



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTÀ DI INGEGNERIA

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE (DII)

CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**UTILIZZO DEI SENSORI INDOSSABILI PER LA
VALUTAZIONE DELLA REGOLAZIONE CARDIACA
NEI SOGGETTI CON LA SINDROME DI DOWN**

**USE OF WEARABLE SENSORS FOR THE
EVALUATION OF CARDIAC REGULATION IN
INDIVIDUALS WITH DOWN SYNDROME**

Relatore:

Dott. Agnese Sbröllini

Candidato:

Ruggero Loris Bruno

Correlatore:

Prof. Laura Burattini

Matricola:

1104040

Anno Accademico 2023/2024

Abstract

Lo scopo di questa tesi è di approfondire la ricerca sulla regolazione cardiaca autonoma di un soggetto con sindrome di Down attraverso l'utilizzo di sensori indossabili di ultima generazione. Il cuore è un organo muscolare cavo che pompando il sangue permette di irrorare tutto il corpo attraverso il sistema circolatorio. L'attività elettrica del cuore viene monitorata attraverso l'elettrocardiogramma, il quale è uno strumento che analizza istante per istante il potenziale elettrico del cuore sviluppato durante l'eccitazione delle fibre che lo compongono. Ogni dispositivo di monitoraggio cardiaco deve necessariamente acquisire le derivazioni fondamentali. Per l'acquisizione, sono stati utilizzati il Kardia Mobile 6L e il BioHarness 3.0 Zephyr, che monitorano l'attività cardiaca in maniera non invasiva mantenendo comunque un'elevata accuratezza. Lo studio ha coinvolto due soggetti: un soggetto affetto da sindrome di Down e un altro soggetto reputato sano. Ciascuno di essi è stato sottoposto a diverse condizioni sperimentali come: recupero pre e post allenamento, sessione di allenamento, condizione supina, ortostatismo attivo e camminata. Ciascuna di queste condizioni è stata acquisita seguendo dei precisi protocolli stilati appositamente per l'utilizzo dei sensori utilizzati in questo studio. Attraverso l'analisi della variabilità della frequenza cardiaca è stato possibile valutare la risposta autonoma del cuore di ciascuno dei soggetti nelle diverse condizioni di acquisizione. Le acquisizioni hanno mostrato un'alterazione significativa dell'attività simpatica nel soggetto con sindrome di Down, dove l'aumento dell'attività parasimpatica può rappresentare uno squilibrio autonomo che comprometterebbe la capacità di adattamento da parte del cuore a stimoli fisiologici ed esterni. L'utilizzo dei sensori di ultima generazione come il BioHarness 3.0 e il Kardia Mobile 6L ha permesso di ottenere delle acquisizioni accurate da cui sono stati estratti dei parametri significativi che hanno offerto una visione completa della regolazione autonoma dei due soggetti. Questo studio, inoltre, sottolinea il potenziale clinico dei sensori utilizzati e le possibili implicazioni future di tali strumenti per il monitoraggio e le diagnosi di soggetti affetti da sindrome di Down.

Indice

Introduzione	I
1 Il cuore	6
1.1 Anatomia del cuore	6
1.2 Attività elettrica del cuore	11
2 Elettrocardiogramma	14
2.1 Derivazioni fondamentali	14
2.2 Derivazioni di Wilson	17
2.3 L'elettrocardiografo	19
2.4 Il tracciato elettrocardiografico	21
2.5 Definizione di frequenza cardiaca e variabilità della frequenza cardiaca	23
2.6 Tacogramma e variabilità del ritmo	24
3 Dispositivi per l'acquisizione dell'elettrocardiogramma	26
3.1 BioHarness 3.0	26
3.1.1 Funzionamento	26
3.1.2 Modalità di utilizzo	27
3.1.3 Vantaggi	27
3.2 Kardia Mobile 6L	28
3.2.1 Funzionamento	28
3.2.2 Vantaggi	29
4 Sindrome di Down	30
4.1 Cenni storici	30
4.2 Eziologia	31
4.3 Caratteristiche principali	33
4.4 Regolazione cardiaca autonoma alterata in soggetti con sindrome di	
Down	35

