



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea triennale in Ingegneria Biomedica

**VARIABILITÀ DEL RITMO CARDIACO IN
RELAZIONE ALLO STATO EMOTIVO**

**HEART-RATE VARIABILITY IN RELATION TO
THE EMOTIONAL STATE**

Relatore:

Prof. Laura Burattini

Correlatore:

Dott. Ilaria Marcantoni

Candidato:

Andrea Silenzi

Anno Accademico 2020/2021

ABSTRACT

Nel corso dei secoli l'uomo è sempre stato interessato a poter trovare dei parametri che riuscissero a descrivere in maniera fedele lo stato d'animo di un individuo. Tra questi è stata ipotizzata la variabilità del ritmo cardiaco (o HRV, dall'inglese heart rate variability) e come questa vari in relazione alle emozioni. Scopo di questa Tesi è, appunto, andare a dimostrare come dai cambiamenti dell'HRV sia possibile risalire allo stato d'animo di un individuo e di come, quindi, lo stato emotivo influenzi la stessa variabilità cardiaca. Il cuore (insieme al cervello) risulta essere l'organo principale degli organismi animali. Sebbene l'attività autonoma del cuore non richieda un controllo nervoso, è comunque possibile trovare su di esso un'evidente innervazione derivante dal sistema nervoso simpatico e parasimpatico (o vagale). In particolare, il primo va ad aumentare il ritmo cardiaco, in contrapposizione col secondo che effettua un'azione di rilassamento della muscolatura cardiaca. Il cuore, di per sé, risulta avere una capacità contrattile autonoma dovuta ad un particolare tessuto specializzato, che prende il nome di miocardio specifico, e che propaga l'onda contrattile grazie a segnali elettrici di depolarizzazione e ripolarizzazione. Sebbene ad oggi lo studio del cuore nel vivente possa essere fatto utilizzando diverse metodiche, l'elettrocardiogramma (ECG) risulta essere lo strumento non invasivo ottimale per analizzare l'onda elettrica che si viene a generare durante la contrazione del cuore stesso. Esso si avvale dell'utilizzo di elettrodi, opportunamente posti sulla superficie toracica, che rilevano le correnti ioniche sulla superficie corporea e la analizzano tramite un sistema di conversione analogico-digitale. Dal tracciato elettrocardiografico è possibile analizzare numerosi intervalli, tra cui di particolare interesse per questo studio è l'RR, il quale rappresenta la distanza tra due picchi R e da cui è possibile ricavare non solo la frequenza cardiaca ma anche la variabilità del ritmo cardiaco. Quest'ultimo rappresenta un indicatore delle fluttuazioni intorno al valor medio del tempo di contrazione del cuore. Nel corso dei secoli, è stato scoperto come il monitoraggio della variabilità del ritmo cardiaco risulta essere un importante fattore per la prevenzione e la cura di malattie cardiovascolari e che la sua variazione è fortemente correlata all'attività simpatovagale. Combinando tali scoperte con il sempre maggiore interesse allo studio delle emozioni umane, si è riusciti a trovare una forte relazione tra stato emotivo e HRV. Ogni espressione emotiva è infatti caratterizzata da un aumento o una diminuzione del ritmo cardiaco e, di conseguenza, anche dell'HRV. Frequenza cardiaca e variabilità cardiaca si trovano, infatti in una condizione di proporzionalità inversa: l'aumentare di uno fa abbassare l'altro e viceversa. In questo studio sono state analizzate variazioni dell'HRV su un soggetto femminile di 21 anni esente da patologie cardiache e neurologiche. Tramite un'acquisizione elettrocardiografica Holter ed un protocollo di acquisizione ben definito della durata di 1h e 35 min. Si è, quindi, andati a instaurare nel soggetto emozioni di rilassamento (resting) assoluto, normalità, stress e paura. In particolare, è

stato notato come alla paura siano legati valori di HRV ridotti (SDNN pari a 207 ms), in contrapposizione con picchi massimi in corrispondenza di condizioni di normalità e divertimento (383 ms). Un forte equilibrio è invece verificabile nel periodo di resting assoluto (265 ms). È però vero che ad oggi non vi sono modelli perfetti che possano associare range di valori di HRV ad emozioni ben specifiche e risulta essere piuttosto complesso riuscire a instaurare un preciso stato emotivo ai soggetti presi in esami in quando l'attività neurologica e quindi le emozioni dipendono fortemente dall'esperienza personale (stesse situazioni possono generare emozioni diverse e contrastanti in soggetti diversi). Dallo studio fatto, è quindi possibile affermare che l'HRV risulta essere un parametro fedele per lo studio degli stati emotivi ma che tutt'oggi deve essere approfondito e perfezionato in modo tale da ottenere un modello di corrispondenza perfetto.

INDICE

Introduzione	II
1. Il Cuore	
1.1 Anatomia.....	1
1.2 Fisiologia.....	4
2. Elettrocardiogramma	
2.1 Origine	8
2.2 Tracciato Standard	9
2.3 Derivazioni.....	12
2.4 Elettrocardiografo	15
3. Variabilità del Ritmo Cardiaco	
3.1 Cos'è	20
3.2 Come Viene Misurata	21
3.3 Interpretazione dei Parametri	26
3.4 Fattori che la Influenzano	26
3.5 Relazione con lo Stato Emotivo.....	29
4. Sperimentazione	
4.1 Descrizione del Protocollo di Acquisizione.....	34
4.2 Elaborazione dei Dati.....	35
4.3 Risultati Ottenuti	36
4.4 Discussione	40
Conclusione	III
Bibliografia	IV
Ringraziamenti	VII

INTRODUZIONE

Le emozioni umane risultano essere stati mentali e fisiologici che si sviluppano in risposta a stimoli esterni. Nel corso degli anni, la ricerca scientifica è sempre stata incuriosita dal poter fornire in maniera fedele dei parametri che potessero esprimere lo stato emotivo in cui un individuo si trova. Tale obiettivo risulta però ad oggi non esente da innumerevoli difficoltà. È infatti vero che il complesso di emozioni che caratterizza il cervello umano risulta essere assai diverso da persona a persona. Una stessa immagine, un video, una canzone, possono generare in individui diversi un elevato numero di emozioni, non solo diverse ma spesso anche in contrasto tra di esse. Ciò è dovuto al fatto che il cervello umano reagisce alle diverse situazioni giornaliere in base alla propria esperienza di vissuto. È proprio questa diversa risposta emotiva che determina quella che è la personalità di una persona e la sua immensa variabilità.

È stato importante avviare studi riguardanti tale argomento in quanto si è visto come la qualità di vita dell'essere umano dipende anche dallo stato emotivo a cui esso è sottoposto ogni giorno. Condizioni di stress, depressione ed altri disturbi dell'umore vanno infatti ad intaccare negativamente la vita non solo a livello psicologico, ma anche fisico.

Analisi dirette dell'attività elettrica neuronale sono risultate sì utili per la comprensione delle regioni del cervello adibite allo sviluppo dei diversi stati emotivi, ma non sufficienti.

Uno dei parametri che ad oggi è stato fortemente preso in esame come indicatore dello stato emotivo (ed in generale psicologico) risulta essere la differenza nei tempi di contrazione del cuore tra un battito ed un altro, definita come variabilità del ritmo cardiaco (o HRV, dall'inglese heart rate variability). Tale caratteristica del muscolo cardiaco è data dal fatto che il cuore si contrae sì ritmicamente ma regolato dal sistema nervoso e quindi dai diversi stati emotivi che dipendono da esso.

Secondo dati Istat pubblicati nel 2018, disturbi ansioso-depressivi risultano essere la patologia mentale più diffusa in Italia. Circa 2.8 milioni (circa il 5.4% con età maggiore di 15 anni) di italiani hanno sofferto di tale disturbo nel corso del 2015. È quindi importante, ad oggi, avere strumenti che possano individuare questi problemi mentali.

L'obiettivo di questa tesi è focalizzato proprio sullo studio dei parametri che esprimono la variabilità della frequenza cardiaca e come questi varino in relazione agli stati emotivi di un individuo. Dopo una prima analisi di quello che è il cuore e la sua attività fisiologica, viene presentato il tracciato elettrocardiografico (ECG). L'HRV è infatti ricavabile a partire dai vari picchi massimi che caratterizzano lo stesso ECG. Dopo aver riportato diversi esperimenti scientifici i quali hanno studiato la forte correlazione tra variabilità cardiaca ed emozioni, tramite strumentazione Holter si è quindi andato ad analizzare le variazioni dell'HRV in due stati d'animo principali (rilassato e stressato).

1. IL CUORE

Il cuore è un organo muscolare cavo. Centrale nell'apparato circolatorio, esso è localizzato al centro della cavità toracica, fra i due polmoni, in quello che viene chiamato mediastino. È, inoltre, protetto nella parte anteriore dallo sterno e dalle cartilagini costali, nella parte posteriore dalla colonna vertebrale, mentre è diviso dai visceri addominali dal diaframma, su cui poggia nella parte inferiore.

1.1 Anatomia

Il cuore ha una costituzione prevalentemente muscolare striata (miocardio) e, grazie alle sue contrazioni ritmiche ed autonome, assicura la circolazione del sangue attraverso tutto l'apparato circolatorio. Un battito cardiaco è infatti composto da una fase di contrazione, detta sistole, ed una di rilassamento, detta diastole.

Ha una forma a cono appiattito in senso anteroposteriore, motivo per cui, rispetto al piano sagittale mediano, circa un terzo dell'organo è situato nella parte destra mentre i restanti due terzi nella parte sinistra ^[1]. Il suo asse maggiore (diametro longitudinale), congiungente il centro della base con la punta, è diretto obliquamente in basso formando un angolo di 45° con l'asse longitudinale del corpo (*Figura 1*).

L'organo principale dell'apparato cardiocircolatorio si compone di quattro cavità: due superiori, che prendono il nome di atri, e due inferiori, i ventricoli, divisi rispettivamente dai setti interatriali ed interventricolari. Inoltre, è possibile trovare la presenza di strutture, dette valvole, che separano la parte superiore da quella inferiore del cuore e che vanno quindi a regolare il passaggio di sangue tra atri e ventricoli: valvola tricuspide, nella parte destra, e valvola mitrale, in quella sinistra. Di rilevante importanza sono quelle che mettono in comunicazione i ventricoli con i vasi efferenti ed evitano

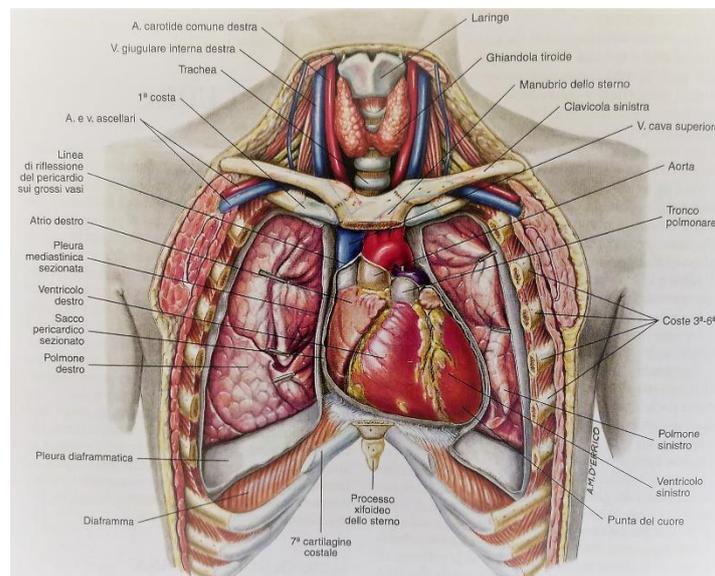


Figura 1 - Situazione topografica del cuore. ^[1]

quindi la possibilità di reflussi: valvola semilunare polmonare, da cui nasce il tronco polmonare, che si biforca nelle due arterie polmonari, e la valvola semilunare aortica, da cui si origina l'aorta. Tutte le valvole del cuore sono poste sullo stesso piano e sono supportate da una struttura chiamata scheletro fibroso: un insieme di robuste formazioni di tessuto connettivo fibroso denso con scarse fibre elastiche che, oltre ad ancorare le valvole alla massa ventricolare, separano anche la muscolatura atriale da quella ventricolare.

Nonostante i due atri ed i due ventricoli abbiano un'organizzazione strutturale di base molto comune, tra di essi esistono differenze anche sostanziali. Infatti, la parte destra è funzionale alla circolazione polmonare (o piccolo circolo), in cui il sangue uscito dal ventricolo destro e raggiunta la rete di capillari addossata ai polmoni attraverso le due arterie polmonari, cede anidride carbonica all'aria contenuta negli alveoli ed acquista ossigeno per poi rientrare nell'atrio sinistro attraverso le quattro vene polmonari, mentre la parte sinistra è centrale alla circolazione sistemica (o grande circolo) che nasce dall'aorta e porta ossigeno e nutrienti alla periferia del corpo, per poi riversarsi, ormai ricca di anidride carbonica, nell'atrio destro.

Il cuore è quindi caratterizzato da quattro orifizi a cui corrispondono quattro grandi vasi principali che lo collegano all'esterno:

- Vena cava (superiore ed inferiore): porta il sangue refluo della grande circolazione all'atrio destro;
- Tronco polmonare: trasporta il sangue deossigenato dal ventricolo destro ai polmoni biforcandosi in quelle che sono le due arterie polmonari;
- Vene polmonari: quattro in totale, due per ogni lato (una superiore ed una inferiore), conducono il sangue arterioso dai polmoni all'atrio sinistro;
- Aorta: divisa in aorta ascendente, arco aortico ed aorta discendente, è il vaso più grande del corpo umano che, nascendo dal ventricolo sinistro, porta il sangue arterioso a tutto il corpo tramite un elevatissimo numero di ramificazioni.

Una particolarità dell'organo cardiaco è la capacità di "autoirrorarsi". Dall'aorta ascendente nascono infatti due piccoli vasi, le arterie coronarie destra e sinistra a cui è destinato il 5% della gittata cardiaca e che si approfondano all'interno del miocardio.

La componente muscolare della pompa cardiaca risulta essere più sviluppata nei ventricoli rispetto agli atri. Ciò dipende anche dal fatto che la muscolatura atriale e quella ventricolare rappresentano due sistemi indipendenti, dal momento che non ci sono fasci muscolari di collegamento tra le due strutture ^[1]. In generale, comunque, le pareti del cuore si dividono in tre strati (dall'interno verso l'esterno) (*Figura 2*):

- Endocardio: membrana biancastra, liscia e splendente che riveste le pareti interne. Su di esso è possibile trovare le ramificazioni terminali delle cellule di Purkinje;
- Miocardio: rappresenta lo strato più spesso della parete cardiaca ed è costituito da tessuto muscolare striato (o tessuto muscolare miocardico). È diviso in: miocardio comune (o di lavoro), che ne costituisce il 90% della totalità ed ha il ruolo di assicurare l'attività contrattile del cuore, e miocardio specifico, che svolge funzioni di pacemaker garantendo la trasmissione dell'impulso contrattile. Tale tessuto è composto da cardiomiociti, cellule muscolari striate e uninucleate che si trovano esclusivamente nel muscolo cardiaco. Una caratteristica cellulare e fisiologica unica dei cardiomiociti sono i dischi intercalati che contengono aderenze cellulari, come le giunzioni gap, per facilitare la comunicazione cellula-cellula. Questi dischi riducono la resistenza interna e consentono all'impulso elettrico che regola la contrazione cardiaca di diffondersi rapidamente su tutto il muscolo attraverso il passaggio di ioni carichi. Pertanto, il muscolo cardiaco agisce come un sincizio funzionale con rapide contrazioni sincronizzate che sono responsabili del pompaggio del sangue in tutto il corpo ^[2];
- Epicardio: rappresenta il foglietto viscerale del pericardio (membrana che riveste la parte più esterna del cuore) che, riflettendosi su sé stesso, diventa foglietto parietale. I due foglietti sierosi vanno a comporre quella che è la cavità pericardica in cui è riversato il liquido pericardico che permette una maggiore facilità nell'attività di contrazione e rilassamento del cuore.

Sebbene l'attività autonoma del cuore non richieda un controllo nervoso, dal momento che le fibre cardiache non presentano giunzioni simili a quelle neuromuscolari, è possibile trovare su tale organo un'intensa innervazione simpatica e vagale: la prima regola le contrazioni relative al miocardio atriale e ventricolare, mentre la seconda si interessa unicamente della parte atriale. I due sistemi esercitano un'azione contrapposta sulla frequenza cardiaca: il sistema nervoso simpatico la aumenta, il parasimpatico la diminuisce ^[3]. È però importante sottolineare come il sistema simpatico agisce sui

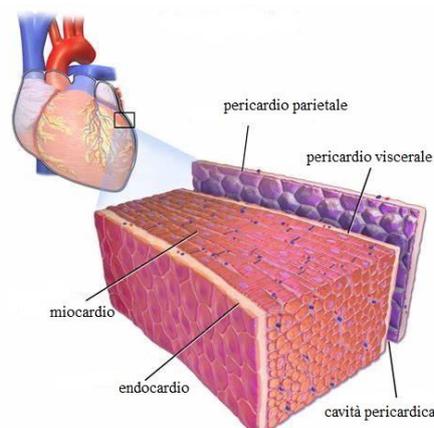


Figura 2 - Componenti delle pareti cardiache.

vasi coronarici in maniera opposta rispetto ad altri vasi, andando, cioè, a provocare una vasodilatazione. Il parasimpatico, al contrario, tramite quello che è il nervo vago, favorisce il rilassamento cardiaco, andando a diminuire la contrattilità principalmente degli atri ^[4].

1.2 Fisiologia

Grazie alla sua struttura anatomica, è possibile considerare il cuore come una vera e propria pompa avente caratteristiche sia meccaniche che elettriche.

In realtà, il sistema cardiovascolare si compone di due pompe principali: il ventricolo destro ed il ventricolo sinistro. Le due sono collegate tra loro in un sistema in serie, in cui il volume di sangue spinto in circolo da una è equivalente a quello eiettato dall'altra (ad esclusioni di piccole differenze per brevissimi periodi a meno di patologie).

La funzione principale del cuore è quella di riempire i ventricoli con il sangue che proviene dagli atri per poi svuotarli nelle arterie: queste due fasi si definiscono diastole e sistole. È però possibile considerare una fase intermedia tra le due che prende il nome di presistole in cui gli atri, tramite la contrazione delle loro pareti, partecipano attivamente al riempimento delle cavità inferiori. La durata delle varie fasi varia in rapporto a quella che è la frequenza cardiaca, il numero, cioè, di battiti per minuto (bpm).

