



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

---

Corso di Laurea triennale in Ingegneria Biomedica

VARIAZIONE DEI SEGNALI RESPIRATORIO E ELETTROCARDIOGRAFICO  
DOVUTO ALL'ASMA  
VARIATION OF RESPIRATORY AND ELECTROCARDIOGRAPHIC SIGNALS  
DUE TO ASTHMA

Relatore:

Prof. Laura Burattini

Correlatore:

Dott. Ilaria Marcantoni

Dott. Agnese Sbröllini

Tesi di Laurea di:

Meri Gjika

Anno Accademico 2021/2022

# Abstract

L'asma è la patologia delle vie respiratorie più diffusa nel mondo in questi ultimi decenni. L'asma è una patologia complessa che influenza non solo l'apparato respiratorio ma anche l'apparato cardiocircolatorio. Lo studio dei segnali fisiologici di natura bioelettrica come il segnale respiratorio e il segnale elettrocardiografico (ECG) permette l'aumento delle conoscenze su patologie cardio-polmonari come l'asma e la possibilità di monitorare il soggetto con tecniche non invasive. Scopo di questa tesi è di monitorare il segnale ECG di un soggetto affetto dalla patologia d'asma e analizzare gli intervalli QT e RR durante lo svolgimento di attività quotidiane diverse. I polmoni e il cuore sono organi indispensabili per la vita umana. I polmoni rendono possibile lo scambio dei gas tra il sangue e l'atmosfera, regolando l'omeostasi e il pH del corpo. Il cuore pompando il sangue nei vasi sanguigni assicura la distribuzione dei gas, nutrienti e sostanze metaboliche di scarto ottenute dalle varie cellule dell'organismo. Il battito cardiaco e la respirazione sono i processi più ritmici del corpo, ma il cuore è l'unico organo che ha un pacemaker naturale che dà inizio alla frequenza cardiaca, mentre nei polmoni la ritmicità è dovuta ad un'azione coordinata di muscoli scheletrici controllati dal sistema nervoso. L'azione coordinata di gruppi di cellule dell'apparato respiratorio e dell'apparato cardiocircolatorio dà inizio al segnale cardiorespiratorio. Il segnale cardiorespiratorio è un segnale bioelettrico che ha due componenti principali: il segnale respiratorio e il segnale ECG. Il monitoraggio del segnale ECG dà informazione sull'attività elettrica del cuore e presenza di anomalie cardio-polmonari come l'asma. L'ECG può essere misurato con tecniche non invasive che consistono in elettrodi superficiali, permettendo di osservare nel dominio del tempo la morfologia dei segnali. Al segnale ECG acquisito reale si sovrappongono inevitabilmente altri segnali fisiologici, disturbi e interferenze. Le interferenze presenti nel segnale ECG possono essere ridotte in fase di elaborazione del segnale utilizzando filtro software. Tutte le onde, segmenti e intervalli dell'ECG hanno un significato fisiologico che li rende importanti in studi clinici. L'intervallo QT dà informazione diretta sulla propagazione dell'impulso elettrico nei ventricoli e viene riconosciuto come il primo indice di rischio cardiaco. L'intervallo QT dipende dalla frequenza cardiaca, e per tener conto vengono utilizzate delle formule matematiche di correzione del QT come quella di Bazett. La maggior parte degli studi in letteratura con soggetti asmatici si focalizzano sull'osservazione delle anomalie nella morfologia delle onde del tracciato ECG e nel controllo dei

valori dei vari intervalli, tra questi il più informativo l'intervallo QT. Prendendo in considerazione gli studi già fatti e l'importanza del valore dell'intervallo QT nella parte sperimentale di questa tesi si è fatto un monitoraggio a lungo termine di 24 h, di un soggetto giovane asmatico con un dispositivo di acquisizione Holter M12R. Il protocollo degli elettrodi di seguito è stato il sistema di derivazioni Mason-Likar. Una volta finita l'acquisizione il segnale è stato elaborato in MATLAB ricampionandolo, filtrandolo e sono stati marcati pure i picchi R. Tutte le derivazioni del segnale ECG sono state riportate in delle figure di durata temporale di 10s, avendo così nei risultati 10 figure ognuna quando il soggetto svolgeva un'attività quotidiana diversa. I valori di QT e frequenza cardiaca (in inglese *heart rate*, HR) sono stati presi dal software M12A per ogni intervallo temporale di 10s. Sono stati poi calcolati con la formula di Bazett i valori di QT corretto (QTc). In tabelle sono stati riportati i valori di QT e QTc per la II derivazione e la derivazione aVR e pure il valori di HR corrispondenti. La morfologia delle derivazioni in tutte le figure non presentava andamenti anomali e si poteva osservare una morfologia molto simile delle derivazioni quando il soggetto svolgeva attività della stessa natura. Mentre per quanto riguarda i valori di QTc essi nella maggior parte dei casi erano nel range di valori normali leggermente più spostati verso il valore di massimo fisiologico e qualche volta superavano questo valore. I valori di mediana del QTc nella maggior parte delle tabelle sono circa (380-390) ms. Il valore di QTc minore osservato è stato 318 ms e il valore di QTc maggiore, che supera il range di valori normali, è stato 477 ms. Il range interquartile di QTc minore ottenuto valeva 3 ms e il range interquartile di QTc maggiore ottenuto di valore normale valeva 29.25 ms. Il range interquartile di QTc con valore 124 ms si è ottenuto quando il soggetto utilizzava le cuffie a bluetooth. Si presenta anche un valore di QT anomalo (in inglese *outliers*) di 610 ms, tale valore potrebbe essere dovuto a interferenze. Nel caso di questo soggetto non viene rispettata la dipendenza di QT dal HR sempre, come espresso in letteratura. Tuttavia la variabilità del QTc potrebbe essere dovuta al fatto che il soggetto è asmatico. In conclusione, valutando i risultati ottenuti si evidenzia che nel caso del nostro soggetto asmatico si mantiene una morfologia normale di tracciato ECG ma con valori di intervalli QT variabili e leggermente alti.

# Indice

INTRODUZIONE .....	<b>I</b>
CAPITOLO 1 .....	<b>1</b>
1.Anatomia e Fisiologia dell'Apparato Respiratorio.....	<b>1</b>
1.1 Polmoni .....	2
1.1.1 Alveoli e la Circolazione Polmonare.....	3
1.2 La Ventilazione Polmonare .....	5
1.2.1 Neuroanatomia respiratoria.....	7
1.2.2 La frequenza e l'ampiezza del respiro determinano l'efficienza della ventilazione.....	8
1.3 Alterazioni respiratorie patologiche .....	10
CAPITOLO 2 .....	<b>11</b>
2.Anatomia e Fisiologia dell'Apparato Cardiocircolatorio .....	<b>11</b>
2.1 Cuore .....	11
2.1.1 Sistema di conduzione del cuore.....	12
2.2 Vasi Sanguigni, Circolazione polmonare e sistematico .....	14
2.3 Neuroanatomia cardiaca.....	15
CAPITOLO 3.....	<b>17</b>
3.Segnale cardiorespiratorio .....	<b>17</b>
3.1 Elettrocardiogramma.....	17
3.2 Segnale respiratorio .....	21
3.3 Interferenze e disturbi di un segnale elettrocardiografico reale dinamico .....	24

3.4 L'intervallo QT nell'ECG e la formula di Bazett.....	25
<b>CAPITOLO 4 .....</b>	<b>27</b>
<b>4.La patologia d'Asma .....</b>	<b>27</b>
4.1 Fattori che provocano l'asma .....	28
4.2 Tipi più comuni d'asma .....	29
4.3 Genetica e Epigenetica in asma .....	31
4.4 La valutazione funzionale cardiovascolare .....	32
4.5 Alterazione del segnale elettrocardiografico visto nei soggetti affetti dalla patologia .....	33
<b>CAPITOLO 5.....</b>	<b>38</b>
<b>5.Monitoraggio dell'elettrocardiogramma di un soggetto reale .....</b>	<b>38</b>
5.1 Descrizione del soggetto .....	38
5.2 Acquisizione del segnale elettrocardiografico a lungo termine .....	40
5.2.1 Sistema di derivazioni Mason-Likar .....	40
5.2.2 Dispositivo di acquisizione: Holter M12R .....	41
5.3 Protocollo di acquisizione del segnale elettrocardiografico .....	42
5.4 Analisi del segnale acquisito .....	44
5.5 Risultati .....	46
5.6 Discussione .....	57
<b>CONCLUSIONE.....</b>	<b>III</b>
<b>BIBLIOGRAFIA &amp; SITOGRAFIA .....</b>	<b>IV</b>
<b>Ringraziamenti.....</b>	<b>VI</b>

# Introduzione

L'asma è una delle patologie delle vie respiratorie più diffuse. Secondo l'Organizzazione mondiale della sanità (Oms) in tutto il mondo ci sono tra 100 a 150 milioni di persone affette dalla patologia. Questa malattia è causa di migliaia di ricoveri ogni anno negli ospedali sia di adulti ma anche di bambini. Negli ultimi anni la forma d'asma che prevale è quella allergica, negli adulti (50%) e nei bambini (80%). La mortalità di questa malattia, secondo i dati dell'Oms è di circa 180 mila per anno. Il numero in crescita di casi della patologia in queste ultime decenni soprattutto nei bambini è così rilevante che per descriverlo si usa il termine "epidemia dell'asma". Infatti, circa 15-20% della popolazione italiana particolarmente i più giovani e donne, soffre di allergie provenienti dai pollini, inquinamento dell'aria e tabacco, i quali sono dai primi fattori che provocano l'asma. (Ministero della salute,2022)

Essendo una malattia complessa non c'è una cura o un mezzo di prevenzione stabilito ed efficace, ma il trattamento è disponibile. L'asma è una malattia dell'apparato respiratorio e in modo indiretto interessa anche l'apparato cardiocircolatorio. I modelli utilizzati per spiegare come la patologia interessi i vari apparati e sistemi dell'organismo sono complessi come la malattia. Questi modelli utilizzati per spiegare e studiare la patologia sono dovuti alla evoluzione della ricerca scientifica, ma anche allo sviluppo di tecnologie e apparecchiature biomedicali, che rendono possibile il monitoraggio continuo di segnali biologici.

La possibilità di monitorare continuamente la frequenza respiratoria (BR) della ventilazione e altri parametri respiratori potrebbero trasformare la cura e potenziare i pazienti con malattie croniche cardio-polmonari, come l'asma. Lo studio dei cambiamenti e delle anomalie presenti nei segnali biomedicali di natura elettrica, possono dare ulteriori informazioni riguardo la salute dei soggetti affetti dall'asma, ma forniscono anche informazioni utili per aumentare la conoscenza sulla patologia in sé. Per questo lo studio del segnale cardio respiratorio ha un valore vitale nell'evidenziare le deviazioni del segnale respiratorio e elettrocardiografico, dovute a patologie cardio-polmonari come l'asma. L'utilizzo di modelli che hanno in centro il monitoraggio di segnali cardio respiratorio con tecniche del tutto non invasive è un vantaggio nell'ambito clinico per monitorare i parametri respiratori e cardiaci dei pazienti asmatici. Un modello non invasivo,

semplice e del tutto non fastidioso per il soggetto con un'affidabilità alta, è l'acquisizione del segnale elettrocardiografico. Questo segnale permette il monitoraggio continuo dell'attività elettrica del cuore e garantisce la possibilità di valutare parametri di interesse nella diagnosi clinica dell'apparato cardio-polmonare. Il segnale elettrocardiografico è un segnale biologico quasi periodico, non stazionario con un modello (in inglese *pattern*) che si ripete nel tempo, ma che risente della presenza di altri biosegnali tra i quali il segnale respiratorio. Per questo si aspetta che nei segnali elettrocardiografici di pazienti asmatici, con segnale respiratorio diverso dai soggetti sani si possono manifestare cambiamenti in ampiezza, durata temporale delle onde oppure altri parametri grafici di interesse clinico che possono essere attribuiti all'asma. Lo scopo di questa tesi è di monitorare il segnale elettrocardiografico di un soggetto affetto dalla patologia di asma e analizzare gli intervalli RR e QT durante lo svolgimento di attività quotidiane diverse.

# Capitolo 1

## Anatomia e Fisiologia dell'Apparato Respiratorio

Perché la respirazione è così importante per i viventi? La risposta lo troviamo nel nostro metabolismo, il quale ha la necessità di una fonte di energia a livello cellulare per compire lavori di tipo chimico, meccanico e di trasporto. Questa molecola energetica è l'adenosina trifosfato (ATP). La sintesi dell'ATP richiede ossigeno e come secondo prodotto ha anidride carbonica, per questo si vede la necessità di respirare in modo da fornire ossigeno e eliminare l'anidride carbonica dall'organismo. Le vie respiratorie permettono di condurre aria ai polmoni, dove l'ossigeno diffonde nel sangue e l'anidride carbonica è rimossa dal sangue. Gli apparati respiratorio e quello cardiovascolare hanno un rapporto funzionale e spaziale molto significativo, tale che una malattia dei polmoni spesso ha effetti diretti sul cuore e viceversa. I due apparati sono spesso considerati come un insieme, chiamato apparato cardiopolmonare (Saladin K.,2017).

Le funzioni principali dell'apparato respiratorio sono:

- Scambio di gas tra atmosfera e sangue;
- Regolazione omeostatica del pH corporeo;
- Protezione da patogeni inalati o da sostanze irritanti;
- Vocalizzazione;
- Formazione del gradiente tra la gabbia toracica e l'addome in favore del ritorno venoso e del flusso linfatico;
- Regolazione della pressione sanguigna;

La respirazione viene studiata a due livelli, respirazione esterna e cellulare (interna). La respirazione esterna richiede il funzionamento coordinato del sistema respiratorio e cardiocircolatorio. Il sistema respiratorio è costituito dalle seguenti strutture, coinvolte nella ventilazione e nello scambio dei gas come mostrato in Figura 1.1, quali:

1. Il sistema di conduzione (vie aeree) che va dall'ambiente esterno fino ai polmoni
2. Gli alveoli che rappresentano un sistema di strutture semisferiche interconnesse associate ai capillari polmonari
3. Ossa e muscoli del torace e dell'addome



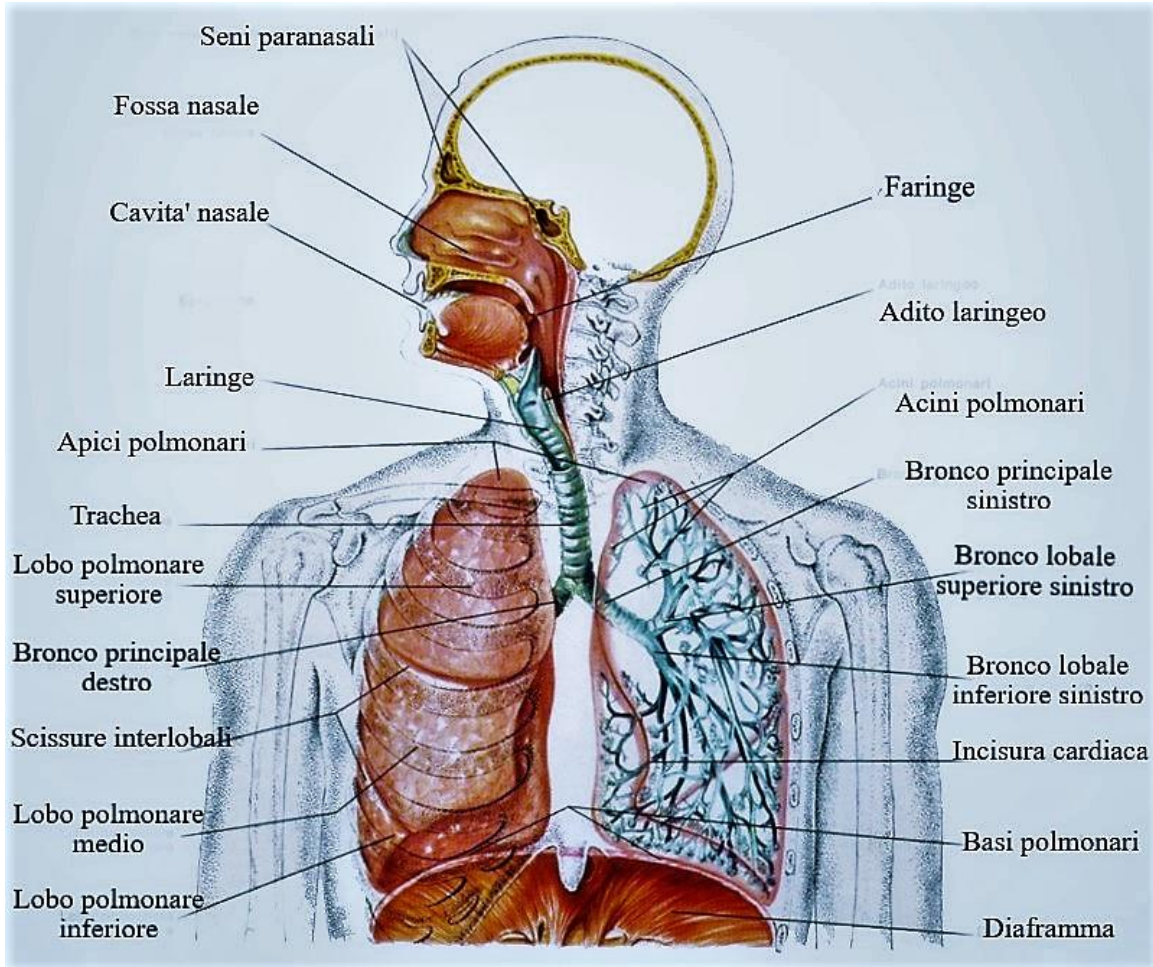


Figura 1.1: Schema dell'apparato respiratorio.

## 1.1 Polmoni

Il polmone è un organo di forma conica posizionato nella cavità toracica. Facendo riferimento all'anatomia umana i polmoni sono due e non sono identici. I polmoni sono protetti dalle costole della gabbia toracica. La faccia mediastinica<sup>1</sup> presenta una fessura chiamata ilo attraverso la quale il polmone riceve il bronco principale, i vasi sanguigni e linfatici e i nervi. I polmoni sono i soli organi che ricevono sia sangue polmonare<sup>2</sup> che sangue sistemico<sup>3</sup>. Il tessuto che costruisce i polmoni è un tessuto molto spugnoso, il cui volume è maggiormente occupato d'aria. Ciascun polmone si trova all'interno di un sacco pleurico, formato da due foglietti, di cui uno riveste l'intero

<sup>1</sup> Il mediastino è lo spazio centrale compreso tra i polmoni.

<sup>2</sup> Sangue che raggiunge i polmoni attraverso l'arteria polmonare, ha una quantità alta di anidride carbonica

<sup>3</sup> Sangue che proviene dai polmoni attraverso la vena polmonare, ricco di O<sub>2</sub>

della cavità toracica e l'altro la superficie esterna del polmone. Le membrane pleuriche sono costituite da diversi strati di tessuti connettivo elastico e da numerosi capillari (Saladin K.,2017).

I polmoni sono circondati dagli organi (visceri) adiacenti. Il polmone destro è più corto del sinistro, questo perché si trova la presenza a destra del fegato. Mentre il polmone sinistro è più stretto di quello destro, perché il cuore occupa più spazio nel mediastino, sinistra della gabbia toracica. Sulla faccia mediale del polmone sinistro è presente un'incisura chiamata impronta cardiaca in cui il cuore preme contro il polmone; parte di questo è visibile anche anteriormente come un'incisura cardiaca nel margine del polmone. Il polmone destro ha tre lobi: superiore, medio ed inferiore. La scissura orizzontale è un solco profondo che separa i lobi superiore e medio, e stesso fa la scissura obliqua, separa i lobi medio e inferiore. Il polmone sinistro ha solo un lobo superiore ed uno inferiore e di conseguenza un'unica scissura obliqua (Saladin K.,2017).

### 1.1.1 Alveoli e la Circolazione Polmonare

Ogni polmone umano presenta circa 150 milioni di piccole sacche, gli alveoli, che corrispondono a 70 m<sup>2</sup> di superficie per gli scambi gassosi. L'alveolo è una sacca con un diametro di circa (0,2-0,5) mm e ognuno di loro è costituito da un sottile strato di epitelio di scambio. Negli alveoli sono presenti due tipi di cellule epiteliali. La maggior parte della superficie alveolare (95%) è utilizzata per gli scambi dei gas, ed è costituita da cellule alveolari di I tipo, più grandi. Le cellule alveolari di tipo I sono così sottili che i gas possono diffondersi rapidamente attraverso di esse, anche se sono presenti per un unico sottile strato. Le cellule alveolari di II tipo sono più piccole ma più spesse, hanno la funzione di sintetizzare e emettere una sostanza chimica che facilita l'espansione polmonare durante la ventilazione.

L'associazione diretta tra alveoli e capillari dimostra lo stretto legame tra sistema respiratorio e apparato cardiocircolatorio. Circa l'80-90% della superficie alveolare è coperta da vasi sanguigni, formando un'area quasi continua di sangue in stretto contatto con l'aria che riempie gli alveoli, viene chiamata membrana respiratoria (Figura 1.2). Lo spessore di questa membrana è solo di 0,5 μm. Per lo scambio gassoso è essenziale la vicinanza tra gli alveoli ai capillari sanguigni. Ulteriormente, per avere un processo ancora più rapido di scambio gassoso è importante evitare

l'accumulo di liquido negli alveoli, conoscendo che i gas diffondono troppo lentamente attraverso il liquido. Infatti, si perde più tempo per ossigenare sufficientemente il sangue nei polmoni in caso di un livello di liquido non adeguato. Eccezione viene fatta per un sottile strato di acqua sulla parete alveolare. Gli alveoli sono tenuti asciutti dall'assorbimento dei liquidi in eccesso, attuato dai capillari sanguigni (Saladin K.,2017).

La circolazione polmonare (piccola circolazione) inizia con il tronco polmonare che riceve il sangue poco ossigenato dal ventricolo destro tramite l'arteria polmonare. Questa arteria si divide in due arterie polmonari, una per ciascun polmone. Il sangue ossigenato ritorna all'atrio sinistro con le vene polmonari (Figura 1.3). In qualsiasi momento la circolazione polmonare contiene circa 0,5 litri di sangue; di questi 75ml si trovano a livello capillare, dove avviene lo scambio gassoso, il resto è nelle arterie e nelle vene polmonari. I polmoni ricevono l'intera gittata cardiaca del ventricolo destro, 5 l/min, per questo la portata del flusso nei polmoni è molto più alta rispetto a quella in tutti gli altri tessuti. Questo valore viene interpretato come, la quantità del sangue che scorre nei polmoni in 1 min è uguale a quella che scorre in tutto il resto del corpo nello stesso tempo. Il contrario succede con la pressione del sangue, che nella circolazione polmonare è molto bassa.

La pressione nell'arteria polmonare è circa 10 volte più bassa della pressione media del sangue arterioso nella circolazione sistemica. Questo significa che la resistenza della circolazione polmonare è bassa e di conseguenza il ventricolo destro non deve pompare con molta forza. La bassa resistenza può essere attribuita alla minore distanza che il sangue deve percorrere dal ventricolo destro ai polmoni (al contrario della distanza che il sangue deve percorrere dal ventricolo sinistro nei punti più periferici del corpo), ma anche alla facilità di distensione e all'elevata area della superficie di sezione delle arteriole polmonari (Dee U. Silverthorn,2017).

Come conseguenza di una bassa pressione arteriosa polmonare, anche la pressione netta che spinge il liquido fuori dai capillari alveolari nello spazio interstiziale è basso. Il sistema linfatico ha un ruolo importante nel rimuovere efficacemente il liquido filtrato e di conseguenza, il liquido interstiziale polmonare di solito è minimo. Tutto questo rende possibile la vicinanza tra lo spazio aereo alveolare e capillare. (Dee U. Silverthorn,2017).