5	Protocollo d'acquisizione ed elaborazione dati	37
5.1	Protocollo operativo per l'acquisizione dei dati con BioHarness 3.0 . . .	38
5.2	Protocollo operativo per l'acquisizione dei dati con Kardia Mobile 6L .	39
5.3	Acquisizione dati	40
5.4	Elaborazione dati	41
5.5	Metodologia per la denominazione dei file	41
5.6	Manipolazione dei dati	43
5.7	Parametri significativi	44
5.8	Statistica e confronti	46
5.9	Risultati	49
5.10	Discussione	50
	Conclusione	III
	Bibliografia	V
	Ringraziamenti	VI

Introduzione

La sindrome di Down, conosciuta anche come trisomia 21, è una condizione genetica in cui un individuo ha tre copie del cromosoma 21 invece delle solite due. Questa condizione fu inizialmente descritta per la prima volta dal medico inglese John Langdon Down nel 1866. La sindrome di Down è una delle malattie cromosomiche più comuni e grazie alle avanzate ricerche da parte della medicina e della scienza, al giorno d'oggi, un soggetto affetto da questa malattia può vivere mediamente fino a 60-80 anni. La sindrome di Down, dal punto di vista genetico, è causata principalmente da un'errata duplicazione del cromosoma 21 durante la gametogenesi che induce una trisomia completa o parziale di esso. I soggetti affetti da questa sindrome hanno delle caratteristiche particolari come la faccia appiattita, occhi piccoli a mandorla, una lingua grande e spessa e meno forza muscolare. La sindrome di Down comporta non solo un aspetto diverso, ma anche problemi di salute: come disturbi endocrini e immunitari, problemi alla vista e all'udito e possono persino contrarre malattie neurodegenerative. Tra i vari aspetti poco studiati della sindrome di Down è possibile trovare la regolazione autonoma del cuore. Tale regolazione cardiaca è moderata dal sistema simpatico e dal sistema parasimpatico; essi si occupano di mantenere l'equilibrio fisiologico per rispondere adeguatamente a stimoli sia interni che esterni. In soggetti affetti da sindrome di Down è possibile osservare un frequente alterazione di tale regolazione con un netto predominio dell'attività parasimpatica e una riduzione della variabilità della frequenza cardiaca. La capacità del cuore di gestire i cambiamenti può essere indebolita da questi problemi, il che rende le persone con sindrome di Down più a rischio di problemi cardiaci.

Questo studio mira a ottenere dati utili per un'analisi dettagliata ma non invasiva della regolazione cardiaca e della variabilità della frequenza cardiaca, utilizzando dispositivi avanzati per misurare parametri importanti. Essi hanno consentito l'acquisizione di un elettrocardiogramma in modo non invasivo garantendo al contempo l'accuratezza. Strumenti come il BioHarness 3.0 e il Kardia Mobile 6L hanno consentito di analizzare dettagliatamente i vari parametri nella popolazione d'interesse. Confrontando un

soggetto affetto da sindrome di Down con un soggetto di controllo si è cercato di identificare le differenze significative nella risposta autonoma con l'obiettivo di migliorare la comprensione di queste alterazioni suggerendo eventuali applicazioni cliniche per il monitoraggio accurato di tali soggetti.

1 Il cuore

Il cuore è un muscolo striato involontario che si contrae in modo ritmico senza stimoli esterni. Alcune delle cellule muscolari cardiache formano uno sincizio elettrico che permette la contrazione sincrona di tutte le cellule ed è molto importante per il pompaggio del sangue. Le cellule muscolari cardiache sono ampie circa 10 μm e possiedono dischi intercalari tra loro, che permettono la propagazione degli stimoli elettromeccanici e hanno il compito di ancorare le cellule tra loro. Gli stimoli elettrici, in modo particolare, si propagano attraverso le Gap-Junction. Il cuore è composto principalmente da sarcomeri, l'unità contrattile dei muscoli. Inoltre, nel cuore, sono presenti delle cellule che generano depolarizzazioni spontanee che si propagano nel cuore e lo depolarizzano totalmente.