La diastole inizia con la chiusura della valvola semilunare aortica, quando la pressione delle cavità superiori supera quella delle cavità inferiori. In seguito al gradiente pressorio si va ad aprire la valvola mitrale, in modo tale che il sangue vada via via riempiendo il ventricolo. Quando quest'ultimo è ormai saturo di sangue, per circa l'85%, avviene quella che è la presistole che completa il riempimento ventricolare. Tramite un rimodellamento del volume ventricolare, per effetto di fibre che si accorciano, ed un conseguente aumento della pressione, inizia quella che è l'ultima fase del ciclo cardiaco, la sistole. Qui si va ad aprire la valvola semilunare aortica con la conseguente eiezione di sangue all'interno dell'aorta. Tale fase termina solo quando sia la valvola semilunare sia quella atrioventricolare sono chiuse. Può così ricominciare il ciclo cardiaco (*Figura 3*).

La gittata cardiaca (GC) rappresenta il volume di sangue che i ventricoli immettono in circolo nell'unità di tempo. In condizioni fisiologiche, a riposo, essa dipende dalla gittata sistolica (GS) e dalla frequenza cardiaca (FC) secondo l'equazione (1):

$$GC = GS \cdot FC \quad (1)$$

In un adulto in condizioni fisiologiche, il volume immesso nell'aorta e nel tronco polmonare è pari a 70 ml mentre la frequenza cardiaca oscilla tra i 72-75 bpm. La gittata cardiaca, secondo l'equazione sopra citata, corrisponderà quindi a 5 litri/min.

Durante il processo di contrazione cardiaca, le cellule sono stimulate da impulsi elettrici ed il potenziale elettrico della membrana cellulare viene drasticamente cambiato. Ciò fa sì che le cellule

adiacenti vengano stimulate e l'impulso possa propagarsi rapidamente. La membrana cellulare, infatti, in stato di riposo, mantiene solitamente un potenziale negativo che, quando viene innalzato sopra una certa soglia, genera quello che prende il nome di potenziale d'azione. Quest'ultimo risulta essere un complesso fenomeno elettrico, che coinvolge il movimento di ioni lungo la membrana cellulare, sia attivamente che passivamente. È stato inizialmente visto come il cambiamento di potenziale dipendeva fortemente da ioni quali sodio (Na^+), calcio (Ca^{2+}) e potassio (K^+) e che poteva quindi essere modificato andando ad operare sulle loro concentrazioni intra ed extracellulari. [5]

Considerando tutti gli ioni che possono generare correnti sulla membrana cellulare cardiaca è possibile definire il potenziale di membrana riposo tramite l'equazione di Goldman:

$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_k[K^+]_e + P_{Na}[Na^+]_e + P_{Cl}[Cl^-]_i}{P_k[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_e} \quad (2)$$

In cui V_m indica, appunto, il potenziale di membrana, R è la costante dei gas perfetti e T la temperatura. All'interno del logaritmo è possibile trovare la somma delle permeabilità (P) delle concentrazioni (indicate con le parentesi quadre) dei vari ioni, interne se presentano una i come pedice, esterne se affiancate da una e .

Dalla formula di Goldman si ottiene quindi che il potenziale di riposo di una cellula cardiaca è di circa -80mV .

L'attività elettrica delle cellule cardiache risulta essere più complessa rispetto ad altre cellule eccitabili. È infatti possibile studiare cinque fasi del potenziale d'azione di una cellula cardiaca (Figura 4):

1. Depolarizzazione rapida (fase 0): avviene in risposta al superamento della soglia per l'apertura dei canali del sodio. Tale fase è sostenuta da un'intensa attività di correnti di sodio Na^+ ed è autolimitante a causa della rapida inattivazione dei canali stessi. Questo passaggio è però evidente solo nelle cellule cardiache caratterizzate da elevati livelli di conduttanza del Na^+ e che vengono perciò definite cellule veloci, in contrapposizione con quelle che prendono il

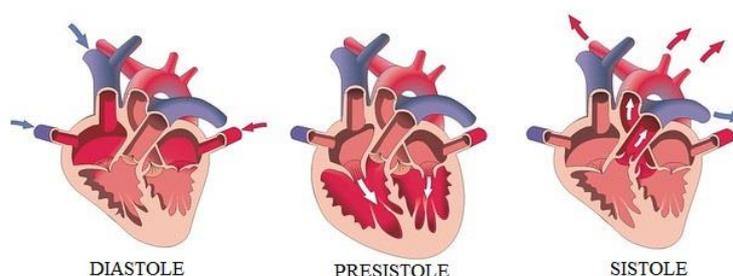


Figura 3 - Rappresentazione grafica delle fasi del ciclo cardiaco.

nome di cellule lente prive di evidenti correnti del Na^+ . Le prime sono caratteristiche degli atri e dei ventricoli, le seconde vanno invece a formare il nodo senoatriale ed il nodo atrioventricolare;

2. Ripolarizzazione parziale precoce (fase 1): è determinata dalla contemporanea inattivazione dei canali del Na^+ ed attivazione transitoria di una corrente di K^+ ed una di cloro. Anche tale fase risulta essere evidente solo nelle cellule veloci;
3. Plateau (fase 2): generato dall'attivazione di conduttanze del Ca^{2+} voltaggio-dipendenti e lente, controbilanciate dalla lenta attivazione dei canali K^+ . La fuoriuscita di questi ultimi, che tendono a ripolarizzare la cellula, ed il contemporaneo ingresso dei primi, che tende invece a depolarizzarla, genera un più o meno prolungato equilibrio;
4. Ripolarizzazione (fase 3): avviene per la graduale disattivazione dei canali del Ca^{2+} , contrapposto al graduale aumento dei canali del K^+ ;
5. Depolarizzazione diastolica o fase di riposo (fase 4): qui la cellula può avere una più o meno marcata depolarizzazione che può raggiungere il valore soglia e determinare l'avvio di un nuovo potenziale d'azione. È importante notare come la fase 4 è unica delle cellule del tessuto di conduzione e non dei miociti cardiaci, cui corrisponde invece una fase di riposo.

L'inattivazione dei canali del Na^+ a seguito della depolarizzazione persiste finché la membrana non riprende la propria corretta polarizzazione. Ciò comporta un'impossibilità di generare un nuovo potenziale d'azione. Tale fenomeno è detto refrattarietà. In particolare, fino a quando la cellula è molto depolarizzata, non sarà possibile evocare alcuna risposta attiva da essa. Si dice quindi la cellula si trova in un periodo refrattario assoluto (PRA). A mano a mano che la membrana si ripolarizza, un numero crescente di canali Na^+ produrrà una risposta attiva sempre più accentuata. Fino a che non viene però raggiunto un certo valore soglia relativo a tali canali, non si propagherà nessun impulso,

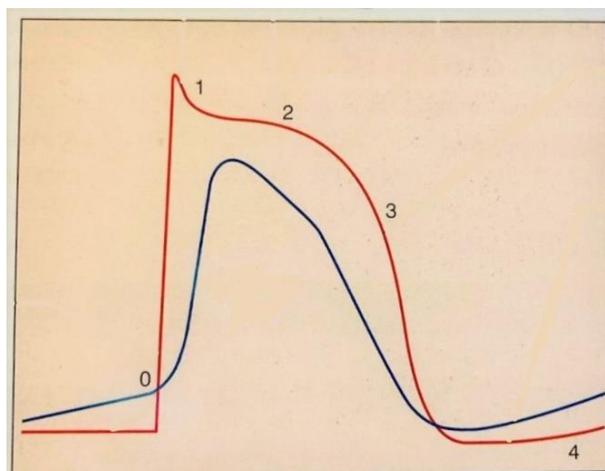


Figura 4 - Fasi del potenziale cardiaco. In rosso le cellule veloci, in blu le cellule lente.^[3]

benché sia presente una risposta attiva (periodo refrattario effettivo (PRE)). Quando invece la risposta attiva sarà in grado di propagarsi, lo farà lentamente e distorta finché non torneranno funzionali tutti i canali del Na^+ (periodo refrattario relativo (PRR)).

Il cuore deve le proprie capacità contrattili ad un particolare tessuto specializzato e modificato che prende il nome di miocardio specifico. Tale tipo di tessuto si divide in (Figura 5):

1. Nodo senoatriale (NSA): situato nell'atrio destro, subito a lato della vena cava superiore. Le sue cellule (dette cellule nodali) hanno una marcata attività pacemaker, dal momento che è qui che ha origine e si diffonde ritmicamente ed autonomamente lo stimolo contrattile che detterà il ritmo di contrazione cardiaca. L'eccitabilità di questa parte di tessuto dipende principalmente da correnti Ca^{2+} ;
2. Tessuto di conduzione atriale: aiuta la propagazione dell'impulso al miocardio atriale;
3. Nodo atrioventricolare (NAV): posto in vicinanza dello sbocco del seno coronario, è costituito da cellule nodali strettamente addossate l'una all'altra. Esso è inoltre caratterizzato da una propagazione molto lenta dell'impulso che raggiunge quindi il ventricolo con un significativo ritardo. Caratterizzato da un'intensa attività pacemaker, la particolarità di tale nodo è che, anche in assenza dell'impulso del NSA, il NAV è in grado di mantenere una contrazione ritmica e funzionalmente efficace del ventricolo. Anche qui è possibile notare una forte sensibilità a correnti di Ca^{2+} ;
4. Fascio atrioventricolare (o fascio di His): originato dal nodo omonimo attraversa l'intero setto atrioventricolare sdoppiandosi in due branche (destra e sinistra). È composto da cellule nodali che, allontanandosi dal nodo, acquistano un andamento parallelo ed aumentano di volume, assumendo l'aspetto delle tipiche cellule di Purkinje. Le due branche, anastomizzandosi, vanno a distribuirsi lungo tutte le pareti del ventricolo destro.

È importante sottolineare come l'onda contrattile cardiaca, nei ventricoli, si propaga dall'apice verso la base e dall'interno della cavità verso la superficie.

Il sistema di conduzione cardiaco permette quindi di diffondere efficacemente l'impulso a tutto il miocardio.

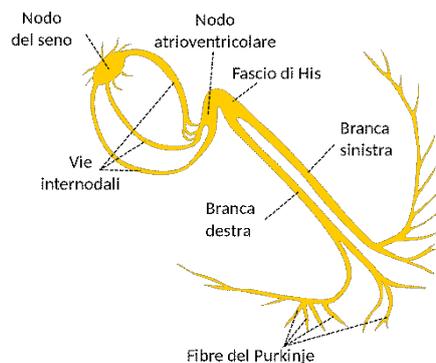


Figura 5 - Sistema di conduzione del cuore.

2. ELETTROCARDIOGRAMMA

Lo studio del cuore nel vivente può essere effettuato utilizzando varie metodiche strumentali, alcune relativamente semplici e di impiego comune, altre più sofisticate e per indagini più approfondite. Tra queste metodologie rientra l'elettrocardiogramma (ECG), termine introdotto nel 1903 da Willem Einthoven (premio Nobel nel 1924 per l'invenzione dell'elettrocardiografia) [6]. L'esame elettrocardiografico, infatti, permette di registrare, analizzare ed interpretare i fenomeni elettrici che si verificano nel cuore durante la sua attività contrattile. La grande maggioranza delle patologie cardiache determinano, infatti, alterazioni del tracciato elettrocardiografico, motivo per cui una sua attenta analisi riveste spesso un'importanza diagnostica essenziale. Si è infatti notato come malattie cardiovascolari (rilevabili dai tracciati ECG) rappresentino una delle principali cause di morte a livello globale. Solo in Europa queste causano 3,9 milioni di morti l'anno (il 45% dei decessi totali) [7].

2.1 Origine

La forma d'onda dell'elettrocardiogramma registrata sulla superficie corporea dipende dalle proprietà elettriche del cuore e dalla diffusione dell'eccitazione (cioè del potenziale d'azione) sulla massa muscolare dell'organo. La teoria elettrocardiografica tenta di ottenere una panoramica generale del corretto funzionamento del cuore e della propagazione dei potenziali [8].

Quando il potenziale d'azione si propaga nella massa del tessuto cardiaco vi sono ampie regioni in cui le cellule sono in parte polarizzate ed in parte no, si vanno così a generare correnti intracellulari ed extracellulari. Quest'ultime, in particolare, sono registrabili, sebbene attenuate, tra due elettrodi di posti a qualunque distanza dal punto in cui le correnti hanno origine. Tale passaggio di corrente è visto sul misuratore come una caduta di tensione tra i due elettrodi. In particolare, se le cariche positive fluiscono dall'elettrodo positivo del misuratore a quello negativo (elettrodo di riferimento) si registra un potenziale positivo, mentre se la corrente fluisce in senso opposto si ottiene un potenziale negativo. L'ampiezza del segnale registrato, invece, dipenderà dalla massa di tessuto coinvolta dall'onda di depolarizzazione. Volendo dare una vera e propria definizione di quello che è l'ECG è possibile affermare che esso rappresenta la registrazione delle correnti generate dalla propagazione dell'onda di depolarizzazione nel tessuto cardiaco [3].

Il tracciato elettrocardiografico è ottenuto dalla sovrapposizione delle forme d'onda del potenziale d'azione delle varie conduttanze di membrana, che caratterizzano i diversi punti del tessuto cardiaco. Il diverso grado di espressione delle cellule va a generare tracciati molto diversi: dalle cellule lente del nodo senoatriale e atrioventricolare, alle cellule atriali caratterizzate da un potenziale d'azione

piuttosto breve, fino alle cellule del Purkinje e del miocardio ventricolare che presentano potenziali d'azione di durata variegata (*Figura 6*).

2.2 Tracciato Standard

L'elettrocardiogramma varia, quindi, in relazione al percorso ed alla variazione del potenziale d'azione cardiaco. In condizioni fisiologiche di salute un normale tracciato ECG si compone di varie onde (*Figura 7*):

- Onda P: è una piccola deflessione positiva prima del complesso QRS corrispondente al propagarsi dell'onda di depolarizzazione dal nodo senoatriale attraverso la muscolatura atriale verso il setto atrioventricolare. Si è studiato come la parte iniziale dell'onda P corrisponda al potenziale elettrico generato dalla parte più alta dell'atrio destro, mentre la parte finale è influenzata dall'attività dell'atrio sinistro e delle pareti inferiori dello stesso. In un adulto la sua durata media varia tra 0.08 e 0.11 s mentre la sua ampiezza si aggira attorno a 0.25 mV.
- Complesso QRS: rappresenta l'attivazione, l'eccitazione e la depolarizzazione delle cavità ventricolari. A discapito del nome, non tutti i complessi QRS contengono un'onda Q, una R ed una S. Tale nomenclatura diventa facilmente comprensibile se si ricordano tre regole per le sue componenti:
 - Quando la deflessione iniziale è negativa questa viene chiamata onda Q.
 - La prima onda positiva è invece chiamata onda R.
 - Infine (se presente) un'ultima deflessione negativa rappresenta l'onda S ^[8].

A differenza dell'onda P, il complesso QRS risulta essere molto più articolato e complesso. Ciò è dovuto al fatto che esso è generato all'interno di una massiccia struttura 3D da impulsi che si propagano in più direzioni. Dopo aver attraversato il nodo atrioventricolare, infatti, che introduce un certo ritardo, il muscolo ventricolare viene invaso dall'onda di depolarizzazione lungo un percorso abbastanza articolato: l'onda attraversa il setto atrioventricolare, dal ventricolo sinistro al destro, per poi portarsi verso la punta del cuore e risalire infine verso la

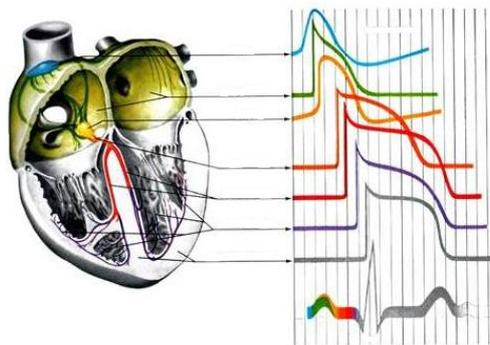


Figura 6 - Rappresentazione della propagazione dell'impulso nel cuore

base dei ventricoli quando ormai tutto il miocardio ventricolare risulta essere depolarizzato. In condizioni di salute, la durata media di questa porzione di ECG è di circa 0.07-0.10 s.

- Onda T: rappresenta l'ultima parte della ripolarizzazione ventricolare. In condizioni normali è caratterizzata da una forma asimmetrica: il suo picco è, infatti, situato nella parte finale. Quando l'onda T è positiva, normalmente sale lentamente per poi riassetarsi repentinamente. Quando, al contrario, è negativa, allora essa ha un comportamento speculare: scende lentamente per poi risalire in maniera repentina. Solitamente quest'onda è caratterizzata da un'ampiezza non superiore a 0.6 mV ed una durata di circa 0.12 secondi [8].
- Onda U: talora, subito dopo l'onda T, è possibile trovare un'ulteriore deflessione corrispondente alla ripolarizzazione dei muscoli papillari. Questi ultimi sono muscoli che hanno il ruolo di trattenere i lembi delle valvole atrioventricolari per evitare che si rovescino all'indietro [3].

Come si può notare, analizzando le varie onde che compongono l'ECG, non è stata menzionata la ripolarizzazione atriale. Ciò è dovuto al fatto che tale ripolarizzazione risulta essere nascosta dal più ampio segnale di depolarizzazione ventricolare (e quindi in corrispondenza del complesso QRS).

