli ioni Ca^{++} . L'ipotesi della ripartizione del potenziale d'azione sostiene che l'alternanza nelle correnti di membrana delle cellule miocardiche, il voltaggio di membrana, e la morfologia del potenziale d'azione portano a fluttuazioni battito a battito nella concentrazione intracellulare di Ca^{++} . L'ipotesi della ripartizione degli ioni Ca^{++} sostiene che la variazione del Ca^{++} è l'evento primario che poi, in secondo luogo, porta all'alternanza del potenziale di membrana e all'alternanza della morfologia del potenziale d'azione. In accordo con questa seconda ipotesi, l'alternanza del Ca^{++} può derivare da

perturbazioni indotte da stress in un numero qualsiasi di ioni Ca^{++} durante il processo di trasporto, incluso l'ingresso del Ca^{++} nel citoplasma, l'attivazione del reticolo sarcoplasmatico (il reticolo sarcoplasmatico è un sistema di tubuli, delimitati da membrana, presente nel citoplasma delle cellule muscolari, e ha la funzione di regolare la concentrazione degli ioni Ca^{++} all'interno delle cellule muscolari (4)) a rilascio di ioni Ca^{++} , l'assorbimento di ioni Ca^{++} da parte del reticolo sarcoplasmatico, la redistribuzione degli ioni Ca^{++} all'interno del reticolo sarcoplasmatico (7). Una certa quantità di dati recenti sono emersi in supporto dell'ipotesi della ripartizione degli ioni Ca^{++} suggerendo il primato delle variazioni nei processi di rimaneggiamento degli ioni Ca^{++} come l'evento fondamentale nella genesi delle alternanze cellulari.

Esperimenti di mappatura ottica in cuori isolati e perfusi e studi elettrofisiologici sulla singola cellula hanno dimostrato che l'alternanza cardiaca ha la sua origine a livello della singola cellula. Weiss et al. hanno dimostrato che a livello tissutale ulteriori fattori, come ad esempio la ripartizione della velocità di conduzione ed i battiti ectopici, promuovono un'alternanza spazialmente discordante: una condizione dove regioni adiacenti di miocardio dimostrano sequenze di durata del potenziale d'azione lunghe e corte, le quali oscillano fuori fase l'una con l'altra. La causa principale di disfunzione contrattile è stata identificata nel malfunzionamento del meccanismo intracellulare di trasporto degli ioni Ca^{++} . Questa disfunzione contrattile è strettamente collegata con il rischio elettrofisiologico (7).

3.3 Importanza dello studio dell'alternanza elettrocardiografica

Negli ultimi decenni si è prestato molto interesse allo studio dell'alternanza elettrocardiografica in quanto studi fisiologici hanno dimostrato che essa funge da indicatore per l'instabilità cardiaca elettrica e per eventi tachiaritmici ventricolari.

La morte cardiaca improvvisa rappresenta un importante problema di salute pubblica e ed è noto che la causa più comune è una tachiaritmia ventricolare maligna quale la fibrillazione ventricolare o la tachicardia ventricolare sostenuta. Il problema clinico principale nella prevenzione della morte cardiaca improvvisa non è dato dalla scelta o dalla disponibilità di una terapia efficace ma piuttosto dal fatto che non si è ancora in grado di selezionare i soggetti candidati a tale trattamento. L'alternanza dell'onda T

(TWA) è considerata un indicatore di rischio di formazione di tachiaritmie ventricolari e morte cardiaca improvvisa, in quanto la TWA è collegata ad un'irregolarità nella ripolarizzazione ventricolare (7). Per questi motivi gli studi scientifici si sono principalmente focalizzati sullo studio della TWA. Infatti, storicamente si è data meno importanza allo studio dell'alternanza dell'onda P (PWA) e del complesso QRS (QRSA). Tuttavia il solo studio della TWA potrebbe rappresentare una visione parziale, in quanto anche la PWA e la QRSA sono collegate all'alternanza del potenziale d'azione, perché sono strettamente connesse con l'attività elettrica di tutte le cellule miocardiche. Quindi i cambiamenti e le anomalie dell'attività di depolarizzazione e ripolarizzazione di qualsiasi cellula potrebbero influenzare la morfologia delle fasi del potenziale d'azione. L'onda P è associata alla depolarizzazione atriale quindi è plausibile considerare la PWA come un indicatore dell'instabilità elettrica a livello degli atri ed eventualmente come una condizione patologica di essi. Allo stesso modo il complesso QRS è associato alla depolarizzazione dei ventricoli e alla ripolarizzazione degli atri, quindi la QRSA può essere ricondotta principalmente a tachicardie ventricolari e sopra ventricolari (8).

3.4 Misura dell'alternanza elettrocardiografica

La maggior parte dei metodi sviluppati per la misura dell'alternanza elettrocardiografica sono dedicati all'analisi della TWA in quanto è quella che da sempre ha suscitato maggior interesse da un punto di vista diagnostico anche se, come detto in precedenza, potrebbe rappresentare solo una visione parziale del quadro elettrocardiografico.

Sono stati proposti vari algoritmi per rilevare e quantificare automaticamente la TWA. La maggior parte di questi metodi originano dalla trasformata di Fourier. Tra questi, quelli più utilizzati sono i metodi spettrali della Fast Fourier Transformation (FFTSM), che furono proposti per la prima volta da Smith et al. nel 1988. Con questa tecnica le fluttuazioni battito-battito nell'ampiezza elettrocardiografica dell'onda T, possono essere misurate usando un metodo spettrale. Dopo aver allineato N complessi elettrocardiografici, si ottiene uno spettro di potenza, come grandezza al quadrato della Fast Fourier Transformation (FFT) che è calcolata per ogni sequenza di campioni dell'onda T. La FFTSM suppone che la TWA sia distribuita in maniera uniforme, per

tutta la larghezza dell'onda T, e fornisce una misura della media dell'ampiezza della TWA su tutte le onde T presenti nel tracciato elettrocardiografico (10).

Un altro metodo utilizzato è il Metodo Di Demodulazione Complessa (Complex-Demodulation Method) (CMD) proposto da Nearing et al. Questa tecnica modella la TWA come un segnale sinusoidale che ha una frequenza precisa e varia in ampiezza e fase. In particolare, dopo aver allineato N complessi elettrocardiografici, le onde T sono divise in N sezioni. Le aree delle singole sezioni dei successivi intervalli RR sono poi sequenziate in aree di serie temporali $X(n)$ che vengono prima filtrate con un filtro passa alto del 16esimo ordine, e poi vengono modellate come una sinusoide con un'ampiezza e una fase che variano lentamente. Ogni $X(n)$, viene poi moltiplicato per due volte da un esponenziale complesso alla frequenza dell'alternanza, poi l'uscita viene filtrata utilizzando un filtro Butterworth passa basso del 16esimo ordine con una frequenza di taglio uguale a un quarantesimo della frequenza cardiaca, per conservare la sola componente a bassa frequenza. In questo modo la fase e l'ampiezza dell'alternanza viene calcolata dal segnale filtrato (10).