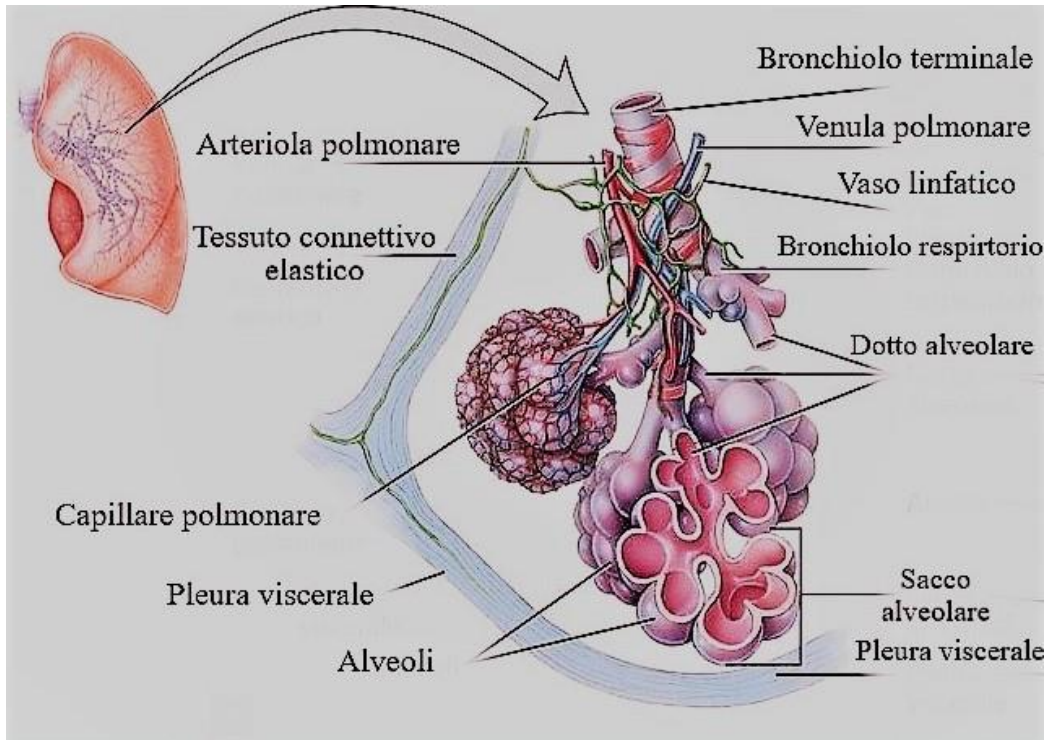


Figura 1.2: Struttura del lobulo polmonare. Ciascun raggruppamento di alveoli è circondato da fibre elastiche e da rete di capillari.

## 1.2 La Ventilazione Polmonare

Lo scambio di aria tra atmosfera e polmoni è chiamato ventilazione o “respirazione”. La respirazione consiste di due fasi, l’inspirazione e l’espirazione. L’inspirazione (inalazione) è l’ingresso dell’aria nei polmoni. L’espirazione (esalazione) è l’uscita di aria dai polmoni.

L’utilizzo della contrazione muscolare classifica la respirazione come processo attivo. Il flusso d’aria come il flusso di sangue si sviluppa quando c’è un gradiente di pressione che va da aree ad alta pressione verso aree di bassa pressione. Il gradiente è possibile grazie ad una pompa molto simile alla pompa cardiaca. Nell’apparato respiratorio, da pompa agiscono i muscoli della cassa toracica e il diaframma, essendo il tessuto polmonare squamoso e molto sottile. Il flusso d’aria che entra all’interno dei polmoni obbedisce alla stessa regola seguita dal flusso sanguigno nell’apparato cardiocircolatorio secondo l’equazione (1):

$$Q = \Delta P / R \quad (1)$$

Questa equazione (1) indica che l'aria fluisce secondo un gradiente di pressione ( $\Delta P$ ) e che il flusso (Q) diminuisce quando la resistenza (R) del sistema, al passaggio d'aria aumenta.

Il movimento della cassa toracica durante la ventilazione genera delle condizioni alternate di alta e bassa pressione all'interno dei polmoni così che possa avvenire lo scambio di aria tra ambiente

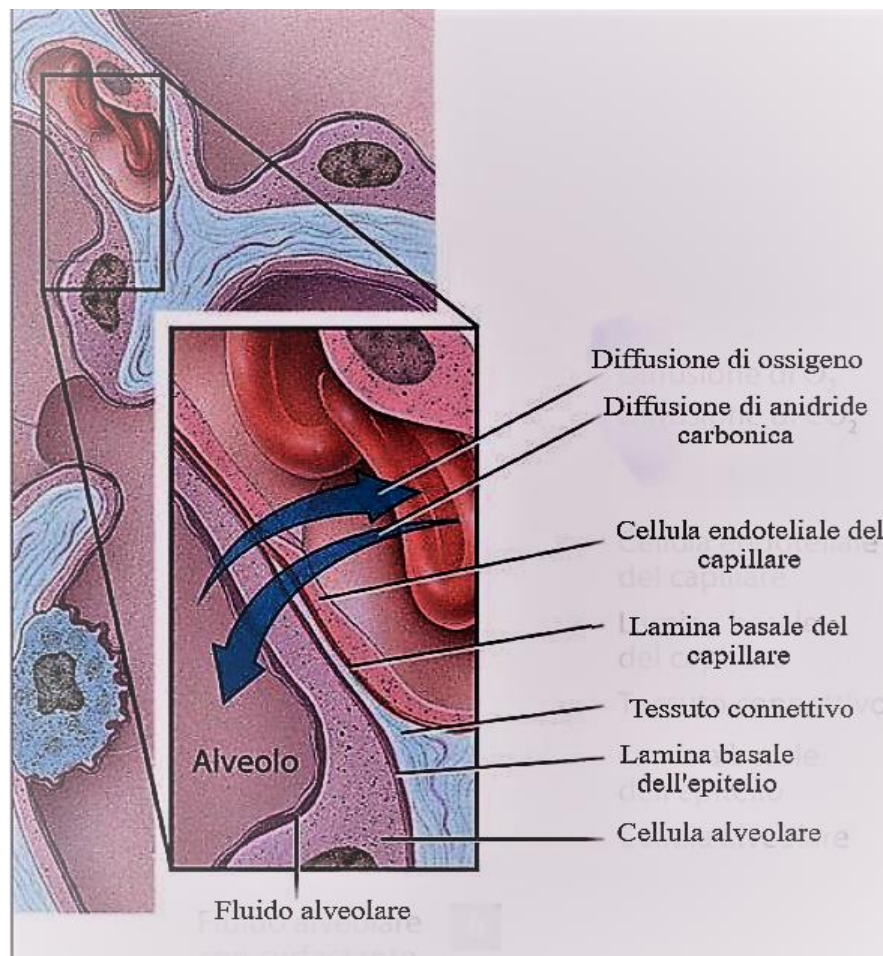


Figura 1.3: Scambio di ossigeno e anidride carbonica durante la circolazione polmonare

esterno e polmoni. Tutto questo processo può essere modellato secondo la legge di Boyle dei gas (2):

$$P_1V_1=P_2V_2 \quad (2)$$

L'equazione (2) determina che un aumento di volume causa una riduzione di pressione, cosa che avviene durante un ciclo respiratorio. Durante l'inspirazione infatti, il volume polmonare aumenta come conseguenza alla contrazione dei muscoli del torace e del diaframma. Quando il volume della gabbia toracica aumenta, la pressione all'interno diminuisce e l'aria fluisce nei polmoni. Mentre l'aria continua ad entrare negli alveoli, la pressione aumenta gradualmente fino a che la cassa toracica smette di espandersi. Alla fine dell'inspirazione, il volume d'aria presente nei polmoni raggiunge il massimo valore nel ciclo ventilatorio e la pressione alveolare diventa uguale a quella atmosferica. Il ritorno elastico dei polmoni riporta il diaframma e le coste alla posizione di partenza permettendo l'espirazione. In questa fase i volumi polmonari e del torace diminuiscono, mentre la pressione dell'aria nei polmoni aumenta. La pressione alveolare ora è superiore a quella atmosferica, quindi il flusso d'aria si inverte dai polmoni verso fuori e l'aria esce dai polmoni. Al termine dell'espirazione, il movimento dell'aria si blocca quando la pressione alveolare è di nuovo uguale a quella atmosferica. A questo punto il volume polmonare arriva al proprio valore minimo nel ciclo ventilatorio ed il ciclo respiratorio termina così che ne inizi un altro. Di interesse è anche la pressione intrapleurica del liquido tra le membrane pleuriche che di norma è inferiore a quella atmosferica. Le due membrane pleuriche rimangono in stretto contatto tramite il liquido pleurico, di conseguenza i polmoni si mantengono distesi occupando l'intero volume della cavità toracica. Allo stesso tempo, il ritorno elastico dei polmoni genera una forza diretta all'interno che tende ad allontanare i polmoni dalla parete toracica. Questa combinazione è proprio quella che genera una pressione intrapleurica di valore circa -3 mmHg (Dee U. Silverthorn,2017).

### 1.2.1 Neuroanatomia respiratoria

Il battito cardiaco e la respirazione sono i due processi più ritmici del corpo, ma il cuore ha il suo pacemaker che dà inizio a segnali elettrici continui, mentre i polmoni non contengono un pacemaker. Per la respirazione è necessaria l'azione coordinata di numerosi muscoli scheletrici.

Questi devono essere sotto un controllo; quindi dipendono da impulsi che provengono dal cervello. Il controllo della respirazione avviene a due livelli encefalici. Uno di questi è cerebrale e cosciente, che ci permette di inspirare o espirare a piacimento, ma la maggior parte del tempo, tuttavia, si respira senza pensarci e questo è molto importante perché ci permette di dormire senza avere paura di un arresto respiratorio (Saladin K.,2017).

L'automatico e inconsapevole ciclo della respirazione è controllato da tre coppie di centri respiratori del midollo allungato e del ponte (Figura 1.4).

1. Neuroni respiratori bulbari controllano l'inspirazione e l'espirazione.
2. I neuroni del ponte integrano le informazioni sensoriali e interagiscono con i neuroni bulbari per la modulazione.
3. La ritmicità respiratoria deriva da una rete di neuroni che scaricano spontaneamente impulsi.

La ventilazione è modulata da vari fattori chimici e meccanici oltre che dai centri encefalici superiori nel midollo allungato e ponte:

- Chemocettori centrali
- Chemocettori periferici si trovano nell'arco aortico e nei corpi carotidei. Sono questi a rispondono al contenuto di ossigeno e di anidride carbonica ed al pH del sangue.
- Recettori di stiramento
- Recettori di irritamento
- Centri cerebrali

### 1.2.2 La frequenza e l'ampiezza del respiro determinano l'efficacia della ventilazione

L'efficienza dell'attività cardiaca è valutata tramite la gittata cardiaca, calcolata dal prodotto della frequenza cardiaca per la gittata sistolica. Con lo stesso ragionamento, l'efficienza della

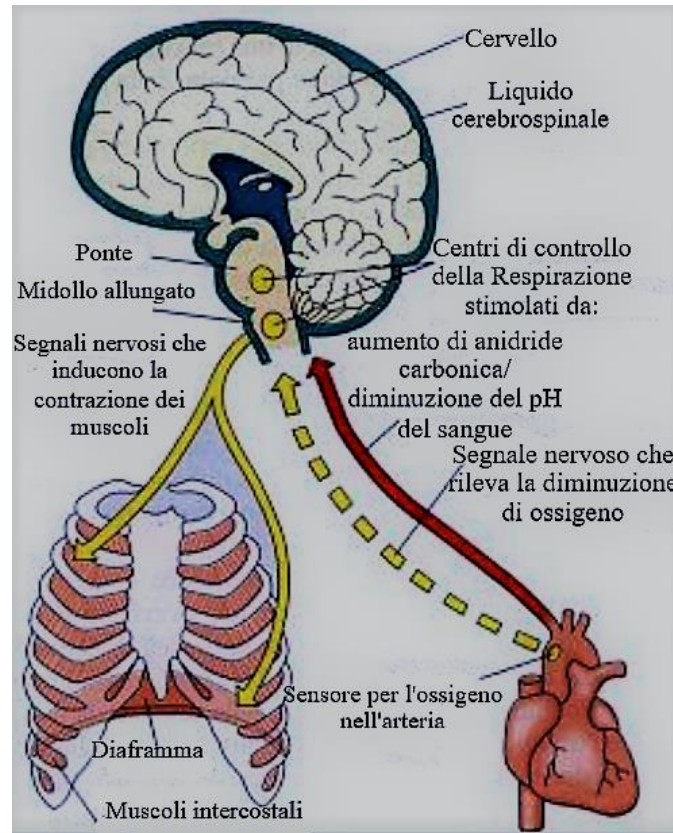


Figura 1.4: Centri respiratori nel sistema nervoso centrale e il legame con i chemocettori periferici della respirazione.

ventilazione può essere stimata come la ventilazione polmonare totale e cioè il volume di aria spostata dentro e fuori dai polmoni a ogni minuto. Allora, la ventilazione polmonare totale ( $V_{\text{totale}}$ ) si calcola con la formula:

$$V_{\text{totale}} = f_{\text{ventilatoria}} \times V_{\text{corrente}} \quad (3)$$

La ventilazione polmonare totale è maggiore della ventilazione alveolare a causa dello spazio morto. Dove per spazio morto anatomico vengono conosciute le vie aeree superiori.

La ventilazione alveolare ( $V_{\text{alveolare}}$ ) è un indicatore di quanta aria fresca<sup>4</sup> raggiunge gli alveoli. L'aria fresca che rimane nello spazio morto non raggiunge gli alveoli, anche in questo caso si può scrivere una formula per capire meglio le relazioni tra le variabili:

<sup>4</sup> l'aria che entra nei polmoni durante l'inspirazione



$$V_{\text{alveolare}} = f_{\text{ventilatoria}} \times (V_{\text{corrente}} - V_{\text{morto}}) \quad (4)$$

La differenza tra  $V_{\text{corrente}}$  e  $V_{\text{morto}}$  tiene conto solo del volume dei polmoni occupata da aria fresca che si scambia (Saladin K.,2017).

### 1.3 Alterazioni respiratorie patologiche

Gran parte delle malattie respiratorie possono essere classificate come malattie restrittive oppure ostruttive. Una malattia viene classificata come restrittive se, ha come effetto l'irrigazione dei polmoni, la riduzione della loro facilità di insufflare l'aria e la loro capacità vitale. Un esempio di malattie restrittive, è la fibrosi che può essere causa di altre gravi malattie delle vie respiratorie. Le malattie ostruttive sono malattie legate al restringimento delle vie aeree ed interferiscono con il flusso dell'aria, cosicché l'espiazione richiederebbe uno sforzo maggiore e anche sarebbe meno completa del normale. L'ostruzione delle vie aeree, la broncocostrizione ed i tumori o gli aneurismi che comprimono le vie aeree possono essere la prima causa delle malattie ostruttive.

Le malattie broncopolmonari croniche ostruttive (BPCO) sono malattie nelle quali c'è un'ostruzione del flusso dell'aria ed una diminuzione importante della ventilazione polmonare. Qualsiasi tipo di BPCO può pure portare al cuore polmonare<sup>5</sup>. Nelle patologie polmonari BPCO sono incluse l'asma, l'enfisema e la bronchite cronica note anche come malattie che portano a ipoventilazione a livello alveolare (Saladin K.,2017).

---

<sup>5</sup> l'ingrandimento e l'insufficienza potenziale del cuore destro, causato dall'ostruzione del ciclo polmonare

## Capitolo 2

# Anatomia e Fisiologia dell'Apparato Cardiocircolatorio

L'apparato cardiocircolatorio è costituito dal cuore, vasi sanguigni e sangue. (Figura 2.1) Il cuore pompa il sangue attraverso un sistema chiuso di vasi. Questo circuito unidirezionale dirige il sangue lungo una via specifica e assicura la distribuzione dei gas, nutrienti e sostanze metaboliche di scarto ottenute dai vari tessuti. L'apparato cardiocircolatorio ha un ruolo importante nella comunicazione cellulare e nella difesa dell'organismo contro agenti esterni.

### 2.1 Cuore

Il cuore è un organo muscolare, grande circa un pugno, localizzato nella cavità toracica, nel mediastino. Il cuore è spostato più verso la parte sinistra del mediastino. Come i polmoni anche il cuore è avvolto da una pleura costituita da due foglietti chiamati pericardio. Uno strato sottile di liquido pericardico trasparente all'interno del pericardio lubrifica la superficie esterna del cuore, mentre questa batte all'interno della sacca, per avere un attrito minimo.

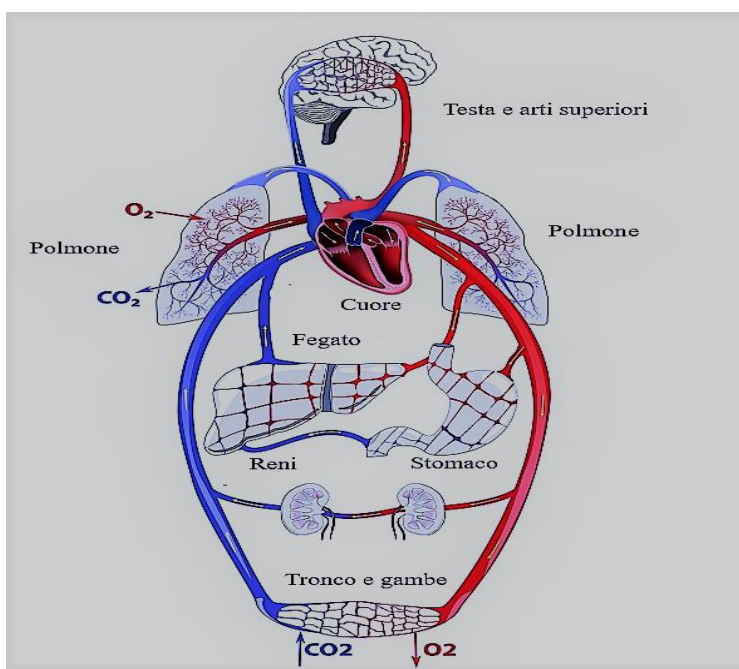


Figura 2.1: Apparato cardiocircolatori

Il cuore è composto principalmente da muscolo cardiaco, miocardio. Le cellule del miocardio sono dette miociti o cardiociti. I cardiociti sono raggruppati in fasci attorno al cuore formando una spirale detta vortice del miocardio. I miocardiociti li possiamo vedere come di tre tipi differenti:

- miocardio di lavoro, che contiene prevalentemente materiale contrattile
- cellule nodali, dotate di autoeccitazione, da cui parte lo stimolo elettrico, pacemaker naturale
- tessuto di conduzione, con cellule organizzate per una rapida ed ordinata propagazione dello stato di eccitamento a tutto il miocardio di lavoro.

Il cuore è anche costituito da una struttura di sostegno di collagene e fibre elastiche che costituiscono lo scheletro fibroso, il quale ha come funzione il controllo dell'apertura e chiusura delle valvole.

Il cuore viene distinto in cuore destro e sinistro, divisi tra loro tramite un setto. A sua volta, ognuna delle due sezioni si compone di due cavità, una superiore, chiamata atrio, ed una inferiore, chiamata ventricolo. In definitiva quindi, il cuore negli umani consiste di quattro cavità. (Figura 2.2) Ogni atrio comunica con il corrispondente ventricolo attraverso l'orifizio atrioventricolare fornito di valvole: valvola tricuspide, tra le cavità destre, valvola mitrale tra atrio sinistro e ventricolo sinistro. Gli orifizi che mettono in comunicazione le cavità cardiache con i vasi efferenti (arterie) sono anch'essi protetti da valvole che impediscono il reflusso sanguigno: valvola semilunare polmonare nel ventricolo destro per l'arteria polmonare, valvola semilunare aortica nel ventricolo sinistro per l'aorta. La presenza delle valvole si trova per la stessa ragione anche nelle vene (Saladin K.,2017).

### 2.1.1 Sistema di conduzione del cuore

Alcuni cardiociti (miocardiociti di lavoro) con l'evoluzione hanno perso la capacità contrattile e si sono specializzati invece per generare e condurre segnali elettrici. Queste sono le cellule che costituiscono il sistema cardiaco di conduzione. Questo sistema di conduzione controlla la via di passaggio del segnale elettrico e regola la stimolazione per assicurare che le cavità cardiache siano coordinate l'una con l'altra (Figura 2.3). L'eccitazione elettrica di una cavità cardiaca provoca la contrazione (sistole), che espelle il sangue dalla cavità. Mentre il rilassamento di qualsiasi cavità (diastole), permette alla cavità di riempirsi di sangue. I segnali elettrici in generale, hanno origine e viaggiano lungo il sistema di conduzione nell'ordine seguente (Saladin K.,2017):

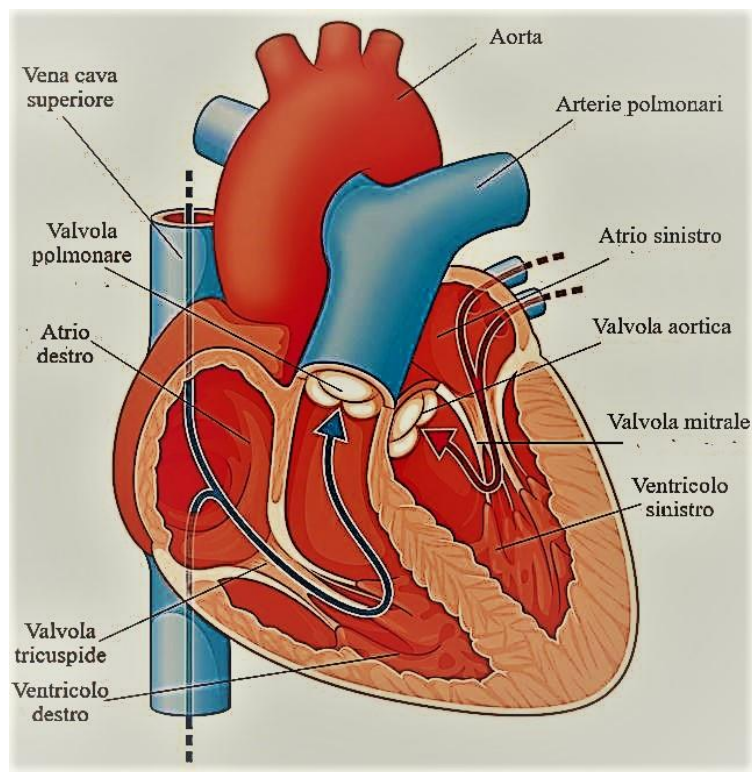


Figura 2.2: Conformazione interna del cuore visione anteriore

1. Il nodo senoatriale (SA), sono dei cardiociti modificati in funzione, localizzati nell'atrio destro. Queste cellule sono proprio quelle che danno l'inizio all'impulso elettrico, formando un pacemaker naturale che inizia ogni battito cardiaco regolare e determina il ritmo cardiaco.
2. Il segnale dal nodo SA passa attraverso gli atri, avendo come risultato la contrazione degli atri dall'esterno.
3. Il nodo atrioventricolare (AV), localizzato in prossimità della valvola AV destra. Questo nodo agisce come un cancello elettrico, interrompendosi nella via ai ventricoli e pure ritarda la contrazione dei ventricoli per non essere nello stesso tempo con quella degli atri. Tutti i segnali elettrici che vanno verso i ventricoli devono passare attraverso il nodo AV. Lo scheletro fibroso agisce come un isolatore per impedire ad eventuali correnti elettriche di raggiungere i ventricoli per qualsiasi altra via e non avere in questo modo battiti irregolari.
4. Dal nodo atrioventricolare (AV) il segnale prosegue nel fascio di His. Anche questo

consiste di miociti modificati (evoluti). Il segnale ora si ramifica nella branca destra e sinistra, che entrano nel setto intraventricolare e scendono fino all'apice del cuore, dando inizio alla contrazione ventricolare dall'interno. La velocità di propagazione nelle due branche del fascio di His è diversa: il ventricolo sinistro si contrae con un ritardo di circa 0,01 s rispetto al ventricolo destro.