Oltre alle deflessioni, nell'ECG è importante anche lo studio della durata di intervalli significativi quali:

- Intervallo PR: misurato dall'inizio dell'onda P all'inizio del complesso QRS, rappresenta il periodo di tempo richiesto per la propagazione dell'impulso dall'atrio attraverso il nodo atrioventricolare, il fascio di His e le fibre del Purkinje, fino a quando non inizia la depolarizzazione del miocardio ventricolare. In un adulto l'intervallo PR ha una durata che si aggira tra 0.12 e 0.20 secondi, differentemente dai bambini e dagli anziani per cui tale deflessione è rispettivamente più corta e più lunga. In generale, comunque, una durata inferiore a 0.12 secondi può indicare che gli impulsi elettrici viaggiano troppo rapidamente tra atri e ventricoli. Analogamente, un periodo superiore a 0.20 secondi è indicativo di un

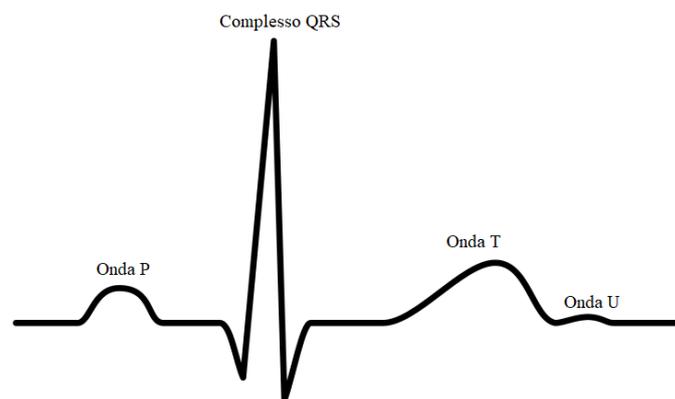


Figura 7 - Tracciato elettrocardiografico in condizioni fisiologiche.

ritardo nell'attraversamento del nodo atrioventricolare da parte dell'impulso elettrico (relativamente comune e clinicamente non pericoloso) [10].

- Segmento ST: estendendosi dalla fine del complesso QRS all'inizio dell'onda T, tale segmento coincide con la parte iniziale della ripolarizzazione ventricolare. Nel 75% degli adulti ed in condizioni fisiologiche, tale intervallo risulta essere isoelettrico (o al massimo caratterizzato da una deflessione non superiore a 0.1 mV) a meno di patologie. Il punto iniziale è inoltre detto punto J (dall'inglese Junction point) ed è qui che si misura lo spostamento al di sopra o al di sotto della linea di base del segmento ST. È però importante sottolineare come non è sempre immediata l'individuazione del punto J a causa delle varie morfologie possibili che caratterizzano il segmento che lo sussegue [11].
- Intervallo QT: misurata dall'inizio del complesso QRS alla fine dell'onda T, esso rappresenta l'insieme di depolarizzazione e ripolarizzazione dei ventricoli, e quindi la sistole elettrica ventricolare. I valori standardizzati per la misura di questo segmento dipendono principalmente dalla frequenza cardiaca (misurata in base alla distanza dei picchi RR). Infatti, se quest'ultima aumenta (intervalli RR più corti), l'intervallo QT normalmente si accorcia, se al contrario, diminuisce (picchi RR più lunghi), il segmento tenderà ad allungarsi. È importante aggiungere che, nel caso in cui la lunghezza dell'intervallo QT è elevata, ne risulta difficile la sua misurazione poiché la fine dell'onda T può fondersi con l'onda U. In generale, lo studio di tale segmento varia in base alla frequenza cardiaca del soggetto, perciò, dal momento che non esistono regole generali per il calcolo degli estremi dell'intervallo QT, sono stati definiti un insieme di indicatori chiamati ratecorrected QT o, più semplicemente, intervalli QTc. Nel tempo sono stati proposti vari metodi di correzione per ovviare a tale problema (nessuno dei quali migliore o peggiore dell'altro), tra cui due esempi sono:

- Metodo della radice quadrata: il primo proposto e tutt'oggi ancora il più usato. Tale metodo è basato sull'utilizzo di una formula che va a normalizzare l'intervallo QT, la formula di Bazett:

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}} \quad (3)$$

Sebbene tale formula vada a correggere eccessivamente nel caso di ritmi lenti e insufficientemente per ritmi elevati, resta comunque la più riconosciuta ed usata. Normalmente, quindi, il QTc varia tra 0.33-0.35 secondi e 0.44 secondi.

- Metodo di Hodges: un'altra formula usata comunemente è quella che prende il nome di metodo di Hodges ed è così formulata:

$$QTc(sec) = QT(sec) + 0.00175(frequenza cardiaca in bpm - 60bpm) \quad (4)$$

Il vantaggio è dato appunto dal fatto che l'equazione è lineare.

Lo studio dell'intervallo QT risulta essere fondamentale per la diagnosi di possibili malattie latenti, anche letali. Infatti, nel caso di sindrome da QT lungo, questa può rappresentare una predisposizione per un'aritmia ventricolare potenzialmente letale, ma anche altre diagnosi quali infarti passati ed ischemie miocardiche. Al contrario, un intervallo QT ridotto può rappresentare un allarme per una possibile ipercalcemia ^{[8][9]}.

2.3 Derivazioni

Come detto, il cuore produce correnti elettriche ripetutamente durante il pompaggio del sangue. La forza (e quindi il voltaggio) di queste correnti ed il modo in cui esse sono distribuite nel tempo all'interno e sulla superficie del corpo può essere misurata attraverso uno strumento di registrazione che prende il nome di elettrocardiografo. Durante la contrazione ed il rilassamento del cuore, il corpo si comporta come un vero e proprio conduttore di corrente. Elettrodi correttamente posti ad una certa distanza dal cuore sono capaci di rilevare il potenziale delle correnti cardiache generatesi in questi punti. La metodologia usuale per la registrazione di un tracciato ECG è quella a 12 derivazioni in cui si vanno a studiare le differenze di potenziale tra due elettrodi o due gruppi di elettrodi posti sulla superficie del corpo. L'utilizzo di più derivazioni è reso necessario dal fatto che lo scopo principale di uno studio elettrocardiografico è andare ad ottenere un'immagine quanto più fedele possibile dell'attività elettrica cardiaca nelle tre dimensioni.

Le 12 derivazioni possono essere divise in due gruppi: 6 degli arti e 6 toraciche precordiali (V1, V2, V3, V4, V5 e V6). Le prime misurano la differenza di potenziale tra gli elettrodi posti alle estremità e sono divise in 3 bipolari (I, II e III) e 3 unipolari (aVR, aVL e aVF), le precordiali acquisiscono, invece, i segnali da elettrodi posti sul torace.

Per prima cosa vi è la necessità di definire la differenza tra derivazione bipolare e unipolare. La prima è data dal collegamento di due elettrodi posti in zone differenti della superficie corporea e ne registrano la differenza di potenziale. Nelle derivazioni unipolari, invece, uno dei due elettrodi permane ad un potenziale più o meno costante e viene perciò definito elettrodo indifferente, mentre il secondo viene definito elettrodo esplorante.

Le derivazioni degli arti furono le prime ad essere studiate e misurate. Connettendo un paziente ad un elettrocardiografo standard a 12 derivazioni, alcuni elettrodi verranno infatti posizionati sulle braccia e sulle gambe, sebbene l'elettrodo relativo alla gamba destra funzioni unicamente come terra (*Figura 9(b)*). Quest'ultima accortezza venne presa originariamente poiché fondata sul fatto che, essendo il cuore posizionato per due terzi nella parte sinistra della gabbia toracica, si pensava che la gamba sinistra offrisse maggiori vantaggi. Solo in seguito si scoprì che, in realtà, un elettrocardiogramma eseguito considerando la gamba sinistra non comportava differenze sostanziali. Come detto, le derivazioni degli arti possono essere divisi in due sottogruppi rappresentati dalle

derivazioni bipolari agli arti di Einthoven e le unipolari agli arti di Goldberger. In particolare, le prime, anche dette derivazioni fondamentali di Einthoven, oltre a permettere uno studio sul piano frontale, vanno a misurare le differenze di potenziale tra braccio sinistro e braccio destro (derivazione I= $V_{LA}-V_{RA}$), tra gamba sinistra e braccio destro (derivazione II= $V_{LA}-V_{RA}$) e tra gamba sinistra e braccio sinistro (derivazione III= $V_{LL}-V_{LA}$). Le derivazioni I, II e III possono, quindi, essere schematicamente rappresentate come un triangolo chiamato triangolo di Einthoven (*Figura 8*) e, per come definite e secondo il primo principio di Kirchoff (secondo cui in una maglia chiusa, in ogni istante, la somma delle differenze di potenziale deve essere uguale a zero) vale la seguente uguaglianza:

$$I + II + III = 0 \quad (5)$$

Per tale regola è quindi possibile dedurre che, dalla conoscenza di due derivazioni, è possibile ottenere la terza tramite semplici passaggi matematici.

Le derivazioni unipolari degli arti, anche dette derivazioni aumentate, registrano anch'esse l'attività elettrica cardiaca sul piano frontale. In particolare, esplorano le bisettrici degli angoli del triangolo di Einthoven. Esse, però, al contrario delle derivazioni fondamentali, misurano il voltaggio delle correnti cardiache in un punto della superficie corporea, in relazione ad un elettrodo caratterizzato da un potenziale con valore intorno allo zero. Quest'ultimo è ottenuto in un elettrocardiografo andando a collegare le tre derivazioni fondamentali ad un terminale centrale. Ciò di fatto si ottiene utilizzando un riferimento elettrico ricavato dal potenziale che si realizza tra due resistenze (delle quali ad esempio un capo è collegato al braccio destro e gamba sinistra e l'altro capo in comune che va a rappresentare il potenziale di riferimento). È quindi possibile individuare tre derivazioni aumentate (*Figura 9*):

- aV_R : misura il potenziale del braccio destro utilizzando come riferimento quello ottenuto dal braccio sinistro e gamba sinistra;

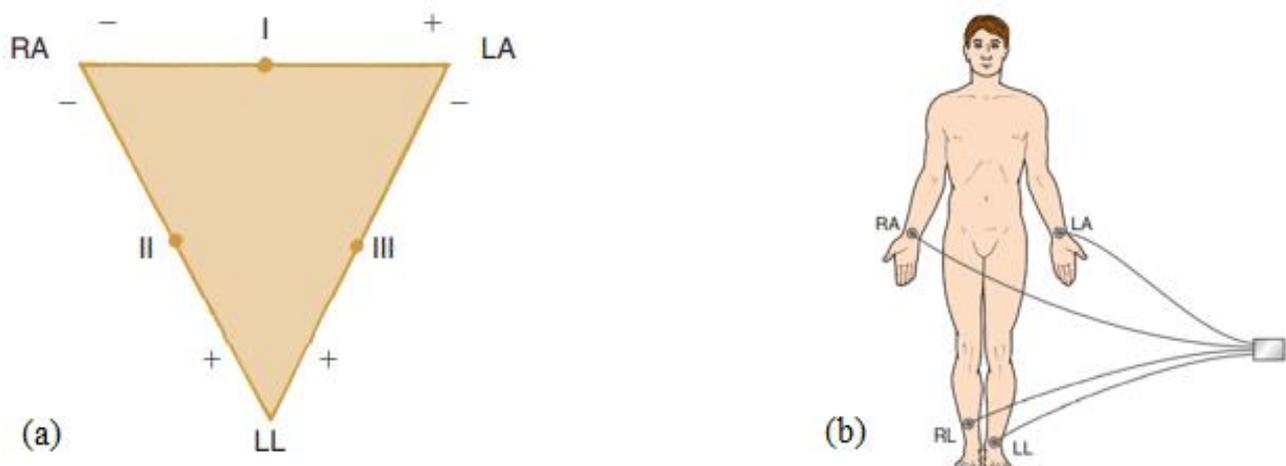


Figura 8 - Triangolo di Einthoven e relativo orientamento delle derivazioni fondamentali (a). Posizionamento degli elettrodi per l'acquisizione delle derivazioni fondamentali (b).

- aV_L : misura il potenziale del braccio sinistro utilizzando come riferimento quello ottenuto dal braccio destro e gamba sinistra;
- aV_F : misura il potenziale del braccio destro utilizzando come riferimento quello ottenuto dal braccio destro e sinistro.

L'abbreviazione a iniziale fa riferimento alla parola "aumentata", la V a "voltage" e le lettere R, L e F rispettivamente a braccio destro, braccio sinistro e gamba sinistra. Tali derivazioni vengono definite aumentate poiché il potenziale ottenuto è maggiore di circa il 50% rispetto a quello registrato da derivazioni bipolari. È importante sottolineare come le derivazioni aumentate possono essere ricavate direttamente da quelle fondamentali secondo le seguenti relazioni:

$$aV_R = -(I + II)/2 \quad (6a)$$

$$aV_L = (I - III)/2 \quad (6b)$$

$$aV_F = (II + III)/2 \quad (6c)$$

Lo studio dell'attività elettrica cardiaca sul piano trasversale (disposto perpendicolarmente a quello frontale) è stato invece reso possibile dalle innovazioni introdotte in campo elettrocardiografico da G.A. Wilson. Nel 1944, infatti, Wilson introdusse sei nuove derivazioni unipolari chiamate derivazioni precordiali di Wilson, dal suo inventore. Quello che venne fatto fu introdurre l'utilizzo di sei nuovi elettrodi posti sulla superficie della parete toracica e quindi molto più vicini al cuore rispetto a quelli utilizzati per lo studio delle derivazioni fondamentali ed aumentate, più un elettrodo di riferimento, chiamato terminale centrale di Wilson. Quest'ultimo ottenuto connettendo ogni elettrodo costituente le derivazioni fondamentali ad un punto comune che rappresenta appunto il terminale. Tramite i sei elettrodi esploranti è quindi possibile andare a studiare il potenziale di vari siti anatomicamente posti in (Figura 10) ^[12]:

- V_1 : nel quarto spazio intercostale a destra del margine sternale;
- V_2 : nel quarto spazio intercostale a sinistra del margine sternale;

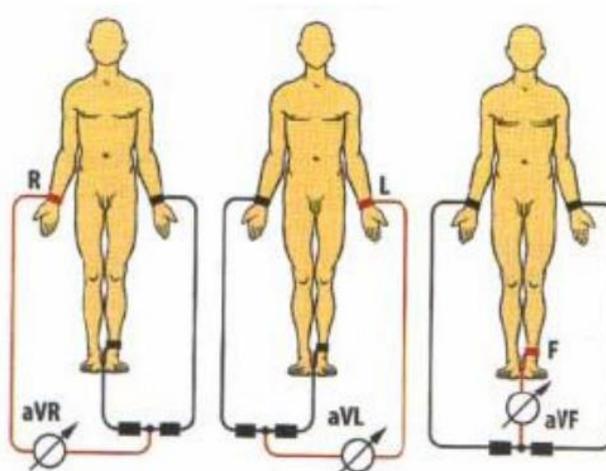


Figura 9 - Posizionamento degli elettrodi per le derivazioni aumentate.

- V₄: nel quinto spazio intercostale;
- V₃: tra V₂ e V₄;
- V₅: sulla linea ascellare anteriore tra V₄ e V₆;
- V₆: allineato esternamente con V₄ e V₅.

In realtà, solo recentemente si è dimostrato come le derivazioni V₁, V₂ e V₃ forniscano importanti informazioni anche sul piano frontale ^[13].

2.4 Elettrocardiografo

L'elettrocardiogramma è il risultato di uno strumento clinico chiamato, appunto, elettrocardiografo. Il primo elettrocardiogramma venne pubblicato da Augustus Desirè Waller nel 1887, ma solo diversi anni dopo, nel 1903, e con l'introduzione del galvanometro, il fisiologo Willem Einthoven progettò il primo elettrocardiografo. Negli anni, tale strumento ha subito numerosi variazioni e perfezionamenti fino a raggiungere la struttura attuale di un comune elettrocardiografo a 12 derivazioni.

Un elettrocardiografo prettamente analogico si compone di cinque blocchi principali.

Il primo è rappresentato da quello che è il cavo paziente e cioè l'insieme dei conduttori il cui compito è quello di inviare il segnale disponibile sugli elettrodi all'ingresso di un amplificatore. Esso è costituito da un minimo di quattro conduttori di cui tre necessari per le acquisizioni delle tre derivazioni fondamentali ed uno rappresentante il cavo di riferimento per la gamba destra. Quest'ultimo risulta essere necessario per ridurre quelle interferenze che possono andare a compromettere il segnale ECG e che vengono comunemente definite artefatti. La sua presenza risulta essere necessaria in quanto spesso l'impedenza pelle-elettrodo differisce in base ai vari elettrodi e a come essi vengono posizionati sulla superficie corporea ^[15]. Ai quattro conduttori principali del cavo paziente ne possono essere aggiunti da uno a sei. Questi ultimi sono utilizzati per lo studio delle

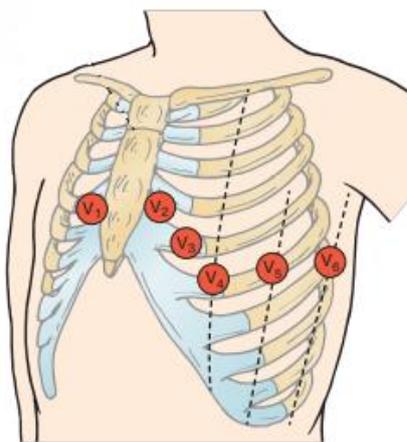


Figura 10 - Posizioni degli elettrodi per l'acquisizione delle derivazioni precordiali.

derivazioni precordiali e sono sei se si vuole posizionare sul torace del paziente tutti e sei gli elettrodi relativi alle derivazioni unipolari di Wilson, oppure può essere sufficiente un solo cavo, detto commutatore comune, che viene via via spostato nelle sei posizioni standardizzate sulla parete toracica. La progettazione e costruzione di un cavo paziente risulta essere un passaggio molto delicato in quanto questo deve avere proprietà di flessibilità e di schermatura. Lungo di esso, infatti, deve scorrere un potenziale relativamente basso (ricordiamo che gli impulsi elettrici cardiaci hanno un valore di pochi mV) ed indifferente a disturbi esterni quale, ad esempio, il rumore ambientale. La maggior parte dei fuori servizio (e quindi di interruzioni del segnale ECG) dipendono proprio da malfunzionamenti di questa parte dell'elettrocardiografo.

Il secondo blocco è invece rappresentato da un minimo di tre canali e prende il nome di selettore delle derivazioni. Tale parte dell'elettrocardiografo permette di scegliere quali e quante derivazioni vedere in base al numero di canali di cui lo strumento è costituito. I segnali provenienti dal cavo paziente verranno inizialmente fatti passare attraverso degli amplificatori operazionali e poi in una rete di resistenze in modo tale che essi risultino come provenienti da un generatore a bassa impedenza. A livello pratico quello che si fa è portare i segnali da un'impedenza rappresentata dal contatto più o meno marcato pelle-elettrodo ad un'impedenza fissa e di un valore basso.

Assai importante è anche il terzo blocco, chiamato blocco di amplificazione, che è rappresentato da tre amplificatori operazionali caratterizzati da una grande impedenza in ingresso ed una molto più bassa in uscita e che costituiscono quello che è l'amplificatore per strumentazione schematizzato in *Figura 11*. Ad essi viene inoltre affiancato il circuito dell'elettrodo di riferimento (quello cioè della gamba destra) il quale fa sì che il corpo umano risulti ad un potenziale non pari a quello di terra ma più alto (detto potenziale di modo comune).