Altri metodi utilizzati per analizzare l'alternanza sono basati su filtri lineari e non lineari delle serie battito a battito. Tra questi troviamo il metodo della Media Mobile Modificata (Modified-Moving-Average-Method) (MMAM), proposto da Nearing e Verrier. L'approccio include i battiti calcolati nella media mobile modificata (MMA) facendo la media dei battiti alternati nell'ECG (10).

Un altro metodo è il metodo del Rapporto Di Verosimiglianza Laplaciano (Laplacian-likelihood-ratio-method) (LLRM), proposto da Martinez et al. questo algoritmo stima la TWA da una finestra di un ECG scorrevole di 32 battiti centrata nel battito analizzato. Viene poi calcolata la differenza tra ogni onda T e la precedente. Il segnale risultante è modellato come una forma d'onda dell'alternanza dell'onda T più il rumore avente distribuzione Laplaciana a media nulla. Una misura battito-battito dell'ampiezza stimata della TWA è data dalla radice quadrata del valor medio ottenuto dell'onda T, che è calcolata come la media del valore assoluto di tutte le differenze fra le onde T consecutive all'interno della finestra. Il significato di questa stima della TWA è fornito da un test del rapporto di verosimiglianza generalizzato, che verifica che l'ampiezza è veramente dovuta alla TWA piuttosto che al rumore (10).

Per preparare il segnale all'analisi per ottenere la TWA tutti i metodi hanno bisogno di una fase di pre-elaborazione, che consiste nel filtraggio del rumore, rimozione della linea di base (baseline), finestrazione e allineamento dell'onda T.

Un altro metodo proposto da Burattini et al. è il metodo del filtro adattativo (in inglese l'Adaptive Match Filter Method, AMF), esso evita la fase di pre-elaborazione. Il metodo utilizza un filtro di "match" adattivo perché è in grado di adattarsi alla frequenza cardiaca. Inoltre, il filtro elimina tutte le componenti di rumore del segnale ECG che risultano al di fuori della strettissima banda di frequenze di pertinenza dell'alternanza (10).

4 Analisi dell'alternanza elettrocardiografica in soggetti sani sottoposti a stress

4.1 Descrizione di una popolazione reale sottoposta a una condizione di stress

Storicamente la condizione di stress è stata definita come una forma di reazione da uno stato di calma a uno stato eccitato con lo scopo di preservare l'integrità dell'organismo. Il termine stress venne introdotto da Walter Cannon (1927) per riferirsi al passaggio da uno stato calmo o costante dell'organismo, a uno stato transitorio di "lotta" per preservare l'omeostasi. Lo stress quindi risulta essere un passaggio da una condizione calma ad uno stato irritato. In generale si suole distinguere tra eustress e distress. L'eustress è una condizione di stress positiva, ad esempio una condizione di stress momentaneo che stimola al raggiungimento di un nuovo equilibrio psicofisico o al conseguimento di un obiettivo. Il distress ha un'influenza negativa, porta disagio e squilibrio prolungati nel tempo (11).

Claude Bernard, fisiologo francese, ipotizzò che gli organismi evolvono e diventano indipendenti dal loro ambiente esterno, essi sviluppano meccanismi complessi per raggiungere l'obiettivo di preservare l'interno rispetto all'esterno. Per un organismo evoluto quale l'uomo, la maggior parte dei fattori di stress sono intellettuali, emotivi e percettivi. I fattori di stress fisici, invece, sono meno frequenti (11).

Sono sempre maggiori le evidenze scientifiche che confermano una connessione maggiore tra le condizioni di stress e le patologie cardiovascolari. I fattori di stress quotidiani più comuni che possono essere sperimentati per periodi prolungati di tempo sono generalmente l'isolamento sociale e la solitudine che sono associati ad un aumento del 50% del rischio di insorgenza di patologie cardiovascolari. Il rischio associato allo stress in ambito lavorativo è di circa il 40%. Numerosi studi qualitativi dimostrano che i pazienti ritengono che i fattori di stress quotidiani siano le principali cause alla base di patologie cardiovascolari e fattori di rischio cardiovascolari (12).

Un'altra causa di stress è rappresentata dalle fobie. Le fobie sono caratterizzate da un'eccessiva e irrazionale paura di uno specifico oggetto o situazione che causa uno stato di angoscia ed essa causa forti sintomi di ansia fisica come tachicardia, sudorazione o mancanza di respiro. Il sistema nervoso autonomo produce risposte fisiologiche per regolare le funzioni corporee, come l'attività cardiaca. Importanti risposte fisiologiche

legate allo stress e all'ansia possono essere derivate dai segnali dell'ECG. Circa il 7,4% della popolazione soffre di una fobia specifica (13). Le fobie specifiche sono paure estreme e persistenti di determinati oggetti, situazioni, attività o persone. Le persone che soffrono di fobie specifiche fanno il possibile per evitare i loro stimoli fobici anche se sanno che non c'è minaccia o pericolo, ma si sentono impotenti a fermare la loro paura irrazionale. Animali, altezze, tunnel, oscurità, acqua, volo e ferite che coinvolgono il sangue sono alcune delle paure irrazionali più comuni. La fobia specifica può derivare da un evento traumatico (fobia esperienziale specifica) o meno (fobia non esperienziale specifica). La fobia specifica non esperienziale o non associativa è causata e attivata da stimoli che suscitano paura senza un precedente apprendimento associativo diretto o indiretto. I fattori genetici, familiari, ambientali o di sviluppo svolgono un ruolo importante nello sviluppo di questo tipo di fobia specifica (14). La fobia degli animali rappresenta la categoria di fobia specifica più frequente e tende ad essere circoscritta al tipo di animale temuto, risultando così meno invalidante rispetto alle altre fobie. Le fobie degli animali rappresentano il 14-20% delle fobie specifiche, esordiscono precocemente, mediamente a 7 anni, sono più frequenti nel sesso femminile (75- 90%) e si riducono con il progredire dell'età, forse in relazione alla diversa tolleranza all'ansia. Le fobie più frequenti riguardano ragni (aracnofobia), insetti, topi e serpenti e non tutte evidenziano un profilo psicologico simile. Mentre nelle fobie degli animali il distress assume l'espressione prevalentemente di paura, alcuni autori hanno evidenziato la presenza di una maggiore sensibilità al disgusto in soggetti con fobia dei ragni, in soggetti normali ed in soggetti con fobia del sangue (Merckelbach, 1996). L'intervista anamnestica verte sulle risposte fisiologiche e cognizioni del soggetto sull'oggetto della fobia, sull'esordio ed i comportamenti di fronte all'animale, sulla valutazione della percezione di controllo di se, nonché sulla predicibilità dell'evento (15).