5. Le fibre di Purkinje sono l'ultima ramificazione del segnale elettrico, nascono dall'estremità inferiore delle branche del fascio di His ramificandosi e diffondendosi all'interno del miocardio ventricolare. Le fibre di Purkinje distribuiscono l'eccitazione elettrica ai cardiociti dei ventricoli, con risultato finale la contrazione dei ventricoli completa anche dall'esterno.

## 2.2 Vasi Sanguigni, Circolo polmonare e sistemico

Ci sono tre categorie principali di vasi sanguigni: arterie, vene e capillari. (figura 2.4) Le arterie sono i vasi efferenti dell'apparato cardiocircolatorio, cioè i vasi che trasportano il sangue dal cuore. Le vene sono i vasi afferenti, i vasi che portano il sangue al cuore. I capillari sono molto più piccoli delle arterie e vene, sono vasi a parete sottile che collegano le arteriole<sup>6</sup> alle venule<sup>7</sup>. Le pareti sottili dei capillari rendono possibile lo scambio gassoso nei polmoni. Il tronco dell'arteria polmonare, l'aorta e le due vene cave sono chiamati i grandi vasi, per i loro diametri relativamente grossi. L'apparato cardiocircolatorio (Figura 2.1) ha due suddivisioni principali: un circolo polmonare e un circolo sistemico che fornisce sangue a tutti gli organi dell'organismo. Il cuore destro fornisce il sangue al circolo polmonare, mentre il cuore sinistro fornisce il sangue al circolo sistemico. Durante il circolo sistemico il sangue viene pompato dal ventricolo sinistro attraverso l'aorta, che con le due diramazioni porta l'ossigeno e le sostanze nutritive a tutti gli organi del corpo. Dopo aver assunto anidride carbonica e scorie a livello dei tessuti, il sangue ritorna al cuore con le due più grosse vene, vena cava superiore e vena cava inferiore (Saladin K.,2017).

---

<sup>6</sup> arterie piccolo

<sup>7</sup> vene piccole

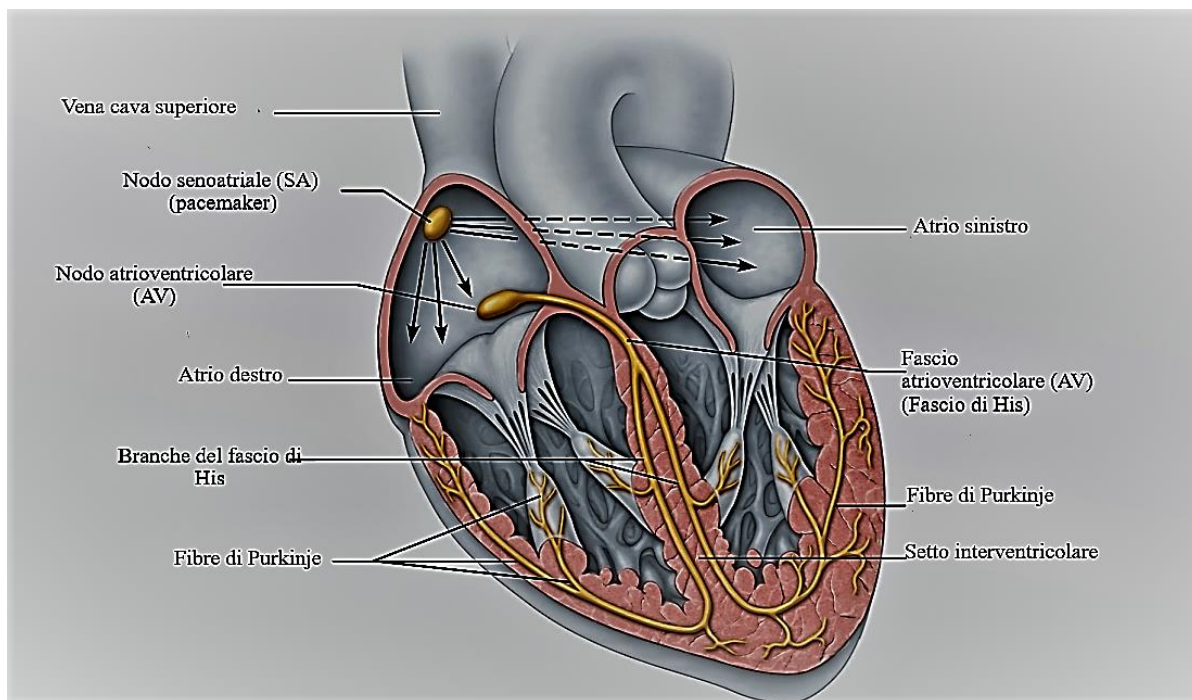


Figura 2.3: Sistema di conduzione intrinseco del cuore

## 2.3 Neuroanatomia cardiaca

Il cuore è l'unico organo con un suo proprio pacemaker, non ostante ciò riceve un'innervazione sia simpatica che parasimpatica che modifica il ritmo cardiaco e la forza della contrazione a seconda dalla situazione in cui si trova il soggetto. L'innervazione simpatica diretta al cuore origina tra i segmenti cervicali inferiori e i toracici superiori del midollo spinale. Le fibre efferenti che provengono da questi neuroni passano dal midollo spinale alla catena del simpatico e si portano verso l'alto della catena ai tre nervi cervicali. L'origine dei nervi cardiaci è dai gangli cervicali, passano poi attraverso il plesso cardiaco (plesso nervoso), per continuare poi verso il miocardio ventricolare. La forza di contrazione ventricolare aumenta, dovuto allo stimolo che proviene dai nervi. L'innervazione parasimpatica è fatta tramite il nervo vago. I ventricoli ricevono una stimolazione vagale scarsa o nessuna stimolazione. I nervi vaghi rallentano la frequenza cardiaca che porta a mantenere una frequenza a riposo 70-80 bpm (Saladin K.,2017).

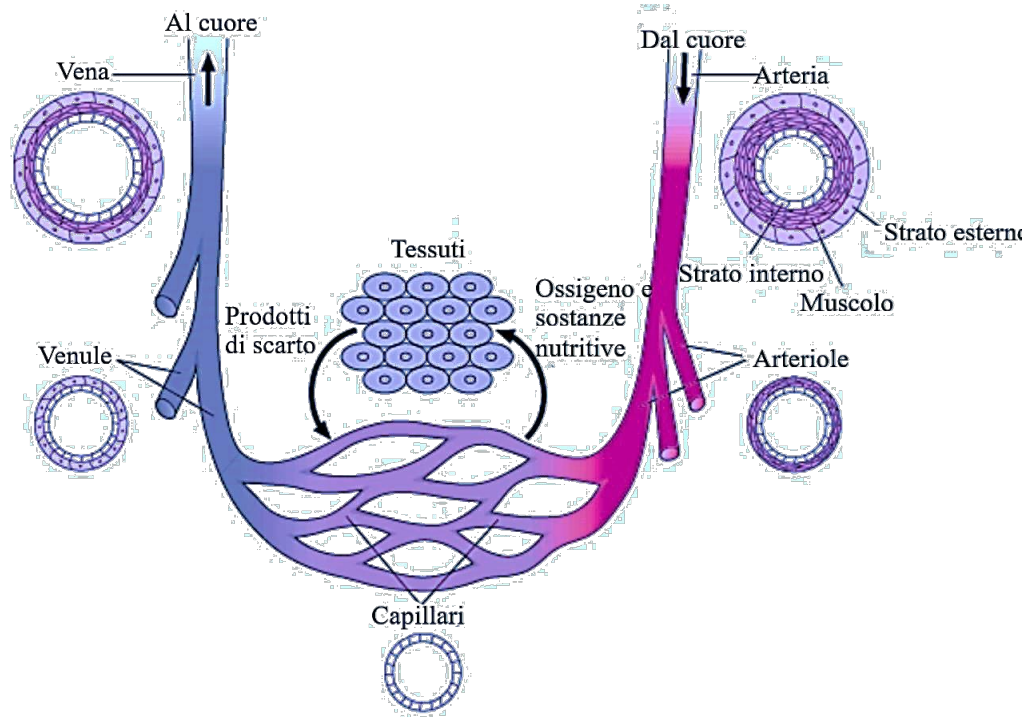


Figura 2.4: Struttura dei vasi sanguigni

## Capitolo 3

# Segnale cardiorespiratorio

Il segnale cardiorespiratorio è un segnale bioelettrico di interesse clinico, ottenuto come il prodotto dell'azione coordinata di gruppi di cellule. In realtà, questo segnale consiste di due segnali, provenienti da due apparati diversi: quello respiratorio e cardiovascolare. Tenendo presente che entrambi gli apparati vengono controllati da centri nervosi che si trovano nella parte inferiore cerebrale, non c'è alcun dubbio che i due segnali siano correlati. Inoltre, negli adulti la variabilità del ritmo cardiaco (in inglese *heart rate variability*, HRV) è influenzata dalla respirazione. L'inspirazione durante il ciclo respiratorio è associata con l'accelerazione cardiaca, mentre l'espiazione è associata con la decelerazione cardiaca. Da sottolineare è il valore vitale che questi segnali hanno nell'evidenziare probabili patologie cardiache e respiratorie.

### 3.1 Elettrocardiogramma

Il segnale elettrocardiografico (ECG oppure EKG dal greco *kardia* che significa cuore) è una rappresentazione grafica dell'attività elettrica del cuore misurato in mV rispetto al tempo, è lo strumento più semplice e comune per l'indagine di diagnosi e anomalie cardiache. I fenomeni come sistole e diastole possono essere studiati dall'ECG. Le caratteristiche del segnale ECG dipendono da due fattori; il primo è legato alle cellule miocardiche che hanno proprietà elettriche attive, il secondo è legato agli effetti delle proprietà elettriche passive, il torace che racchiude il cuore e la presenza di muscoli e tessuti adiacenti come i polmoni. I nervi ed i muscoli costituenti il cuore possono essere considerati come una sorgente di cariche elettriche che viaggiano in un conduttore che è il torace. Il campo elettrico prodotto da queste cariche in movimento affiora sulla superficie del torace con le sue linee equipotenziali. La mappa delle linee equipotenziale ha come centro il cuore con la sua attività di conduzione elettrica. Queste mappe di linee equipotenziale sono in un cambiamento continuo, orientandosi rispetto al segnale elettrico che viaggia nelle vie di conduzione nel cuore. Si produce perciò una corrente ionica la quale, a sua volta, comporta una caduta di potenziale tra due luoghi non coincidenti del materiale biologico nel quale essa scorre. La presenza di questo campo elettrico attorno al cuore che viene risentito anche dai tessuti



adiacenti, rende possibile l'acquisizione di questo segnale con l'utilizzo di elettrodi in qualsiasi punto del corpo. Da evidenziare che un ECG è diverso da un singolo potenziale d'azione, perché il potenziale d'azione è un evento elettrico che si verifica in una singola cellula cardiaca. L'ECG può essere non invasiva (di superficie) più comune, oppure invasiva, solo in caso di operazioni a cuore aperto (Mainardi L., 2011).

Il corpo umano genera in continuo segnale ECG, ma la registrazione di tali segnali può essere fatta per tempi brevi di qualche minuto, oppure per un tempo più lungo (24-48) h mai all'infinito. L'Holter è un registratore a lungo termine utilizzato in studi clinici per registrare eventuali aritmie silenti<sup>8</sup>, per documentare alterazioni secondarie<sup>9</sup> dell'attività elettrica del muscolo cardiaco e mettere in evidenza i cambiamenti nel tracciato dovuti ad altre patologie non direttamente correlate con l'apparato cardiocircolatorio. Nella pratica per ottenere questo segnale si utilizzano i registratori elettrocardiografici collegati con un sistema di elettrodi che vengono posti sulla pelle, nel caso del ECG superficiale. Gli elettrodi corrispondono a derivazioni, quando vengono utilizzati negli studi clinici il numero delle deviazioni deve corrispondere a 12, ponendo gli elettrodi nella zona del torace e degli arti. Il posizionamento degli elettrodi segue un protocollo, il quale li dispone su due linee del campo a potenziale diverso, così che si possa rilevare una differenza di potenziale (ddp). Tale ddp varia, come variano nel tempo la depolarizzazione e la ripolarizzazione (atriale/ventricolare). L'utilizzo di un protocollo di posizionamento degli elettrodi standard per l'acquisizione ECG garantisce la ripetibilità del processo e la possibilità di confrontare ECG di soggetti diversi o di uno stesso soggetto ma in istanti temporali diversi. Le derivazioni li possiamo classificare in base alla funzione degli elettrodi che utilizziamo a misurare le ddp:

- Derivazioni bipolari: Appliciamo due elettrodi, posti in due punti differenti della superficie corporea, e ne registrano la differenza di potenziale
- Derivazioni unipolari (aumentate<sup>10</sup> oppure precordiali): Uno dei due elettrodi rimane fisso ad un potenziale all'incirca costante lungo tutto il ciclo cardiaco. Tale elettrodo è detto di riferimento, mentre l'altro elettrodo è detto esplorante.

---

<sup>8</sup> Non aventi sintomi le quali il paziente può sentire

<sup>9</sup> Scarsa perfusione del muscolo cardiaco

<sup>10</sup> la ddp che si ottiene, da ogni arto rispetto al potenziale di riferimento è generalmente maggiore di quello che si rileverebbe per lo stesso arto, ma rispetto ad un altro arto da solo, come sulle derivazioni bipolari.

Lo schema delle 12 derivazioni maggiormente utilizzata per ottenere il segnale elettrocardiografico consiste di (Dee U. Silverthorn,2017):

- 6 degli arti, di cui 3 bipolari e 3 unipolari, che misurano l'attività elettrica sul piano frontale (bipolari di Einthoven: I, II, III, [Triangolo di Einthoven]; unipolari di Goldberger: aVR, aVL, aVF).
- 6 derivazioni precordiali di Wilson, unipolari, che misurano l'attività elettrica sul piano trasversale (V1, V2, V3, V4, V5, V6)

Le derivazioni possono pure essere classificate (Figura 3.1) in base alla posizione degli elettrodi in:

- ❖ Anteriore: V2, V3, V4
- ❖ Laterale: I, aVL, V5, V6
- ❖ Inferiore: II, III, aVF
- ❖ Destrose: aVR, V1

I componenti principali dell'ECG (Figura 3.2) sono le onde e i segmenti. Le onde sono deflessioni sopra o sotto la linea di base, positive o negative, separati da alcuni tratti rettilinei. I segmenti sono tratti temporali lungo la linea di base in generale di due onde. Gli intervalli sono delle combinazioni, comprendono sia segmenti che onde. Una delle funzioni di interesse delle diverse onde dell'ECG è quella di riflettere la depolarizzazione o la ripolarizzazione atriale e ventricolare.

- Onda P: rappresenta l'attività elettrica legata alla depolarizzazione di entrambi gli atri dovuta all'impulso elettrico avviato dal nodo Seno Atriale.
- Complesso "QRS": trio di onde, si presenta dopo una pausa di 1/10 di secondo dall'onda P, (il quale significato a livello meccanico consiste con il riempimento dei ventricoli) rappresenta l'impulso elettrico nel suo percorso dal nodo AV alle fibre di Purkinje; tali fibre trasmettono l'impulso elettrico alle cellule miocardiche, provocando simultaneamente la depolarizzazione dei ventricoli.
- onda T: rappresenta la ripolarizzazione dei ventricoli, così che essi possano essere nuovamente stimolati. I ventricoli non possiedono una risposta meccanica alla ripolarizzazione, esso è un fenomeno strettamente elettrico.

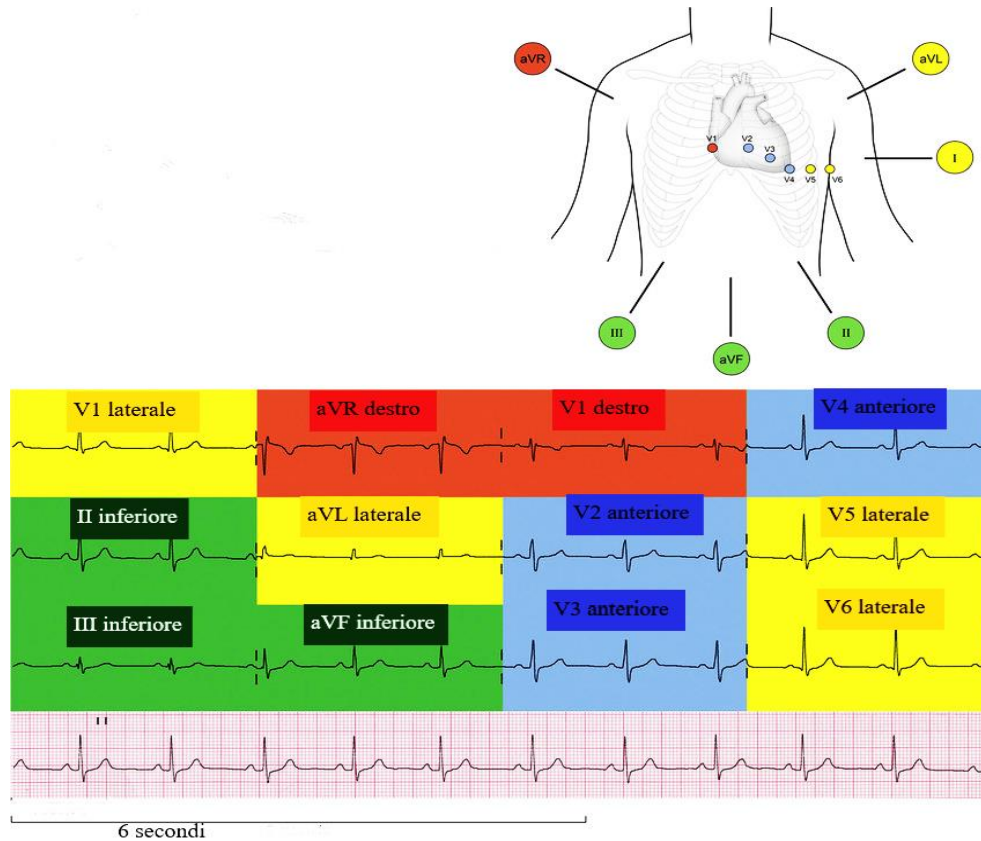


Figura 3.1: Le posizioni delle 12 derivazioni

- Segmento PR: Inizia quando finisce l'onda P e finisce con l'inizio del complesso QRS, rappresenta la depolarizzazione totale degli atri.
- Segmento ST: Inizia con l'onda S e finisce con l'onda T, depolarizzazione totale dei ventricoli.
- Intervallo PR: rappresenta il tempo di conduzione atrio-ventricolare.
- Intervallo QT: rappresenta il tempo di depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare.

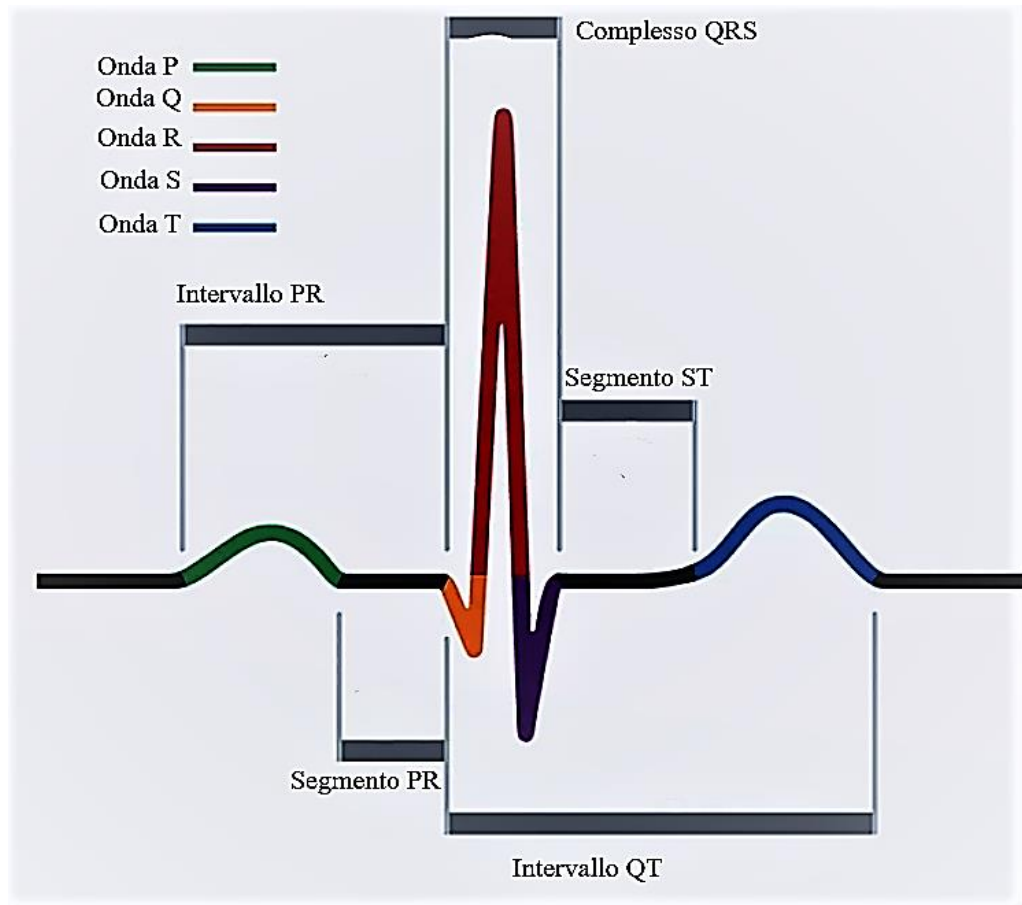


Figura 3.2: ECG (II° deviazione); onde (P, Q, R, S, T), segmenti (PR, ST), intervalli (PR, QT). Un solo battito sottratto da un tracciato di ECG.

### 3.2 Segnale respiratorio

Il monitoraggio dei segnali respiratori è fondamentale per seguire l'andamento di patologie respiratorie, ma anche quelle cardiache. Inoltre, l'analisi di un segnale respiratorio può aiutare nel migliorare la qualità del ciclo respiratorio del paziente. Negli ultimi decenni sono stati suggeriti molti metodi e tecnologie per la misurazione della frequenza respiratoria e l'identificazione degli intervalli respiratori. I segnali respiratori possono essere misurati sia direttamente utilizzando un sensore di flusso o fascia toracica o indirettamente sulla base dell'ECG. L'approccio più utilizzato è la misurazione dei movimenti dovuti alla respirazione mediante fascia toracica o dispositivo pneumografico basato sull'impedenza. Tuttavia, alcuni algoritmi derivano la frequenza respiratoria in modo non invasivo da altri biosegnali come l'ECG. È stato dimostrato che l'ampiezza del complesso QRS è modulata dai movimenti del torace durante la respirazione, il che si traduce in una variazione dell'ampiezza del picco R che correla fortemente con il segnale respiratorio

effettivo. Ottenere il segnale respiratorio dall'ECG, è una tecnica che si basa sull'utilizzo di filtri (passa-basso) a livello software. L'ampiezza e la linea di base dell'ECG, nonché la frequenza, sono modulate dalla respirazione tramite i movimenti dell'asse cardiaco e dell'aritmia sinusale respiratoria (RSA). Inoltre, dati analoghi possono essere derivati dal fotopleletismogramma (PPG), dove per ottenere un segnale registrato migliore gli elettrodi vengono messi sul polso o sul dito, e viene ottenuto un tracciato del segnale respiratorio normale e profondo (Figura 3.3). PPG è una tecnica di caratterizzazione del segnale nel dominio del tempo. In uno studio di confronto sistematico, le tecniche basate sulle caratteristiche nel dominio del tempo (Figura 3.4) si sono rivelate generalmente superiori alle tecniche basate sui filtri e alle tecniche nel dominio della frequenza. Inoltre, le tecniche nel dominio del tempo facilitano la determinazione degli intervalli respiratori individuali (invece di una semplice frequenza respiratoria) e sono più utili per studiare i dati di pazienti con possibile respiro irregolare, esempio apnea o frequenze respiratorie estremamente basse (attacco d'asma) o alte (Leube.J,2020).