Un secondo tipo di amplificazione non più di tensione ma di potenza è invece il risultato del quarto blocco. Questo è costituito da un amplificatore il cui compito è quello di incrementare la potenza del segnale in ingresso in modo tale da poter pilotare il galvanometro registratore. Ciò significa che il

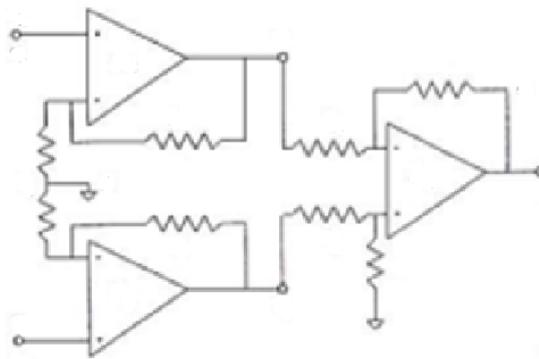


Figura 11 - Schema circuitale di un amplificatore per strumentazione.

segnale precedentemente aumentato in tensione deve esserlo anche in corrente. Il quinto ed ultimo blocco è invece quello adibito alla scrittura effettiva dell'elettrocardiogramma su carta. In questa parte dell'elettrocardiografo è presente un galvanometro caratterizzato da una punta riscaldata da una corrente continua. Questa estremità si trova a contatto con un particolare tipo di carta rivestita da sostanza cerosa che, a contatto col galvanometro, si scioglie mostrando lo strato nero sottostante. La velocità di scorrimento della carta è regolata da un sistema motore che genera un movimento di 25 mm/s o 50 mm/s. Nel primo caso si otterrà un tracciato elettrocardiografico più breve in tempo ma molto dettagliato, aumentando la velocità si otterrà invece un ECG di estensione doppia in tempo ma meno accurato rispetto al primo.

Nei moderni elettrocardiografi è possibile trovare un microprocessore, chiamato modulo paziente, che svolge un ruolo fondamentale nell'acquisizione del tracciato elettrocardiografico. Questo, nella maggior parte dei casi, è costituito da un circuito integrato analogico specifico, dai dieci cavi paziente e da un ultimo cavo di ritorno alla parte principale del cardiografo. Il segnale analogico qui acquisito necessita però di ulteriori manipolazioni tra cui filtraggio, amplificazione (con un guadagno di circa 1000) e conversione in un segnale digitale. Nessun computer è infatti in grado di acquisire in ingresso e processare un segnale continuo nel tempo poiché comporterebbe lo studio di un'infinità di contributi. Il passaggio fondamentale che viene quindi fatto è andare a campionare il segnale in punti discreti ed equidistanti nel tempo (a livello grafico si avrà il passaggio da una linea continua ad un insieme di punti che seguono in parte l'andamento del segnale originale). È però necessario, inizialmente, andare a definire la risoluzione di tensione con cui si vuole campionare e cioè la distanza degli intervalli di tensione ammissibili (livelli di quantizzazione). Il valore di risoluzione raccomandato dall'International Electrotechnical Commission per un segnale elettrocardiografico è di $5\mu\text{V}$ [16]. Ottenuto così un segnale discretizzato in ampiezza (quantizzazione), è necessario un secondo parametro per la digitalizzazione del segnale che prende il nome di periodo di campionamento. Questo va a definire la distanza sull'asse temporale dei vari campioni ed il suo reciproco prende il nome di frequenza di campionamento. Quello che però è necessario fare nella conversione dei segnali ECG (come anche per altri tipi di segnali continui) è un sovracampionamento. Tale approccio permette di ottenere un segnale con una risoluzione più elevata. Secondo il Teorema di Nyquist, infatti, un segnale deve essere campionato con una frequenza che sia almeno il doppio della banda massima ($f_c = 2B$), in modo tale da permettere una ricostruzione fedele del segnale originale. Sovracampionando (considerando quindi una frequenza maggiore del doppio della banda massima) si andranno a considerare un numero molto elevato di campioni. In realtà, il fattore 2 presente nell'equazione di Nyquist è valido solo nel caso ideale. In un sistema reale vengono utilizzati fattori di 3 o più. Per un ECG tradizionale la frequenza di campionamento solitamente utilizzata è di

500 Hz. È possibile, inoltre, constatare la presenza di una lieve discrepanza tra i punti rappresentanti i campioni e la linea continua del segnale originale. Tale divario prede il nome di errore di quantizzazione. Un esempio di passaggio da segnale analogico a digitale è riportato in *Figura 12*.

Un elettrocardiografo ospedaliero tradizionale è costituito da un processore principale, una stampante in tempo reale, un display in tempo reale ed uno strumento adibito alla trasmissione dell'ECG per una memoria a lungo termine. Il trattamento di un elettrocardiogramma in tempo reale include il filtraggio, il buffering ed il rilevamento della variabilità cardiaca.

In particolare, i filtri vengono utilizzati per attenuare componenti indesiderate degli artefatti in modo tale da ottenere un ECG di alta qualità. Le interferenze di interesse comune che devono essere minimizzate sono i rumori relativi a frequenze elevate e quelli legati alle basse frequenze.

I filtri passa-basso vengono utilizzati per eliminare le alte frequenze tra cui è possibile classificare gli artefatti muscolari, cioè tutti quei disturbi relativi alla contrazione dei muscoli. Le frequenze di taglio tipiche per questi tipi di filtri in un elettrocardiografo sono 100 Hz per gli adulti e 150 Hz per pazienti pediatrici ^[14]. Una terza frequenza di cut-off per filtri passo-basso impiegati nello studio di un ECG è pari a 40 Hz. Quest'ultima viene però utilizzata molto più di rado in quanto andrebbe a rimuovere parti del segnale che possono essere di importanza diagnostica. Filtri passa-alto adottati per lo studio di un ECG hanno invece frequenze di taglio che vanno da 0.05 a 0.67 Hz, vanno cioè ad attenuare tutte quelle frequenze che si trovano al di sotto di tali fattori.

In generale, comunque, solitamente l'elettrocardiografo viene utilizzato per lo studio di un ECG a riposo. A tale scopo il paziente viene fatto posizionare supino sul letto e fatto rilassare. Con tale procedura si riduce al minimo la possibilità di eventi improvvisi o movimenti bruschi che possano andare a compromettere la chiarezza dell'elettrocardiogramma.

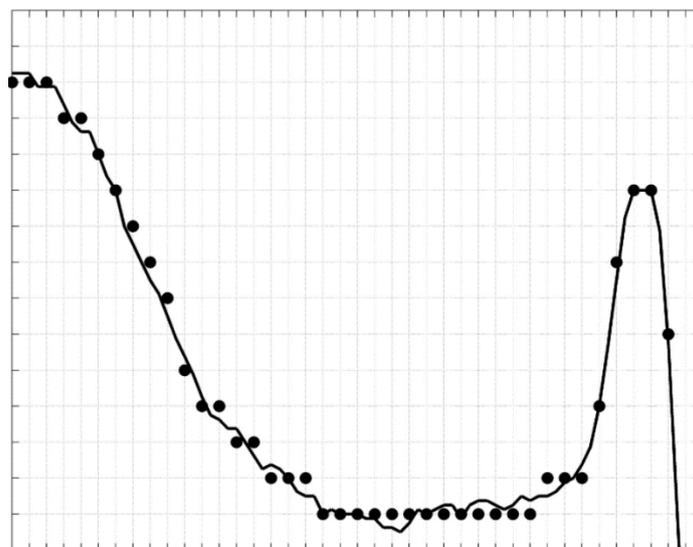


Figura 12 - Esempio di conversione da segnale analogico (linea continua) a segnale digitale (punti) ^[14].

Esistono però vari tipi di ECG (e quindi di elettrocardiografi) che vengono eseguiti per lo studio di patologie dette latenti, patologie cioè che si manifestano solo in determinate condizioni fisiologiche. Tra queste è possibile trovare, ad esempio, i blocchi atrioventricolari di primo, secondo o terzo ordine che rappresentano un'anomala conduzione elettrochimica dell'impulso cardiaco e che sono diagnosticabili solo tramite ECG sotto sforzo o elettrocardiografia dinamica con Holter.

Nell'ultimo decennio hanno preso sempre più piede l'utilizzo di sensori indossabili per il monitoraggio della salute. Dispositivi di questo tipo permettono infatti di ottenere parametri fisiologici quali la frequenza cardiaca e lo stesso elettrocardiogramma. Il monitoraggio di quest'ultimo sta diventando una delle caratteristiche più interessanti dei moderni smartwatch in quanto permetterebbero di ottenere dati clinici di un paziente da remoto in modo continuo e senza l'ospedalizzazione. La maggior parte delle moderne apparecchiature commerciali indossabili sono però in grado di registrare elettrocardiogrammi ad un'unica derivazione, possono quindi segnalare unicamente la presenza di aritmie ma non altri tipi di malattie cardiache ^[17].

In generale, comunque, tali tecnologie sono in forte sviluppo grazie ai vantaggi che possono fornire. Molte patologie cardiache legate ad un malfunzionamento nella trasmissione del potenziale d'azione cardiaco sono riconoscibili in un elettrocardiogramma in istanti di tempo ben specifici, non sono cioè sistematici. Per l'analisi di questi tipi di malattie vi è la necessità di uno studio prolungato dell'attività cardiaca. A tale scopo, nel 1961 venne ideato un sistema portatile di registrazione elettrocardiografica, chiamato Holter, che permette di ottenere un'acquisizione continua dell'ECG sulle 24 o 48 ore in pazienti che svolgono la loro normale attività quotidiana ^[3]. Il risultato di tale apparecchio prende il nome di elettrocardiogramma dinamico secondo Holter (dal suo ideatore Norman J. Holter). È importante notare che numerose patologie cardiache si manifestano sporadicamente nel corso della giornata e potrebbero quindi non comparire in quei pochi minuti di registrazione dell'ECG a riposo. Uno studio prolungato, al contrario, permette di vedere ed analizzare queste alterazioni.

L'Holter è costituito da una cassetta magnetica, delle dimensioni di un walk-man, dotata di un registratore interno allo strumento stesso o di memorie esterne rimovibili che acquisiscono il tracciato e lo salvano. Tale acquisizione viene poi processata in ambulatorio da un computer tramite collegamento USB (nel caso di registratore interno) o rimozione di memorie esterne. Dalla cassetta magnetica, inoltre, partono i cavi che andranno a collegarsi agli elettrodi posti in punti standardizzati della superficie corporea e che, come in un normale elettrocardiografo ospedaliero, acquisiscono le variazioni di potenziale dovute all'attività cardiaca. In base al tipo ed al modello di Holter impiegato è possibile andare a studiare anche tutte e 12 le derivazioni.

3. VARIABILITÀ DEL RITMO CARDIACO

Nel corso degli ultimi 30 anni, un numero elevato di studi è riuscito a trovare un evidente collegamento tra un possibile squilibrio del sistema nervoso centrale autonomo e diverse condizioni patofisiologiche, tra cui in particolar modo malattie cardiovascolari. In questi decenni, infatti, si è scoperto come lo studio della variabilità del ritmo cardiaco (o HRV, dall'inglese Heart Rate Variability) possa rappresentare uno strumento diagnostico nel rilevamento di possibili handicap neurologici ma anche predittivo per possibili gravi disordini neurologici. È stato dimostrato come esso risulti influenzato ed influenzi a sua volta il sistema nervoso autonomo. Oltre ad uno studio in relazione al comportamento neuronale di un individuo, l'HRV è anche un importante indice per la diagnosi di malattie cardiovascolari quali morte improvvisa, malattie coronariche, insufficienza cardiaca o semplici fattori di rischio cardiovascolare (quali fumo e diabete) ^[18]. La quantificazione e l'interpretazione della variabilità cardiaca rimane comunque complessa ed irto di insidie ^[19].

3.1 Cos'è

Già molti anni prima dell'avvento dell'elettrocardiografo e dei più recenti strumenti per lo studio della variabilità cardiaca, i medici avevano riconosciuto l'importante potenziale dello studio del ritmo cardiaco. Sebbene inizialmente le tecniche per lo studio dell'HRV risultavano piuttosto limitate, per diversi secoli sono stati monitorati i suoni ed i ritmi cardiaci tramite auscultazione. Venne notato fin da subito come la ritmica cardiaca cambia in relazione a numerosi fattori come senescenza, malattie e stato psicologico. Lo studio scientifico di questa particolare ritmica divenne centrale per il sistema diagnostico medico sviluppatosi inizialmente in Cina. È stato proprio l'obiettivo di ottenere strumentazioni capaci di rilevare la variabilità cardiaca in maniera sempre più dettagliata uno dei principali promotori per lo sviluppo dell'elettrocardiografo.

La prima documentazione relativa all'osservazione dell'HRV è spesso accreditata a Stephen Hales, il quale nel 1733 osservò un pattern respiratorio nella pressione e pulsazione sanguigna di un cavallo. Solo nel 1868, però, Donders focalizzò l'attenzione sulla relazione tra respirazione, variabilità cardiaca e funzionamento del nervo vago. Agli inizi del XX secolo la ricerca iniziò a muoversi in due principali direzioni: la prima seguiva la tendenza dominante verso la comprensione dei meccanismi fisiologici che mediano i ritmi della frequenza cardiaca, nella seconda, invece, le ricerche mediche identificavano una specifica relazione tra l'HRV e lo stato clinico dei pazienti. Solo più tardi, negli anni 60, gli psicofisiologi svilupparono un nuovo tipo di ricerca che iniziò a focalizzarsi sulla relazione tra variabilità cardiaca e processi psicologici ^[19]. Solo nel 1996, una task force composta da membri della European Society of Cardiology e North American Society of Pacing and

Electrophysiology ha creato le linee guida necessarie per confrontare vari modelli di valutazione dell'HRV [18].

Ma cos'è effettivamente l'HRV? È possibile definire l'HRV come l'indicatore delle fluttuazioni intorno al valor medio del tempo di contrazione del cuore.

Le componenti periodiche della variabilità del ritmo cardiaco tendono ad aggregarsi all'interno di diverse bande di frequenza. In individui giovani in condizioni di salute la stragrande maggioranza di queste bande si trovano alla frequenza respiratorio (RSA, dall'inglese respiratory sinus arrhythmia). Quest'ultima risulta oscillare in valori compresi tra 0.15 e 0.4 Hz, sebbene si è visto come possa diminuire ed aumentare sotto e sopra i valori soglia definiti in caso di bambini o adulti che fanno attività fisica. Generalmente, comunque, l'RSA è spesso considerata mediata principalmente dalle fluttuazioni del nervo vago e per tale motivo esso può fornire un indice importante dell'attività vagale (ricordiamo che il nervo vago è adibito al rallentamento della frequenza cardiaca, va cioè a ridurre la velocità di contrazione del cuore). Anche l'oscillazione degli intervalli RR (che rappresentano la distanza sull'ECG tra due picchi R consecutivi) si verificano a basse frequenze, comprese tra 0.05 e 0.15 Hz. Questo range di frequenze viene chiamato mid-frequency band (o banda di frequenze medie) da numerosi autori, sebbene nella maggior parte dei casi viene preferito il termine low-frequency band (LF). Inizialmente si pensava che i ritmi della frequenza cardiaca a valori bassi riflettano principalmente l'influenza del sistema simpatico, solo più avanti la maggior parte dei ricercatori ritenne che essi siano di origine sia simpatica che vagale [20]. Altri range di fluttuazione degli intervalli RR assumono valori al di sotto di 0.05 Hz. Queste sono state nominate in vari modi ma le bande comunemente usate includono quelle che vengono chiamate very low frequencies (VLF), comprese tra 0.03 e 0.05 Hz, e le più lente ultra-low frequencies (ULF), le quali includono i ritmi circadiani [19]. In generale, comunque, l'HRV rappresenta il test non invasivo più attendibile per studiare la funzione che il sistema nervoso autonomo svolge sul cuore [18].

3.2 Come Viene Misurata

Come anticipato, la misurazione della variabilità del ritmo cardiaco risultava essere uno dei problemi principali. Oggi, però, grazie ad un'elevata ricerca scientifica in tale campo, sono stati sviluppati numerosi metodi per l'acquisizione dell'HRV. Tra questi ultimi l'elettrocardiogramma è quello che viene considerato superiore e più preciso rispetto a tutti gli altri poiché permette di ottenere una forma d'onda chiara, consentendo quindi di escludere quei battiti cardiaci non derivati dal nodo senoatriale. Per lo studio della variabilità cardiaca e per ottenere risultati più affidabili, infatti, è necessario andare ad escludere contrazioni anomale e manufatti che potrebbero compromettere la qualità del tracciato ECG, in quanto fondamentalmente quello che si vuole fare è studiare l'attività del sistema nervoso

autonomo sul nodo del seno. Grazie alle linee guida derivate dalla riunione nel 1996 di una task force specializzata, le misure dell'HRV sono state suddivise in due grandi categorie: studi nel dominio del tempo e nel dominio della frequenza [21]. La regola generale è che i dati ottenuti da una registrazione a breve termine (circa 5 minuti) devono essere elaborati con metodi nel dominio della frequenza, mentre le analisi eseguite nel dominio del tempo devono essere utilizzate per lo studio di registrazioni a lungo termine (24 ore). È però vero che entrambi i tipi di registrazioni hanno alcune limitazioni: quelle a breve termine potrebbero non riuscire a rilevare oscillazioni a frequenze molto basse, mentre quelle a lungo termine sono maggiormente soggette a disturbi ambientali. È quindi necessario normalizzare il più possibile questi ultimi.