4.2 Database di dati reali

Per lo studio affrontato: lo studio dell'alternanza elettrocardiografica in soggetti sani sottoposti a stress, il database utilizzato è stato preso da Physionet (16-17), una piattaforma che raccoglie grandi quantità di dati biologici con lo scopo di condurre e migliorare la ricerca biomedica. Una parte dei dati fisiologici e clinici sono ad accesso

libero quindi è stato possibile utilizzarli per la ricerca. Il database utilizzato nello studio è stato acquisito durante un progetto per lo sviluppo di un algoritmo che è in grado di rilevare i livelli di stress, partendo dalla registrazione di segnali biomedici, tra cui il segnale ECG, attraverso l'utilizzo di sensori indossabili a basso costo (13). Sono stati utilizzati i tracciati elettrocardiografici registrati su pazienti aracnofobici, utilizzando un dispositivo indossabile per la misurazione dei biosegnali, il BITalino. La frequenza di campionamento è settata a 100 Hz per canale avente una risoluzione di 10 bit. Sono stati posti tre elettrodi nella configurazione della seconda derivazione. Gli elettrodi usati sono elettrodi monouso standard autoadesivi (18). Ogni registrazione fatta dal dispositivo indossabile per la misurazione dei biosegnali BITalino del dato è stata salvata in un file separato. Tutti i soggetti hanno visto una serie di video contenente ragni. Ogni sessione inizia con una clip dimostrativa di 1 minuto, seguita da 16 clip di ragni di un minuto l'una, tutti presi da documentari, e terminano con una pausa di 5 minuti. Le 16 clip contenenti i ragni sono state divise in due gruppi: le clip dall' 1 all' 8 e le clip dall' 9 al 16. L'ordine delle clip in ogni gruppo è casuale. Dopo ogni quarta clip, ai partecipanti è stato chiesto di valutare i loro livelli di agitazione soggettiva su una scala a 4 punti che vanno da "1 = per niente" a "4 = fortemente" (fig. 9) (13).

Partecipavano allo studio 80 persone, di età compresa tra i 18 e i 40 anni. I soggetti sono stati divisi in quattro gruppi di 20 soggetti ciascuno. Le registrazioni del gruppo 1 non sono state considerate perché questi soggetti hanno applicato una tecnica di respirazione addestrata che influenza le caratteristiche della frequenza cardiaca e dell'HRV. Altre tre registrazioni sono state scartate a causa di problemi tecnici durante l'acquisizione dei dati, il set di dati quindi contiene la registrazione di 57 soggetti. Ogni record dura circa 35 minuti. Nello studio effettuato sono stati studiati i tracciati elettrocardiografici di 40 soggetti.

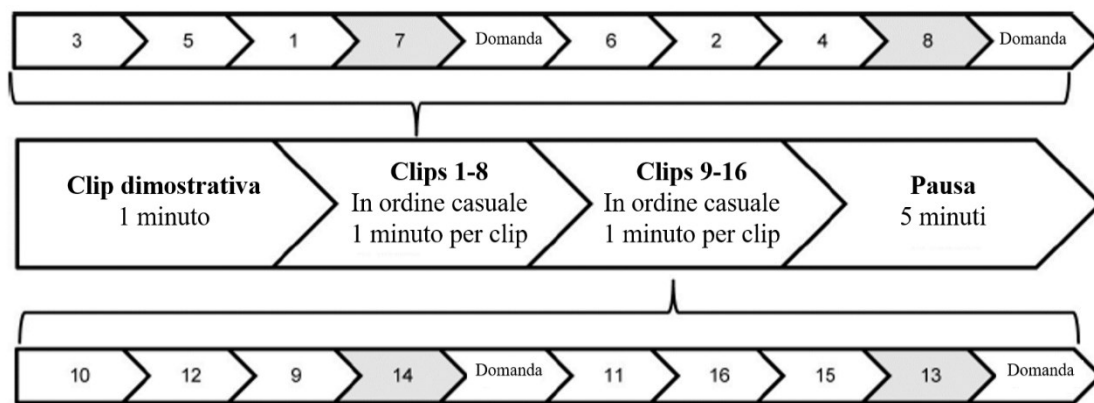


Fig. 9 Illustrazione schematica della procedura di esposizione compresi i punti temporali della valutazione dell'agitazione personale (13).

4.3 Metodo di analisi

4.3.1 Descrizione del metodo utilizzato per l'analisi: preprocessamento

Per analizzare i segnali elettrocardiografici dei soggetti sani sottoposti a condizione di stress è stato utilizzato MATLAB che è una piattaforma di programmazione e calcolo numerico che viene utilizzata per l'analisi dei dati, lo sviluppo di algoritmi e la creazione di modelli. Il segnale elettrocardiografico è stato caricato su MATLAB, è stato applicato un filtro bidirezionale del sesto ordine Butterworth, con frequenza di taglio del filtro passa alto di 0.3 Hz. Successivamente è stato applicato l'algoritmo di Pan-Tompkins per rintracciare i picchi R all'interno del complesso QRS. Plottando il segnale è emerso che i picchi R venivano posizionati sul fronte di salita o di discesa del complesso QRS, è stato necessario quindi riposizionarli sul massimo. Sono state realizzate delle finestre che circondano il picco R ed è stato riposizionato. Attraverso un ciclo "for" è stato possibile estendere questa procedura a tutti i picchi analizzati (Fig.10).

Il segnale è stato poi preprocessato in modo da poter applicare l'Enhanced Adaptive Matched Filter (EAMF) di Marcantoni et al. per il calcolo dell'alternanza elettrocardiografica (19). In primo luogo è stata applicata una funzione che permette di calcolare i punti fiduciali (Pon, Pmax, Poff, QRson, QRSmax, QRsoff, Ton, Tmax, Toff) che corrispondono rispettivamente all'inizio dell'onda, al picco massimo dell'onda e alla fine dell'onda (Fig. 11). Attraverso una funzione di estrazione sono state estratte finestre

di segnale lunghe 128 battiti. Le finestre di segnale sono sovrapposte, infatti vengono create ogni 2 secondi.

A questo punto è stata utilizzata una funzione di prefiltraggio che filtra il segnale a 35 Hz (filtro-passa basso) in modo da eliminare il rumore di fondo, inoltre il prefiltraggio sottrae la linea di base. In aggiunta la funzione eseguiva una valutazione delle correlazioni dentro la finestra: la funzione prendeva tutti i complessi QRS all'interno della finestra e li ha mediati, in questo modo si è ottenuto un solo QRS mediano. Questo QRS mediano è stato confrontato con tutti i complessi QRS della finestra, se correlavano bene i battiti sono stati mantenuti. Altrimenti, se correlavano male, quindi in presenza di battiti ectopici o artefatti, il battito è stato sostituito dal battito mediano.