La Figura 3.4 presenta informazione riguardo la corrispondenza dei dati ottenuti dal ECG e PPG durante un ciclo respiratorio. La linea in nero rappresenta il continuo cambiamento della frequenza cardiaca espressa in bpm. Lungo questa linea in blu sono indicati gli istanti temporali durante i

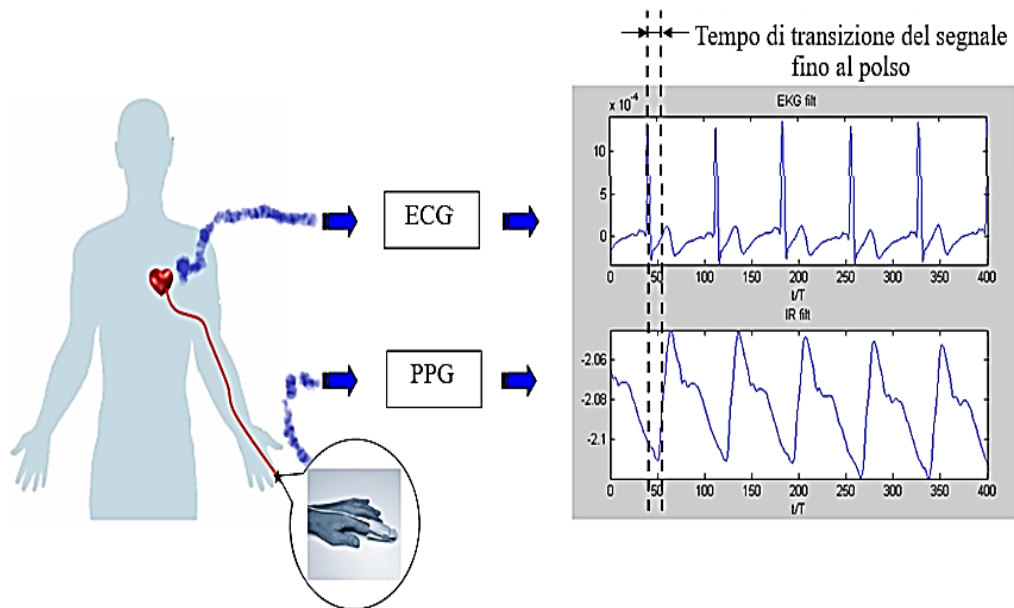


Figura 3.3: Segnale ECG e PPG

quali il soggetto inspira, mentre in rosso sono indicati gli istanti temporali durante i quali il soggetto espira. Dalla relazione tra valore di frequenza cardiaca e ciclo di ventilazione, si può dedurre che durante l'inspirazione la frequenza cardiaca aumenta, mentre durante l'espirazione la frequenza cardiaca diminuisce. Le linee in giallo verticali rappresentano i picchi R del tracciato del ECG, ognuno di loro corrisponde a un punto di inspirazione oppure espirazione. La linea in azzurro e proprio il tracciato di PPG durante questo ciclo respiratorio misurata in mV. I punti con ampiezza massima di tale linea non corrispondono con i picchi R ma con il picco dell'onda T e i punti con valore negativo minimo con onda S nel ECG. Il PPG ha la stessa frequenza come l'ECG. Come l'ECG il PPG risente della respirazione, ed essendo che si misura in valori più grandi in mV rispetto all'ECG il segnale respiratorio viene amplificato, questo lo rende più facile da studiare nel dominio del tempo.

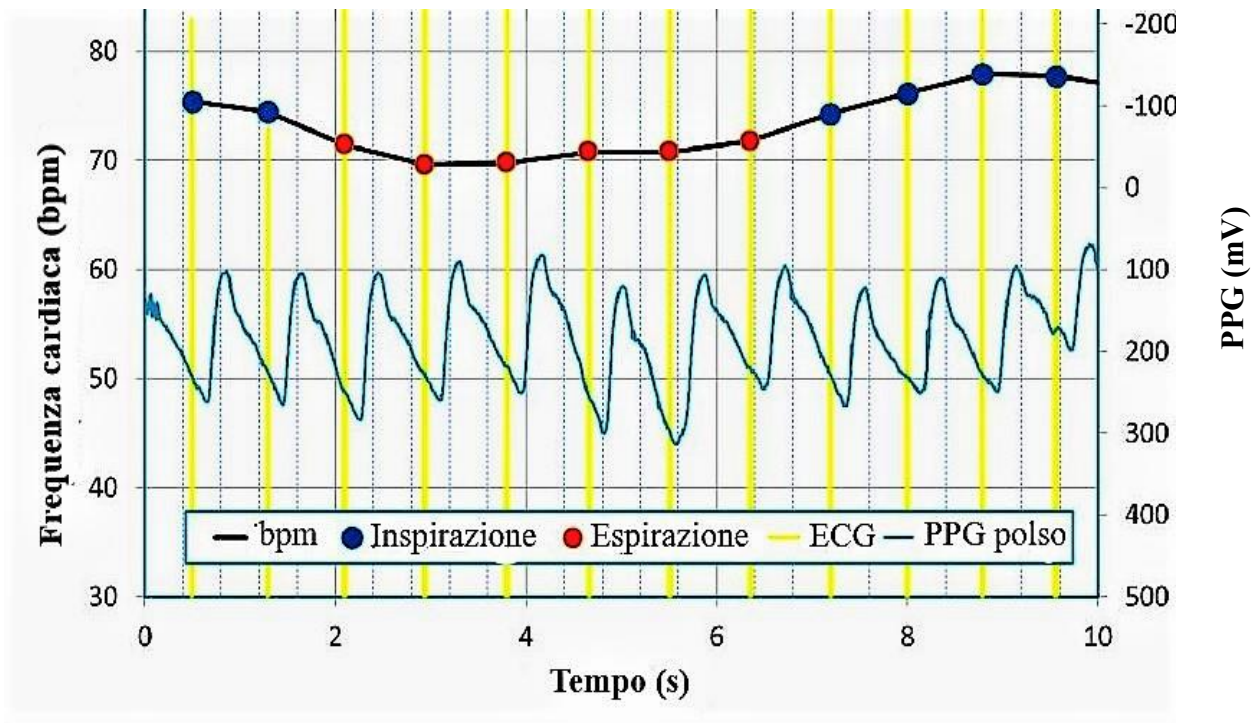


Figura 3.4: Segnale ECG e PPG in un ciclo di respirazione

### 3.3 Interferenze e disturbi di un segnale elettrocardiografico reale dinamico

Il segnale ECG reale dinamico misurato utilizzando dispositivi portatili come l'Holter M12R non è perfettamente periodico ma mostra variazioni significative durante tutto il tracciato. Le caratteristiche dinamiche dell'ECG reale sono dovute a una continua variazione fisiologica dell'attività cardiaca e alla presenza di interferenze e disturbi che si sovrappongono al segnale ECG. I disturbi e interferenze possono avere natura fisiologica e esterna (extrafisiologica). Le principali tipologie di interferenze che possono perturbare il tracciato ECG sono:

- il rumore di rete. Il rumore di rete è caratterizzato da vibrazioni a frequenza costante tipicamente di 50 Hz. Le cause del rumore di rete possono essere la presenza di campi elettromagnetici nell'ambiente circostante.
- l'attività respiratoria. Il segnale respiratorio è caratterizzato da sensibili spostamenti della traccia rispetto alla linea centrale della carta questo viene noto anche come instabilità della linea isoelettrica. Il segnale respiratorio è caratterizzato dalle basse frequenze (0,3-0,5) Hz.
- I tremori muscolari o gli artefatti da movimento. Il tremore muscolare è un disturbo caratterizzato da una seghettatura irregolare e variabile che si sovrappone al tracciato ECG. Le cause di tremori muscolari sono: il paziente inquieto, presenza di patologie particolari oppure il contatto tra elettrodo e pelle non è buono e quindi si ha sfregamento meccanico tra elettrodo e pelle.

Per avere un segnale ECG reale ad alta qualità si è visto il bisogno di utilizzare filtri sia a livello hardware integrati nello strumento di acquisizione, che implementati a livello software. I filtri vengono progettati sulla base delle caratteristiche dell'interferenza che devono eliminare o meglio ridurre al minimo. I filtri reali hanno proprio la funzione di permettere il passaggio di segnali con componenti spettrali in una determinate bande di interesse, ed eliminare il segnale con componenti di frequenza fuori banda. I filtri reali sono caratterizzati di una banda passante, banda di transizione e banda attenuante. Una nota importante riguardo i filtri che vengono utilizzati per elaborare il segnale è che non fanno la differenza tra segnale e rumore, così con il loro utilizzo non viene eliminato solo rumore ma anche segnale. Nessun filtro reale a livello software è perfetto ma quelli più efficaci e che hanno trovato più utilizzo sono i filtri AIR e tra i filtri AIR il filtro più comune è il filtro Butterworth. Il filtro Butterworth AIR non presenta nessuna oscillazione sulla banda

passante e attenuante e questa è proprio la peculiarità del filtro, ma ha una banda di transizione più ampia. Si può diminuire la banda di transizione se viene aumentato l'ordine del filtro. In realtà se utilizzi il filtro Butterworth di ordine 6 direttamente sul segnale il filtro presenta oscillazioni perché ogni frequenza ha il suo ritardo nel tempo. Allora una soluzione senza introdurre oscillazioni e pur andare ad accorciare il bando di transizione è quello di usare il filtro Butterworth di ordine 3 con la funzione `filtfilt`<sup>11</sup> la quale sul segnale ripete due volte il filtro Butterworth di ordine 3 ottenendo alla fine il segnale filtrato con un filtro di ordine 6 senza presenza di rumore.

Nella elaborazione di un segnale ECG reale dinamico si tiene conto della presenza dei disturbi e interferenze e si utilizzano filtri Butterworth AIR di ordine 3 a livello software con frequenze diverse, caratteristiche del disturbo che si vuole eliminare. Una buona soluzione per eliminare i rumori di rete è andare a utilizzare un Filtro di Rete che è un filtro elimina banda a 50 Hz. Nel caso dei tremori muscolari si deve utilizzare un filtro Antitremore che ha il compito di ridurre le frequenze superiori a quella del segnale, cioè viene utilizzato un filtro passa basso di (75 ,100, 150) Hz. Nel caso della presenza di altri segnali biologici di bassa frequenza come il segnale respiratorio la soluzione è usare il filtro L Base il quale è un filtro passa altro a 0,5 Hz.

### 3.4 L'intervallo QT nell'ECG e la formula di Bazett

L'intervallo QT è il tempo impiegato dai ventricoli di depolarizzare e ripolarizzare, come tale comprende il complesso QRS e l'onda T. L'intervallo QT dà informazione diretta sulla propagazione dell'impulso elettrico nei ventricoli e come tale ha un'importanza per il contenuto fisiologico come primo indice di rischio cardiaco. Come per tutte le onde nell'ECG si parla anche di un range di durata normale in ms dell'intervallo QT molto rigido tra (280-370) ms. Quando il range di valori normali per il QT non viene rispettato si presenta la sindrome di QT lungo oppure QT corto. Il prolungamento del QT prende il nome di QT lungo ed è generalmente associato ad una alterazione della ripolarizzazione ventricolare. L'accorciamento del QT prende il nome di QT corto. Il QT lungo e corto vengono entrambi visti come malattie cardiache altamente letali. In generale la durata del QT dipende dalla frequenza cardiaca (in inglese heart rate , HR).

---

<sup>11</sup> Funzione specifica che viene utilizzata su MATLAB



In particolare l'intervallo QT è più lungo quando la HR è più bassa oppure l'intervallo QT è più corto quando la frequenza cardiaca è più alta. Il range di valori dell'intervallo QT è leggermente diverso tra i maschi e le femmine (Valori normali, 2022).

Esistono diverse formule matematiche per “correggere” l'intervallo QT per la HR oppure per la durata temporale dell'intervallo RR. Una tra le formule matematiche che può essere utilizzata per trovare QT corretto (QTc) è la formula di Bazett. Il QTc come il QT viene misurato in ms. Secondo la formula di Bazett (5) il QTc viene trovato come il rapporto di QT con la radice dell'intervallo RR espresso in s.

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}} \quad (5)$$

Una limitazione nell'utilizzare della formula di Bazett è che riporta valori di QTc molto lunghi per HR maggiore di 85 bpm. Il range di normalità per il QTc è (300-440) ms nei maschi e (300-450) ms nelle femmine (Bazett HC., 1997).

## Capitolo 4

# La patologia d'Asma

'Asma' deriva dal greco, che significa 'ansimare'. Il termine inizialmente non definiva una malattia, ma descriveva sintomi respiratori e una varietà di condizioni polmonari. Nel corso dei secoli, diversi modelli sono stati proposti per comprendere le anomalie fisiopatologiche legate all'asma. All'inizio del 20° secolo, l'asma è stata considerata una malattia unica caratterizzata da "affezioni spasmodiche dei bronchi". Coerente con la natura dell'asma come malattia complessa, anche i modelli che spiegano la patogenesi dell'asma hanno una scala di difficoltà alta. La ricerca ha avuto la sua evoluzione da idee e esempi antiquati a degli approcci funzionali che descrivono meglio a livello di una fisiopatologia cellulare e biologia molecolare, immunologia, microbiologia e genetica/genomica. Seguendo lo stato di sviluppo delle tecnologie avanzate per la misurazione della funzione polmonare, le caratteristiche dell'asma sono state costantemente svelate e aggiunte all'elenco e la sua fisiopatologia chiarita. L'asma è stata associata ad aumenti transitori della resistenza delle vie aeree (Figura 4.1), riduzioni della espirazione forzata in volume e flusso, iperinflazione dei polmoni e aumento del lavoro durante la respirazione, nonché anomalie nella distribuzione della ventilazione, perfusione polmonare<sup>12</sup> e emogasanalisi arteriosa<sup>13</sup>. I pazienti asmatici si lamentano di "fame d'aria" e difficoltà di ventilare (dispnea). A livello cellulare l'aumento della resistenza delle vie aeree riduce la ventilazione alveolare. La gravità degli attacchi d'asma varia da episodi lievi a episodi che mettono a rischio la vita. In caso di infortunio, le persone che muoiono per soffocamento asmatico mostrano tipicamente le vie aeree tappate da muco gelatinoso che non possono emettere. I polmoni restano gonfiati eccessivamente dall'aria anche all'autopsia. Oggi l'asma è vista come una malattia infiammatoria cronica che non è ancora del tutto compresa nella sua fisiopatologia; quindi, la terapia è ancora sulla strada per diventare ottimale. Le cure più comuni per questa patologia consistono di farmaci che dilatano le vie aeree e riducono l'infiammazione (Bergmann,2014).

---

<sup>12</sup> flusso ematico al minuto attraverso il circolo polmonare che corrisponde alla gittata cardiaca

<sup>13</sup> quantità di ossigeno e anidride carbonica presente nel nostro sangue anche il valore di pH.

## 4.1 Fattori che provocano l'asma

L'asma come patologia infiammatoria, spesso viene associata ad allergie e caratterizzata da broncocostrizione ed edema delle vie aeree. L'asma può essere provocata dall'attività fisica e da rapide variazioni della temperatura o dell'umidità dell'aria inspirata. Gli studi fatti sull'asma a livello cellulare mostrano che diversi segnali chimici possono essere responsabili dell'asma fra di essi: acetilcolina, istamina, neuropeptidi e leucotrieni secreti da mastociti, macrofagi ed eosinofili. Visti in una scala più generale i fattori che provocano l'asma tra i segnali chimici sono (Holgate S., 2015):

- **Allergeni ambientali.** I bambini sensibili agli aero-allergeni nella prima infanzia hanno maggiori probabilità, rispetto ai loro compagni non sensibili, di affrontare l'asma persistente più avanti nella vita. In particolare, la relazione tra l'asma ed esposizione alla polvere è particolarmente forte. Infatti mette in evidenza i sintomi d'asma.
- **Le infezioni virali** (infantili), i più comuni rinovirus e virus respiratorio sinciziale (RSV), sono associate allo sviluppo dell'asma e sono la causa più comune di uno stato più avanzato dell'asma. L'RSV è una delle principali cause di bronchiolite nel primissimo anno di vita e un fattore predittivo indipendente di respiro sibilante (suono acuto), ricorrente all'asma della prima infanzia. Numerosi studi longitudinali (studi di ricerca-osservazione) hanno fornito prove che le infezioni virali respiratorie, in particolare con il rinovirus, hanno portato a eventi sibilanti durante i primi 3 anni di vita, per questo sono forti ragioni dello sviluppo successivo dell'asma.
- **Genetica.** Il patrimonio genetico ereditato ti predispone ad avere l'asma. In effetti, si pensa che i tre quinti di tutti i casi di asma siano ereditari. Secondo un rapporto del Centers for Disease Control and Prevention (CDC), se una persona ha un genitore con asma, ha da tre a sei volte più probabilità di sviluppare l'asma rispetto a qualcuno che non ha un genitore con asma.
- **Esposizioni professionali.** Se l'asma è già presente, l'esposizione a determinati elementi sul posto di lavoro può causare sintomi di asma oppure aggravare la patologia. E, per alcune persone, l'esposizione a determinate polveri industriali, fumi, vapori chimici e muffe può causare lo sviluppo dell'asma per la prima volta.
- **Obesità.** L'obesità è fortemente associata all'incidenza e alla gravità dell'asma, mentre l'obesità materna durante gravidanza è associata ad un aumentato rischio di asma infantile,

specialmente nelle madri non asmatiche. Una combinazione di fattori meccanici e vie infiammatorie causali metaboliche, ormonali e di basso grado condivise potrebbe aiutare a spiegare queste associazioni. Tuttavia, l'esatto meccanismo che collega l'obesità e l'asma resta ancora da chiarire completamente.

- **Tabagismo** (fumo di tabacco). L'esposizione al fumo di tabacco, che consiste di una miscela complessa di molti composti organici volatili e biossido di azoto, è un fattore di rischio per lo sviluppo dell'asma. Anche il fumo dei nonni durante la gravidanza aumenta il rischio di asma per la seconda generazione, incrementando così ulteriormente i meccanismi epigenetici intrauterini nella causa dell'asma.
- **Inquinamento dell'aria**. L'inquinamento dell'aria interna ed esterna, che è aumentato insieme all'urbanizzazione e alla crescita della popolazione, sono importanti fattori che contribuiscono allo sviluppo e all'esacerbazione<sup>14</sup> dell'asma, in particolare nei paesi in via di sviluppo. Gli inquinanti implicati nell'asma sono biossido di azoto, ozono, composti organici volatili, particolato e inquinamento atmosferico legato al traffico, che contiene inquinanti di scarico dei veicoli freschi e particelle non derivate dalla combustione. Questi inquinanti inducono stress ossidativo e danno epiteliale, avviando o aumentando l'infiammazione delle vie aeree.

## 4.2 Tipi più comuni d'asma

L'asma è una malattia molto complessa, come tale classificare in dei tipi, basandosi sui fattori e pure allo stile di vita, diventa molto difficile. Ma comunque, si può parlare dei tipi più comuni di questa patologia anche se in realtà, sono dei tipi molto idealistici, perché i fattori che provocano e mettono in evidenza la patologia sono più di uno. Inoltre è scientificamente provato, che circa la metà dei casi di asma si sviluppa prima dei dieci anni e solo il 15% dopo i 40 anni.

**L'asma allergica** è una malattia caratterizzata da ostruzione non continua delle vie aeree che causa difficoltà a respirare e, nei casi più gravi, morte per asfissia. Di solito è una reazione allergica ad antigeni che provengono dall'aria e stimolano una broncocostrizione forte. L'ostruzione delle vie aeree o l'iperattività delle vie aeree (AHR), è una caratteristica distintiva dell'asma dalle altre

---

<sup>14</sup> stati più avanzati d'asma

patologie, che si riferisce alla capacità delle vie aeree di subire un restringimento esagerato in risposta a stimoli che non hanno lo stesso effetto sulle vie aeree in soggetti sani. Oltre a questo nel caso dell'asma allergica, si ottiene una produzione eccessiva di muco bronchiale nonché, edema o gonfiore della parete delle vie aeree. Più del 50% dei bambini e adolescenti hanno asma sensibile agli acari della polvere, mentre generalmente meno del 20% dei bambini senza asma sono sensibili agli acari della polvere. Di conseguenza, per prevenire l'insorgenza dell'asma, si raccomanda vivamente di evitare gli allergeni nei casi di allergie respiratorie esistenti. Tuttavia, il ruolo dell'evitamento degli allergeni nella prevenzione dell'asma allergica è scarso, a meno che non venga intrapreso come parte di uno sforzo di prevenzione complesso (Holgate S.,2015).

**L'asma infantile** è la malattia respiratoria cronica più comune nei bambini ed è la causa più importante dell'assenteismo scolastico e dell'ospedalizzazione dei bambini nei giorni d'oggi. Ci sono vari fattori che sono implicati nella patogenesi dell'asma infantile. Si è dimostrato in vari studi un contributo combinato di predisposizione genetica, ambientale e cambiamenti epigenetici. Segnali ambientali in prenatale, perinatale, e la prima infanzia sembrano determinare lo sviluppo di incidenza dell'asma o protezione contro di essa. Un significativo contributo all'aggravamento dell'asma infantile è dovuto alla modalità di nascita (parto), uso di antibiotici, stress, esposizione al fumo di tabacco e uno stile di vita industrializzato (Noutsios G.,2014).

**L'asma di lavoro (occupazionale)** è la malattia professionale più comune dei paesi industrializzati negli ultimi anni. La causa dell'aumento dei soggetti asmatici di questo tipo è proprio dovuta all'introduzione nel settore lavorativo di sostanze asmogene e agenti che provocano l'irritazione delle vie aeree. Questa malattia è caratterizzata da abbassamento del flusso aereo e iperreattività bronchiale. Dalla comunità scientifica si è proposto una ulteriore classificazione dell'asma ambientale di lavoro (Foà V.,2007):

- asma occupazionale propriamente detto
- asma non occupazionale aggravante dal lavoro, sono compresi tutti i tipi di asma con origine extra-lavorativa ma che si mettono in evidenza nell'ambiente di lavoro

### 4.3 Genetica e Epigenetica in asma

I casi più comuni d'asma sono ereditari per questo la genetica ci è molto utile. Infatti, al giorno d'oggi la genetica ha un ruolo significativo nella patologia dell'asma, come viene dimostrato da molti studi recenti. Identificare i geni specifici o le sequenze genetiche associati all'asma e scoprire il meccanismo molecolare in cui quelle sequenze influenzano il rischio dello sviluppo dell'asma aiuterà a svelare e comprendere meglio le vie biologiche implicate nella patogenesi dell'asma. Il primo vero studio scientifico a riguardo, è stato iniziato con l'individuazione dell'associazione tra geni specifici e suscettibilità all'asma che corrisponde con la prima pubblicazione delle sequenze del genoma umano. I due principali approcci utilizzati sono studi di collegamento e associazione del genoma (in inglese *genome-wide association study*, GWAS). Gli studi di collegamento hanno come obiettivo di identificare i modelli di DNA che corrispondono al fenotipo dell'asma nei membri della famiglia con e senza asma, utilizzando microarray di chip di polimorfismo a singolo nucleotide. Lo scopo è identificare i modelli di DNA o variazioni associati ai fenotipi o alle caratteristiche dell'asma mediante confronto della sequenza completa del DNA di individui con malattia e individui senza malattia. Poiché i GWAS sono studi sulla popolazione su larga scala che identificano i polimorfismi nel genoma umano senza la necessità di ottenere l'intero genoma, sono in realtà diventati il metodo di studio preferito nella genetica dell'asma negli ultimi decenni.