I metodi che usufruiscono del dominio del tempo in una registrazione continua dell'ECG permettono di determinare la frequenza cardiaca istantanea e gli intervalli tra i complessi QRS successivi. Questi ultimi vengono indicati come intervalli normal-to-normal RR e spesso indicati con la sigla NN. Quello che si riesce ad ottenere tramite tali metodi sono altre variabili come l'intervallo NN medio, la frequenza cardiaca media, la differenza tra l'intervallo NN più lungo e più breve ed anche la differenza della frequenza cardiaca diurna e notturna. Parametri clinicamente utili, valutati tramite operazioni statistiche sugli intervalli RR, derivanti da tali processi sono riportati in *Tabella 1* e rappresentano una misura della dispersione della lunghezza del ciclo cardiaco intorno alla loro media. Tra questi è possibile notare la deviazione standard dei normali intervalli RR (SDNN), la deviazione standard dei normali intervalli RR medi (SDANN), il valore quadratico medio delle differenze degli intervalli RR successivi (RMSSD), la percentuale di intervalli RR normali che differiscono di 50ms (pNN50). Tutti i parametri sopraelencati escluso l'ultimo hanno come unità di misura i millisecondi (ms). Tra questi una particolare importanza assume l'SDNN. Esso rappresenta infatti un marcatore della potenza totale dell'HRV e riflette tutte le componenti a lungo termine responsabili della variabilità nel periodo di registrazione (solitamente viene misurata per 24 ore dal monitor holter). La varianza totale dell'HRV è, infatti, direttamente correlata alla lunghezza del tracciato analizzato [22] e risulta quindi fuorviante confrontare valori SDNN relativi a tracciati ECG di diversa durata. Tale parametro venne, inoltre, dimostrato essere uno dei principali strumenti diagnostici per la previsione della mortalità dopo l'infarti miocardico (da Kleiger et al.) [23].

L'analisi dell'HRV in registrazioni elettrocardiografiche più brevi o più lunghe di 24 ore può essere fatta andando a suddividere in segmenti di 5 minuti l'intero tracciato ECG ottenuto. Successivamente si andrà a misurare la media di tutte le deviazioni standard di 5 minuti degli intervalli NN e/o la deviazione standard della media degli intervalli NN. Il primo indice misura la variabilità dovuta a cicli di durata inferiore a 5 minuti, il secondo stima la variabilità di cicli di durata pari o maggiore allo tesso minutaggio. Mentre questi parametri rilevano oscillazioni a basse frequenze, quelle relative

Tabella 1 - Misure dell'HRV nel dominio del tempo (adattato alle linee guida ESC/NASPE).^[21]

Parametro	Unità di misura	Descrizione	Consenso per valore anomalo
SDNN	ms	Deviazione standard degli intervalli NN	↑
SDANN	ms	Deviazione standard delle medie degli intervalli NN in tutti i segmenti di 5 minuti dell'intera registrazione	↑
RMSSD	ms	Valore quadratico medio della somma dei quadrati delle differenze tra intervalli NN adiacenti	↓
indice SDNN	ms	Media della deviazione standard di tutti gli intervalli NN in tutti i segmenti di 5 minuti dell'intera registrazione	↑
SDSD	ms	Deviazione standard della differenza tra intervalli NN adiacenti	↓
NN50		Numero di coppie di intervalli NN adiacenti che differiscono per più di 50 ms nell'intera registrazione; sono possibili tre varianti contando tutte queste coppie o solo coppie in cui il primo o il secondo intervallo è più lungo	↓
pNN50	%	Conteggio dell'NN50 diviso per il numero totale di intervalli NN	↓
↑ = aumento dell'attività simpatica; ↓ = diminuzione dell'attività vagale;			

ad alte frequenze sono ottenute tramite l'NN50, che permette di rilevare l'attività del parasimpatico (il quale genera appunto fenomeni ad alta frequenza).

Metodi alternativi per lo studio dell'HRV, ma comunque derivanti da quello appena descritto, sono i metodi geometrici nel dominio del tempo. Questi sono ottenuti convertendo gli intervalli NN in forme geometriche quali, ad esempio, gli istogrammi. A differenza dei primi metodi descritti, questi non dipendono dalla qualità dei dati relativi agli intervalli NN e risultano più appropriati per valutare cambiamenti a breve termine ^[21].

Ben diverso è invece lo studio dell'HRV con metodi nel dominio della frequenza, i quali vengono principalmente utilizzati per registrazioni a breve termine. Queste ultime sono caratterizzate da due componenti spettrali principali: una ad alta frequenza (HF, dall'inglese high frequency) compresa tra 0.15 e 0.40 Hz ed una a bassa frequenza (LF, dall'inglese low frequency) che varia tra 0.04 e 0.15 Hz. Rispettivamente, la prima marca il controllo sul cuore del parasimpatico, la seconda descrive l'azione del simpatico. Con queste metodologie di studio si vanno a studiare le variazioni di frequenza cardiaca andando a dividere il segnale nei suoi costituenti (bande) e quantificandone la loro intensità. Quest'ultimo valore prende il nome di densità spettrale di potenza e può essere misurata attraverso due metodologie:

- Parametrici: la loro idoneità deve essere verificata per il tipo di modello scelto. Questi possono essere utilizzati anche per lo studio di registrazioni più brevi (1-5 minuti) senza che si vadano

a perdere informazioni relative all'HRV. Risultano, inoltre, avere la massima sensibilità per cambi repentini del battito cardiaco.

- Non-parametrici: sono i processi più facili da usare in quanto sono basati sull'utilizzo della trasformata discreta di Fourier (DFT, converte intervalli RR in uno spettro di frequenze). I risultati di tale algoritmo matematico vengono convertiti in Hz dividendoli per la lunghezza media degli intervalli RR. A differenza dei primi, i metodi non parametrici hanno una scarsa sensibilità a variazioni veloci dell'HRV.

È possibile classificare i parametri ottenuti da uno studio nel dominio della frequenza in due gruppi: quelli relativi a registrazioni brevi e quelli relativi ad un'analisi nelle 24 ore (Tabella 2).

Tra i primi, i principali sono rappresentati dai già citati HF ed LF a cui si aggiungono due importanti contributi: very low frequency (VLF), il cui ruolo è tutt'oggi poco chiaro, e LF/HF, indice di interazione tra l'attività simpatica e vagale. È importante sottolineare come le potenze relative alla VLF ed alla LF siano correlate all'indice SDNN, quella relativa alla HF dipenda dai due parametri RMSSD e pNN50 [24].

Uno dei metodi della frequenza più utilizzati è rappresentato dall'utilizzo del tacogramma. Nella prima fase di questo processo si va a graficare il tacogramma stesso che presenta sull'asse delle ascisse il numero di battiti cardiaci e sulle ordinate gli intervalli RR (Figura 13a). Il passaggio successivo consiste nel rappresentare la potenza spettrale del tacogramma. Questa fornisce un asse delle frequenze in cicli/battito. Per ottenere gli Hz si applica un semplice passaggio matematico in cui si moltiplica per l'intervallo RR medio. L'errore che si ha con questa metodologia è trascurabile se la variabilità del ritmo è trascurabile rispetto al ritmo stesso. Andando a studiare l'andamento della potenza spettrale del tacogramma è possibile identificare tre regioni rappresentate dalla VLF, LF ed HF (Figura 13b).

In realtà, esiste una terza metodologia di studio della variabilità cardiaca rappresentata da misure geometriche non lineari. Queste sono state derivate da un Poincaré plot di 5 minuti che rappresenta un diagramma in cui ogni intervallo RR del tacogramma è tracciato rispetto al precedente intervallo.

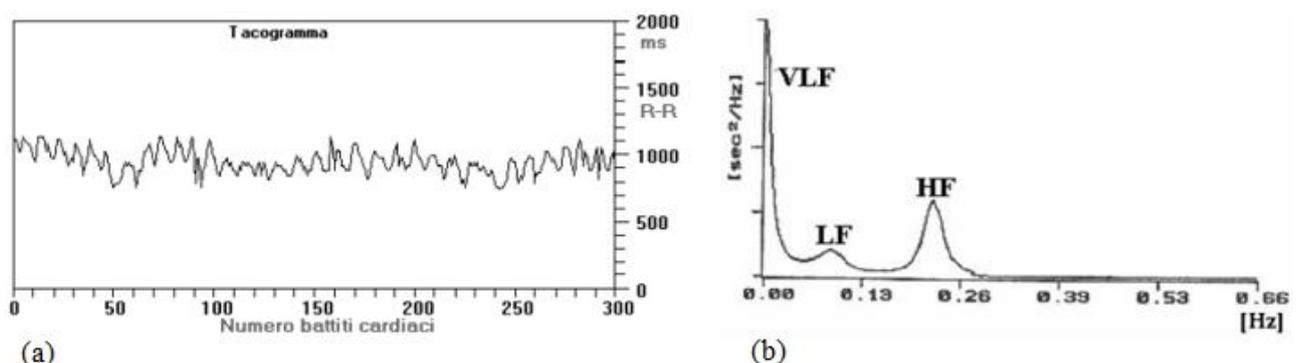


Figura 13 - Esempio di tacogramma (a) e relativo spettro di potenza (b).

Tabella 2 - Misure dell'HRV nel dominio della frequenza (adattato alle linee guida ESC/NASPE).^[21]

Parametro	Unità di misura	Descrizione	Range di Frequenze
Analisi di registrazioni a breve termine (5 minuti)			
Potenza totale nei 5 minuti	ms ²	Varianza degli intervalli NN sul segmento temporale	$\approx \leq 0.4$ Hz
VLF	ms ²	Potenza nell'intervallo VLF	≤ 0.04 Hz
LF	ms ²	Potenza nell'intervallo LF	0.04–0.15 Hz
LF normalizzato		Potenza LF/(Potenza totale – VLF) x100	
HF	ms ²	Potenza nell'intervallo HF	0.15–0.4 Hz
HF normalizzato		Potenza HF/(Potenza totale – VLF)x100	
LF/HF	ms ²	Rapporto LF/HF	
Analisi sulle 24 ore			
Potenza totale	ms ²	Varianza di tutti gli intervalli NN	$\approx \leq 0.4$ Hz
ULF	ms ²	Potenza nell'intervallo ULF	≤ 0.003 Hz
VLF	ms ²	Potenza nell'intervallo VLF	0.003–0.04 Hz
LF	ms ²	Potenza nell'intervallo LF	0.04–0.15 Hz
HF	ms ²	Potenza nell'intervallo HF	0.15–0.4 Hz

I marcatori di tale grafico sono raccolti attorno ad una linea di pendenza unitaria passante per l'origine. Il punto centrale del tracciato rappresenta la lunghezza media dell'intervallo RR del tacogramma preso in studio. L'immagine che scaturisce dal tracciato di Poincaré ha una forma ellittica centrata nel punto centrale dei marcatori. La linea che ne descrive l'asse longitudinale è definita come asse lungo (LA), mentre quella trasversale, perpendicolare alla precedente, è chiamata asse corto (SA). La lunghezza della prima di queste due linee è indicato con SD2 e descrive la variabilità a lungo termine, mentre l'estensione della seconda come SD1 e caratterizza la variabilità a breve termine. Un esempio di Poincaré plot è riportato in *Figura 14*.

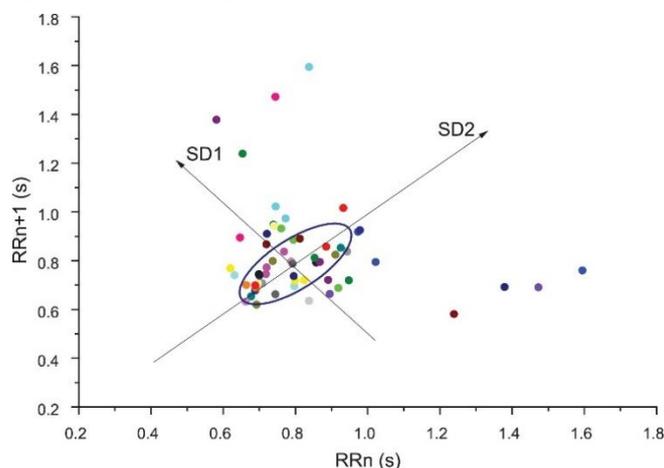


Figura 14 - Plottaggio di Poincaré con la procedura di raccordo ellisse.^[26]

3.3 Interpretazione dei Parametri

L'analisi della variabilità del ritmo cardiaco si basa sul concetto che le fluttuazioni rapide, cioè variazioni repentine, possano riflettere i cambiamenti dell'attività simpatica e vagale sul tessuto cardiaco. Si è infatti dimostrato come parametri quali pNN50 e RMSSD sono misure di attività parasimpatica, mentre SDNN e SDANN riflettono sia la modulazione simpatica che parasimpatica della frequenza cardiaca. Valori di pNN50 minori del 3% e di RMSSD minori di 25 ms sono infatti utilizzati per valutare la compromissione dell'attività vagale. Acquisizioni, invece, di SDANN sotto a 50 ms e SDNN inferiori a 100 ms sono considerati come un indice approssimativo di deflusso simpatico anomalo. Ben più articolate sono le misure nel dominio della frequenza. Queste richiedono infatti una tecnica maggiormente sofisticata e sono soggette a maggiori errori rispetto a misure nel dominio del tempo. Tuttavia, è stato dimostrato come l'attività vagale sia il principale contributo per la misura dell'HF. Ben più complesso è l'interpretazione della low-frequency. Tutt'oggi, infatti, la sua interpretazione è a volte legata unicamente all'attività del sistema nervoso simpatico, altre risulta essere un indicatore di attività sia simpatiche che vagali. A causa delle varie incertezze che legano tali parametri, spesso si preferisce lo studio del loro rapporto (LF/HF) in quanto, secondo molti ricercatori, riflette meglio l'equilibrio simpatovagale. Valori ridotti di tale rapporto risultano un chiaro segnale di squilibrio tra le interazioni riflesse simpatiche, con uno spostamento verso il ritiro simpatico e conseguente predominanza vagale. Valori bassi di HRV indicano solitamente una prevalenza dell'attività simpatica, che può dipendere tanto da un'elevata attività di quest'ultimo quanto da una riduzione del contributo parasimpatico. D'altra parte, parametri elevati sono sinonimo di uno spostamento del bilanciamento simpatovagale verso un aumento dell'attività vagale ^[18].

3.4 Fattori che la Influenzano

La variabilità del ritmo cardiaco è sempre stato considerato uno dei parametri fondamentali per lo studio diagnostico di una corretta attività neuronale e cardiaca. Nel corso degli anni è però stato dimostrato come tali caratteristiche del cuore risultano essere influenzate da un'enorme quantità e variabilità di fattori: sesso, età, nutrizione, patologie cardiache come psichiatriche e svariate altre. Secondo uno studio effettuato su 270 soggetti sani di età compresa tra 10 e 99 anni, di cui 112 uomini e 148 donne, l'HRV risulta essere influenzato dal sesso di un individuo e tale differenza dipende molto anche dall'età. Si è, infatti, notato come i parametri scaturiti dalle varie misurazioni (sia nel dominio del tempo che in quello della frequenza) erano significativamente più bassi nei soggetti femminili giovani (di età compresa tra i 10 ed i 29 anni) rispetto ad individui maschi della stessa età. Con l'aumentare dell'età, tali differenze sono andate via via scemando fino a quasi scomparire completamente. Considerando misure pNN50, le differenze persistono fino all'età di 30 anni per poi

scomparire. Basandosi invece su parametri quali SDNN e SDANN le discrepanze persistono fino all'età di 50 anni (oltre la quale tutte le differenze di genere scompaiono per tutte le misure). Come è possibile notare dalla *Tabella 3*, la diminuzione dell'HRV è stata maggiormente rapida negli individui maschili piuttosto che in quelli femminili. In particolare, nei primi tale diminuzione è notevole ad età già inferiori ai 30 anni, nei secondi tale decremento risulta essere più lento e molto evidente solo confrontando gli individui più giovani (10-29 anni) e più anziani (70-99 anni). Tali conclusioni sono state spiegate mostrando anche come la frequenza cardiaca per le donne risulta diminuire in maniera significativa con l'aumentare dell'età, mentre per gli uomini tale abbassamento è presente, ma in modo meno marcato ^[27].

Com'è facilmente deducibile, quindi, la variabilità del ritmo cardiaco è influenzata, nel corso della vita, dall'avvicinarsi della tarda età. Con l'aumento della senilità nella popolazione è necessario identificare fattori modificabili che contribuiscano ad un sano invecchiamento. L'attività del sistema autonomo sulla variabilità del ritmo cardiaco ha legami ben consolidati con la salute generale ed il benessere degli individui più giovani ^[28]. Secondo lo studio compiuto su 260 individui sani precedentemente analizzato, è stato possibile notare come l'HRV tende a diminuire con l'invecchiamento in relazione alle misurazioni fatte e con un modello di regressione quadratico. Come riportato in *Tabella 4*, parametri quali SDNN e SDANN subiscono una diminuzione con l'avanzamento dell'età. In particolare, la differenza maggiore è visibile tra il secondo ed il terzo decennio di età (circa del 14%), oltre i quali l'HRV tende a stabilizzarsi per poi subire un ulteriore evidente declino al superamento dell'80esimo anno di età (circa il 10%). La variabilità cardiaca espressa in termini di pNN50 è, invece, diminuito rapidamente con l'invecchiamento di quasi il 75% già entro la fine del sesto decennio, per poi rallentare e stabilizzarsi quasi completamente al decimo decennio d'età. Secondo tale studio, quindi, essendo il pNN50 strettamente correlata con la potenza

Tabella 3 - Differenze di genere dell'heart rate variability su registrazione di 24 ore, per quattro gruppi di età. ^[27]

Età e sesso	SDNN (ms)	SDANN (ms)	Indice SDNN (ms)	pNN50 (%)	HR (bpm)
10-29					
M	182 ± 35	162 ± 33	88 ± 20	26 ± 13	76 ± 10
F	147 ± 430	133 ± 42	66 ± 18	17 ± 12	83 ± 8
30-49					
M	146 ± 30	131 ± 31	65 ± 14	13 ± 10	76 ± 7
F	129 ± 30	114 ± 31	58 ± 13	10 ± 7	79 ± 7
50-69					
M	117 ± 30	104 ± 28	46 ± 18	4 ± 5	78 ± 11
F	125 ± 29	114 ± 29	49 ± 11	5 ± 4	74 ± 10
70-99					
M	123 ± 24	109 ± 28	43 ± 12	3 ± 2	72 ± 11
F	114 ± 23	102 ± 22	38 ± 10	4 ± 4	73 ± 8

Tabella 4 - Differenze dell'heart rate variability su registrazione di 24 ore in base all'età. [27]

Età	SDNN (ms)	SDANN (ms)	Indice SDNN (ms)	pNN50 (%)	HR (bpm)
10-19	176 ± 38	159 ± 35	81 ± 20	25 ± 13	80 ± 10
20-29	153 ± 44	137 ± 43	72 ± 22	18 ± 13	79 ± 10
30-39	143 ± 32	130 ± 33	64 ± 15	13 ± 9	78 ± 7
40-49	132 ± 30	116 ± 31	60 ± 13	10 ± 9	78 ± 7
50-59	121 ± 27	106 ± 27	52 ± 15	6 ± 6	76 ± 9
60-69	121 ± 32	111 ± 31	42 ± 13	4 ± 5	77 ± 9
70-79	124 ± 22	114 ± 20	43 ± 11	4 ± 5	72 ± 9
80-89	106 ± 23	95 ± 24	37 ± 12	3 ± 3	73 ± 10

ad alta frequenza, l'attività parasimpatica tende a diminuire nettamente nel corso degli anni. Analizzando i vari parametri SDNN, il loro declino risulta sinonimo di una più lenta regressione dell'attività simpatica rispetto alla parasimpatica. È importante ricordare, infatti, come SDNN e SDANN siano parametri correlati a componenti a bassa frequenza (LF) ed a molto bassa frequenza (VLF), legati ad un'attività principalmente simpatica. Il declino dell'HRV con l'aumentare dell'età (specialmente per individui al di sopra dei 65 anni) viene inoltre spiegato ed associato ad un aumento del rischio di morte [27].