1.1 Anatomia del cuore

Il cuore è un organo muscolare cavo situato al centro della cavità toracica, più precisamente nel mediastino medio tra i due polmoni, appoggiato sul diaframma. Il cuore di un uomo adulto pesa circa 250-300 g, ha una lunghezza di 13-15 cm ed è largo 9-10 cm. Il cuore è avvolto da un sacco che prende il nome di pericardio. Il sacco pericardico (pericardio parietale) presenta uno spesso strato fibroso superficiale composto da tessuto connettivo irregolare e denso e uno strato sieroso sottile più profondo. Lo strato sieroso si riflette dalla base e dal cuore per formare l'epicardio (pericardio viscerale), che riveste la superficie del cuore. Il pericardio è ancorato alla parte inferiore del diaframma e dello sterno da legamenti e al mediastino dietro il cuore da tessuto connettivo fibroso. La parete del cuore è composta da tre strati: l'epicardio, che ricopre la superficie esterna, uno spesso strato di miocardio al centro e uno strato sottile endocardio, che ricopre la superficie interna della cavità. L'epicardio (pericardio viscerale) è la membrana sierosa situata sulla superficie del cuore. L'epicardio è costituito principalmente da epitelio squamoso e al di sopra si trova il sottile strato di tessuto pericardico. L'endocardio, invece, ricopre la superficie interna delle camere cardiache. Esso, inoltre, è formato dal

miocardio che costituisce la maggior parte della massa del cuore. Lo spessore del miocardio dipende dal carico di lavoro che svolge ciascuna camera. Le cellule del miocardio sono chiamate miociti o cardiomiociti. I miociti cardiaci, intrecciandosi tra loro in fasci intorno al cuore, formano dei vortici chiamati vortici cardiaci. Il cuore è costituito da una struttura di supporto di collagene e fibre elastiche che formano lo scheletro fibroso. Questo tessuto è concentrato principalmente a livello delle pareti tra le camere del cuore e a livello degli anelli fibrosi intorno alle valvole e nei foglietti di tessuto che collegano gli anelli. Lo scheletro fibroso svolge principalmente una funzione di sostegno per il cuore e serve anche come fulcro ai cardiociti per esercitare forza [1].