Stesso valore come la genetica per la patologia d'asma lo ha anche l'epigenetica. L'epigenetica consiste in caratteristiche ereditabili che influenzano l'espressione genica senza alterare la sequenza del DNA, in contrasto con la genetica. Fattori scatenanti dei cambiamenti epigenetici potrebbero essere legati agli ambientali prenatali come quelli materni fumo e altri fattori dopo la nascita, come l'inquinamento dell'aria o del traffico, i nutrienti o i farmaci. Modificazioni epigenetiche si possono verificare durante i periodi della vita in cui le persone sono più suscettibili a diversi fattori che danno origine all'asma. I periodi quando l'organismo è più fragile e suscettibile a tali cambiamenti sono: lo sviluppo prenatale, la prima infanzia, l'adolescenza. Come la pelle, le vie respiratorie sono direttamente esposte all'ambiente esterno e il risultato è che la mucosa della bocca, epitelio nasale e bronchiale sono dapprima soggetti ad alterazioni epigenetiche. Inoltre,

sono stati identificati circa 17 studi e meta-analisi di modelli di metilazione<sup>15</sup> delle cellule immunitarie nel sangue intero e periferico dei pazienti asmatici. I meccanismi epigenetici più comuni che hanno un ruolo regolatorio nelle risposte immunitarie ed espressione genica dell'asma sono: Metilazione del DNA, modificazioni istoniche post-traduzionali ed espressione di microRNA. Da notare che l'epigenoma è diverso per ogni tipo di cellula (Ntontsi P.,2021).

#### 4.4 La valutazione funzionale cardiovascolare

L'attività muscolare è direttamente legata con il bisogno di ossigeno (O<sub>2</sub>). Infatti per questa ragione il lavoro fatto dal sistema cardiorespiratorio nel caso dei soggetti sani e cardiopatici oppure asmatici è di interesse per lo studio. Un modello che esprime questo bisogno biologico è il seguente:

$$VO_2=CO \times C(A-V) O_2 \quad (6)$$

La relazione (6) esprime la riserva cardiovascolare che ha una sua componente centrale, la riserva cardiaca. Nella formula abbiamo la presenza della gittata cardiaca (in inglese *cardiac output*, CO) che è correlata con lo scambio gassoso. Mentre (C(A-V) O<sub>2</sub>) rappresenta la differenza artero-venosa di O<sub>2</sub>. Questa differenza rappresenta la quantità di ossigeno che le cellule riescono ad estrarre dal circolo sanguigno durante il passaggio del sangue nei capillari. Nei soggetti sani la capacità di estrazione periferica di O<sub>2</sub> durante l'esercizio fisico provoca l'aumento della differenza A-V, ma può essere pure influenzato dalla genetica e l'alimentazione. Un aumento di questa differenza viene vista anche in pazienti in caso di convulsione, ipertermia e tremori. Di interesse è anche la diminuzione della differenza A-V che si aspetta abbia come conseguenza diretta la diminuzione dell'assorbimento di O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub>) dai tessuti periferici, ma i sistemi di retrazione negativa per mantenere un VO<sub>2</sub> costante aumentano CO. In questo modo si mantiene l'omeostasi nei soggetti sani.

La relazione (6) trova applicazione nel test cardiopolmonare, il quale è un altro tipo di test che può essere utilizzato per studiare le patologie respiratorie come l'asma e nello stesso tempo valutare la

---

<sup>15</sup> processo a livello biologico catalizzato da enzimi che va a modificare il sistema biologico in contatto con metalli pesanti

funzionalità cardiaca. Il test consiste in una prova sotto sforzo durante la quale oltre ai parametri rilevati dai test cardiaci: frequenza cardiaca, pressione arteriosa, ECG e carico di lavoro, vengono determinate anche il volume di ventilazione e un'analisi dei gas espirati. Il test ha trovato interesse nella comunità scientifica proprio perché, permette determinare direttamente la potenza aerobica conosciuta come  $VO_2$  massima e studiare i parametri ventilatori durante lo sforzo (V. Foà, 2017).

#### 4.5 Alterazione del segnale elettrocardiografico visto nei soggetti affetti dalla patologia d'asma

Studiare la patologia d'asma ha dato un interesse alle possibili deviazioni, che possono essere viste nel segnale elettrocardiografico dei pazienti affetti dalla patologia. Diversi studi si sono fatti a riguardo, con risultati diversi dovuti sia ai soggetti considerati ma anche all'obiettivo di ognuno. Uno dei primissimi studi a riguardo è stato fatto da Brompton Hospital (London), in pazienti con asma acuta si sono osservati eventi di cambiamenti reversibili elettrocardiografici. Lo studio con una durata di un anno, ha preso in considerazione solo pazienti ospedalizzati con attacchi di asma acuto di età inferiore di 50 anni, tutti soffrivano di asma bronchiale e potevano essere parte dello studio solo se su di loro, fosse stato fatto un ECG nelle prime 24 h della ospedalizzazione. Non erano ammessi nello studio tutti i pazienti che soffrivano di una malattia cardiaca e ne erano consapevoli. In tutti i partecipanti nello studio si è notato un polso paradossale (importante diminuzione dell'ampiezza del polso e della pressione sistolica più di 10 mmHg durante la fase di inspirazione).

L'elettrocardiogramma standard con 12 derivazioni è stato utilizzato per lo studio sistematico. L'ECG è stata esaminata per anomalie del: ritmo, onda P, l'asse del complesso QRS. L'eventuale superamento di 25mm dell'altezza delle onde P nelle derivazioni standard II e III è stato attribuito ad un allargamento atriale destro. Quando nel tracciato sono presenti; derivazione dell'asse destro di  $+110^\circ$ , l'altezza dell'onda R in V1 superava 5 mm, e il rapporto tra l'ampiezza dell'onda R e l'ampiezza dell'onda S in V6 ha superato l'unità possono essere causate dalla ipertensione ventricolare destra. L'eventuale presenza di un'onda P più alta nelle derivazioni standard II e III rispetto alla derivazione standard I, più un'onda P negativa nella derivazione aVL corrisponde a un'anomalia dell'onda P.

Il cambiamento più comune nei soggetti era la anomalia dell'asse verticale dell'onda P verificata



in 78% dei casi. Per i pazienti che erano stati sottoposti a ECG successivi, dopo che la loro situazione era migliorata, l'onda P è tornata alla normalità in 3- 4 giorni. L'altro cambiamento osservato in molti soggetti è l'apparire del P polmonare<sup>16</sup> nel 22% dei casi. L'allargamento ventricolare si è verificato in 1 solo paziente. Nel 11% dei casi si sono viste anomalie dell'onda T e segmento ST. In alcuni soggetti si è osservato l'inversione dell'onda T nelle derivazioni toraciche da V1 a V5, e solo un caso ha avuto alterazione elettrica del complesso QRS. In altri soggetti oscillazioni che fanno apparire il segmento ST depresso sono state osservate nella derivazione II, III, aVF o nelle derivazioni V3a V6. Tutte queste anomalie dell'onda T e segmento ST erano reversibili dopo le terapie cliniche. Infatti, il tempo che serviva all'onda T e segmento ST per tornare in norma non in tutti i pazienti non era breve ma poteva prendere da 2 a 9 giorni. L'incidenza molto elevata di un'anomalia dell'asse verticale dell'onda P nell'asma acuto non era stata precedentemente descritta, sebbene sia ben documentata come manifestazione ECG di altre forme di ostruzione cronica diffusa delle vie aeree. Infine, è possibile che tutte le alterazioni dell'ECG, ad eccezione di quelle che suggeriscono l'ischemia miocardica, siano in realtà spiegabili su basi puramente anatomiche. Nella Tabella 4.1 vengono rappresentati tutti i dati relativi a questo studio. (Siegler D.,1977).

**Tabella 4.1.** Rappresentazione tabellare del primo studio.

<i>Anno di pubblicazione</i>	1977
<b><i>Titolo</i></b>	Reversible electrocardiographic changes in sever acute asthma
<b><i>Autori</i></b>	David Siegler
<b><i>Scopo</i></b>	Osservare eventi di cambiamenti reversibili nell' ECG.
<b><i>Come hanno raggiunto i risultati</i></b>	-Solo pazienti età <50, tutti soffrono di asma bronchiale, nessuna malattia cardiaca. -Criterio: ECG fatta nelle prime 24 h della ospedalizzazione, ECG standard con 12 derivazioni
<b><i>Risultati raggiunti</i></b>	-Tutti polso paradossale - Ampiezza dell'onda P superiore di 25mm nella derivazione II e III (allargamento atrio destro) -Onda R supera 5mm nella V1 se ci sta deviazioni dell'asse destro di +110°. -Rapporto ampiezza onda R e S ha superato l'unità (ipertensione ventricolare destra) -Anomalia dell'onda P (78% dei casi) se; onda P più alta II derivazione rispetto la l'onda P negativa nella aVL. -Onda P torna normalità dopo 3-4 giorni. -P polmonare (22% dei casi) -Anomalie onda T e segmento ST (11% dei casi)

<sup>16</sup> Onda P positiva alta e appuntita con ampiezza superiore a 2,5 mm in II III e aVF

Un secondo studio con obiettivo di studiare le variazioni di ECG di pazienti la cui asma era indotta dall'attività fisica, ha colto l'attenzione della comunità scientifica. Lo studio prende in considerazione soggetti asmatici durante e dopo l'attività fisica, con esercizi che inducono l'asma (EIA) andando ad analizzare il cambiamento dell'ECG. I cambiamenti nell'ECG sono stati osservati su due gruppi di pazienti; un gruppo dove l'asma veniva indotta dall'esercizio fisico e un altro gruppo con pazienti di controllo<sup>17</sup>. Confronti sono stati fatti tra i cambiamenti nell'ECG, con i cambiamenti nella velocità di picco del flusso respiratorio (PEF) e nella PCO<sub>2</sub>, PO<sub>2</sub> e pH arteriosi. È stato trovato che in EIA l'ampiezza dell'onda P è aumentata nelle derivazioni inferiori e diminuita nel aVL, durante e dopo l'esercizio. Inoltre, l'ampiezza dell'onda R è diminuita e l'ampiezza dell'onda S è aumentata nelle derivazioni precordiali della parte anteriore durante la broncocostrizione. Per quanto riguarda i cambiamenti nell'ECG dei pazienti senza ostruzione indotta da esercizio fisico, erano piccoli e hanno iniziato a tornare alla normalità 4 minuti dopo l'esercizio, mentre i cambiamenti nei pazienti EIA persistono per 4-10 minuti dopo l'esercizio. In EIA, è stata trovata una correlazione negativa significativa tra il tasso di PEF e l'ampiezza dell'onda P nelle derivazioni II, III e aVF. Inoltre, il tasso PEF e l'ampiezza dell'onda S nella deviazione V3, ha mostrato una correlazione negativa significativa. Quasi nessun cambiamento è stato osservato in PO<sub>2</sub> o PCO<sub>2</sub> nella EIA o nei pazienti controllati. Il pH è diminuito significativamente in entrambi i gruppi durante l'esercizio. Dall'ultima osservazione si può concludere, che il tasso del PEF non era correlato con PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub> o pH arteriosi dopo l'esercizio in EIA. Nella Tabella 4.2 vengono rappresentati tutti i dati relativi a questo studio. (Ahonen A, 1982).

Essendo noto il numero in crescita dei bambini asmatici (asma infantile) e gli effetti collaterali del salbutamolo come tachicardia e aumento della pressione sanguigna, un terzo studio ha considerato l'alterazione nell' ECG di pazienti asmatici (bambini) che assumono lo stesso farmaco, con dosaggi diversi. Il salbutamolo è un farmaco utilizzato nei trattamenti di scelta, per invertire l'ostruzione del flusso aereo quando somministrato in modo intermittente (discontinuo) o continuo. In un sottogruppo di bambini con asma da moderato a grave, durante la somministrazione di salbutamolo continuo si sono verificate l'ipotensione diastolica, aumento della troponina e

---

<sup>17</sup> pazienti asmatici senza ostruzione bronchiale indotta dall'esercizio

**Tabella 4.2.** Rappresentazione tabellare del secondo studio.

<b>Anno di pubblicazione</b>	<b>1982</b>
<b>Titolo</b>	ECG changes in exercise-induced asthma
<b>Autori</b>	Ahonen A, Sovijarvi AR
<b>Scopo</b>	Studiare ECG di pazienti la cui asma è indotta dall'attività fisica.
<b>Come hanno raggiunto i risultati</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Considerare soggetti asmatici prima dopo attività fisica</li> <li>-ECG prima e dopo l'attività fisica</li> <li>-2 gruppi; uno risente della asma indotta dall'attività fisica l'altro no.</li> <li>-confronti della velocità di PEF, PCO<sub>2</sub>, PO<sub>2</sub>, pH arterioso.</li> </ul>
<b>Risultati raggiunti</b>	<p>Soggetti EIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-aumento onda P nella deviazione inferiore, diminuita nella derivazione aVL (durante e dopo esercizio)</li> <li>-diminuzione ampiezza onda R, aumento ampiezza onda S nelle derivazioni precordiali della parte anteriore</li> <li>-correlazione negativa tra tasso di PEF e l'ampiezza dell'onda P nella derivazione: II, III e aVF.</li> <li>correlazione negativa tra tasso di PEF e l'ampiezza dell'onda S nella derivazione V3</li> </ul> <p>Soggetti non EIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-variazioni minime tornano in normalità dopo 4 min dall'esercizio fisico.</li> <li>-Nessun cambiamento PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub> entrambi i gruppi.</li> <li>-pH diminuito in entrambi i gruppi.</li> <li>-PEF non è correlato con PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>, pH.</li> </ul>

alterazioni del segmento ST. I tracciati ECG sono stati acquisiti dopo le prime 2 ore dalla somministrazione di salbutamolo. Le alterazioni del segmento ST sono state viste in più del 30% dei bambini. Durante l'uso di questo farmaco è stata osservata ipotensione diastolica in bambini mentre negli adulti l'aumento del rischio di infarto del miocardio, insufficienza cardiaca congestizia (ICC), arresto cardiaco e morte cardiaca improvvisa, utilizzando il farmaco per la malattia polmonare ostruttiva cronica. Inoltre, alcuni casi clinici e studi suggeriscono che l'utilizzo continuo di questo farmaco può essere associato a QT lungo o QT corto come evidenziato da alterazioni del segmento ST nel ECG. Nella Tabella 4.3 vengono rappresentati tutti i dati legati con questo studio (Daniel B. 2016).

**Tabella 4.2.** Rappresentazione tabellare del terzo studio.

<i>Anno di pubblicazione</i>	<b>2016</b>
<i>Titolo</i>	Diastolic Hypertension, Troponin Elevation, and Electrocardiographic Changes Associated with the management of Moderate to Severe Asthma in Children
<i>Autori</i>	Daniel B. Fagbuyi MD, Shekhar Venkataraman MD, J. Carter Ralphe MD, Noel S. Zuckerbraun MD, etc.
<i>Scopo</i>	Osservare alterazioni nell'ECG dei soggetti che assumono salbutamolo.
<i>Come hanno raggiunto i risultati</i>	-Creando sottogruppi di soggetti (bambini) che prendono dosaggi diversi di salbutamolo. -Tracciato ECG acquisiti dopo 2 ore dalla somministrazione.
<i>Risultati raggiunti</i>	Durante l'utilizzo del farmaco: -Alterazioni segmento ST (30%) -associato a QT lungo e QT corto -ipertensione diastolica -rischio infarto del miocardio (adulti) -ICC, arresto cardiaco, morte improvvisa

## Capitolo 5

# Monitoraggio dell'elettrocardiogramma di un soggetto reale

### 5.1 Descrizione del soggetto

Il soggetto scelto per fare l'acquisizione del segnale è giovane, di età 21 anni, genere femmina, peso 58 kg e altezza 164 cm. All'età di 6 anni al soggetto è stato diagnosticato asma infantile e convive con la patologia anche ora in forma meno problematica e più allergica.

Per quanto riguarda la storia familiare i parenti del soggetto sono sensibili alle allergie ambientali (polveri, polline, inquinamento dell'aria, fumo di tabacco) e la maggior parte dei parenti di secondo grado sono stati diagnosticati con la patologia d'asma. Da notare che nei vari gradi di parentela non è presente nessun tipo di malattia cardiovascolare.

Più di interesse è conoscere l'anamnesi personale del soggetto, il quale nella sua infanzia è stato sempre sensibile ai vari aero-allergeni in periodi specifici dell'anno (allergie stagionali), tale condizione è ancora presente attualmente. Durante l'infanzia e i primi anni di adolescenza il soggetto si ammalava spesso da malattie delle vie respiratorie (influenza, infezioni virali, raffreddore). I medici hanno dedotto la possibilità che il soggetto in considerazione fosse asmatico, poiché il soggetto aveva parenti asmatici e aveva dimostrato un sistema immunitario debole nei confronti delle malattie respiratorie. Il soggetto è stato consigliato dai medici di fare attività fisica all'aperto, per aumentare le difese immunitarie e per aiutare nella crescita dei polmoni. Per questo durante l'adolescenza il soggetto è stato parte di una squadra di pallavolo che ha frequentato per 4 anni da 13 a 17 anni. Nello stesso periodo ha iniziato regolarmente ad utilizzare la bicicletta almeno una volta al giorno per allenarsi all'aperto. Solo d'estate il soggetto fa regolarmente nuoto. Il soggetto fa ogni anno ECG e altre analisi per monitorare la sua salute in particolare del sistema cardio respiratorio. Il soggetto non fa uso di tabacco e stupefacenti. Gli unici medicinali utilizzati dal soggetto sono: Cezara (per trattare sintomi di allergie), Cefalexina (in caso di infezioni virali/raffreddore), Eufilina (in caso di ostruzioni bronchiali) tutte sempre in dosi ridotte. Il soggetto per evitare le malattie influenzali negli ultimi 10 anni ha fatto il vaccino anti influenza. Un riassunto di tutta la descrizione del soggetto si trova nella Tabella 5.1. Il soggetto utilizza un smartwatch per

monitorare in continuo la frequenza cardiaca, il livello di ossigeno e altri parametri di interesse. Nella Tabella 5.2 sono dati raccolti dallo smartwatch (Honor band 5) del soggetto. Il monitoraggio della frequenza cardiaca viene fatta con un sensore PPG sul polso.

**Tabella 5.1.** Riassunto della descrizione del soggetto

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ età 21 anni</li> <li>○ genere femmina</li> <li>○ peso 58 kg</li> <li>○ altezza 164 cm</li> </ul>
<i>Anamnesi familiare</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ parenti sensibili alle allergie ambientali</li> <li>○ parenti diagnosticati con l'asma</li> <li>○ nessun tipo di malattia cardiovascolare</li> </ul>
<i>Anamnesi personale</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Infanzia sensibile ai vari aero-allergeni, condizione è ancora presente</li> <li>○ Livello immunitario debole alle malattie respiratorie</li> <li>○ Diagnosi asma infantile-allergica</li> <li>○ Attività fisica all'aperto (pallavolo, bicicletta, nuoto)</li> <li>○ ECG + analisi per il monitoraggio annuali.</li> <li>○ Non fa uso di tabacco e stupefacenti.</li> <li>○ Medicinali utilizzati: Cezara, Cefalexina, Eufilina.</li> <li>○ Vaccinazione anti influenza annuale.</li> </ul>

**Tabella 5.2.** Dati presi dal smartwatch del soggetto

	<b>Periodo di monitoraggio</b>			
	20/02/2022 -21/03/2022		01/04/2021-01/03/2022	
<b>Livello di O<sub>2</sub> nel sangue (%)</b>	MIN	MAX	MIN	MAX
	86	99	82	99
<b>Frequenza cardiaca (bpm)</b>	05/03/2022 -03/04/2022		01/05/2021-01/04/2022	
	MIN	MAX	MIN	MAX
	48	132	44	133
<b>Valore f.cardiaca a riposo (bpm)</b>	64		62	

## 5.2 Acquisizione del segnale elettrocardiografico a lungo termine

L'ECG a 12 derivazioni convenzionale, utilizzato nella diagnostica, impiega 10 elettrodi dove quattro elettrodi sono posizionati sugli arti (LA, RA, LL, RL) e sei sul torace (V1-V6). In realtà questa configurazione è valida e efficiente quando si vogliono fare acquisizioni in breve tempo (10-15) min con il paziente sdraiato sul lettino, non è tuttavia pratica nel caso di monitoraggio cardiaco a lungo termine (24-48) h.

Con monitoraggio a lungo termine si intende fare registrazioni del segnale ECG prolungate nel tempo. Fare acquisizioni ECG a lungo termine ha come obiettivo monitorare il soggetto nella sua quotidianità, andando a monitorare un segnale ECG dinamico. Per acquisizioni del segnale ECG a lungo termine si sono effettuate delle modifiche riguardo il posizionamento degli elettrodi per risolvere il problema degli artefatti di movimento. In generale quando si fanno registrazioni ECG a lungo termine non si utilizza il protocollo standard ma il sistema di derivazioni Mason-Likar.

### 5.2.1 Sistema di derivazioni Mason-Likar

Il sistema di derivazioni Mason-Likar viene utilizzato per risolvere il problema di fare monitoraggio continuo a lungo termine, diminuendo al minimo gli artefatti da movimento. Infatti il sistema a 12 derivazioni Mason-Likar è meno suscettibile agli artefatti da movimento rispetto al posizionamento a 12 derivazioni convenzionali. Il sistema di derivazioni Mason-Likar rimane sempre un protocollo non standard in diagnosi, ma l'approccio giusto in ricerca e monitoraggio. Il posizionamento degli elettrodi sul torace corrispondente alle derivazioni precordiali è lo stesso della posizione standard, ma gli elettrodi degli arti sono spostati al busto per ridurre gli artefatti da movimento. Gli elettrodi del braccio destro e sinistro sono posizionati nelle fosse infraclavicolare, medialmente al muscolo deltoide, 2 cm sotto il bordo inferiore della clavicola. Gli elettrodi della gamba destra e sinistra sono mantenuti nella linea ascellare anteriore, a metà della distanza tra il margine costale e la cresta iliaca. L'elettrodo inferiore destro ha la stessa funzione che aveva nell'ECG standard a 12 derivazioni (Figura 5.1). Ci saranno un totale di dieci elettrodi da cui è possibile ottenere tutte le 12 derivazioni. Nel sistema Mason-Likar essendo tutti gli elettrodi posizionati sul torace rende facile l'adattamento di questo sistema per misure di ECG dinamiche

e sotto sforzo a lungo termine. Il soggetto a cui vengono applicati gli elettrodi secondo il sistema Mason-Likar può fare le sue attività quotidiane senza preoccuparsi del distacco degli elettrodi. Il distacco degli elettrodi potrebbe comunque avvenire, ma avverrebbe con alta probabilità se il posizionamento rimanesse quello standard; inoltre, il posizionamento standard degli elettrodi limiterebbe fortemente i movimenti del soggetto che quindi non sarebbe in grado di svolgere agevolmente tutte le attività quotidiane (Johnson F., 2016).

### 5.2.2 Dispositivo di acquisizione: Holter M12R

Il dispositivo M12R è uno strumento per acquisire il segnale ECG continuo a lungo termine in modalità Holter, per registrare registrazioni intermittenti <sup>18</sup> in tempo reale e anche per eseguire entrambe le modalità contemporaneamente sia acquisizione a lungo termine che registrazioni intermittenti in tempo reale. Il registratore Holter M12R può acquisire l'ECG a 3 canali o a 12 canali semplicemente cambiando il cavo paziente, dove ogni canale corrisponde a una derivazione. Tutti i dati vengono registrati e trasmessi in piena fedeltà con frequenze di campionamento fino a 1.000 campioni al secondo, con una risoluzione ultraelevata di 0,5 mV. In realtà a seconda dello scopo dello studio si può scegliere la frequenza di campionamento 200, 500, 1000 campioni al secondo. Il dispositivo ha per la sua alimentazione una batteria alcalina. Il dispositivo permette la comunicazione bidirezionale via Bluetooth per verificare il collegamento al paziente degli elettrodi, ma anche per fornire la trasmissione dei dati in tempo reale sul computer oppure un altro dispositivo Android.