Altre due funzioni sono state utilizzate per il controllo. Una funzione era dedicata a controllare il livello di rumore del segnale. Essa controllava se vi erano più di 10 battiti affetti da artefatti o battiti ectopici che quindi sono stati sostituiti dalla funzione precedente. In uscita la funzione ha restituito un valore: 1 se vi erano meno di 10 battiti sostituiti, 0 altrimenti. L'altra funzione controllava se il battito era sinusale, quindi doveva rappresentare un HRV bassa, la funzione misurava quindi la frequenza cardiaca.

Attraverso un controllo si è verificato che entrambe le condizioni erano vere; se anche solo una delle due condizioni non era soddisfatta la finestra veniva rigettata in quanto non adatta per lo studio dell'alternanza.

I tracciati ECG adatti hanno subito un aumento del segnale settando alla linea di base tutte le sezioni dell'ECG eccetto quella in cui si verificava l'alternanza che doveva essere valutata. Così, da ogni tracciato elettrocardiografico si sono generati tre segnali: il segnale P, con tutte le sezioni settate sulla linea di base ad eccezione della sezione P, il segnale QRS, con tutte le sezioni settate sulla linea di base ad eccezione della sezione QRS e il segnale T, con tutte le sezioni settate sulla linea di base ad eccezione della sezione T.

Una volta che sono state selezionate le sole finestre adatte per studiare l'alternanza, è stato applicato l'EAMF (19).

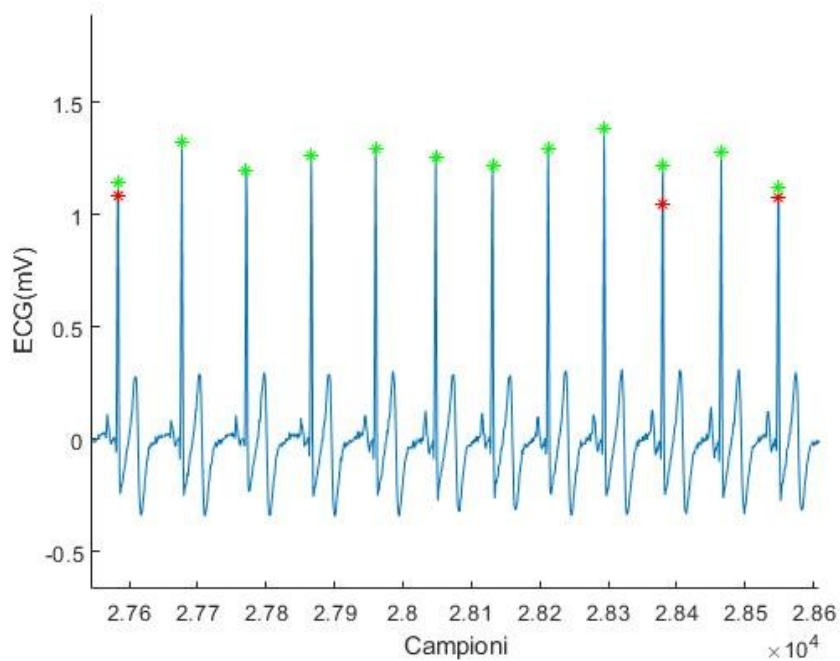


Fig.10 Esempio di tracciato elettrocardiografico in cui sono stati calcolati i picchi R attraverso l'algoritmo di Pan-Tompkin (asterischi rossi) e poi sono stati riposizionati sul massimo (asterischi verdi).

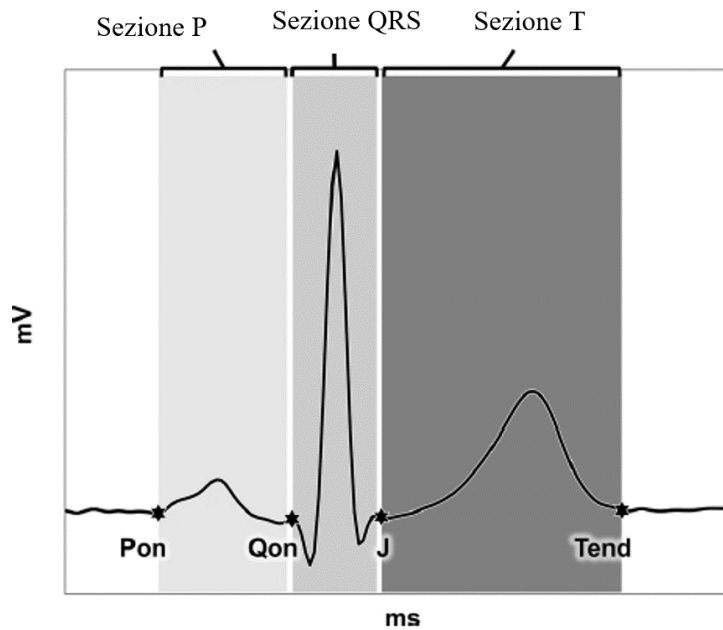


Fig.11 Tre sezioni adiacenti all'interno di un battito cardiaco: la sezione dell'onda P, la sezione del complesso QRS e la sezione dell'onda T. Ogni battito è diviso in tre sezioni: la sezione dell'onda P (sezione P), compresa tra l'inizio dell'onda P (Pon), e l'inizio del complesso QRS (Qon); la sezione del complesso QRS (sezione QRS), compresa tra Qon e il punto J, e la sezione dell'onda T (sezione T), compresa tra J e la fine dell'onda T (Tend). Le diverse sfumature di grigio dividono le sezioni adiacenti; gli asterischi identificano le diverse sezioni (19).

4.3.2 Metodo del filtro adattivo avanzato (Enhanced Adaptive Matched Filter)

Il metodo utilizzato per l'analisi dei segnali elettrocardiografici e più precisamente per lo studio dell'alternanza elettrocardiografica è stato l'EAMF proposto da Marcantoni et al. (19).

Il metodo è stato progettato per processare un tracciato elettrocardiografico contenente un numero di battiti uguale o maggiore di 32. In caso di segnali ECG contenenti un numero maggiore di battiti, come nel caso studiato, è stato ancora possibile eseguire l'analisi. In questo caso sono state sovrapposte e fatte slittare finestre di segnale che contenevano quel numero di battiti fino a che non è stata raggiunta l'intera lunghezza del segnale. A patto che la frequenza fosse maggiore o uguale a 200 Hz, non ci sarebbero state restrizioni per quanto riguarda la frequenza di campionamento del segnale elettrocardiografico. Tuttavia, anche se nel caso studiato la frequenza di campionamento del segnale era di 100 Hz, è comunque stato possibile eseguire l'analisi. Il metodo era costituito principalmente da due parti: una fase di preprocessamento (incluso il filtraggio, valutazione dell'idoneità dell'ECG e l'aumento del segnale), che è stata descritta nel paragrafo precedente, l'identificazione e la misura dell'alternanza attraverso l'EAMF (incluso il filtraggio del segnale e l'estrazione delle caratteristiche dell'alternanza) (19) (Fig.12).