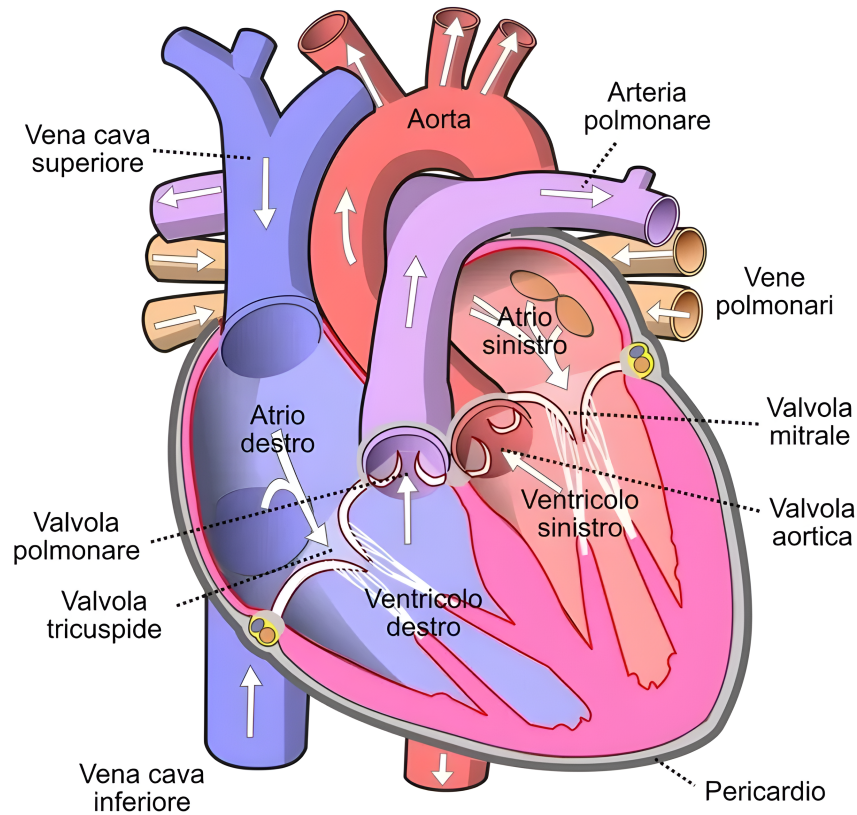


Figura 1: Rappresentazione anatomica del cuore

Il cuore è costituito da quattro cavità: due atri e due ventricoli. Le due cavità all'apice (base) del cuore sono gli atri, che si suddividono in atrio destro e sinistro. Si tratta di cavità con pareti sottili. Le due cavità inferiori sono le pompe che eiettano il sangue nelle arterie e in tutto il corpo. Il ventricolo destro occupa la maggior parte della superficie anteriore del cuore, mentre il ventricolo sinistro forma l'apice. Il confine tra le quattro camere è riconoscibile sulla superficie attraverso tre solchi; essi sono ricoperti di tessuto adiposo e su di loro passano anche le arterie coronarie, che forniscono sangue anche ai tessuti del cuore. Il solco coronarico atrioventricolare circonda il cuore dal basso e separa gli atri dai ventricoli. Dal solco coronarico, partono due solchi che scendono obliquamente verso l'apice del cuore, il solco interventricolare anteriore, e il solco interventricolare posteriore. Sotto questi solchi c'è una parete interna chiamata spazio interventricolare, che distingue i due ventricoli. Gli atri sono costituiti da pareti sottili e hanno un numero limitato di cellule muscolari. Ciò è dovuto al fatto il sangue fluisce principalmente per opera della gravità all'interno dei ventricoli. Essi sono separati da una parete chiamata setto interatriale. I ventricoli, alternativamente, sono composti principalmente dalla parete muscolare. Il ventricolo destro pompa sangue ai polmoni. Pertanto, le sue pareti consistono principalmente di cellule muscolari di spessore moderato. La parete del ventricolo sinistro è da due a quattro volte più spessa, in quanto sopporta la maggior parte del carico di lavoro rispetto all'altra cavità e pompa il sangue in tutto il corpo. Entrambi i ventricoli hanno una sporgenza chiamata fossa cardiaca. Per pompare il sangue in modo efficiente, il cuore ha bisogno di valvole che chiudono le camere e assicurano che il sangue scorra in un'unica direzione. C'è una valvola tra ciascun atrio e ventricolo e un'altra valvola nella posizione in cui ciascun ventricolo si collega all'arteria. Non ci sono valvole tra la vena cava e gli atri. Ogni valvola è fatta di due o tre strati fibrosi, chiamati apice o lembo, coperti da endocardio. La valvola atrioventricolare controlla l'apertura tra gli atri e i ventricoli. La valvola atrioventricolare destra ha tre lembi, che è la ragione per cui è chiamata valvola tricuspide. La valvola atrioventricolare sinistra ha solo due; quindi, a sua volta è chiamata valvola bicuspidale. Le valvole sono collegate inferiormente ai muscoli papillari del ventricolo

(pavimento) tramite corde tendinee filiformi. Questi muscoli si contraggono insieme al resto del miocardio ventricolare esercitando una forza di trazione sulla membrana del tendine senoatriale in maniera tale da impedire alla valvola di sporgere troppo nell'atrio o di invertirsi. Le valvole semilunari, ovvero le valvole polmonare e aortica, regolano il flusso sanguigno dai ventricoli all'aorta. La valvola polmonare, quindi, gestisce flusso sanguigno dal ventricolo destro all'arteria polmonare; invece la valvola aortica lo gestisce dal ventricolo sinistro all'aorta. Ognuna delle due valvole ha tre apici. Quando i ventricoli si svuotano, il sangue sposta le valvole dall'alto verso il basso e schiaccia gli apici delle valvole contro la parete dell'arteria. Quando i ventricoli vengono rilasciati, il sangue scorre nuovamente nei ventricoli, ma alla fine, i lembi convergono centralmente e chiudono istantaneamente l'apertura, quindi solo una piccola quantità di sangue può tornare nei ventricoli. L'apertura o la chiusura delle valvole è causata esclusivamente da una rapida variazione di pressione sanguigna. Poiché i ventricoli vengono rilasciati e la pressione all'interno di essi è bassa, l'apice delle valvole atrioventricolari rimane allentato e tutte e due le valvole si aprono. Il sangue fluisce liberamente dagli atri ai ventricoli passando per le valvole che in questo momento sono aperte. Quando i ventricoli sono pieni di sangue, iniziano a contrarsi spingendo il sangue contro la parete inferiore della valvola. Questa pressione spinge i lembi della valvola a chiudere il passaggio. In seguito, le valvole (sia polmonare che aortica) si aprono a causa dell'aumento della pressione ventricolare. A questo punto, il cuore contraendosi pompa il sangue nelle arterie principali, le quali hanno il compito di portare il sangue in tutto il cuore e successivamente attraverso dei vasi specializzati, le vene, sarà riportato nuovamente al cuore. Il sistema circolatorio può essere suddiviso in due circuiti principali: la circolazione polmonare, che fa fluire il sangue dal cuore ai polmoni e viceversa; e la circolazione sistemica, che fornisce il sangue ai vari organi Figura 2. La circolazione polmonare fa fluire il sangue proveniente dal lato destro del cuore [1].