Uno dei maggiori contributi per una vita sana e longeva è, senza alcun dubbio, rappresentato dalla dieta che un individuo segue. Sono quindi necessari biomarcatori che aiutino ad identificare quegli aspetti dell'alimentazione che hanno un'influenza positiva o negativa sulla salute fisica e mentale. Uno di questi è rappresentato dallo stesso HRV. Studi effettuati nell'ultimo decennio hanno dimostrato come, in soggetti affetti da anoressia, vi è una dominanza dell'attività parasimpatica e, analogamente, individui affetti da bulimia sono distinti da una maggiore attività vagale (in particolare un aumento dell'HF). Considerando un campione sano, nel 2012 lo studioso Meule dimostrò come un'alimentazione controllata, con l'obiettivo di prevenire un aumento di peso o di diminuire la propria massa corporea, era associato ad un ridotto controllo dell'attività vagale ed influenzava negativamente sia l'HRV che la frequenza cardiaca. In un ulteriore studio (eseguito con lo scopo di giustificare il precedente), Meule considerò diete in cui gli individui raggiungevano gli obiettivi desiderati ed altre non riuscite. Le prime generarono un'influenza positiva sull'HRV (come anche sull'HR). Meule concluse che l'attività vagale cardiaca rifletteva la forza dell'autocontrollo così come dimostrato da coloro per cui la dieta aveva avuto successo ed erano caratterizzati da un aumento del controllo vagale. Sembra inoltre che valori differenti di HRV possano essere indici per differenze individuali nella capacità di resistere alle "tentazioni". Infatti, nel 2007 Segerstrom e Nes notarono un aumento dell'RMSSD quando ai partecipanti del loro esperimento venne detto di resistere a cibi

comunemente più appetibili, quali ad esempio biscotti. Generalmente, comunque, un eccessivo aumento del peso corporeo (e quindi una condizione di obesità) ha conseguenze negative sull'HRV, spiegabile anche dal fatto che una condizione di eccessiva obesità comporta un maggiore rischio di malattie cardiovascolari. Al contrario, una perdita graduale di peso comporta un miglioramento della variabilità cardiaca ed una conseguente migliore condizione di salute [29].

Oltre ad essere un importante marcatore dell'attività simpatovagale sul cuore, l'HRV può anche essere studiato come premonitore ed indicatore di eventuali malattie cardiovascolari. Un esempio evidente è dato dallo studio della variabilità cardiaca in soggetti affetti da diabete. Una disfunzione del sistema nervoso autonomo, infatti, è stata associata ad un'ampia gamma di complicanze diabetiche e ad una progressione della malattia stessa. Una diagnosi precoce tramite misurazione dell'HRV può permettere una stratificazione del rischio e la successiva gestione terapeutica. Soggetti diabetici mostrano, infatti, una compromissione parasimpatica valutabile sia tramite misure nel dominio della frequenza, spostando però l'attenzione sulle basse frequenze, sia attraverso una evidente diminuzione di parametri temporali quali SDNN, RMSDD e pNN50. Un'identificazione precoce della neuropatia autonoma cardiovascolare permette un avvio tempestivo della terapia [18].

Numerosi studi hanno portato ad un'importante correlazione tra valori alterati di HRV e fattori di rischio cardiovascolari. Tra questi, ad esempio, l'ipertensione risulta essere associata a valori complessivamente ridotti di HRV. Il fattore di rischio cardiovascolare principale (e una delle prime cause di morte in Europa) è rappresentato dal fumo di sigaretta. È stato dimostrato come le misurazioni di HRV (quali SDNN, RMSSD e LF/HF) tendono a diminuire particolarmente entro i 5-10 minuti dopo la sigaretta ed individui tabagisti risultano, infatti, avere un HRV ridotto rispetto ad un non-fumatore [30]. Generalmente, comunque, una bassa variabilità cardiaca risulta essere un importante indicatore per numerose patologie (anche gravi) quali aterosclerosi, morte cardiaca improvvisa e molti altri [18].

3.5 Relazione con lo Stato Emotivo

Le emozioni umane si compongono di elaborazioni cognitive, risposte fisiologiche e reazioni comportamentali. Essendo il battito cardiaco fortemente legato e dipendente da quello che è lo stato emotivo, l'analisi HRV gioca un ruolo fondamentale nello studio e nel rilevamento emotivo [31].

La percezione, l'interpretazione e la generazione di risposte ad interazioni ed a comportamenti con altri individui sono noti come cognizione sociale. Un eventuale deficit di questi procedimenti risulta alla base di un eventuale disagio sociale. Mentre diverse ricerche sulla cognizione sociale ha evidenziato l'importanza dei circuiti neurali nella corteccia frontale mediale, è stato notato come un

ruolo fondamentale è associato anche al sistema nervoso autonomo. L'HRV, che permette lo studio di quest'ultimo, risulta essere fortemente correlata con quella che è la cognizione sociale ^[32].

Per poter studiare un modello di attività fisiologica associato ad emozioni specifiche, le quali solitamente risultano essere differenti da persona a persona a causa delle diverse esperienze, si dovrebbe suscitare e manipolare una certa varietà di emozioni uguali per ogni individuo. Per tale motivo, agli inizi del XXI secolo è stato sviluppato l'International Affective Picture System (IAPS) da parte dell'Istituto Nazionale di Sanità Mentale per le Emozioni e l'Attenzione (National Institute of Mental Health Center for Emotion and Attention) dell'Università della Florida. L'IAPS risulta essere un database di immagini progettato in modo tale da fornire un set standardizzato di immagini per lo studio di emozioni ed attenzione del cervello umano ^[33].

Poiché le emozioni umane variano notevolmente tra individui e risultano essere un importante fattore qualitativo della vita, poterne compiere un'analisi qualitativa accurata risulta essere molto difficile. È possibile affermare che la risposta emotiva è divisa in tre componenti: eccitazione fisiologica, espressione motoria e sentimento soggettivo. L'eccitazione fisiologica corrisponde a quei cambiamenti di fattori come la pressione sanguigna, la frequenza cardiaca, le onde cerebrali e lo stesso HRV. Le ultime due componenti risultano invece di più complicata comprensione: l'espressione motoria si manifesta con quelle che possono essere le espressioni facciali, la voce, i gesti, mentre il sentimento soggettivo non risulta avere parametri per una sua vera e propria quantificazione ^[34].

Uno studio del Chengdu Medical College in Cina, compiuto su 32 studenti (15 donne e 17 uomini, di età compresa tra i 18 ed i 21) esenti da disordini neurologici e psichiatrici, si è posto proprio l'obiettivo di verificare la stretta relazione tra HRV e stati emotivi, tra cui in particolare divertimento, rabbia, paura e neutralità. Ai partecipanti sono state indotte separatamente una delle emozioni precedentemente elencate tramite l'utilizzo di un software standardizzato di sistema video affettivo cinese (CAVS, da Chinese affective video system), progettato sulla base del modello IAPS. L'esperienza emotiva dei partecipanti è stata valutata sotto due aspetti: rapporti di corrispondenza di categoria (category-matching ratios, cioè il rapporto tra il numero di scelte dei partecipanti che corrispondevano alla categoria di emozioni di un videoclip con il numero totale di videoclip scelte per tali emozioni) e grado di eccitamento. I risultati ottenuti hanno dimostrato come il category-matching ratios risultava essere più elevato per emozioni di divertimento e neutre rispetto a quelle di rabbia e paura, sebbene con differenze non troppo significative. Diversi sono stati invece i risultati dei livelli di eccitazione: quelli relativi a rabbia e neutralità risultavano essere molto inferiori rispetto a paura e divertimento. Un altro parametro di rilevante importanza è stata la frequenza cardiaca: significativamente diversa tra tutte e quattro le sensazioni emotive. In particolare, si è ottenuto un HR

più elevato per la condizione di neutralità e più basso per il divertimento (*Figura 15*). Giungendo al fulcro dell'esperimento, tale studio ha dimostrato importanti variazioni di HRV in base ai vari stati emotivi. In particolare, i valori medi dell'RMSSD (parametro usato per la definizione dell'HRV) risultava variare in maniera significativa in base ai vari stati emotivi: 154.74 ms per divertimento, 111.46 ms per rabbia, 91.42 ms per neutralità e 80.81 ms per paura (*Figura 16*). Fondamentali risultano essere i risultati ottenuti da tale studio (considerando comunque le relative limitazioni e possibili incertezze): considerando la diminuzione della frequenza cardiaca per divertimento, è stato possibile dedurre che tale emozione attiva selettivamente il sistema nervoso parasimpatico. Dal momento però che quest'ultimo è in antagonismo col sistema simpatico, l'attivazione parasimpatica inibisce quella simpatica. Quando un individuo è felice, esso risulta essere anche rilassato. Tale sensazione è considerata una caratteristica dell'attivazione parasimpatica e dell'inibizione simpatica (oltre ad aiutare un individuo a conservare risorse mentali e fisiologiche). Sebbene sia la paura che la

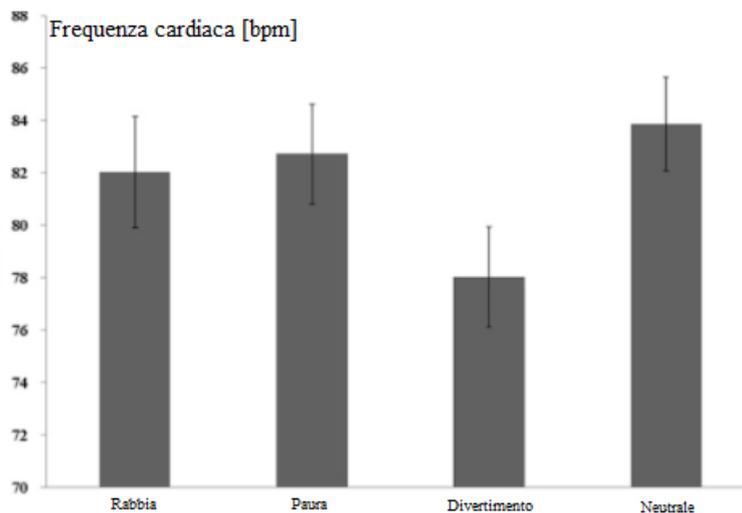


Figura 15 – Valori della frequenza cardiaca in relazione alle emozioni (i tratti verticali rappresentano gli intervalli di variazione delle misure ottenute) [35].

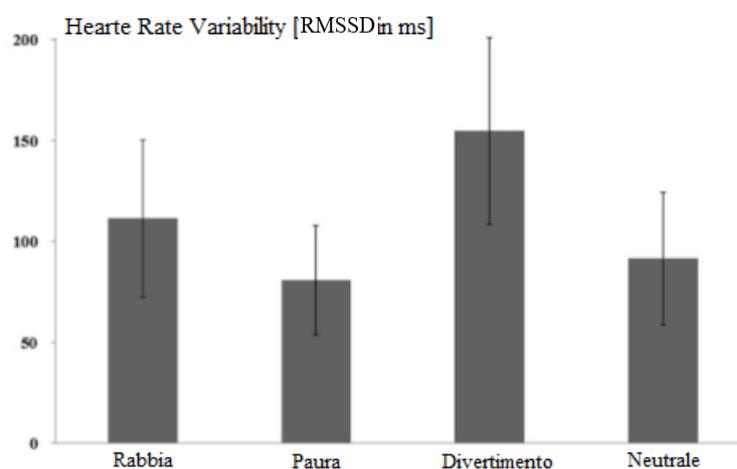


Figura 16 - Valori della variabilità della frequenza cardiaca in relazione alle emozioni (i tratti verticali rappresentano gli intervalli di variazione delle misure ottenute) [35].

rabbia appartengano ad emozioni negative, compiendo un'analisi sociologica è possibile affermare che la seconda è spesso legata a motivi di approccio interpersonale di contrasto, mentre la prima è maggiormente dipesa da motivi di imbarazzo, motivi per cui sono caratterizzate da valori RRDN assai diversi. In conclusione, quindi:

- Una scarsa attività parasimpatica, combinata con un'elevata attività simpatica, è indotta dalla paura e comporta bassi valori di HRV;
- Attività simpatiche e parasimpatiche moderate sono indotte dalla rabbia e comportano valori medi di HRV;
- Un'accentuata attività parasimpatica, accompagnata da inibizione simpatica, è causata da felicità e/o rilassamento e comporta valori molto elevati di HRV.

È però vero che tale studio risulta essere piuttosto limitativo in quanto effettuato su un campione non molto numeroso di individui, ma risulta comunque essere un buon esempio di variazione dell'HRV in relazione ai vari stati emotivi ^[35].

Uno degli stati emotivi più gravi che ha da sempre colpito l'essere umano è la depressione. Tale condizione psicologica è stata classificata come vera e propria malattia grave con un elevato rischio di recidività e cronicità. Sebbene la depressione sia considerabile come alterazione dello stato psicologico di un individuo, questo può, nella maggior parte dei casi, rappresentare una delle principali cause di malattie cardiovascolari. È stato proprio un aumento di queste ultime in individui affetti da Disturbo Depressivo Maggiore (MDD, dall'inglese Major Depressive Disorder) che ha attirato l'attenzione di medici e studiosi riguardo la regolazione del sistema autonomo sul cuore come potenziale meccanismo fisiopatologico nella depressione. Uno studio compiuto su 62 individui affetti da depressione e 65 individui psicologicamente sani (di età compresa tra 19 e 61 anni) si è posto proprio l'obiettivo di studiare variazioni dell'HRV come biomarcatore diagnostico o predittivo di MDD. Prendendo in esame principalmente la potenza HF (la quale è risultata essere un ottimo indicatore per lo stato della malattia), lo studio ha confermato come in generale parametri indicatori dell'HRV risultavano essere assai ridotti in individui affetti da MDD rispetto a persone non affette da patologie. Solo dopo due settimane di trattamenti antidepressivi (soggetti quindi a ricreare una certa stabilità mentale nei pazienti presi in esame) si è notato una normalizzazione dei parametri HRV parallelamente ad un miglioramento dello stato depressivo ^[36]. La ricerca neurofisiologica sulla depressione e sulla sua correlazione con l'HRV può quindi fungere da primo passo per capire come la flessibilità fisiologica (HRV) sia correlata alla flessibilità psicologica ^[37].

È però importante sottolineare come tutti gli studi fino ad oggi compiuti sono soggetti a svariate limitazioni e (a volte) imprecisioni, dovuti all'utilizzo di metodi non globalmente standardizzati e, di per sé, di difficile comprensione. È stato però univocamente accettato come la frequenza cardiaca e

la variabilità di quest'ultima risulta essere un importantissimo parametro predittivo non solo di malattie cardiovascolari ma anche neurologiche e di instabilità psicologica.

4. STUDIO DI UN CASO REALE: ACQUISIZIONE

E ANALISI DI UN TRACCIATO

ELETTROCARDIOGRAFICO

4.1 Descrizione del Protocollo di Acquisizione

In questa tesi si è andato a studiare la variabilità del ritmo cardiaco in relazione a quattro emozioni. A tal fine è stato messo a punto un protocollo sperimentale per l'acquisizione di un tracciato elettrocardiografico da un soggetto posto in condizioni che potessero suscitare quattro emozioni differenti:

- Rilassamento (resting) assoluto: ottenuto facendo allungare su un letto il soggetto preso in esame, ad occhi chiusi, con luci soffuse e musica classica in sottofondo;
- Normalità: il soggetto ha compiuto mansioni quotidiane;
- Stress: emozione generata tramite una sessione di studio intensa in preparazione di un esame;
- Paura: ottenuta tramite visione di video tratti da film horror o che trattavano fobie del soggetto.

Le quattro emozioni prese in esame sono state suscitate (in sequenza) nell'arco temporale di 1h 35min e con una durata che varia tra i 16 ed i 25 minuti. In dettaglio: 15 min di rilassamento, 24 min di normalità, 25 min di stress e 18 min di paura.

Come soggetto è stata scelta una ragazza dell'età di 21 anni, esente da patologie cardiache e neurologiche, di altezza 163 cm e peso corporeo 56 Kg (BMI pari a 21.08).

L'acquisizione (e quindi l'elettrocardiogramma) è stata ottenuta utilizzando un elettrocardiografo M12R Global Instrumentation® digital Holter ECG recorder. Il dispositivo permette di acquisire ECG a 3 o 12 derivazioni, in particolare per tale sperimentazione è stato scelto il sistema a 12. Tutti i dati acquisiti vengono memorizzati e trasmessi con velocità di campionamento fino a 1000 campioni al secondo con una risoluzione ultra-elevata di 0.5 μ V ed archiviati su di una scheda SD standard.

L'ECG è stato acquisito tramite il sistema a 12 derivazioni Mason-Likar (*Figura 17*) in cui i due elettrodi relativi a braccio destro e sinistro sono posti nella due parti clavicolari esterne, i due relativi a gamba destra e sinistra sono collocati a livello del bacino, subito sotto la cassa toracica, mentre i sei relativi alle precordiali vengono posizionati sulla superficie toracica sinistra, in maniera radiale attorno al cuore, secondo il seguente schema: V_1 nel quarto spazio intercostale a destra del margine sternale, V_2 nel quarto spazio intercostale a sinistra del margine sternale, V_4 nel quinto spazio intercostale, V_3 tra V_2 e V_4 , V_5 sulla linea ascellare anteriore tra (V_4 e V_6) e, infine, V_6 allineato esternamente con V_4 e V_5 .