Nella condizione sfortunata in cui vi fosse una frequenza cardiaca fissa (HRV nulla), l'alternanza avrebbe dovuto avere una frequenza specifica, per definizione pari alla metà della frequenza cardiaca. Così volendo estrarre il segnale dell'alternanza è stato sviluppato un filtro passa banda. Dopo aver calcolato la frequenza dell'alternanza, che è metà dell'intervallo RR medio ($f_A = 1/2mRR$; Hz), è stato implementato il filtro passa-banda come un filtro Butterworth bidirezionale (per evitare il ritardo di fase) del sesto ordine con una frequenza di taglio passa alto di $f_L = f_A - 0.06$ Hz e una frequenza di taglio passa basso di $f_H = f_A + 0.06$ Hz. Quando veniva implementato con il segnale preprocessato (il segnale P, il segnale T o il segnale QRS), questo filtro eliminava ogni componente della frequenza eccetto la banda dell'alternanza e forniva, in uscita, un segnale pseudo sinusoidale. Se il segnale in ingresso era il segnale P, il segnale pseudo sinusoidale era chiamato segnale della PWA e aveva i suoi massimi e minimi in corrispondenza dell'onda P; se il segnale in ingresso era il segnale QRS, il segnale pseudo sinusoidale era chiamato segnale della QRSA e aveva i suoi massimi e minimi in corrispondenza del complesso QRS; infine, se il segnale in ingresso era il segnale T, il segnale pseudo sinusoidale era

chiamato segnale della TWA e aveva i suoi massimi e minimi in corrispondenza dell'onda T. Da ogni segnale di alternanza sono state estratte due caratteristiche: l'ampiezza dell'alternanza (AAM; μV), definita come la differenza tra il massimo e il minimo del segnale dell'alternanza; e l'area dell'alternanza (AAr; $\mu\text{V} \times \text{ms}$) definita come il prodotto tra AAm e la lunghezza dell'onda analizzata (rispettivamente la lunghezza dell'onda P, la lunghezza del complesso QRS e la lunghezza dell'onda T) (19).

Sono stati calcolati i valori medi dell'ampiezza e dell'area della PWA, QRSA e TWA. Sono stati inseriti all'interno di una matrice costruita in modo da avere per righe il numero delle finestre estratte, e tre colonne (PWA, QRSA e TWA). Sono state plottate le tre colonne singolarmente in modo da ottenere l'andamento dell'ampiezza rispettivamente della PWA, della QRSA e la TWA. Lo stesso procedimento è stato effettuato per il calcolo dell'area della PWA, della QRSA e della TWA. Sono infine state calcolate i valori di alternanza e le rispettive deviazioni standard per tutti i segnali analizzati.

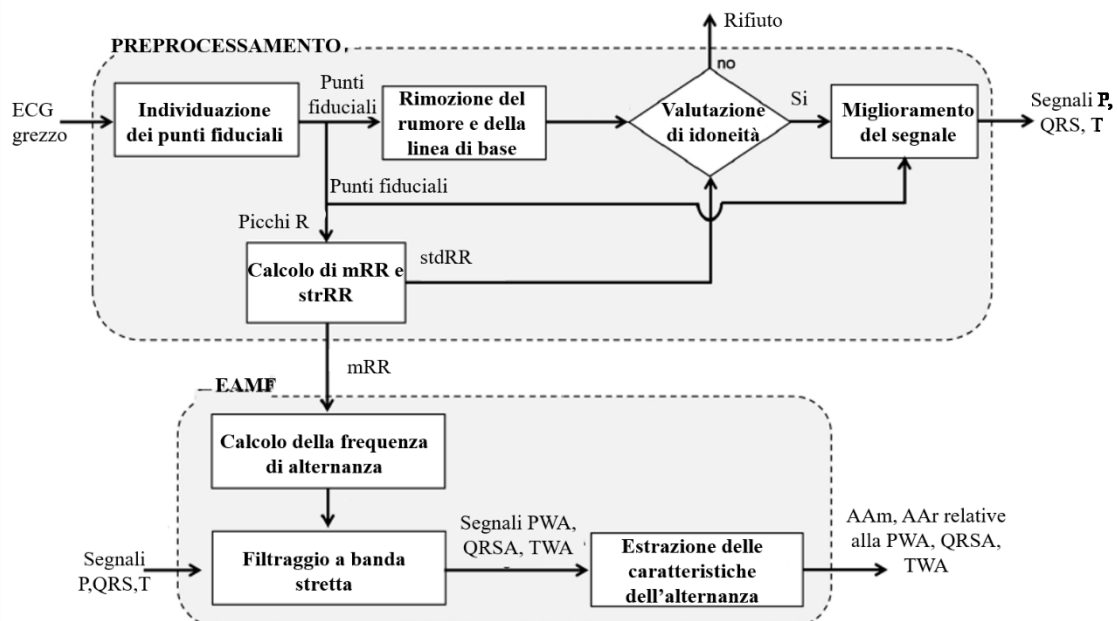


Fig.12 Diagramma a blocchi dell'intera procedura per l'identificazione e la misura automatica dell'alternanza elettrocardiografica (19).

4.4 Risultati

I risultati dello studio sono riportati nelle tabelle (Tabella 2, Tabella 3). Sono stati analizzati i tracciati elettrocardiografici di 40 soggetti. Nella tabella 2 sono stati riportati i valori medi dell'ampiezza della PWA, della QRSA e della TWA con le rispettive deviazioni standard.

Nella Tabella 3 sono stati riportati i valori medi dell'area della PWA, della QRSA e della TWA con le rispettive deviazioni standard.

Nei grafici in Fig.13 sono rappresentati gli andamenti dell'ampiezza PWA della QRSA e della TWA, mentre nei grafici in Fig.14 sono rappresentati gli andamenti dell'area della PWA, della QRSA e della TWA del primo soggetto analizzato (S 1). Le parti in cui i grafici presentano delle interruzioni rappresentano le finestre di segnale scartate nella fase di preprocessamento, cioè quelle non adatte per la valutazione dell'alternanza elettrocardiografica.

Tabella 2 Risultati dello studio. Sono rappresentati i valori di AAm della PWA, della QRSa e della TWA, di trenta soggetti (S 1-S 40). Nell'ultima riga (SM) è rappresentato il valore medio e la rispettiva deviazione standard di tutti i campioni analizzati.