Le arterie polmonari hanno il compito di prelevare il sangue venoso che ha un'elevata concentrazione di anidride carbonica (CO_2) e portarlo ai polmoni. Esse ramificandosi

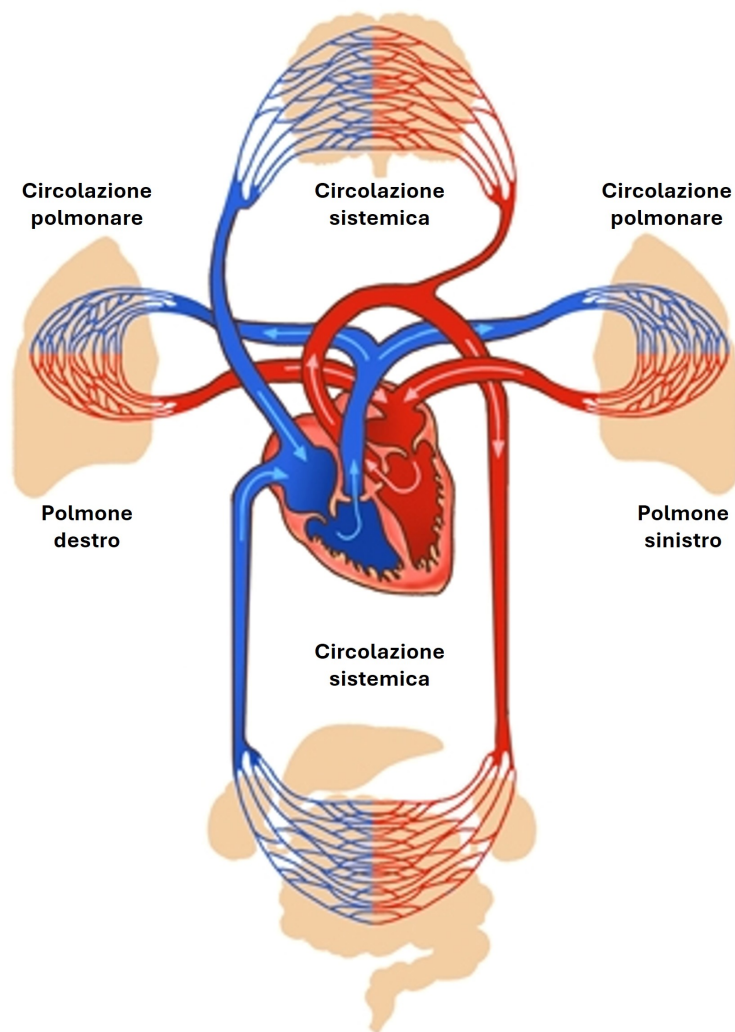


Figura 2: Sistema circolatorio

in piccole arteriole fino a giungere alle dimensioni di capillari fanno fluire il sangue attorno agli alveoli, sui quali avviene lo scambio gassoso. Il sangue che arriva dal cuore con un' elevata concentrazione di CO_2 torna a quest'ultimo con un'elevata concentrazione di ossigeno. Il sangue tornando al cuore dai polmoni attraverso le vene polmonari giunge nella sezione sinistra del cuore, che avrà il compito di pompare il sangue ossigenato nell'aorta, l'arteria più grande del corpo. Le arterie principali, ramificandosi giungono a tutti gli organi del corpo ossigenandoli. Successivamente, attraverso i capillari avviene lo scambio che permette agli organi di eliminare scorie di tessuti e anidride

carbonica. Attraverso le due vene principali che ricoprono una la parte superiore e l'altra la parte inferiore viene drenato il sangue venoso di nuovo verso il cuore.