L'M12R utilizza schede di archiviazione dei dati SD standard, che sono a basso costo e facilmente rimovibili per consentire il riutilizzo immediato del registratore. A differenza dei tradizionali dispositivi ECG che stampano in tempo reale l'ECG su carta, la quale non può essere condivisa in tempo reale e con il passare del tempo perde la qualità di risoluzione del segnale, nell'M12R i dati registrati vengono memorizzati e possono essere facilmente condivisi e utilizzati anche successivamente dopo l'acquisizione. I dati acquisiti con M12R possono essere processati per osservare le caratteristiche dell'ECG di interesse. Un ulteriore vantaggio a livello costruttivo del

---

<sup>18</sup> Registrazione in tempo reale, occasionali, di breve durata visibile sullo schermo del Holter



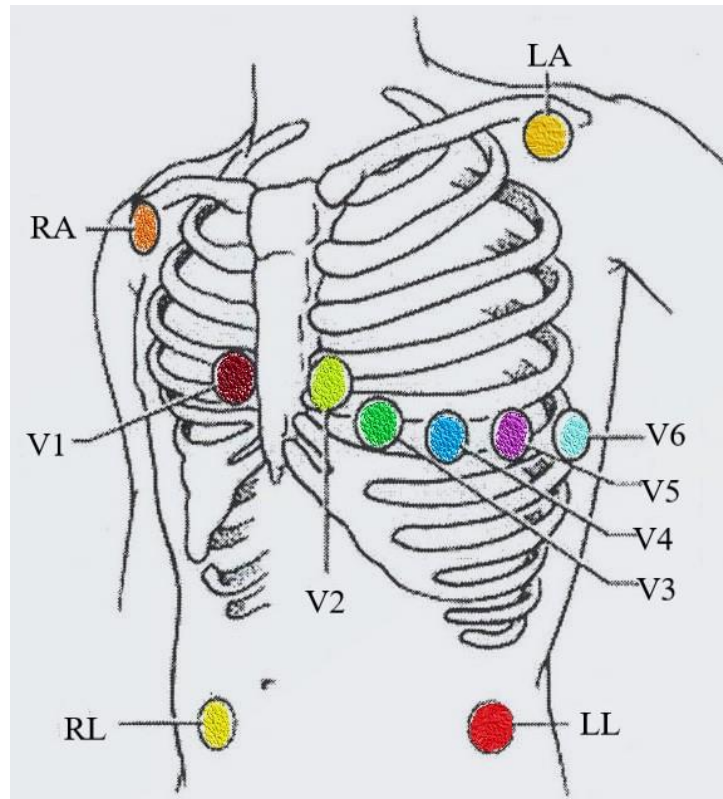


Figura 5.1: Posizionamento degli elettrodi secondo il sistema di derivazioni Mason-Likar

dispositivo è avere un peso piccolo (137 g) e dimensioni piccole (112x78x36 mm). Gli elettrodi utilizzati sono usa e getta, a bolino dove ad ogni acquisizione vengono utilizzati 10 elettrodi (Global Instrumentation,2022).

### 5.3 Protocollo di acquisizione del segnale elettrocardiografico

In fase di inizializzazione della scheda di memoria SD sono stati impostati:

- la durata di acquisizione, pari a 24 h
- il numero di derivazioni, pari a 12
- la frequenza di campionamento, pari a 1000 Hz

Gli elettrodi collegati con il cavo paziente dell'Holter M12R successivamente sono stati applicati al soggetto secondo il sistema di derivazioni Mason-Likar. Gli elettrodi scelti per l'acquisizione erano a bolino pregelati (in inglese *floating pre-gelled*) con presenza di materiale adesivo per ridurre gli artefatti da movimento. Seguendo il sistema di derivazioni Mason-Likar gli 10 elettrodi hanno avuto il seguente posizionamento:

1. RA - fosse infraclaviculare destra
2. LA - fosse infraclaviculare sinistra
3. RL - linea ascellare anteriore destra
4. LL - linea ascellare anteriore sinistra
5. V1 - quarto spazio intercostale a destra del margine sternale
6. V2 - quarto spazio intercostale a sinistra del margine sternale
7. V4 - nel quinto spazio intercostale
8. V3 - a metà strada tra V2 e V4
9. V5 - sulla linea ascellare anteriore allineato con V4 e V6
10. V6 - allineato esternamente con V4 e V5

L'acquisizione del segnale ECG ha avuto inizio il 05/04/2022 alle ore 9:45 nel Cardiovascular Bioengineering LAB. Il soggetto durante tutte le 24 h di acquisizione ha mantenuto un diario della giornata per correlare l'andamento dell'ECG con l'attività svolta. Subito dopo l'inizio acquisizione dell'Holter il soggetto ha seguito una lezione universitaria dalle 10:30 alle 12:30. Alle 12:35 il soggetto è uscito dalla università per andare a pranzare. Il pranzo è avvenuto dalle 13:30 al 14:00. Alle 14:30 il soggetto è tornato a seguire una lezione universitaria fino alle 16:30. Dalle 16:50 il soggetto ha fatto un'ora di allenamento che comprendeva camminata, corsa e stretching durante questo ora il soggetto ha indossato le cuffie a bluetooth. La cena è avvenuta dalle 18:23 al 18:55. Il soggetto ha studiato per la durata temporale di 4 h a partire dalle 19:00. Dopo le 23:30 il soggetto si è riposato e secondo la cronologia del sonno nel suo smartwatch ha dormito dalle 00:11 fino 07:58. Nel giorno successivo dopo colazione che è avvenuta dalle 8:10-8:25, il soggetto ha iniziato a studiare alle 8:30. L'acquisizione è terminata alle 9:27 di 06/04/2022, 18 min prima del previsto a causa dello scaricamento delle batterie. Un riassunto di tutta le attività svolte nelle 24 h si trova nella Tabella 5.3. A fine acquisizione al soggetto sono stati tolti gli elettrodi e dalla scheda di memoria SD card del Holter M12R i dati sono stati passati al software M12A Analysis System.

**Tabella 5.3.** Riassunto di tutte le attività svolte nelle 24 h dal soggetto.

Attività svolta	Orario
Inizio acquisizione	9:45
Lezione 1	10:30-12:30
Uscita per pranzare	12:35
Pranzo	13:30-14:00
Lezione 2	14:30-16:30
Allenamento	16:50-17:50
Cena	18:23-18:55
Studio	19:00-23:00
Film	23:30-00:11
Sonno	00:11-7:58

## 5.4 Analisi del segnale acquisito

Sul segnale ECG grezzo ottenuto dalla scheda di memoria SC si è scritto un codice su MATLAB per elaborare il segnale, che permetteva di visualizzare le varie derivazioni in finestre temporali diverse. Avendo scopi di monitoraggio non diagnostici il segnale ECG è stato filtrato nella banda di frequenze [0,5-40] Hz. Nello specifico sono stati utilizzati due filtri in cascata: uno filtro passa alto<sup>19</sup> a 0,5 Hz e un filtro passa basso<sup>20</sup> a 40 Hz utilizzando il filtro Butterworth AIR di ordine 3 e il filtfilt. Successivamente è stato effettuato il ricampionamento del segnale ECG a 200 Hz. Sul ECG ricampionato si è andato a selezionare inizialmente degli intervalli di 10 s durante i quali il soggetto svolgeva attività diverse. Sulla II derivazione nelle finestre temporali di 10 s utilizzando la funzione Pan-Tompkins si sono andato a riconoscere tutti i complessi QRS e per ogni complesso si è ottenuto il picco R. Si è utilizzato il software M12A per andare ad ottenere gli intervalli QT nella II derivazione e derivazione aVR. Per utilizzare il software M12A e trovare gli intervalli QT su le 10 finestre temporali di 10 s si è effettuata la sincronizzazione del segnale osservato sulla finestra temporale di MATLAB e quella osservata sul software. Per ottenere la sincronizzazione si è osservata la presenza di un artefatto sulla prima finestra temporale su MATLAB e dove si trovava il corrispondente artefatto sul software di analisi. In questo modo per ogni finestra temporale sono stati riportati in tabella i valori di QT nella derivazione II e nella derivazione aVR e pure il valore di HR.

<sup>19</sup> Filtro antisbandamento, che attenua notevolmente l'instabilità della linea di base del segnale

<sup>20</sup> Filtro antitremore, riduce la frequenza del segnale alle frequenze superiori

Per i valori di QT osservati con il software M12A è stato riportato il loro valore di QTc utilizzando la formula matematica di Bazett. Una volta riportati in tabella tutti i valori di QT e QTc per la II derivazione e la derivazione aVR per ogni finestra temporale sono state trovate anche la mediana e il range interquartile (Rinq)<sup>21</sup>. Per riportare le derivazioni su una carta millimetrata come nel tracciato ECG stampato a carta è stata implementata una funzione la quale rende lo sfondo a quadretti e permette in questo modo di sapere quanto vale in mV il segnale conoscendo la taratura dei quadretti.

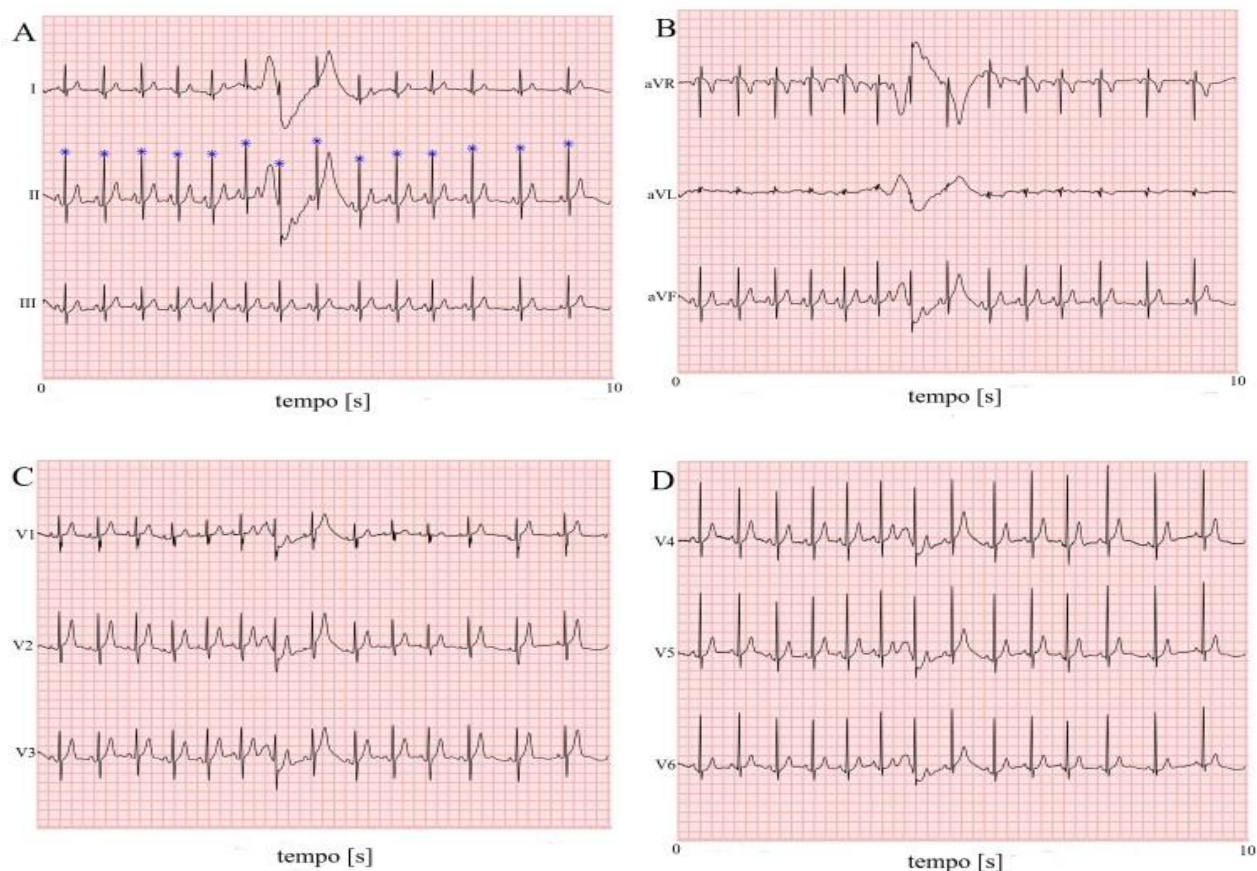
---

<sup>21</sup> Rinq e la differenza tra il terzo e il primo quartile , noto in statistica come il scarto interquartile

## 5.5 Risultati

I risultati dell'elaborazione dei dati ottenuti utilizzando il codice su MATLAB e i dati ottenuti dal software M12A per l'acquisizione fatta con l'Holter M12R sul soggetto reale sono:

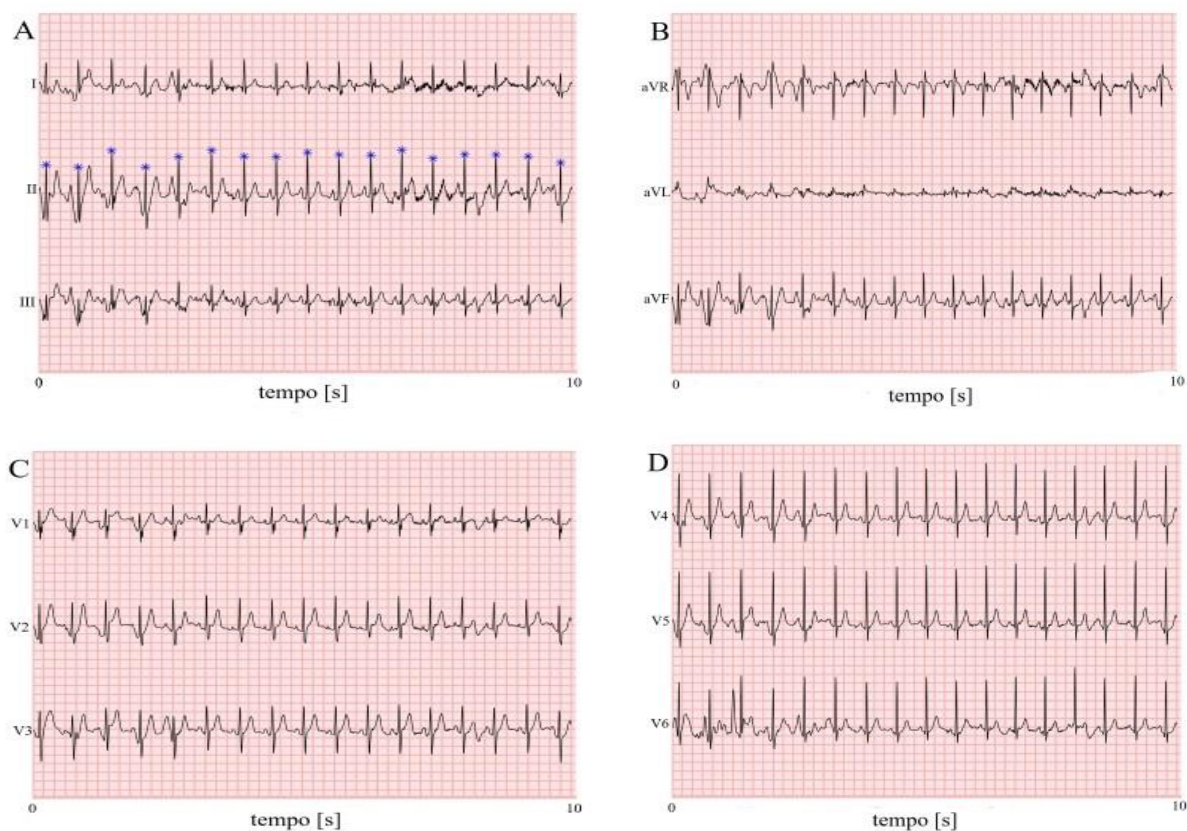
- una figura per ogni intervallo temporale nel quale il soggetto ha svolto attività quotidiana diversa. In ogni figura vengono riportate tutte le 12 le derivazioni su 4 blocchi differenti (A, B, C, D). Solo sulla II derivazione di tutte le figure vengono marcati i picchi R utilizzando un marker di colore blu. Per ogni blocco di ogni figura viene riportato sull'asse orizzontale il tempo misurato in s e sull'asse verticale non viene riportato una unità di misura, ma secondo la taratura interna della carta millimetrata nello sfondo del segnale ogni quadretto corrisponde a 0.5 mV.
- Una tabella per ogni intervallo temporale nel quale vengono riportati i valori di QT e QTc per la II derivazione e i valori di QT e QTc per la derivazione aVR. Nelle tabelle si trova anche una colonna che riporta il valore di HR. Nelle ultime righe di ogni tabella vengono riportati per ogni colonna la mediana dei valori contenuti e pure il Rinq. Nelle celle di tabelle dove il dato non è stato rilevato dal software M12R è stato utilizzato l'acronimo NA (in inglese *not available*).



**Figura 5.5.1:** Inizio acquisizione; A-Derivazioni fondamentali, B-Derivazioni aumentate, C- Derivazioni precordiali (V1-V3), D-Derivazioni precordiali (V4-V6).

	QT (II) [ms]	QT(II) corretto[ms]	QT(aVR) [ms]	QT(aVR) corretto[ms]	HR (bpm)
	396	474	307	368	86
	310	375	309	374	88
	314	387	313	385	91
	303	389	303	389	99
	306	393	306	393	99
	388	496	NA	NA	98
	304	378	337	420	93
	316	387	293	359	90
	295	359	307	374	89
	305	382	306	383	94
	308	360	310	362	82
	308	342	309	343	74
	312	342	307	336	72
	308	333	309	334	70
Mediana	308	380	307	374	89.5
Rinq	18.5	29.25	3	26	20

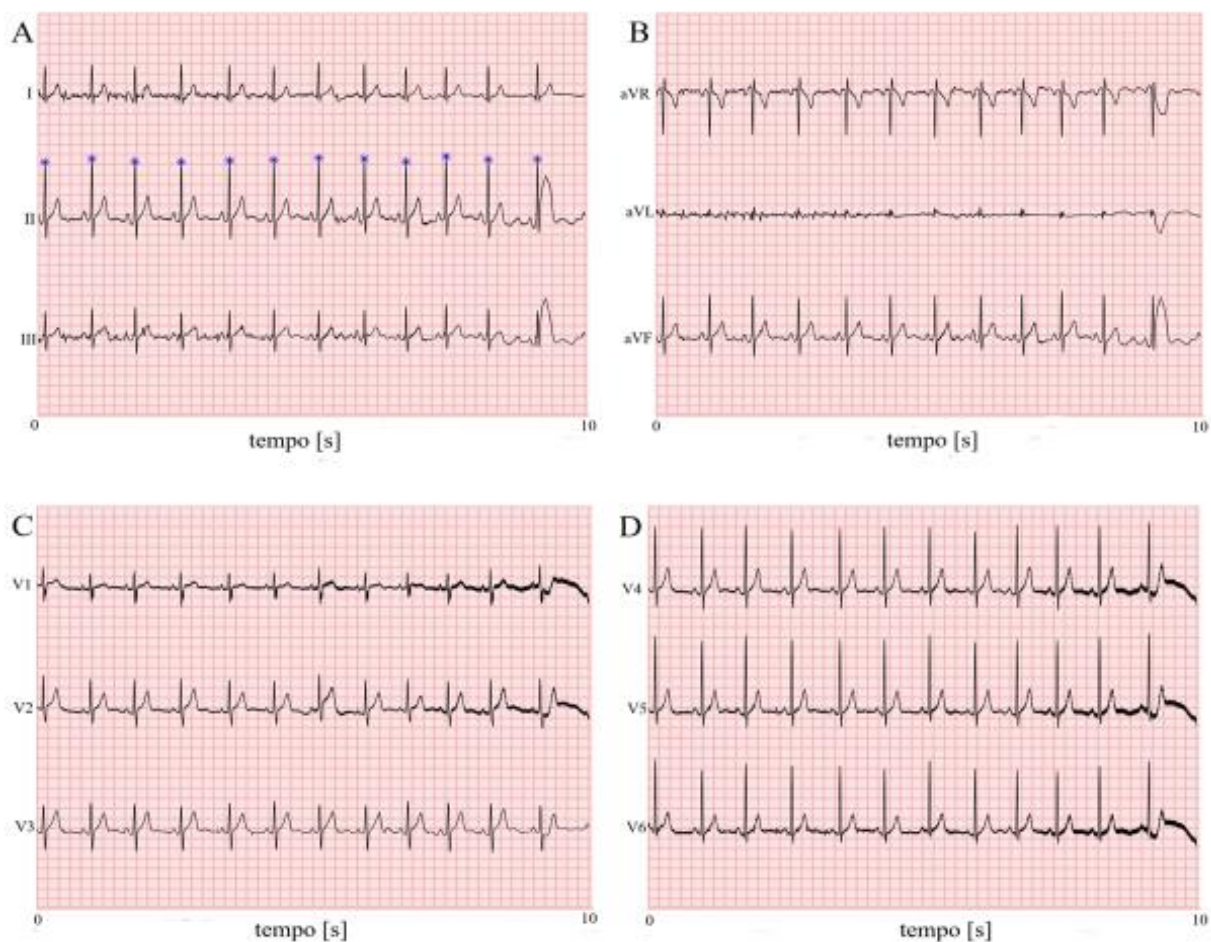
**Tabella 5.5.1:** Inizio acquisizione; riportati i valori di QT ottenuti dal software M12A e QT corretto calcolato con la formula di Bazett e HR.



**Figura 5.5.2:** Lezione I; A-Derivazioni fondamentali, B-Derivazioni aumentate, C- Derivazioni precordiali (V1-V3), D-Derivazioni precordiali (V4-V6).

	QT (II) [ms]	QT(II) corretto[ms]	QT(aVR) [ms]	QT(aVR) corretto[ms]	HR (bpm)
	321	412	321	412	99
	323	411	322	409	97
	321	404	322	405	95
	322	409	321	408	97
	324	412	324	412	97
	318	404	317	403	97
	321	412	322	414	99
	322	416	321	414	100
	319	414	317	411	101
	318	411	317	409	100
	319	414	318	413	101
	317	413	318	415	102
	318	411	318	411	100
	321	416	322	418	101
	324	416	322	414	99
	322	414	324	416	99
Mediana	321	412	321	412	99
Rinq	3.25	3	4	5	3.25

**Tabella 5.5.2:** Lezione I; riportati i valori di QT ottenuti dal software M12A e QT corretto calcolato con la formula di Bazett e HR

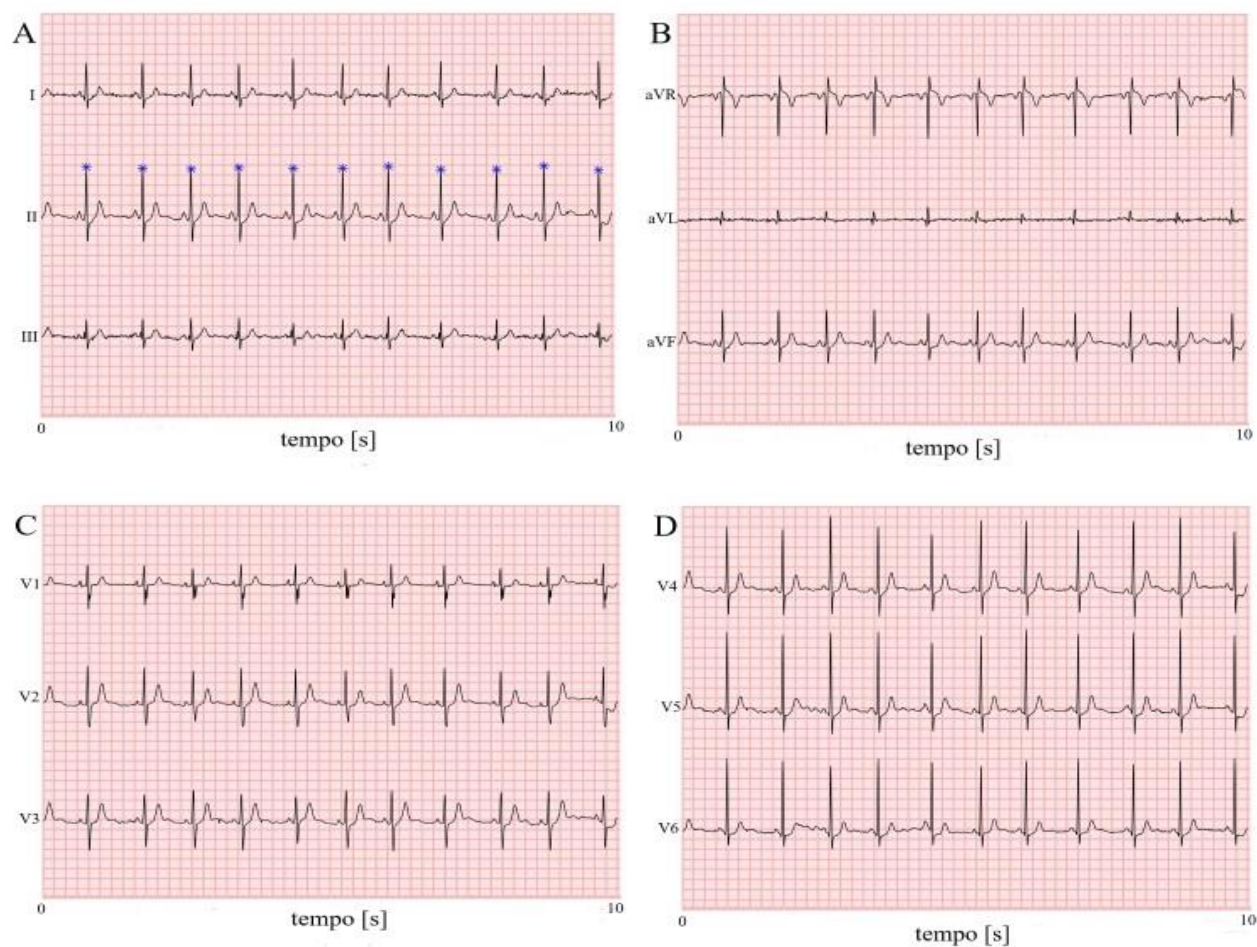


**Figura 5.5.3:** Uscita per pranzo; A-Derivazioni fondamentali, B-Derivazioni aumentate, C- Derivazioni precordiali (V1-V3), D-Derivazioni precordiali (V4-V6).