	<i>PWA media</i> (μV)	<i>QRSa media</i> (μV)	<i>TWA media</i> (μV)
S 1	5 \pm 2	5 \pm 2	5 \pm 2
S 2	19 \pm 9	20 \pm 9	9 \pm 4
S 3	3 \pm 1	4 \pm 1	3 \pm 1
S 4	4 \pm 2	5 \pm 2	7 \pm 3
S 5	21 \pm 5	21 \pm 6	8 \pm 3
S 6	5 \pm 2	4 \pm 2	6 \pm 2
S 7	3 \pm 1	6 \pm 2	4 \pm 1
S 8	21 \pm 12	18 \pm 10	25 \pm 21
S 9	9 \pm 3	8 \pm 2	5 \pm 2
S 10	6 \pm 2	3 \pm 2	7 \pm 2
S 11	4 \pm 2	5 \pm 2	4 \pm 2
S 12	7 \pm 4	8 \pm 5	10 \pm 5
S 13	14 \pm 3	14 \pm 3	7 \pm 3
S 14	5 \pm 1	6 \pm 2	5 \pm 1
S 15	9 \pm 4	9 \pm 3	5 \pm 2
S 16	19 \pm 9	20 \pm 8	11 \pm 4
S 17	8 \pm 5	9 \pm 4	11 \pm 5
S 18	11 \pm 5	9 \pm 5	7 \pm 5
S 19	10 \pm 5	10 \pm 5	8 \pm 3
S 20	6 \pm 3	6 \pm 3	3 \pm 3
S 21	7 \pm 2	7 \pm 2	6 \pm 2
S 22	19 \pm 7	19 \pm 8	20 \pm 11
S 23	4 \pm 2	4 \pm 2	2 \pm 1
S 24	7 \pm 3	7 \pm 3	7 \pm 4
S 25	15 \pm 6	13 \pm 6	9 \pm 3
S 26	5 \pm 2	7 \pm 2	4 \pm 3
S 27	7 \pm 4	7 \pm 4	4 \pm 2
S 28	15 \pm 4	16 \pm 5	17 \pm 5
S 29	5 \pm 3	4 \pm 3	4 \pm 2
S 30	15 \pm 6	14 \pm 6	10 \pm 3
S 31	9 \pm 4	11 \pm 5	7 \pm 2
S 32	16 \pm 6	13 \pm 3	19 \pm 5
S 33	12 \pm 7	11 \pm 7	6 \pm 3
S 34	8 \pm 6	8 \pm 5	16 \pm 7
S 35	8 \pm 3	8 \pm 3	8 \pm 4
S 36	13 \pm 5	13 \pm 5	10 \pm 4
S 37	11 \pm 4	8 \pm 4	8 \pm 3
S 38	23 \pm 7	22 \pm 7	18 \pm 3
S 39	4 \pm 2	4 \pm 2	7 \pm 3
S 40	7 \pm 2	5 \pm 2	5 \pm 2
S M	10 \pm 2	10 \pm 2	8 \pm 3

Tabella 3 Risultati dello studio. Sono rappresentati i valori di AAr della PWA, della QRSa e della TWA, di trenta soggetti (S 1-S 40). Nell'ultima riga (SM) è rappresentato il valore medio e la rispettiva deviazione standard di tutti i campioni analizzati.

	<i>Area PW</i> ($\mu\text{V}\cdot\text{ms}$)	<i>Area QRSa</i> ($\mu\text{V}\cdot\text{ms}$)	<i>Area TWA</i> ($\mu\text{V}\cdot\text{ms}$)
S 1	477±195	429±176	1798±433
S 2	1883±895	1599±713	1843±820
S 3	289±130	431±87	664±241
S 4	421±161	400±175	1318±517
S 5	2143±523	1657±461	1609±549
S 6	487±174	341±161	1191±479
S 7	336±124	462±134	884±288
S 8	2063±1164	1456±839	5091±4162
S 9	932±324	634±194	950±306
S10	604±239	271±140	1402±460
S11	353±177	382±131	829±403
S12	725±353	677±381	2001±1036
S13	1381±330	1109±265	1323±662
S14	464±132	507±171	989±154
S15	873±417	731±241	994±392
S16	1868±881	1622±633	2291±849
S 17	764±522	734±303	2110±1030
S 18	1095±466	746±391	1392±980
S 19	971±501	809±401	1635±553
S 20	602±256	481±249	632±508
S 21	684±183	572±173	1217±315
S 22	1859±714	1496±646	3991±2154
S 23	396±216	344±129	368±244
S 24	655±252	564±243	1392±174
S 25	1469±561	1052±466	1788±557
S 26	462±182	550±151	705±518
S 27	670±441	540±348	799±482
S 28	1549±388	1260±401	3382±1046
S 29	493±278	300±224	763±493
S 30	15422±602	1146±510	1950±670
S 31	885±422	888±417	1394±413
S 32	1626±571	1060±266	3705±989
S 33	1177±735	859±540	1286±537
S 34	829±593	665±364	3103±1482
S 35	793±319	652±230	1695±813
S 36	1271±545	1040±432	2070±825
S 37	1125±424	689±291	1509±536
S38	2281±564	1776±527	3660±550
S 39	430±187	353±134	1413±619
S 40	666±136	401±136	935±474
S M	1337±241	792±183	1702±671

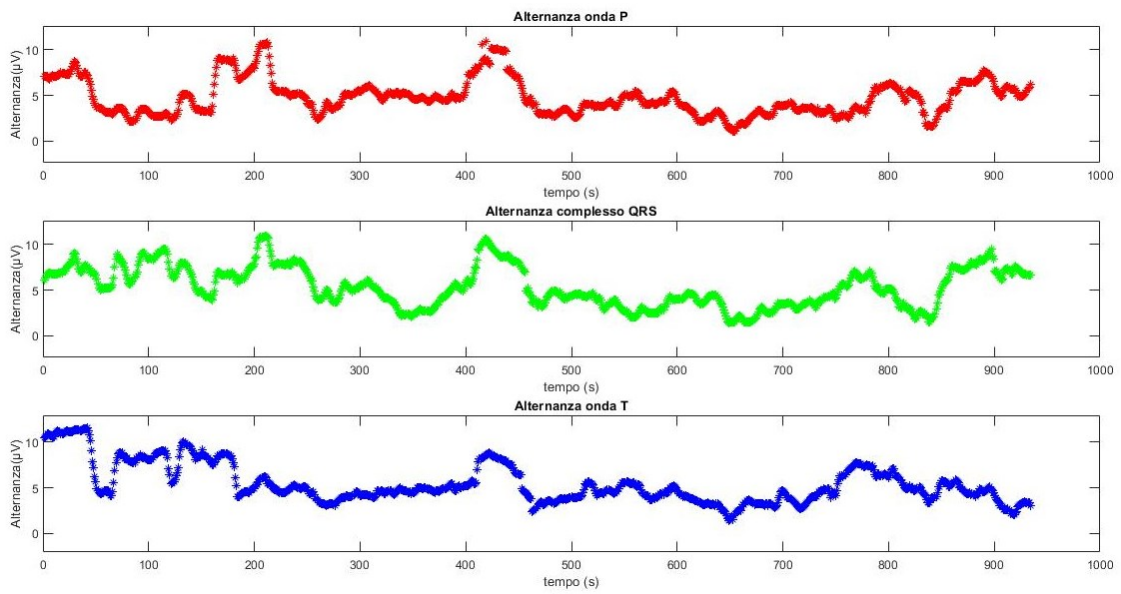


Fig.13 I grafici rappresentano l'andamento dell'ampiezza della PWA (rosso), della QRSa (verde) e della TWA (blu) del soggetto 1 (S 1).