Il sangue proveniente dal lato destro non si mescola mai con il sangue proveniente dal lato sinistro. Quando il ventricolo destro si contrae, il sangue viene spinto attraverso la valvola polmonare nell'arteria polmonare ed entra nei polmoni. Dai polmoni, il sangue ritorna all'atrio sinistro attraverso le due vene polmonari di sinistra e le due vene di destra. Il sangue entra nel ventricolo sinistro attraverso la valvola atrioventricolare. La contrazione del ventricolo sinistro fa sì che il sangue passi attraverso la valvola aortica dell'aorta ascendente nella circolazione sistemica [1].

1.2 Attività elettrica del cuore

Alcuni cardiociti specializzati regolano e sincronizzano la stimolazione elettrica del cuore per assicurare che le quattro cavità cardiache siano coordinate l'una con l'altra. La stimolazione parte dal nodo senoatriale (SA), il quale è il pacemaker naturale del cuore situato nell'atrio destro in prossimità della vena cava. Dopo che la depolarizzazione si è propagata negli atri raggiunge il nodo atrioventricolare (AV) composto è anch'esso un tessuto specializzato che ha il compito di condurre l'impulso cardiaco dagli atri ai ventricoli ed è situato in prossimità della valvola AV destra all'estremità inferiore del setto interatriale. Tutti i segnali elettrici che si dirigono verso i ventricoli devono passare attraverso il nodo AV, perché lo scheletro fibroso agisce come un isolatore in maniera tale da impedire a correnti indesiderate di raggiungere i ventricoli [2].

Dal nodo AV il potenziale attraversa il fascio atrioventricolare, chiamato fascio di His, che è un gruppo di cellule miocardiche specializzate nel trasmettere i segnali elettrici dal nodo atrioventricolare (nodo AV) ai ventricoli del cuore (Figura 3). Partendo dal nodo AV, il fascio di His si divide in due branche: la branca destra e la branca sinistra. Queste branche percorrono il setto intraventricolare, giungendo fino all'apice del cuore. Le fibre di Purkinje si diramano dalle estremità inferiori delle branche del fascio di His e si diffondono all'interno del miocardio ventricolare. Le fibre di Purkinje, che sono dal

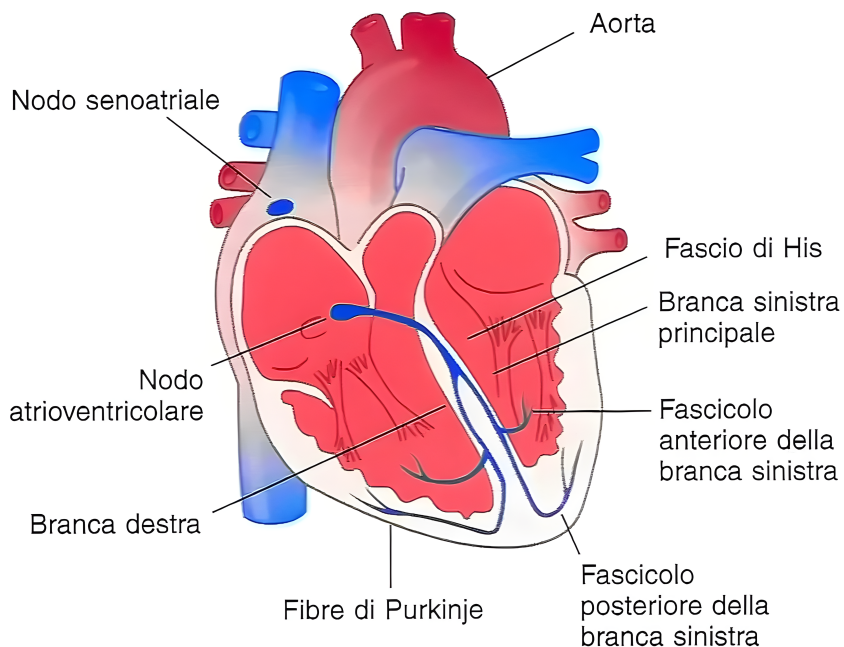


Figura 3: Fibre conduttive del cuore

punto di vista morfologico simili alle fibre nervose, distribuiscono l'eccitazione elettrica ai cardiociti dei ventricoli. Tuttavia, il segnale elettrico non termina con le fibre di Purkinje e queste ultime non raggiungono ogni singolo miocita. Invece, i miociti passano il segnale elettrico da cellula a cellula attraverso le giunzioni comunicanti.