	QT (II) [ms]	QT(II) corretto[ms]	QT(aVR) [ms]	QT(aVR) corretto[ms]	HR (bpm)
	325	356	331	363	72
	328	359	325	356	72
	323	354	325	356	72
	326	352	321	347	70
	325	356	332	364	72
	323	356	324	357	73
	330	359	332	361	71
	321	361	323	364	76
	328	374	329	375	78
	321	371	323	373	80
	320	365	319	364	78
	448	470	455	477	66
Mediana	325	359	325	363.5	72
Rinq	5.5	10.5	8.25	9.5	4.75

**Tabella 5.5.3:** Uscita per pranzo, riportati i valori di QT ottenuti dal software M12A e QT corretto calcolato con la formula di Bazett e HR.

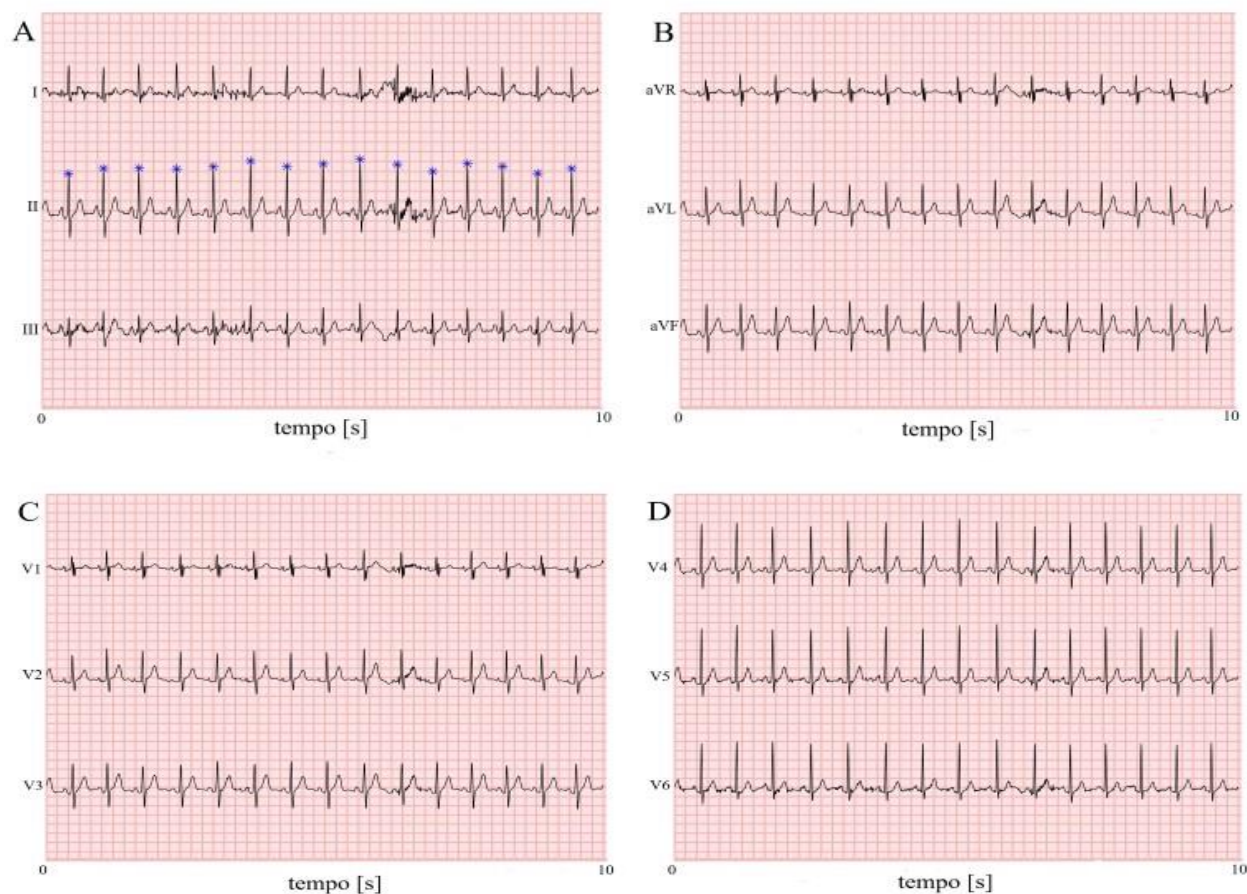




**Figura 5.5.4:** Pranzo; A-Derivazioni fondamentali, B-Derivazioni aumentate, C- Derivazioni precordiali (V1-V3), D-Derivazioni precordiali (V4-V6).

	QT (II) [ms]	QT(II) corretto[ms]	QT(aVR) [ms]	QT(aVR) corretto[ms]	HR (bpm)
	327	330	322	325	61
	320	346	322	348	70
	312	342	313	343	72
	313	321	330	338	63
	322	343	325	346	68
	319	357	321	359	75
	320	338	321	339	67
	316	319	315	318	61
	334	368	335	370	73
	280	282	340	343	61
Mediana	319.5	340	322	343	67.5
Rinq	7.75	22	7.75	9.25	10

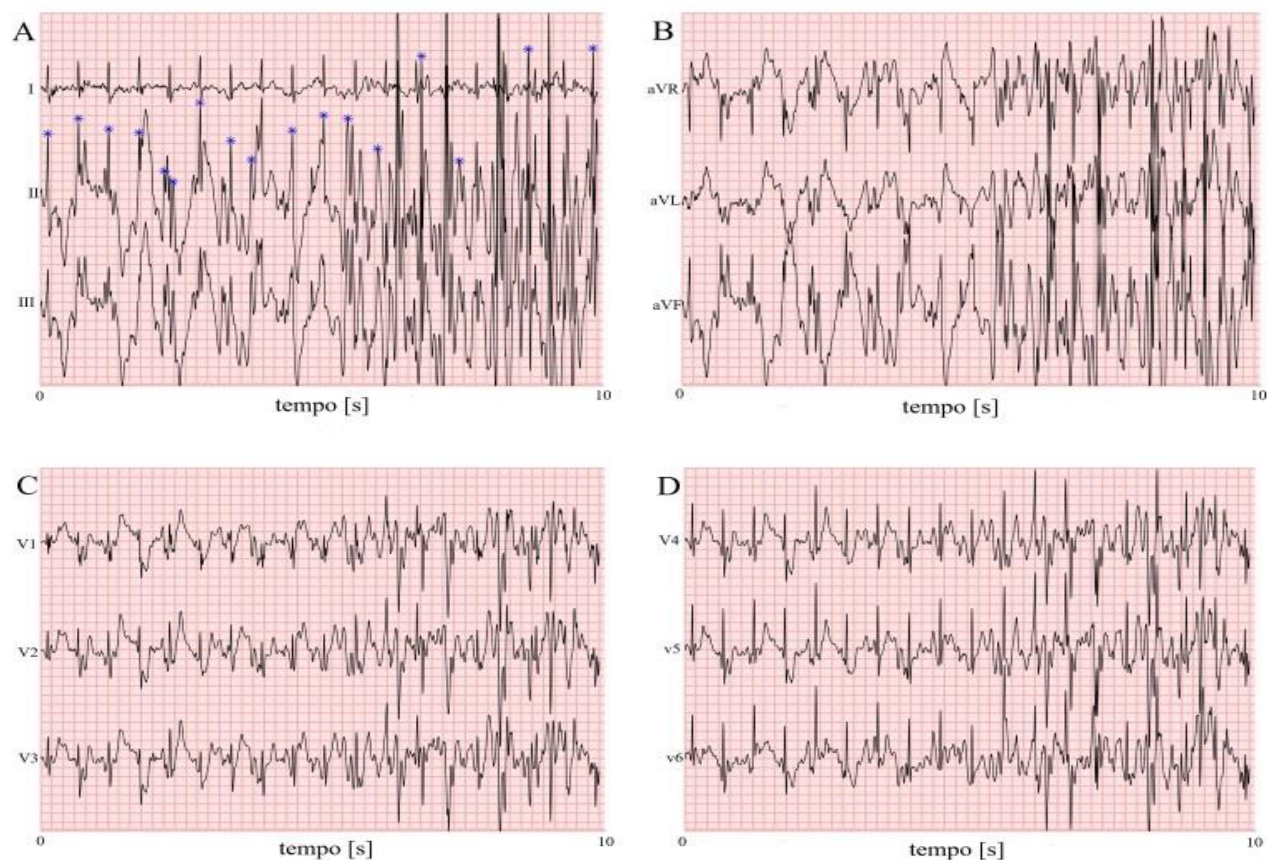
**Tabella 5.5.4:** Pranzo, riportati i valori di QT ottenuti dal software M12A e QT corretto calcolato con la formula di Bazett e HR.



**Figura 5.5.5:** Lezione II; A-Derivazioni fondamentali, B-Derivazioni aumentate, C- Derivazioni precordiali (V1-V3), D-Derivazioni precordiali (V4-V6).

	QT (II) [ms]	QT(II) corretto[ms]	QT(aVR) [ms]	QT(aVR) corretto[ms]	HR (bpm)
	299	376	301	379	95
	295	365	289	358	92
	305	374	305	374	90
	307	380	NA	NA	92
	302	372	307	378	91
	302	372	306	377	91
	297	364	295	361	90
	296	363	325	398	90
	285	349	323	396	90
	297	364	297	364	90
	314	391	321	400	93
	307	384	308	386	94
	259	324	259	324	94
	299	374	300	375	94
	300	379	312	395	96
Mediana	299	372	305.5	377.5	92
Rinq	7	13.5	13.25	26.25	4

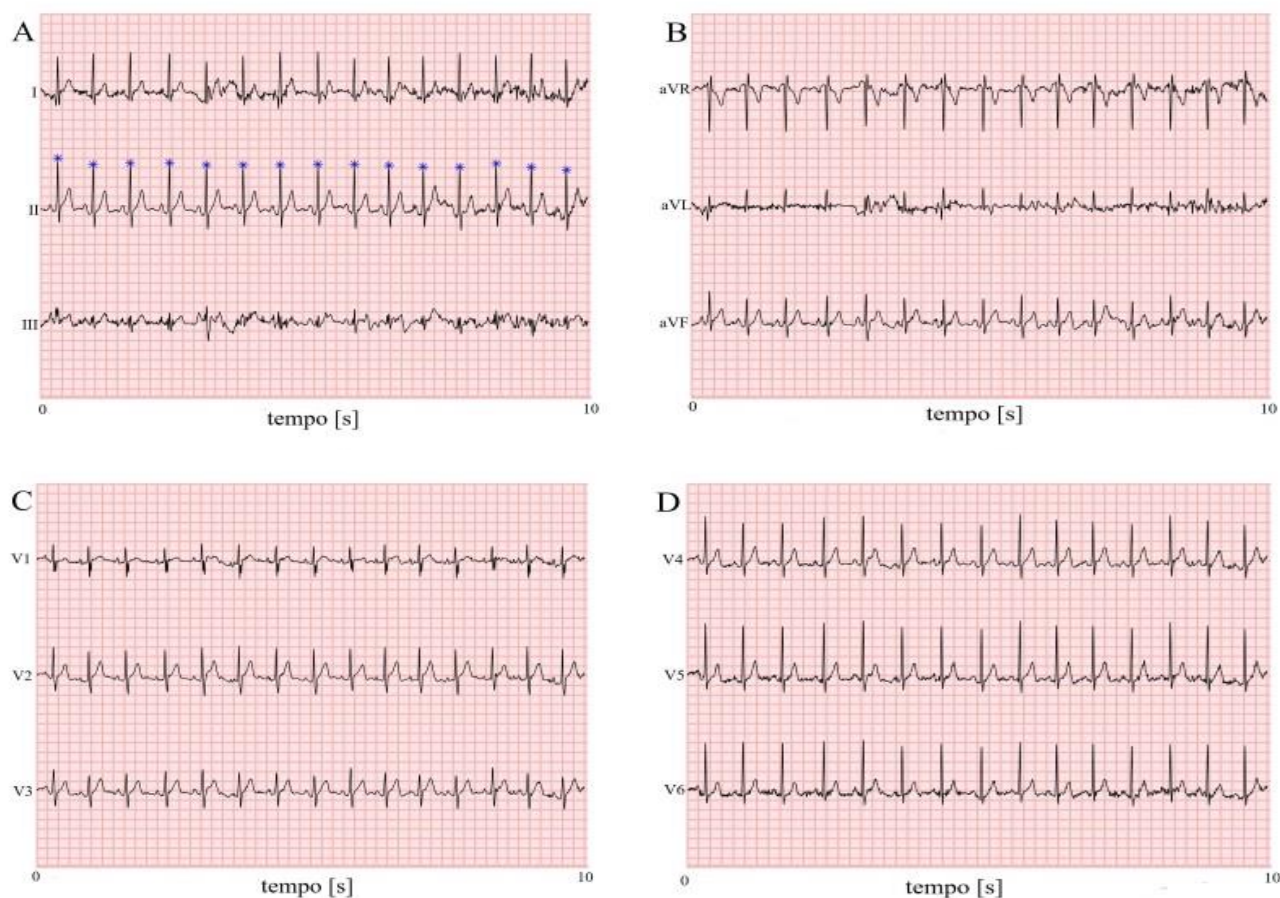
**Tabella 5.5.5:** Lezione II, riportati i valori di QT ottenuti dal software M12A e QT corretto calcolato con la formula di Bazett e HR.



**Figura 5.5.6:** Allenamento; A-Derivazioni fondamentali, B-Derivazioni aumentate, C- Derivazioni precordiali (V1-V3), D-Derivazioni precordiali (V4-V6).

	QT (II) [ms]	QT(II) corretto[ms]	QT(aVR) [ms]	QT(aVR) corretto[ms]	HR (bpm)
	NA	NA	399	540	110
	NA	NA	NA	NA	107
	NA	NA	474	606	98
	NA	NA	291	378	101
	NA	NA	NA	NA	101
	NA	NA	NA	NA	105
	NA	NA	NA	NA	107
	NA	NA	NA	NA	108
	299	407	263	358	111
	NA	NA	300	408	111
	NA	NA	NA	NA	122
	NA	NA	NA	NA	138
	NA	NA	NA	NA	141
	184	276	298	447	135
	248	366	244	361	131
Mediana	248	366	298	408	110
Rinq	57.5	65.5	72.5	124	20.5

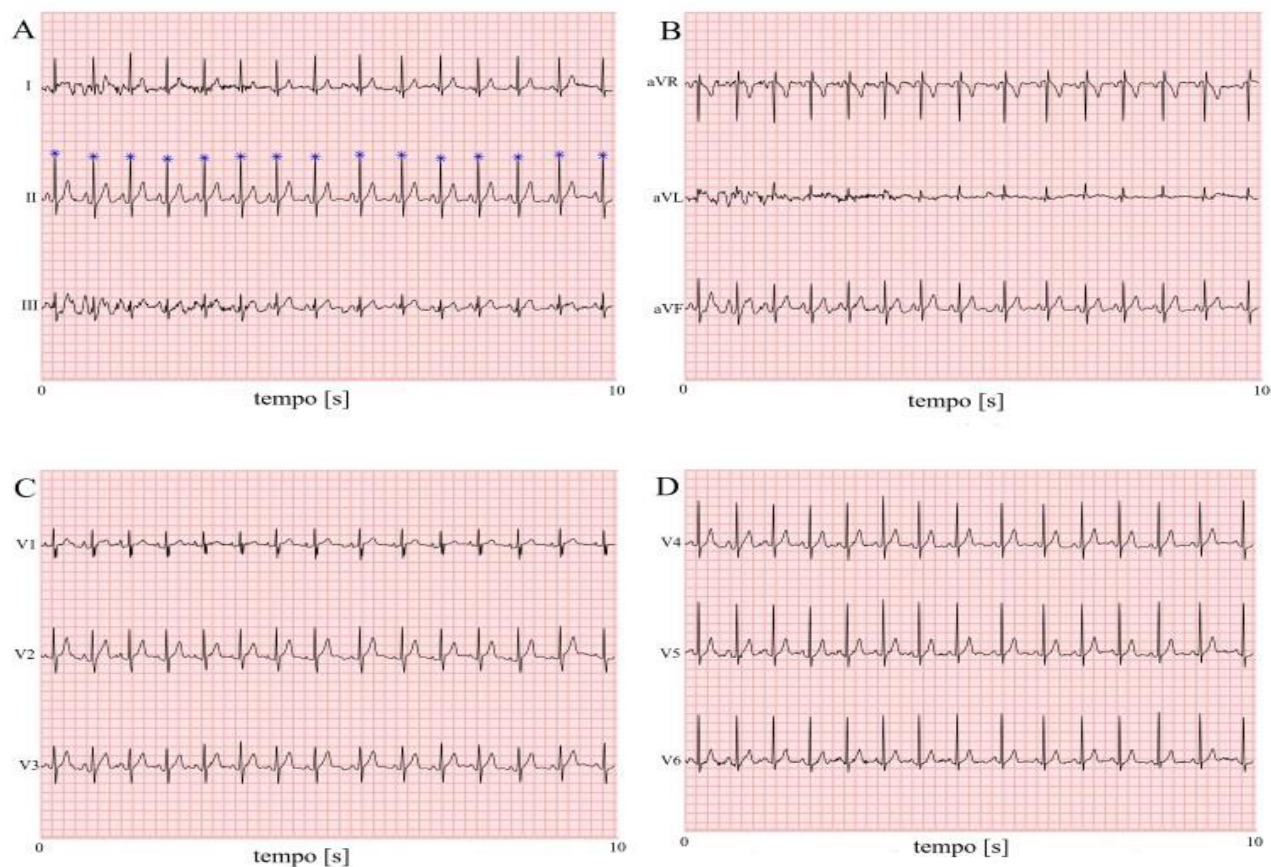
**Tabella 5.5.6:** Allenamento, riportati i valori di QT ottenuti dal software M12A e QT corretto calcolato con la formula di Bazett e HR.



**Figura 5.5.7:** Cena; A-Derivazioni fondamentali, B-Derivazioni aumentate, C- Derivazioni precordiali (V1-V3), D- Derivazioni precordiali (V4-V6) .

	QT (II) [ms]	QT(II) corretto[ms]	QT(aVR) [ms]	QT(aVR) corretto[ms]	HR (bpm)
	303	375	303	375	92
	301	369	299	366	90
	309	368	314	374	85
	305	367	305	367	87
	312	382	315	386	90
	298	365	299	366	90
	304	368	301	365	88
	308	381	309	383	92
	312	391	310	388	94
	310	386	311	387	93
	306	379	314	389	92
	303	375	301	373	92
	305	374	304	372	90
	308	381	309	383	92
Mediana	305.5	375	307	374.5	91
Rinq	5.5	12.75	9.25	17	2

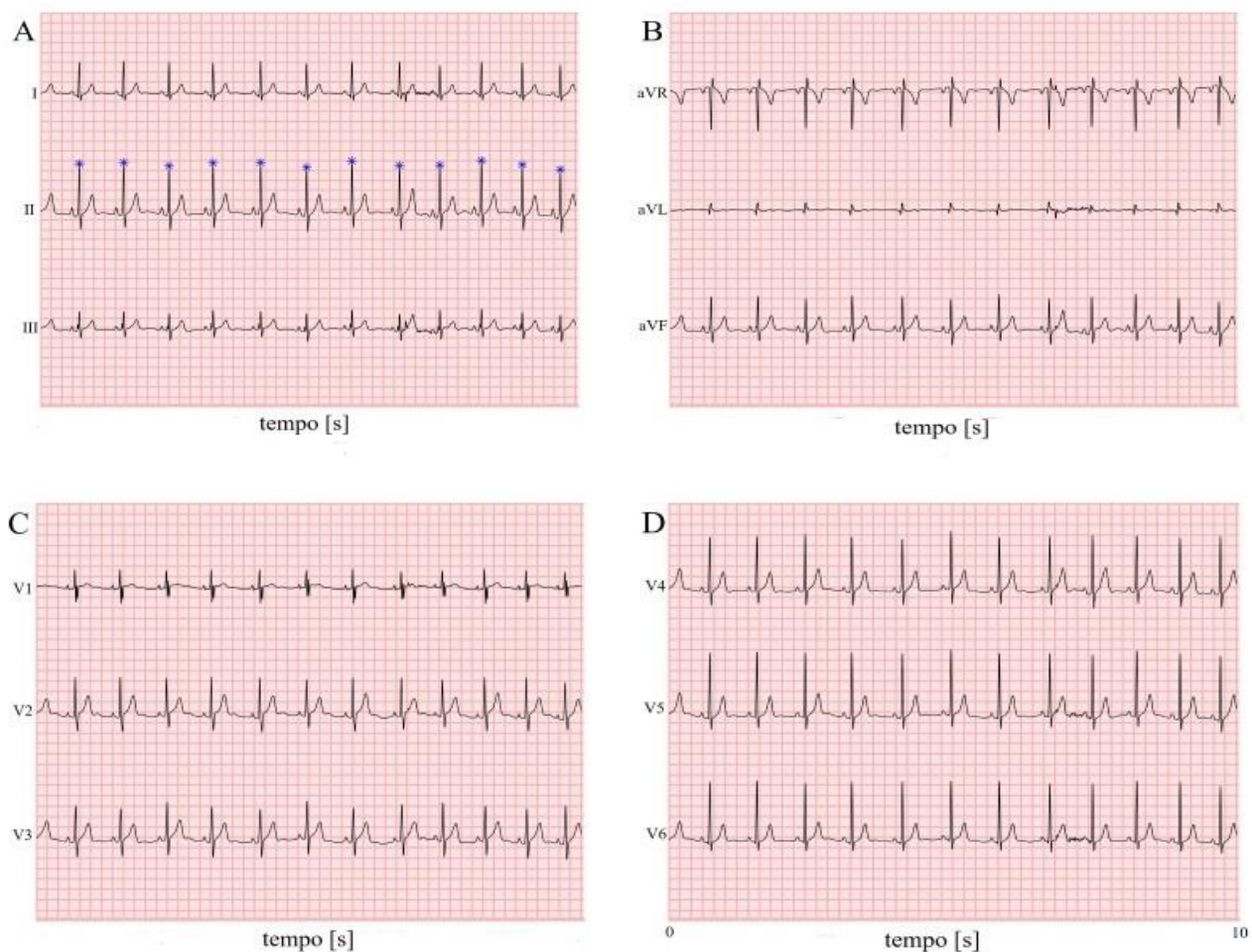
**Tabella 5.5.7:** Cena, riportati i valori di QT ottenuti dal software M12A e QT corretto calcolato con la formula di Bazett e HR.