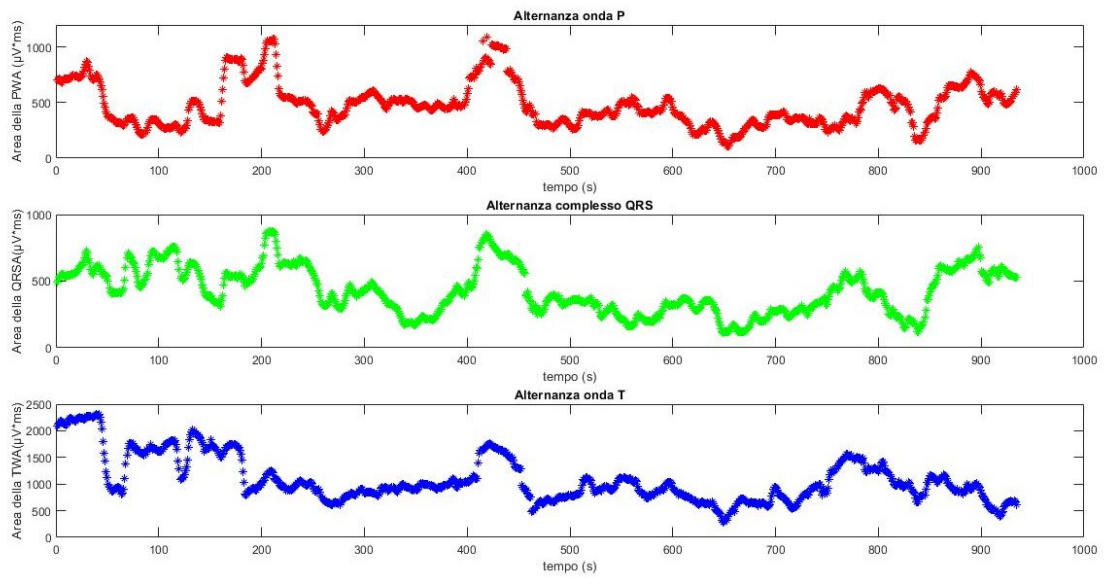


Fig. 14 I grafici rappresentano l'andamento dell'area della PWA (rosso), della QRSa (verde) e della TWA (blu) del soggetto 1 (S 1).

5 Discussione

Con questo studio è stato possibile ricavare l'andamento dell'alternanza elettrocardiografica attraverso l'EAMF in soggetti sani sottoposti a una condizione di stress. Per lo scopo è stato utilizzato un database che contiene i tracciati elettrocardiografici di soggetti aracnofobici che guardano video di ragni. Dato che la fobia può essere considerata come una condizione che causa stress nel soggetto, questo database è risultato adatto per lo studio.

Il database utilizzato presenta una temporizzazione non ben definita, perciò non è stato possibile identificare con certezza le fasi di rilassamento e le fasi di agitazione del soggetto durante la registrazione degli ECG. La temporizzazione delle registrazioni degli ECG sarebbe stata molto utile per interpretare con maggiore precisione i risultati ottenuti. Inoltre, dopo la fine dei video, non c'è stato un periodo di tempo sufficientemente lungo in cui il soggetto potesse tornare in uno stato di tranquillità e quindi si potesse visualizzare, a livello elettrocardiografico, una linea di base dell'alternanza da considerare come stato di quiete.

Nel database utilizzato i tracciati elettrocardiografici sono stati registrati a una frequenza di campionamento di 100 Hz, questo probabilmente è dovuto al fatto che sono stati utilizzati dispositivi indossabili (il BITalino) e che lo studio per cui sono stati acquisiti gli ECG era volto all'analisi dell'HRV e una frequenza di quel valore è sufficiente per l'acquisizione di questo parametro. Non è stato possibile, quindi, lavorare con una frequenza di campionamento ottimale per il metodo utilizzato, l'EAMF, che solitamente è di 200 Hz. L'alternanza elettrocardiografica fornisce informazioni per quanto riguarda la morfologia e l'ampiezza dell'onda per questo motivo è importante avere una risoluzione, e quindi una frequenza di campionamento, maggiore.

Nonostante le limitazioni date dalla frequenza di campionamento è comunque possibile vedere, nei grafici ottenuti (Fig.13, Fig.14) una tendenza all'aumento e alla diminuzione dei valori dell'alternanza.

Nonostante i problemi riguardo la frequenza di campionamento che risulta essere non ottimale per nessuno dei due metodi, si è comunque deciso di utilizzare l'EAMF in quanto ha vari vantaggi rispetto al metodo precedente, l'AMF. L'EAMF è in grado di rilevare in maniera distinta i valori di alternanza delle varie onde (PWA, QRSA e TWA). Il metodo, infatti, è in grado di settare sulla linea di base tutte le onde non studiate in quel momento,

quindi è in grado di isolare l'onda studiata in modo da evitare le influenze reciproche tra le varie onde. In questo modo si ottiene una quantificazione più affidabile dell'alternanza di ogni singola onda.

Inoltre per quanto riguarda la fase di preprocessamento del segnale da fornire poi in ingresso all'EAMF si è deciso di fare un'analisi delle sole correlazioni del complesso QRS. Infatti, solitamente nel preprocessamento viene fatta un'analisi delle correlazioni del complesso QRS e dell'onda T. In questo caso, vista la bassa frequenza di campionamento, si è deciso di non considerare le correlazioni delle onde T ma solo quelle del complesso QRS.

Per quanto riguarda i valori dell'ampiezza dell'alternanza e dell'area dell'alternanza possiamo dire che questi sono sovrapponibili ai valori di alternanza misurati in soggetti sani. È necessario fare un'osservazione: essendo l'EAMF un metodo per il rilevamento dell'alternanza molto recente, non vi sono ancora dei valori ufficiali in letteratura che identifichino i valori fisiologici dell'alternanza. Per questo motivo i valori di ampiezza (l'area è stata introdotta per la prima volta dall'EAMF) ricavati da questo studio sono stati confrontati con i valori ottenuti con il metodo precedente cioè l'AMF applicato in uno studio del 2010 ad una popolazione sana (20) ed i valori ottenuti risultano sovrapponibili a quelli fisiologici. È importante osservare che lo studio è stato effettuato su una popolazione sana, quindi è normale aspettarsi dei valori che rientrino nell'intervallo di normalità. Nonostante questo, è comunque possibile osservare un trend dell'ampiezza e dell'area dell'alternanza. Queste variazioni dei valori di alternanza, pur rientrando nei valori di normalità, potrebbero riflettere un cambiamento delle condizioni in cui il soggetto si trova in modo da poter valutare le sue condizioni cliniche.