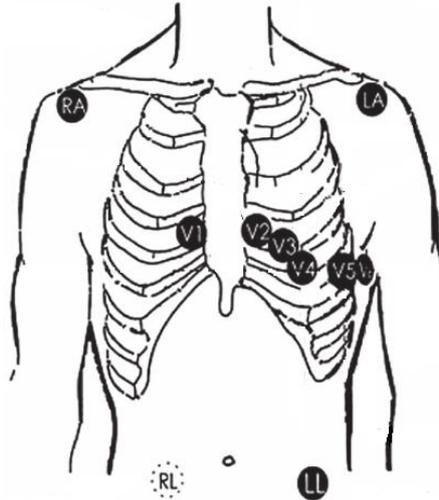


Figura 17 - Posizionamento elettrodi per il sistema di derivazione Mason-Likar.

4.2 Elaborazione dei Dati

I dati così ottenuti dal protocollo sopra descritto sono stati rielaborati tramite software Matlab[®]. Il segnale è stato inizialmente ricampionato ad una frequenza di 500 Hz e filtrato con l'utilizzo di filtri Butterworth passa-alto e passa-basso in cascata con frequenza di cut-off rispettivamente di 0.5 Hz e 40 Hz. Dopo aver analizzato tutte e 12 le derivazioni, è stata presa in esame la seconda derivazione fondamentale in quanto caratterizzata dal segnale più ampio. Una volta decisa la derivazione ottimale su cui compiere l'analisi dell'HRV, l'ECG è stato diviso in 4 parti corrispondenti ai periodi delle 4 diverse emozioni. Su ogni segmento è quindi stato applicato l'algoritmo Pan_Tompkins che permette di rilevare i complessi QRS tramite l'individuazione dei picchi R^[38]. Dalla funzione utilizzata è stata, in particolare, presa in esame una variabile in uscita alla funzione, la quale rappresenta il vettore contenente l'effettiva posizione dei picchi R. Essendo però Pan_Tompkins non esente da possibili errori (seppur lievi), i quattro segnali sono stati analizzati manualmente con la conseguente necessaria rimozione di picchi non corretti o l'aggiunta di altri. Inoltre, i picchi così ottenuti e graficati erano caratterizzati da un errore che è stato possibile rimuovere tramite la seguente procedura: si è considerato un intorno, di circa 16 campioni, della posizione del picco da analizzare e, tramite una specifica funzione, sono state ottenute due uscite in cui una rappresenta l'ampiezza massima dell'intervallo considerato (corrispondente proprio al picco R) e la seconda la sua posizione sull'asse delle x. Tale processo è stato poi iterato tramite un ciclo for ed esteso a tutto il tracciato, escludendo però il primo e l'ultimo picco R in quanto si vogliono prendere in esame unicamente i cicli cardiaci interi. Si è quindi giunti ad un vettore contenente le posizioni corrette e fedeli dei picchi R. Come ulteriore verifica, sono poi stati plottati i grafici così ottenuti e controllate le corrette posizioni dei

picchi. È stato poi definito un nuovo vettore contenente le differenze tra gli elementi consecutivi del vettore contenente la posizione dei picchi R. Si è così calcolato l'RR medio tramite la media (mean) dell'ultimo vettore ottenuto. È stato infine ottenuto l'SDNN avvalendosi di una funzione specifica per il calcolo della deviazione standard dei picchi RR.

Per poter isolare unicamente le parti d'interesse (cioè gli intervalli temporali in cui sono state generate le emozioni nel soggetto), le procedure sopra descritte sono state effettuate unicamente e separatamente per gli istanti corrispondenti ai diversi stati d'animo, eliminando cioè fasi di transizione relativi al controllo del corretto funzionamento dello strumento Holter e di rimozione dello stesso.

4.3 Risultati Ottenuti

Di seguito vengono riportati i tracciati elettrocardiografici delle 12 derivazioni (*Figura 18-19-20*) in cui ogni emozione è stata evidenziata da un colore:

- Resting assoluto: verde;
- Normalità: blu;
- Stress: magenta;
- Paura: rosso.

È, inoltre, possibile notare parti di colore nero in cui le acquisizioni corrispondono a fasi transitorie tra un'emozione e l'altra, oltre alla parte iniziale e finale del tracciato che corrispondono a fasi di controllo del corretto funzionamento dello strumento utilizzato e rimozione dello stesso (nella parte finale).

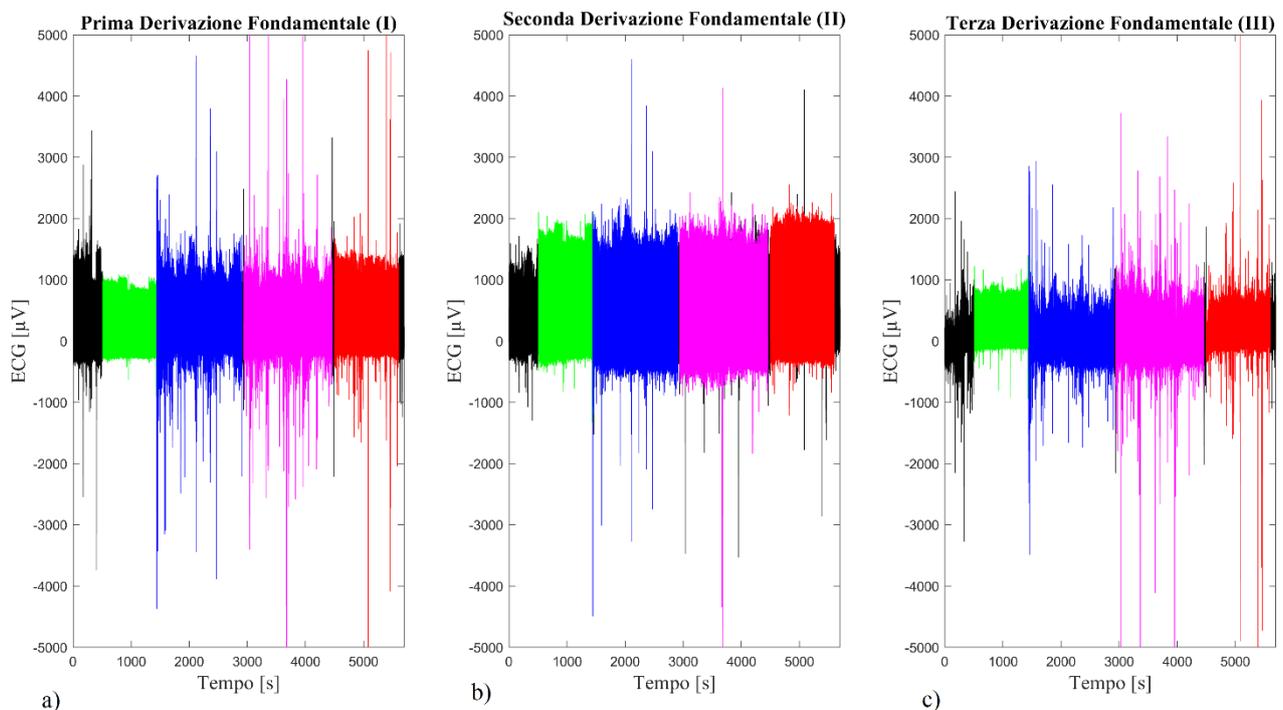


Figura 18 - Tracciati acquisiti delle tre derivazioni fondamentali: I (a), II (b) e III (c).

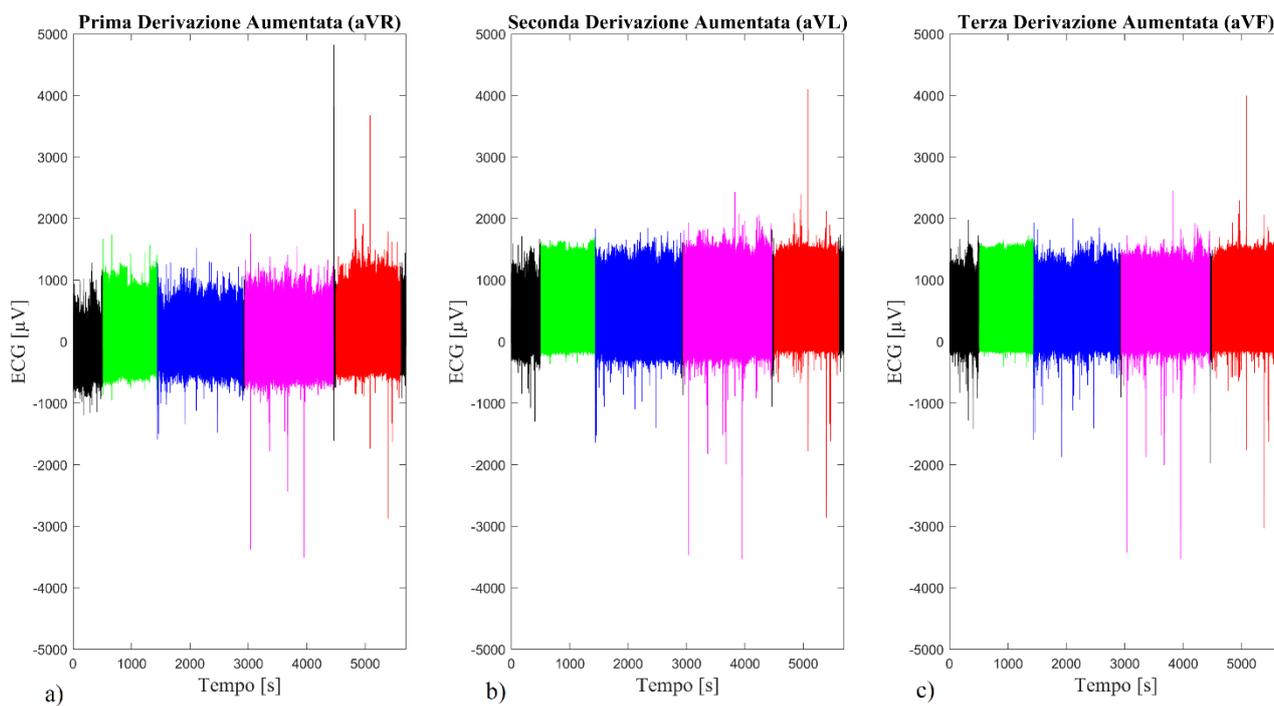


Figura 19 - Tracciati elettrocardiografici delle tre derivazioni aumentate: aVR (a), aVL (b) e aVF (c).

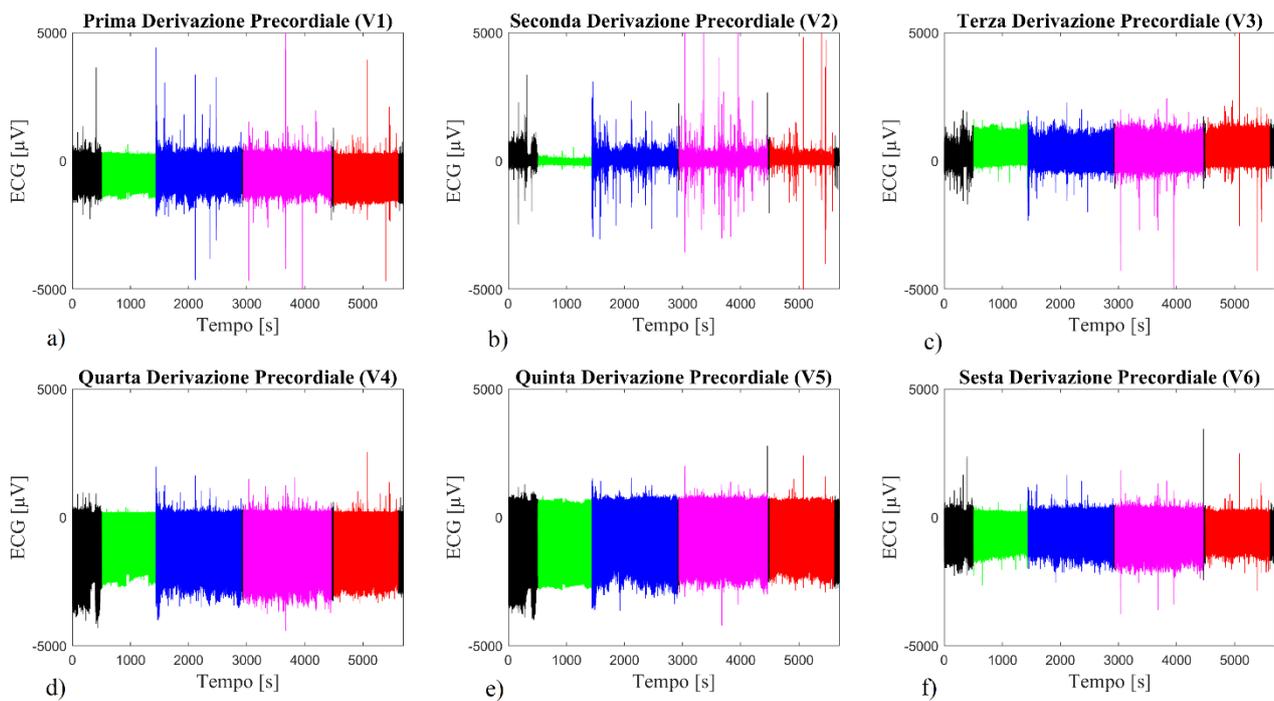


Figura 20 - Tracciati elettrocardiografici delle sei derivazioni precordiali: V1 (a), V2 (b), V3 (c), V4 (d), V5 (e) e V6 (f).

Di seguito sono riportati i tracciati elettrocardiografici della seconda derivazione fondamentale, quella effettivamente utilizzata per lo studio dell'HRV, divisa per le varie emozioni (*Figura 21*).

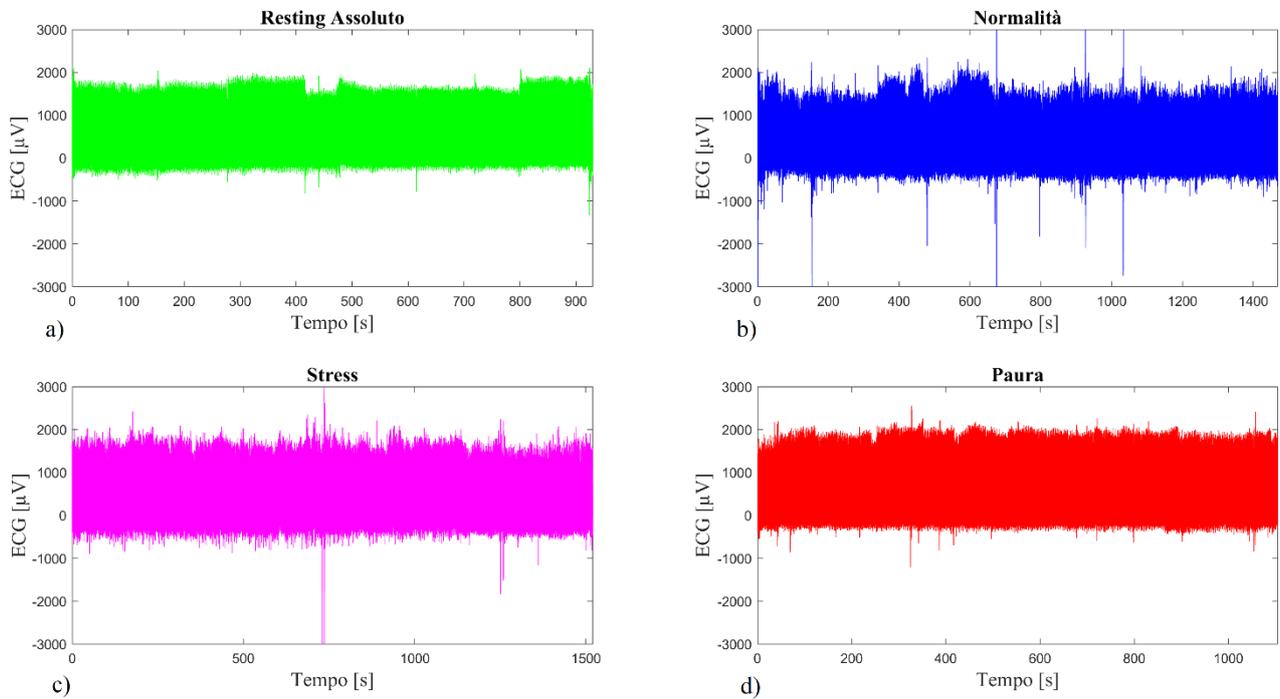


Figura 21 - Tracciati della seconda derivazione fondamentale delle quattro emozioni di resting (a), normalità (b), stress (c) e paura (d).

I risultati dell'RR medio, del ritmo cardiaco (HR) e dell'HRV espresso in termini di SDNN vengono riportati nella *Tabella 5*.

Tabella 5 - Risultati ottenuti dal calcolo dell'RR medio e dell'SDNN in relazione agli stati d'animo. È anche riportato il momento di inizio e di fine emozione. Inizio e fine vengono misurati rispetto all'inizio dell'acquisizione a tempo 0 minuti.

	Inizio	Fine	RR medio (ms)	SDNN (ms)	HR (bpm)
Resting assoluto	8:30	24:00	924	265	65
Normalità	24:00	48:30	822	383	73
Stress	49:00	1:14:20	842	364	71
Paura	1:15:00	1:33:25	955	207	63

Il grafico sottostante mostra 8 secondi dei tracciati elettrocardiografici delle 4 emozioni analizzate, scelte tra i momenti di minore rumore (*Figura 22*).