È possibile suddividere il pattern del potenziale d'azione delle cellule cardiache lo stimolo elettrico del miocardio nel tempo in 4 fasi;

- Fase 0: lo stimolo elettrico che genera una depolarizzazione che è data dall'ingresso degli ioni Na^+ nella cellula che cerca di far tendere il potenziale della cellula al potenziale di Nerst del Na^+ . Questa fase avviene molto rapidamente portando il potenziale di membrana a circa 20 mV;
- Fase 1: il potenziale di Nerst di Na^+ non viene mai raggiunto poiché interviene il processo di inattivazione del Na^+ che inizia a far ripolarizzare il miocardio;
- Fase 2 : si aprono i canali di Ca^{++} e di K^+ causando così l'ingresso degli ioni Ca^{++}

e l'uscita degli ioni K^+ . Quest'eccesso di cariche positive permette il mantenimento del potenziale a un valore approssimativamente costante per un periodo di tempo relativamente prolungato; questo tratto viene chiamato solitamente fase di plateau;

- Fase 3: in questa fase lo ione K^+ continua ad uscire dalla cellula; in questa maniera le cariche positive in uscita sono maggiori rispetto a quelle d'ingresso facendo diminuire così il potenziale di membrana;
- Fase 4 : si ottiene in questa fase il ripristino delle condizioni di riposto a circa -80 mV.

Bisogna notare che le fibre del miocardio presenti negli atri e nei ventricoli hanno un pattern del potenziale d'azione leggermente differente dovuto dalla durata del plateau che nelle cellule dei ventricoli dura di più. L'intervallo di tempo compreso tra l'inizio di un potenziale d'azione e il momento in cui la cellula è nuovamente capace di condurre un altro potenziale è chiamato periodo refrattario assoluto(Figura 4). In questo periodo la cellula non è in grado di rispondere a degli stimoli elettrici anche se questi ultimi hanno un'intensità maggiore. La cellula cardiaca può essere, invece, stimolata con un'eccitazione sufficientemente intensa evocando dunque un potenziale d'azione nel periodo refrattario relativo. Quest'eccitazione può avvenire prima della completa ripolarizzazione delle cellule; basta che abbia uno stimolo sufficientemente intenso. La durata del potenziale d'azione delle cellule del cuore mediamente è di 200 ms [2] [3].

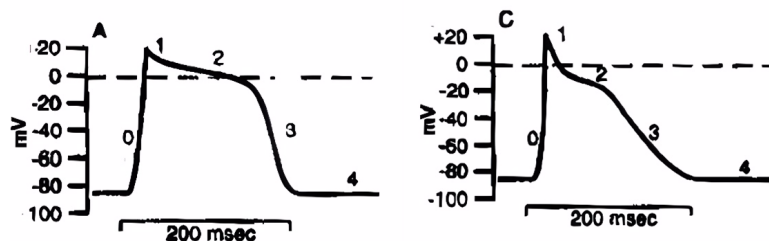


Figura 4: [A]Pattern del potenziale d'azione delle cellule del ventricolo [C]Pattern del potenziale d'azione delle cellule dell'atrio

2 Elettrocardiogramma

Applicando degli elettrodi sul torace di un paziente si rileverebbe una differenza di potenziale (ddp) dovuta dall'attività elettrica del cuore. Quest'ultimo non si depolarizza interamente in maniera simultanea, perciò si può rappresentare la differenza di potenziale come un vettore che si dirige dalle cariche positive verso le cariche negative; questo vettore varierà istante per istante. Il potenziale elettrico è prodotto da una carica elettrica in un punto P a distanza d dalla carica e vale:

$$E(d) = \frac{Q}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r d} \quad (1)$$

Per semplicità, però, si può considerare l'intero numero di cariche positive o negative distribuite in una certa regione come un'unica carica posta al centro di essa. Per tale motivo l'asse del dipolo elettrico istantaneo del cuore è rappresentabile come un vettore (H) caratterizzato da intensità e direzione variabile istante per istante.