Visti i risultati ottenuti, con maggiori studi a suo supporto, l'alternanza potrebbe essere considerata come un valido indicatore per la valutazione dello stress in soggetti sani. L'alternanza elettrocardiografica potrebbe essere un indicatore innovativo da affiancare l'HRV che tra le sue implicazioni di utilizzo ha anche la valutazione delle condizioni di stress.

Al fine di confermare i risultati ottenuti in questo studio è auspicabile ripetere la sperimentazione in una popolazione costituita da un maggior numero di soggetti. Un altro aspetto di notevole importanza riguarda la frequenza di campionamento: è necessario avere a disposizione tracciati elettrocardiografici con frequenza di campionamento di 200

Hz o maggiore. Infine, sarebbe utile avere una temporizzazione ben definita dell'acquisizione dei tracciati elettrocardiografici.

Conclusioni

Lo scopo dello studio è stato valutare l'alternanza elettrocardiografica in soggetti sani sottoposti a una condizione di stress per definire se potesse essere un parametro utile per studiare questa condizione. Definire degli indicatori di rischio infatti è molto utile per poter individuare in maniera precoce delle condizioni che potrebbero diventare patologiche. Per quanto riguarda la condizione di stress, numerosi studi scientifici hanno evidenziato che essa è tra i fattori che possono causare l'insorgenza di patologie cardiovascolari, per questo motivo il suo monitoraggio attraverso degli indici diventa molto importante. I valori medi di alternanza ottenuti dallo studio rientrano in una fascia di normalità, tuttavia è ben visibile un andamento in crescita e in calo dei valori di alternanza. Per questo motivo l'alternanza elettrocardiografica potrebbe essere considerata come un parametro innovato da affiancare a quelli più tradizionali per l'analisi della condizione di stress in soggetti sani.

Bibliografia

- (1) Vlastelica M.
Emotional stress as a trigger in sudden cardiac death, Department of Psychological Medicine, University School of Medicine, Split, Croatia.
- (2) Ambrosi G., Cantino D., Castano P., Correr S., D'este L., Donato R. F., Familiari G., Fornai F., Gulisano M., Iannello A., Magaudda L., Marcello M. F., Martelli A. M., Pacini P., Rende M., Rossi P., Sforza C., Tacchetti C., Toni R., Zummo G.
Anatomia dell'uomo, Edi-ermes seconda edizione, 2001.
- (3) Russo P.
Quaderni di fisiologia umana, circolazione-cuore, volume quarto, Esculapio editore didattica medica Bologna 1981.
- (4) Rindi G., Manni E.
Fisiologia umana, terza edizione, volume secondo, Utet 1985.
- (5) Sana F., Isselbacher E. M., Singh J. P., Heist E. K., Pathik B., Armoundas A. A.
Wearable Devices for Ambulatory Cardiac Monitoring JACC State-of-the-Art Review, Journal of the American College of Cardiology, Vol. 75, 2020, (1582-1592).
- (6) Bonaiuto V. (Dipartimento Ingegneria Industriale – Università di Roma Tor Vergata)
Ricerca sui sistemi portatili per il rilevamento dei parametri fisici di interesse medico e loro interfaccia utente, 2017.
- (7) Merchant F. M., Sayadi O., Moazzami K., Puppala D., Armoundas A. A.
T-wave alternans as an arrhythmic risk stratifier: state of the art, Curr Cardiol Rep, Vol. 15, 2013 (398).
- (8) Marcantoni I., Calabrese D., Chiriatti G., Melchionda R., Pambianco B., Rafaiani G., Scardecchia E., Sbrollini A., Morettini M., Burattini L.
Electrocardiographic Alternans: A New Approach, IFMBE Proceedings, Vol. 76, 2020, (159 – 166).

- (9) Pedretti R.F.E., Braga S.S., Laporta A., Vaninetti R., Picozzi A., Cattadori G., Marangoni D.
L'alternanza dell'onda T: un nuovo metodo per individuare i pazienti a rischio di tachiaritmie ventricolari maligne, *Ital Heart J Suppl*, Vol. 3, 2002, (170-177).
- (10) Bini S., Burattini L.
Quantitative characterization of repolarization alternans in terms of amplitude and location: What information from different methods?, *Biomedical Signal Processing and Control*, Vol. 8, 2013, (675-681).
- (11) Healy J. A.,
Wearable and automotive systems for affect recognition from physiology, Massachusetts Institute of Technology, 2000.
- (12) Cohen B. E., Edmondson D., Kronish I. M.,
State of the Art Review: Depression, Stress, Anxiety, and Cardiovascular Disease. *American Journal of Hypertension*, Vol. 28, 2015, (1295–1302).
- (13) Ihmig, F. R., Gogeaşcoechea H., A., Neurohr-Parakenings, F., Schäfer, S. K., Lass-Hennemann, J., & Michael, T,
On-line anxiety level detection from biosignals: machine learning based on a randomized controlled trial with spider-fearful individuals, *PLoS ONE*, Vol. 15 2020, (e0231517).
- (14) Garcia R.
Neurobiology of fear and specific phobias, Cold Spring Harbor Laboratory Press, *Learning & Memory*, Vol. 24, 2017, (462-471).
- (15) Savron G.
Le fobie, *Caleidoscopio Italiano*, Vol. 174, 2015, (34-50).
- (16) Goldberger, A., Amaral, L., Glass, L., Hausdorff, J., Ivanov, P.C., Mark, R., & Stanley, H.E.
Components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation*, Vol. 101, 2000, (215-220).
- (17) Ihmig, F. R., Gogeaşcoechea, A. Schafer, S., Lass-Hennemann, J., & Michael, T.

Electrocardiogram, skin conductance and respiration from spider-fearful individuals watching spider video clips (version 1.0.0) PhysioNet, 2020.

- (18) Schäfer, S. K., Ihmig, F. R., Lara H, K. A., Neurohr, F., Kiefer, S., Staginnus, M., Lass-Hennemann, J., & Michael, T, Effects of heart rate variability biofeedback during exposure to fear-provoking stimuli within spider-fearful individuals: Study protocol for a randomized controlled trial, *Trials*, Vol. 19, 2018, (184).

- (19) Marcantoni I, Sbröllini A., Morettini M., Swenne C. A., Burattini L. Enhanced adaptive matched filter for automated identification and measurement of electrocardiographic alternans, *Biomedical Signal Processing and Control*, Vol. 68, 2021, (102619).

- (20) Burattini L., Zareba W., Burattini R. Identification of gender-related normality regions for T-wave alternans, *Annals of noninvasive electrocardiology*, Vol. 15, 2010, (328-336).