**Figura 5.5.8:** Studio; A-Derivazioni fondamentali, B-Derivazioni aumentate, C- Derivazioni precordiali (V1-V3), D-Derivazioni precordiali (V4-V6).

	QT (II) [ms]	QT(II) corretto[ms]	QT(aVR) [ms]	QT(aVR) corretto[ms]	HR (bpm)
	311	383	313	385	91
	314	374	316	376	85
	317	386	319	389	89
	312	382	316	387	90
	312	384	312	384	91
	315	381	446	540	88
	311	377	312	378	88
	312	382	307	376	90
	312	391	312	391	94
	314	395	309	389	95
	312	393	309	389	95
	318	385	303	367	88
	308	375	317	386	89
	310	386	302	376	93
	314	389	311	385	92
Mediana	312	384	312	385	90
Rinq	2.5	6	7	12	4

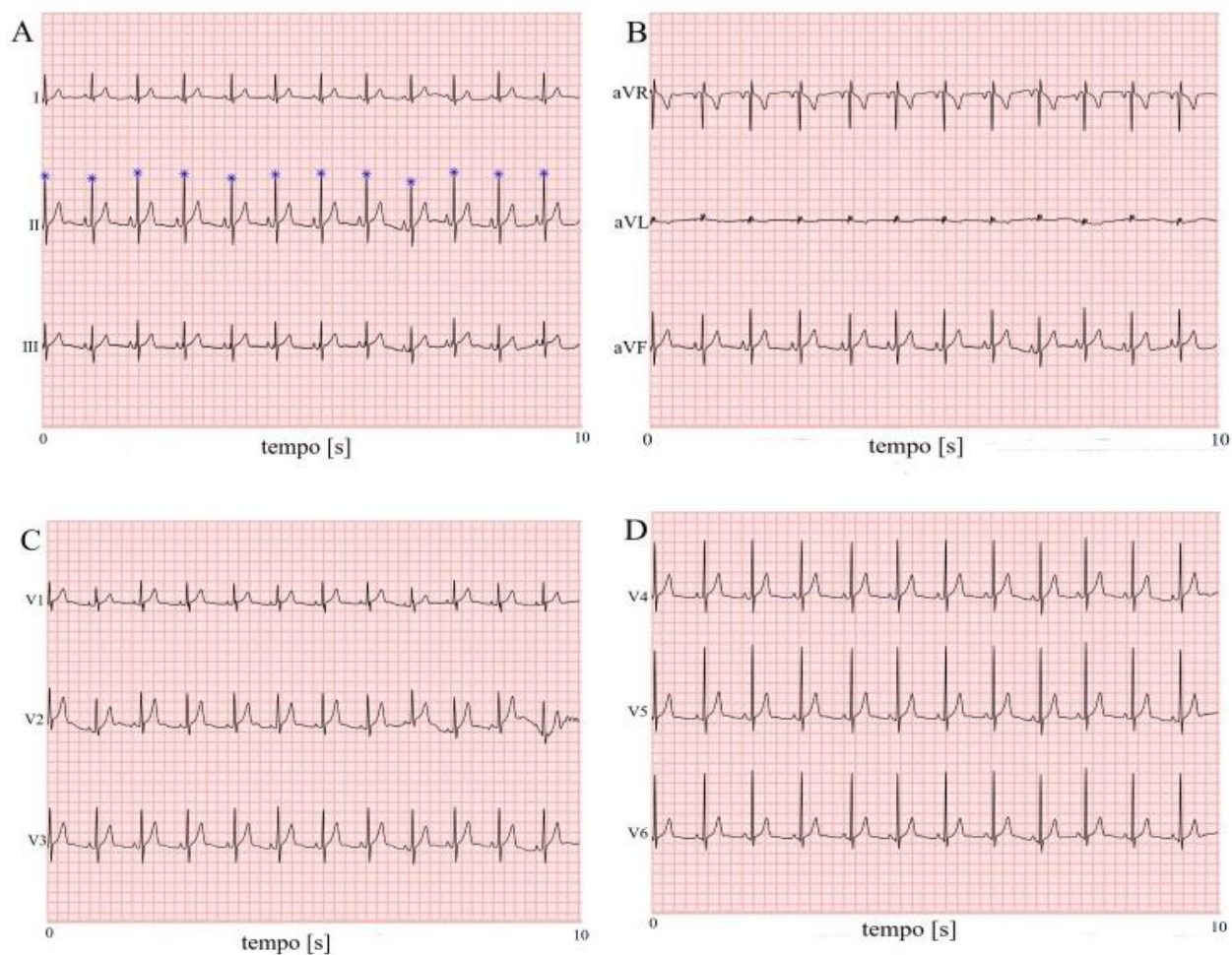
**Tabella 5.5.8:** Studio, riportati i valori di QT ottenuti dal software M12A e QT corretto calcolato con la formula di Bazett e HR.



**Figura 5.5.9:** Film; A-Derivazioni fondamentali, B-Derivazioni aumentate, C- Derivazioni precordiali (V1-V3), D- Derivazioni precordiali (V4-V6).

	QT (II) [ms]	QT(II) corretto[ms]	QT(aVR) [ms]	QT(aVR) corretto[ms]	HR (bpm)
	331	365	333	367	73
	332	364	332	364	72
	334	371	335	372	74
	329	350	327	348	68
	331	355	330	354	69
	343	370	377	407	70
	567	604	330	351	68
	328	381	327	380	81
	331	382	331	382	80
	326	376	329	380	80
	328	383	326	381	82
	330	379	331	380	79
Mediana	331	373.5	330.5	376	73.5
Rinq	3.75	16.5	3.75	18.75	10.25

**Tabella 5.5.9:** Film, riportati i valori di QT ottenuti dal software M12A e QT corretto calcolato con la formula di Bazett e HR.



**Figura 5.5.10:** Sonno; A-Derivazioni fondamentali, B-Derivazioni aumentate, C- Derivazioni precordiali (V1-V3), D-Derivazioni precordiali (V4-V6).

	QT (II) [ms]	QT(II) corretto[ms]	QT(aVR) [ms]	QT(aVR) corretto[ms]	HR (bpm)
	351	379	351	379	70
	351	385	351	385	72
	354	382	354	382	70
	353	382	354	381	70
	351	386	350	387	73
	352	386	352	386	72
	553	387	351	610	73
	349	385	349	385	73
	350	386	350	386	73
	350	383	350	383	72
	347	382	346	383	73
	349	378	345	382	72
Mediana	351	384	350.5	384	72
Ring	2.5	4	1.5	4	1.5

**Tabella 5.5.10:** Sonno; riportati i valori di QT ottenuti dal software M12A e QT corretto calcolato con la formula di Bazett e HR.

## 5.6 Discussione

Per ottenere i risultati del paragrafo 5.5 si è scelto un soggetto giovane che soddisfaceva i requisiti di essere affetto dalla patologia d'asma. Il soggetto ha espresso la disponibilità di fare l'acquisizione dell'ECG con il dispositivo Holter M12R per 24h e tenere un diario dettagliato della sua giornata. Il mantenimento di un diario dettagliato della giornata dal soggetto durante l'utilizzo del dispositivo di acquisizione Holter M12R è stato utile in fase di elaborazione dati per andare ad osservare il segnale in finestre temporali diverse. Un vantaggio nella scelta di questo soggetto è che non presenta nessuna patologia cardiovascolare.

Per l'acquisizione dell'ECG è stato scelto di utilizzare il dispositivo M12R in modalità Holter in modo da osservare il tracciato ECG a lungo termine, tale scelta si è fatta facendo riferimento alla bibliografia presente nel paragrafo 5.2.2. In fase di inizializzazione della scheda di memoria SD è stata impostata la frequenza di campionamento, pari a 1000 Hz in modo da avere un'alta risoluzione dei dati che significa che la forma d'onda del segnale acquisito sia più vicina possibile con la forma d'onda del segnale reale. La scelta del protocollo di posizionamento elettrodi si è fatta facendo riferimento alla bibliografia presente nel paragrafo 5.2.1, per rendere l'acquisizione non fastidiosa per il soggetto nella sua vita quotidiana e per avere un segnale che presenta meno artefatti di movimento. Allora non è stato utilizzato il protocollo classico di disposizione elettrodi, ma il sistema Mason-Likar.

Per ottenere le durate temporali degli intervalli QT nelle varie finestre temporali sotto osservazione è stato utilizzato il software M12A il quale è integrato perfettamente con il dispositivo di acquisizione Holter M12R. L'intervallo QT è il primo indice di rischio cardiaco e pure ha un contenuto informativo fisiologico molto importante come viene spiegato nel paragrafo 3.4. La scelta di andare ad osservare i cambiamenti degli intervalli QT è stata fatta tenendo in considerazione studi precedenti fatti su soggetti asmatici con scopi differenti che hanno analizzato le anomalie presenti nei tracciati ECG di questi soggetti asmatici, tre di questi studi sono riportati nel paragrafo 4.5.

Per ogni attività differente svolta dal soggetto durante l'acquisizione del segnale ECG



si è ottenuto utilizzando MATLAB una figura con tutte e 12 le derivazioni di durata temporale di 10 s. Il tracciato ECG poteva essere osservato anche per l'intera durata dell'attività svolta dal soggetto ma questo sarebbe poco significativo perché non si potrebbe vedere in dettaglio la morfologia delle forme d'onda per ogni battito. Dall'altro punto di vista per ottenere dei risultati tra loro confrontabili si doveva mantenere la stessa durata temporale, così dopo delle prove quelli con migliore risoluzione erano proprio gli intervalli di durata temporale di 10 s. Per ottenere un segnale ECG in fase di elaborazione con meno presenza di disturbi si sono utilizzati i due filtri in cascata. L'intento nell'applicazione di tali filtri era l'eliminazione dei disturbi nel segnale proveniente dalla respirazione che ha frequenza bassa e pure i disturbi provenienti dall'ambiente esterno esplicitamente i disturbi di rete che hanno frequenza alta. Il segnale è stato campionato a 200 Hz, tale scelta di ricampionare il segnale è stata fatta per due motivi; il primo motivo avere meno dati da elaborare rispetto a un campionamento a 1000 Hz, il secondo motivo era l'utilizzo dell'algoritmo Pan-Tompkins per il riconoscimento del complesso QRS, il quale richiede un segnale ECG campionato a 200 Hz. Per marcare i picchi R è stata scelta la II derivazione sulla base del ragionamento fatto in letteratura [Branca F., 2000] che è una delle derivazioni nel quale è più preciso il riconoscimento del complesso QRS.

Le derivazioni nella Figura 5.5.1 presentano un andamento normale con un artefatti di movimento nel settimo e ottavo battito, questo artefatto da movimento è stato utilizzato in fase di analisi dati per sincronizzare il tempo nel tracciato ECG sul software M12A, per ottenere i valori di QT, con le figure ottenute da MATLAB delle derivazioni. In entrambe le figure (Figura 5.5.2 e 5.5.5) il soggetto stava seguendo una lezione. La morfologia delle derivazioni nella Figura 5.5.2 e nella Figura 5.5.5 è molto simile eccetto la presenza di più rumori nelle derivazioni della Figura 5.5.2 e pure la derivazione aVL nella Figura 5.5.2 sembra più rumore che segnale. Nella Figura 5.5.2 si possono contare 16 battiti completi mentre nella Figura 5.5.5 si possono contare 14 battiti completi. La Figura 5.5.3 presenta un intervallo temporale durante il quale il soggetto è uscito a pranzare, si osserva come nella Figura 5.5.2 una derivazione aVL con un valore in mV approssimabile a 0. L'ultimo battito nella Figura 5.5.3 presenta un'onda T molto ampia, nella II derivazione l'onda T dell'ultimo battito ha un'ampiezza di circa 2.5 mV. La derivazione aVL con ampiezza molto bassa approssimabile a 0 mV si osserva anche nella Figura 5.5.4, allora nelle attività svolte dal soggetto corrispondenti alle figure; Figura 5.5.2, Figura 5.5.3, Figura 5.5.4, forse si presentava rumore

sugli elettrodi utilizzati per ottenere la derivazione aVL. Le figure (Figura 5.5.4, Figura 5.5.7) corrispondono a due pasti (pranzo, cena), la morfologia delle derivazioni precordiali su entrambe le figure è molto simile. Nella Figura 5.5.4 si possono contare 10 battiti completi mentre nella Figura 5.5.5 si possono contare 14 battiti completi. Nella Figura 5.5.7 la III derivazione e la derivazione aVL presentano un segnale molto rumoroso che forse è dovuto a movimenti dell'elettrodo LA, il quale viene utilizzato per ottenere sia la III derivazione che la derivazione aVL. La Figura 5.5.6 presenta in tutte le derivazioni molto rumore e artefatti che probabilmente sono dovuti all'utilizzo di cuffie bluetooth dal soggetto, le quali producono onde elettromagnetiche che si sono sovrapposte con il campo elettromagnetico dell'Holter M12R. Resta comunque plausibile la probabilità anche di altre interferenze che si sono sovrapposte al segnale ECG reale. Nella Figura 5.5.8 le derivazioni hanno una morfologia molto simile con le figure (Figura 5.5.2, Figura 5.5.5). Nella Figura 5.5.8 non si presentano particolari battiti irregolari e si possono contare 15 battiti completi. La Figura 5.5.9 corrisponde a un intervallo temporale nel quale il soggetto si stava guardando un film nella morfologia delle derivazioni non si osserva nessuna anomalia. La Figura 5.5.10 corrisponde con l'ultimo intervallo temporale nel quale soggetto stava dormendo, si possono contare 12 battiti cardiaci completi. Si può osservare, prendendo in considerazione la II derivazione, che gli intervalli RR mantengono stessa lunghezza di circa 4 quadretti durante tutto l'intervallo di 10 s.

Ogni tabella nei risultati corrisponde alla figura soprastante. Andare a confrontare e osservare il valore di QTc è più significativo di andare a osservare solo il valore di QT perché tiene conto della dipendenza dell'intervallo QT dalla frequenza cardiaca. Nella Tabella 5.5.1 osserviamo valori di QTc nel range normale eccetto QTc(II) nella prima riga e QTc(II) nella sesta riga che supera il valore del range. La sesta riga della tabella corrisponde agli artefatti di movimento osservato nella Figura 5.5.1 questo potrebbe spiegare anche perché il valore di QTc(II) è alto mentre il valore di QTc (aVR) non viene rilevato dal software M12A. Nella Tabella 5.5.2 e nella Tabella 5.5.5 vengono riportati i valori di QT quando il soggetto stava svolgendo la stessa attività, seguire un'ora di lezione. Confrontando le 2 tabelle (Tabella 5.5.2 e Tabella 5.5.5) si può osservare che nella Tabella 5.5.2 i valori di QTc sono nel range di valori normali ma tutti superiori a 400 ms mentre nella Tabella 5.5.5 i valori di QTc sono nel range di valori normali ma tutti inferiori a 400 ms. Come è stato spiegato nel paragrafo 3.4 un valore di QT alto viene associato con un valore di HR

basso, tale relazione non viene osservata nelle tabelle (Tabella 5.5.2 e Tabella 5.5.5) e facendo riferimento anche agli vari studi precedenti questo potrebbe essere dovuto al fatto che il soggetto è asmatico. Confrontando i valori di Rinq riportato nella Tabella 5.5.2 e nella Tabella 5.5.5, i valori di Rinq nella Tabella 5.5.2 sono molto bassi, attorno al valore 3, che può essere interpretato nel seguente modo; i valori di QT e QTc mantengono durante quelli 10s un andamento molto costante, tale fenomeno non si osserva nella Tabella 5.5.5. Nella Tabella 5.5.3 si possono osservare valori di QTc entro in range di valori normali eccetto l'ultima riga per il quale sia il valore di QTc(II) che QTc(aVR) superano il valore massimo del range di valori normali, infatti questi valori di QT corrispondono all'ultimo battito nella Figura 5.5.3, il quale presenta morfologia irregolare. A questi valori di QTc alti dell'ultima riga della Tabella 5.5.3 è associato un valore di HR basso, allora i valori di QTc alti sembrerebbero di non essere dovuti a un fenomeno respiratorio, perché secondo la letteratura (Capitolo 3.4) i fenomeni respiratori fanno cambiare il QT nello stesso modo che cambia il valore di HR. Le tabelle (Tabella 5.5.4, Tabella 5.5.7) corrispondono a due pasti (pranzo, cena), le tabelle non riportano dati tra loro simili. I valori di QTc riportati nella Tabella 5.5.4 sono minori dei valori di QTc riportati nella Tabella 5.5.7, i valori in entrambe le tabelle sono sempre mantenuti nel range di valori ammissibili. In entrambe le tabelle (Tabella 5.5.4, Tabella 5.5.7) non viene soddisfatta la relazione riportata della bibliografia (Capitolo 3.4) per il quale se il valore di HR è alto il valore di QTc è basso e viceversa, e questo sembrerebbe essere dovuto al fatto che il nostro soggetto è asmatico. Avendo il soggetto una patologia respiratoria (asma) il valore di QT non segue fedelmente la dipendenza dal HR. Nella Tabella 5.5.6 non vengono riportati la maggior parte dei valori di QT e QTc perché come già spiegato per la Figura 5.5.6 il soggetto ha utilizzato le cuffie bluetooth, questo rende difficile per il software di andare a riconoscere gli intervalli QT. L'Holter M12R ha comunque rilevato i valori di HR riportati nella Tabella 5.5.6 e tutti i valori superano i 100 bpm, questo può essere dovuto al fatto che il soggetto stava svolgendo attività fisica in quella finestra temporale. Nella Tabella 5.5.8 i valori di QTc si mantengono nel range di valori normali intorno a 400 ms eccetto i valori di QTc(aVR) nella sesta riga che supera il valore massimo del range. I valori nella Tabella 5.5.8 sono simili a quelli nella Tabella 5.5.2. La Tabella 5.5.9 i risultati QTc si mantengono nel range di valori normali eccetto il valore di QTc(II) e QTc(aVR) nella sesta e settima riga che superano il valore massimo del range. Nella Tabella 5.5.10 il soggetto presenta valori di QTc nel range di valori normali eccetto il valore di QTc(aVR) nella settima riga che supera il massimo del range. I valori di QTc nella Tabella 5.5.10 sono mantenuti quasi costanti

circa 380 ms che corrisponde a HR a riposo di circa 72 bpm. I valori di QT a riposo nel soggetto in considerazione si presentano leggermente più alti rispetto a un soggetto che non presenta la patologia d'asma. I picchi R che sono stati marcati nella II derivazione di tutte le figure sono stati utilizzati per avere un riscontro tra due metodi diversi entrambi che riportano il valore HR uno in tempo (i picchi R su MATLAB) l'altro in bpm (HR trovati dal software M12A riportato in tabella). Infatti si è notato che convertendo il valore di HR in s e andando a confrontarlo con il rispettivo intervallo RR il valore era simile con un errore massimo di ( $\pm 2$ ) s.

## Conclusione

Lo scopo di questa tesi era di monitorare il segnale elettrocardiografico di un soggetto affetto dalla patologia di asma e analizzare gli intervalli RR e QT in diverse finestre temporali e abbiamo concluso che si mantiene una morfologia normale di tracciato ECG in tutte le finestre temporali osservate senza presenza di battiti anomali. Per quanto riguarda i valori degli intervalli QTc nelle finestre temporali osservate si presenta un'alta variabilità di valori con una mediana tra i (380-390) ms, i valori di QT erano leggermente alti nel nostro soggetto qualche volta superando il valore massimo del range di normalità.

# Bibliografia

- Ahonen A., Sovijarvi AR., ECG changes in exercise-induced asthma, Medline, 1982, Volume: 43,  
Nr.articolo 3
- Bazett HC., An analysis of the time-relations of electrocardiograms, Oxford Uni. medical school,1997,  
Volume: 2, Pagine (177-194)
- Bergmann KC., Asthma, Historical Article S. Karger AG, Basel, 2014, Volume: 100, Pagine (69-80)
- Branca F., Fondamenti di ingegneria clinica, Springer Verlag, 2000, Ed.1
- Daniel B. MD, Shekhar V. MD, Carter R.J. MD, Zuckerbraun N. MD, MPH, Pitetti R. MD, MPH, Lin  
Y. PhD, Jeong K. MS, Diastolic Hypertension, Troponin Elevation, and Electrocardiographic  
Changes Associated with the management of Moderate to Severe Asthma in Children, 2016,  
AEM Global Journal Of Emergency Care, Volume: 23, Pagine (816-822)
- Dee U. Silverthorn. Fisiologia umana: un approccio integrato, Pearson, 2017, - 7 Ed. italiana
- Foà V., Ambrosi L., Medicina del lavoro- 2. Ed. 2007
- Holgate S. , Wenzel S. , Postma D. , Weiss S., Renz H. , Sly P., Asthma, 2015, Volume: 1 ,Pagine  
(1-54)
- Johnson F., ECG monitoring leads and special leads, 2016, Volume:16, Pagine (92-95)
- Leube.J, Zschocke J., Kluge M.etc., Reconstruction of the respiratory signal through ECG and wrist  
accelerometer data,Scientific Reports, 2020, Volume: 10, Pagine (1-14)
- Mainardi L., Ravazzani P., Principi di bioelettricità e bioelettromagnetismo, Patron, 2011
- Noutsios G., Floros J., Childhood asthma: causes, risks, and protective factors; a role of innate  
immunity, Swiss Med Wkly, 2014, Volume: 144, Pagine (1-14)
- Ntontsi P., Photiades A., Zervas E., Xanthou G., Samitas K., Genetics and Epigenetics in Asthma,  
International Journal of Molecular Sciences,2021, Volume: 22, Pagine (1-22)
- Saladin K. Anatomia umana, Piccin, 2017, -2 Ed. italiana sulla 5 Americana

Siegler D., Reversible electrocardiographic changes in sever acute asthma, Thorax,1977, Volume: 32,  
Pagine (328-332)

## Sitografia

Global Instrumentation, M12R Holter & ECG recorder,

<https://www.globalinstrumentation.com/gimedical/Products/Clinical-Research-Cardiac-Safety/M12R-Holter-ECG> ,03/04/2022

Ministero della Salute, Malattie respiratorie croniche/Asma,

<https://www.salute.gov.it/> ,18/03/2022

Valori normali, QT lungo ed intervallo corretto, quali sono i valori normali?,

<https://www.valorinormali.com/> ,10/06/2022

## Ringraziamenti

Ringrazio la professoressa Laura Burattini, per avermi dato l'opportunità di imparare di più durante lo svolgimento del tirocinio e della tesi. Un sentito grazie alla dottoressa Ilaria Marcantoni, per il costante supporto, disponibilità e il prezioso aiuto verso il completamento della tesi.

Ringrazio dal profondo del mio cuore la mia famiglia per la fiducia e l'amore che hanno sempre avuto per me. Grazie Family, per aver sempre creduto nelle mie scelte e per avermi incoraggiato a seguire quello che credo. Grazie mamma, per non esserti mai lamentata a sentire me leggere la mia tesi e per ogni consiglio che mi hai dato come "correlatore da casa". Grazie dadd, per aver fatto da "deadline calendar" per tutti gli anni della triennale. Grazie Klea, per avermi sempre introdotto i tuoi pensieri e idee totalmente opposte alle mie. Grazie ai miei meravigliosi nonni che sempre sono orgogliosi di me. Ringrazio le mie speciali amiche Elena e Alisa, con le quali ci siamo sempre sostenute a vicenda, siete e sarete il regalo più bello che mi ha dato l'UNIVPM. Ringrazio tutti i parenti e amici che anche a distanza hanno saputo come sostenermi.

Infine grazie a questa Università e all'Italia per avermi permesso di seguire il corso dei miei sogni.