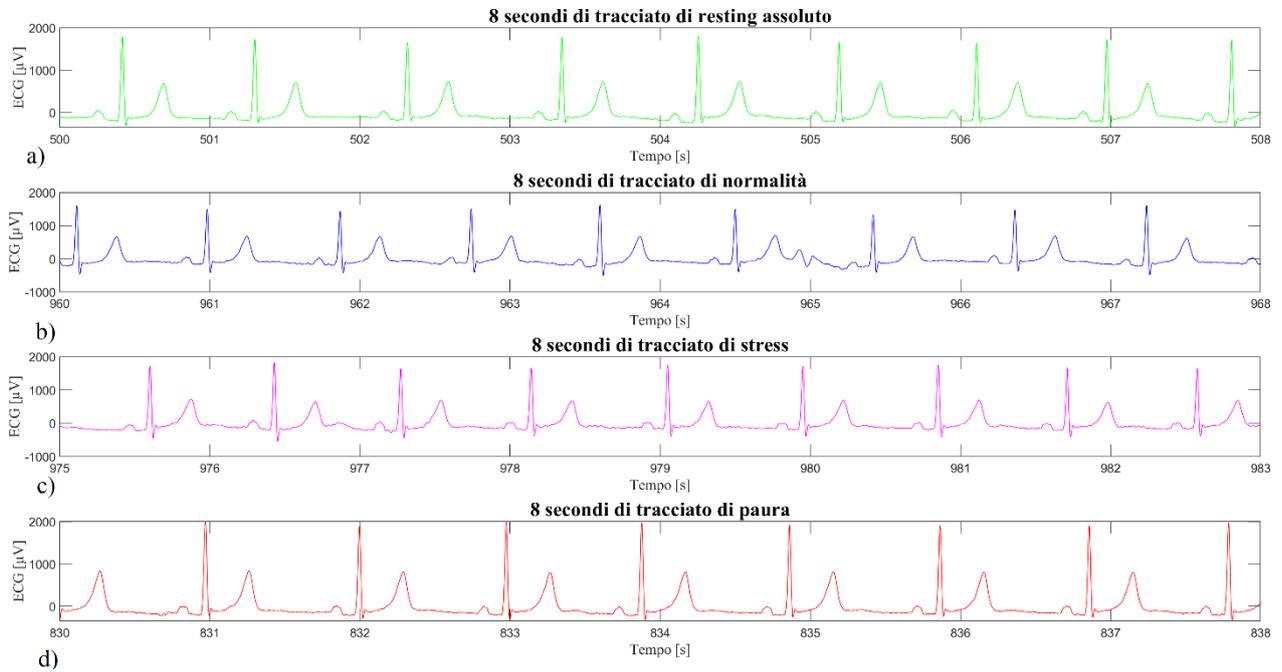


Figura 22 - 8 secondi di tracciati ECG ottenuti dalla seconda derivazione e divisi per emozione: resting assoluto (a), normalità (b), stress (c) e paura (d).

Sono infine stati definiti i tacogrammi per ogni emozione studiata e riportati di seguito (*Figura 23*).

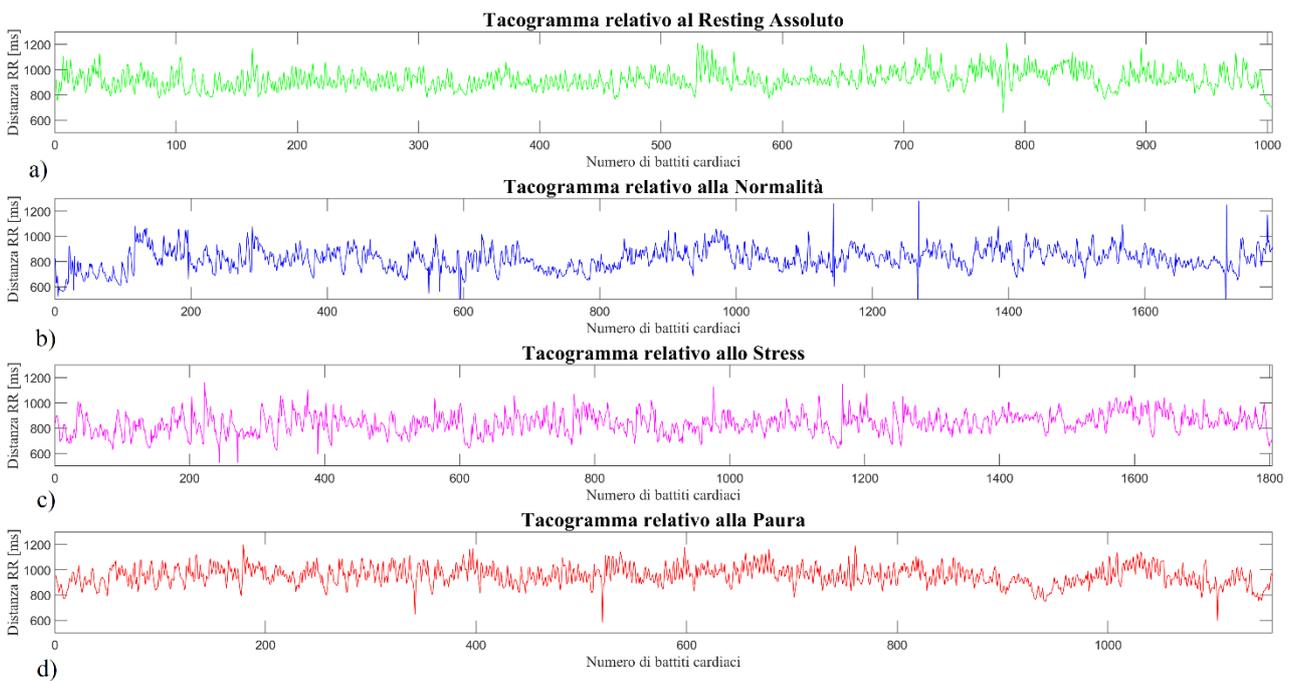


Figura 23 - Tacogrammi ottenuti in relazione alle varie emozioni: resting assoluto (a), normalità (b), stress (c) e paura (d).

4.4 Discussione Risultati

Come è possibile vedere dai risultati ottenuti, l'HRV misurato in termini di SDNN, risulta variare, anche considerevolmente, tra le diverse emozioni che sono state prese in esame.

La diversa durata dei vari stati d'animo è dipendente principalmente dalla difficoltà nel generare i vari stati d'animo: mentre il resting assoluto è stata una condizione facilmente ricreabile isolando il soggetto in una stanza e limitando tutti i possibili disturbi visivi ed uditivi, altre condizioni quali stress e paura hanno riscontrato maggiori difficoltà in quanto emozioni difficilmente ricreabili se il soggetto è stato "preparato" a questi stati d'animo. A difficoltà maggiore corrisponde quindi un maggiore intervallo temporale.

Valori massimi di SDNN (383 ms) sono stati ottenuti per situazioni di normalità, dovuti probabilmente al fatto che il soggetto preso in esame, in questo arco di tempo, è stato caratterizzato anche da diversi momenti di divertimento. Ad esso è però anche associato il minimo valore di RR medio (822 ms).

A seguire, una condizione di stress più intenso, quale è stata una sessione di studio, ha generato una leggera diminuzione dell'HRV e un corrispondente aumento moderato dell'RR medio (822 ms).

Valori significativamente ridotti (265 ms e 207 ms) si hanno per i restanti due stati d'animo. Il valore minimo dell'HRV è stato misurato in associazione con la paura (207 ms), a cui corrisponde però anche un massimo valore dell'RR medio. Interessante è, però, notare come una condizione di rilassamento assoluto (resting) presenti valori di RR medio non troppo lontani dallo stato di paura (924 ms), ma un'importante discrepanza di circa 60 ms per l'SDNN. Il fatto che la frequenza cardiaca risulti non troppo diversa tra le due emozioni è probabilmente dato dal fatto che l'emozione di paura non è stata suscitata con intensità sufficientemente elevata. Essendo stato il soggetto preparato precedentemente, ciò va di per sé a diminuire quello che può essere un'emozione così intensa.

Dai risultati così ottenuti è quindi possibile verificare una condizione di proporzionalità inversa: a massimi valori di RR medio corrispondono minimi valori di HRV e, viceversa, il minimo RR medio si ha per SDNN massimo. Ciò è spiegabile ricordando che a valori più elevati di RR medio corrisponda un battito cardiaco più rallentato, al contrario, un battito accelerato è sinonimo di un RR medio basso. Ritmo cardiaco ed HRV sono quindi inversamente proporzionali.

Facendo riferimento alla letteratura ed in particolare all'esperimento effettuato al Chengdu Medical College, è possibile evidenziare un'importante somiglianza: in entrambi gli esperimenti sono risultati valori massimi di HRV per lo stato d'animo di normalità/divertimento e valori minimi per la paura. Inoltre, entrambi gli studi hanno riportato una differenza tra massimo e minimo HRV considerevole (quasi del doppio).

Analizzando i dati così ottenuti e confrontali con studi scientifici applicati ad un numero più ampio di individui, è quindi possibile dedurre come:

- Il sistema simpatico risulta influenzare maggiormente condizioni quali stress e paura;
- Il sistema parasimpatico, al contrario, interviene più marcatamente in situazioni di paura;
- Un evidente equilibrio simpatovagale è invece associabile a momenti di riposo e rilassamento.

È importante sottolineare come il segnale, seppur filtrato, non è completamente esente da possibili disturbi dati da campi elettromagnetici esterni e da artefatti di movimento.

Questo studio, come anche tutti gli esperimenti che sono stati fatti in merito ad una possibile associazione tra HRV e stato emotivo, risulta essere un esempio di come le emozioni umane e l'intero sistema nervoso influenzino il battito cardiaco e come da quest'ultimo si possano ricavare informazioni riguardo all'attività cerebrale.

Lo studio effettuato in questa tesi risulta essere piuttosto limitativo non solo poiché il soggetto preso in esame è unico ma anche per la durata e la difficoltà nell'instaurare emozioni contrastanti e consecutivamente.

Ad oggi, quindi, non è possibile definire un modello che possa correlare perfettamente HRV e stato d'animo, ma si può affermare con certezza che tale relazione è ben presente. Sarà quindi necessario, negli anni, andare a definire un modello fedele e universale con cui generare emozioni ben definite (sebbene ad oggi può sembrare quasi un'utopia) e tramite esso andare a valutare le variazioni di HRV.

CONCLUSIONE

Scopo di questi Tesi era andare a dimostrare come l'HRV vari in relazione ai diversi stati emotivi umani e come da esso sia possibile definire l'emozione che un individuo sta provando. Dopo secoli di ricerche e come questa stessa Tesi dimostra, ad oggi è possibile affermare con certezza come stato emotivo e HRV siano fortemente legati. Non solo, l'HRV risulta anche essere inversamente proporzionale alla frequenza cardiaca. Sebbene le metodologie utilizzate per lo studio dell'HRV risultino presentare ancora alcuni limiti relativi alla strumentazione per l'acquisizione dell'ECG (rumori e disturbi che distorcono irreversibilmente il segnale stesso) ed ai modelli matematici che vengono utilizzati per ricavare la variabilità cardiaca stessa, è stato dimostrato come le diverse emozioni siano influenzate in maniera diversa dal sistema nervoso simpatico e parasimpatico e vadano quindi a variare l'HRV stesso. In particolare, la paura attiva fortemente quello che è il sistema simpatico che va a sovrastare il sistema vagale. Al contrario, gli stati d'animo di divertimento e felicità generano un picco dell'attività parasimpatica e, quindi, un incremento esponenziale dell'HRV. Una situazione di riposo intenso, quasi di sonno, è invece caratterizzata da un evidente equilibrio simpatovagale, portando l'HRV entro parametri standardizzati normali. Condizioni patologiche quale il disturbo depressivo assoluto ed altri problemi neurologici influenzano, invece, negativamente l'HRV comportando un suo evidente abbassamento.

L'HRV risulta quindi essere uno dei metodi non invasivi migliori per poter analizzare le emozioni umane ed i relativi complessi neurologici legati ad esse, tutt'oggi non ben definibili ma a cui numerosi ricercatori vogliono arrivare.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Anastasi G, Capitani S, Carnazza ML, Cinti S, De Caro R, Donato RF et al. **Trattato di anatomia umana** - Volume 1 - 4^a edizione. Edi.Ermes s.r.l. – Milano. 2006.
- [2] Tran DB, Weber C, Lopez RA. **Anatomy, Thorax, Heart Muscles**. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Gennaio 2021.
- [3] Battaglia-Mayer A, Battaglini PP, Belluardo N, Benedetti F, Benfenati F et al. **Fisiologia Medica** - 2^a edizione - Volume 1. Edi.Ermes s.r.l. – Milano. 2010.
- [4] Waxenbaum JA, Reddy V, Varacallo M. In **Anatomy, Autonomic Nervous System**. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Gennaio 2021.
- [5] Shih HT. **Anatomy of the action potential in the heart**. Tex Heart Inst J. 1994.
- [6] AlGhatrif M. **A brief review: history to understand fundamentals of electrocardiography** – Volume 2. In J. Community Hosp. Inter. Med. Perspect. 2012.
- [7] Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, Townsend N. **European Cardiovascular Disease Statistics**. In: European Heart Network: Brussels, Belgio. 2017.
- [8] Surawicz K. **Chous's Electrocardiography in clinical practice** - 6^a edizione. Saunders, an imprint of Elsevier Inc. 1979.
- [9] Ary LG, Zachary DG, Alexei S. **Goldberger's Clinical Electrocardiography: a simplified approach** – 9^a edizione. Elsevier Inc. 2018.
- [10] Douedi S, Douedi H. **P wave**. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Gennaio 2021.
- [11] Kashou AH, Basit H, Malik A. **ST Segment**. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Gennaio 2021.
- [12] Guyton AC e Hall JE. **Fisiologia Medica** - 12^a edizione. Elsevier Inc. 2012.
- [13] Laszlo L. **A new electrocardiographic concept: V1-V2-V3 are not only horizontal, but also frontal plane leads**. Journal of Electrocardiology, Volume 66. 2021.
- [14] Richard E. G, Sophia HZ, James ML et al. **What is inside the electrocardiograph?** Journal of Electrocardiology, Volume 41 – 1^a edizione. 2008.
- [15] International Electrotechnical Commission. **Medical electrical equipment**. International Electrotechnical Commission. Ginevra. 2003.
- [16] Bailey, J J, A S Berson, and A Garson, L G, Horan, PW Macfarlanc, C Zywiwicz. **Recomendation for the standardization and specification in automated electrocardiography: bandwidth and signal processing** Circulation 81. 1990.

- [17] Zompanti A, Sabatini A, Grasso S, Pennazza G, Ferri G, Barile G, Chello M, Lusini M, Santonico M. **Development and Test of a Portable ECG Device with Dry Capacitive Electrodes and Driven Right Leg Circuit.** Sensors. 2021.
- [18] Borejda X, Olivia M, Massimiliano M, Carmine P, Raffaele B. **Heart Rate Variability Today, Progress in Cardiovascular Diseases - Volume 55 – 3^a edizione.** 2012.
- [19] Berntson GG, Thomas Bigger J, Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, Nagaraja HN et al. **Heart rate variability: Origins, methods, and interpretive caveats.** In: Psychophysiology – Volume 34 – 6^a edizione. 1997.
- [20] Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, Snidman NC, Shannon DC, Cohen RJ. **Hemodynamic regulation: Investigation by spectral analysis.** In: American Journal of Physiology. 1985.
- [21] Electrophysiology, Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing. **Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use.** In: *Circulation* 93.5. 1996.
- [22] Saul, Philip J et al. **Analysis of long-term heart rate variability: methods, 1/f scaling and implications.** Computers in cardiology 14. 1988.
- [23] Kleiger, RE et al. **Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction.** In: The American journal of cardiology. 1987.
- [24] Bigger Jr, Thomas J et al. **Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction.** In: The American journal of cardiology. 1992.
- [25] ShoukunC, Kaili Xu, Xin Z, Jishuo Li, Bingjie Fan, Xiwen Yao, Zhengrong Li. **Linear and nonlinear analyses of normal and fatigue heart rate variability signals for miners in high-altitude and cold areas.** In: Computer Methods and Programs in Biomedicine – Volume 196. 2020.
- [26] Che-Hao Hsu, Ming-Ya Tsai, Go-Shine Huang, Tso-Chou Lin, Kuen-Pao Chen, Shung-Tai Ho, Liang-Yu Shyu, Chi-Yuan Li. **Poincaré plot indexes of heart rate variability detect dynamic autonomic modulation during general anesthesia induction.** In: Acta Anaesthesiologica Taiwanica – Volume 50 – 1^a edizione. 2012.
- [27] Ken U, Donald HS, Rollin McC, Mike A. **Twenty-Four Hour Time Domain Heart Rate Variability and Heart Rate: Relations to Age and Gender Over Nine Decades.** In: Journal of the American College of Cardiology - Volume 31 – 3^a edizione. 1998.
- [28] Jason Por How Tan, Jessica EB, Uté Vollmer-Conna, Erin C. **Heart rate variability as a marker of healthy ageing.** In: International Journal of Cardiology – Volume 275. 2019.
- [29] Young HA, Benton D. **Heart-rate variability: a biomarker to study the influence of nutrition on physiological and psychological health?** In: Behav Pharmacol. Aprile 2018.

- [30] Baructu I, Esen AM, Kaya D et al. **Cigarette smoking and heart rate variability: dynamic influence of parasympathetic and sympathetic maneuvers.** In: Ann Noninvasive Electrocardiol. 2005.
- [31] Zhu J, Ji L, Liu C. **Heart rate variability monitoring for emotion and disorders of emotion.** In: Physiol Meas. Luglio 2019.
- [32] Daniel SQ, Adam JG, Tim O, Ian BH, Andrew HK. **Heart rate variability is associated with emotion recognition: Direct evidence for a relationship between the autonomic nervous system and social cognition.** In: International Journal of Psychophysiology - Volume 86 – 2^a edizione. 2012.
- [33] Lang PJ, BradleyMM, Cuthbert BN. **International affective picture System (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual.** In: Technical Report A-8. University of Florida, Gainesville, FL. 2008.
- [34] Kwang-Ho Choi, Junbeom Kim, O. Sang Kwon, Min Ji Kim, Yeon Hee Ryu, Ji-Eun Park. **Is heart rate variability (HRV) an adequate tool for evaluating human emotions? – A focus on the use of the International Affective Picture System (IAPS).** In: Psychiatry Research - Volume 251. 2017.
- [35] Wu Y, Gu R, Yang Q, Luo YJ. **How Do Amusement, Anger and Fear Influence Heart Rate and Heart Rate Variability?** In: Front Neurosci. Ottobre 2019.
- [36] Hartmann R, Schmidt FM, Sander C, Hegerl U. **Heart Rate Variability as Indicator of Clinical State in Depression.** In: Front Psychiatry. Gennaio 2019.
- [37] Paniccia M, Paniccia D, Thomas S, Taha T, Reed N. **Clinical and non-clinical depression and anxiety in young people: A scoping review on heart rate variability.** In: Auton Neurosci. Dicembre 2017.
- [38] Pan J and Tompkins WJ. **A Real-Time QRS Detection Algorithm.** In: IEEE Transactions on Biomedical Engineering – Volume 3. Marzo 1985.

RINGRAZIAMENTI

Vorrei ringraziare la prof. Laura Burattini, relatore di questa tesi, e, in particolare, la dott. Ilaria Marcantoni, correlatore, per il supporto che mi hanno fornito per la stesura di questo elaborato e le conoscenze che hanno messo a mia disposizione. Vorrei poi dedicare uno speciale grazie alla mia famiglia, la quale mi ha sempre supportato e sostenuto durante l'intero percorso di studi.