2.1 Derivazioni fondamentali

La registrazione dei potenziali cardiaci deve necessariamente essere svolta disponendo almeno due elettrodi sulla superficie corporea facendo attenzione a non porli sulla stessa linea equipotenziale generata dal potenziale elettrico. In base alla posizione degli elettrodi ci saranno delle ddp differenti; perciò, sorge la necessità di standardizzare le posizioni. Il padre della cardiologia che si occupò di questo problema fu il fisiologo Wilhelm Einthoven, il quale schematizzò il corpo umano come un conduttore contenente all'interno di esso la sorgente dell'attività elettrica del cuore (Figura 5). Ogni arto del corpo era rappresentato come una resistenza dove poteva presentarsi una differenza di potenziale diversa in base a dove si posizionassero gli elettrodi.

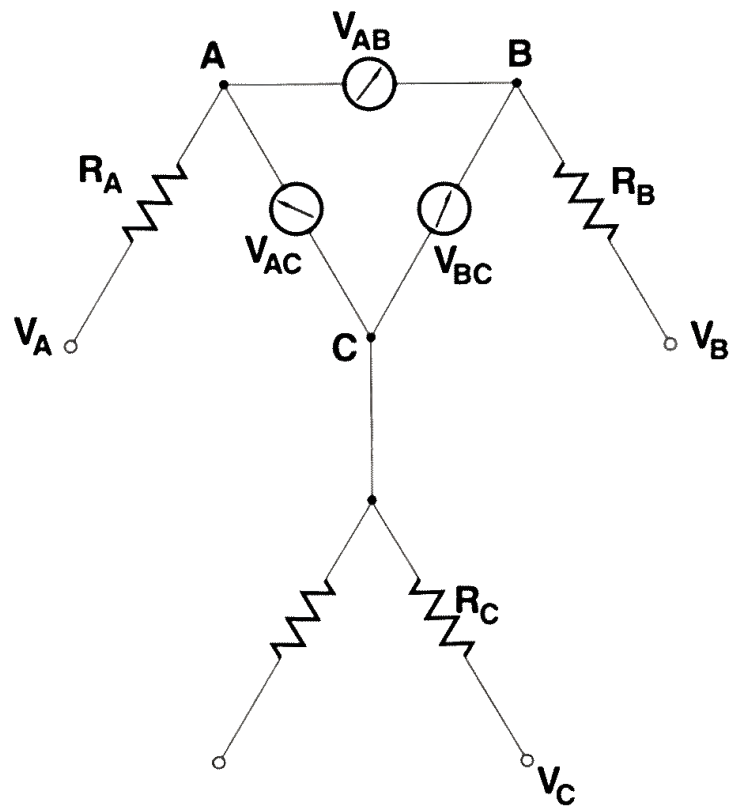


Figura 5: Circuito equivalente relativo al triangolo di Einthoven

Einthoven situò gli elettrodi ai vertici di un triangolo equilatero al centro del quale ipoteticamente doveva essere situato il cuore. Nella figura il punto A indica il braccio destro, punto B il braccio sinistro e punto C la base dello sterno. Poiché in R_A , R_B ed R_C non scorre corrente allora è indipendente se il potenziale viene acquisito su A, B, C o su V_A , V_B ed V_C . I tre elettrodi che si vanno a posizionare sul paziente costituiscono i nodi di una maglia in cui vi si può applicare il I principio di Kirchoff, il quale afferma che in ogni istante di tempo, in una maglia, la somma delle differenze di potenziale deve essere pari a zero. Questo ci permette di dedurre che il valore di una derivazione è ottenibile anche se si solamente le altre due. Le ddp vengono misurate sui tre punti A, B, C che più precisamente vengono chiamati con le iniziali degli arti su cui avviene l'acquisizione; rispettivamente LA (left arm); RA(right arm); LL(left leg). Le congiungenti tra questi tre punti individuano le tre direzioni rappresentabili rispettivamente con tre vettori a_I , a_{II} ,

aIII. La proiezione del vettore H sulle direzioni descritte precedentemente individuano le quantità scalari:

1. La ddp misurata tra RA ed LA prende il nome di I derivazione;

$$V_{LA} - V_{RA} = V_I \quad (2)$$

2. La ddp misurata tra RA ed LL prende il nome di II derivazione;

$$V_{LL} - V_{RA} = V_{II} \quad (3)$$

3. La ddp misurata tra LA ed LL prende il nome di III derivazione;

$$V_{LL} - V_{LA} = V_{III} \quad (4)$$

Queste tre derivazioni elencate sono di norma quelle più utilizzate, poiché servono sia per eseguire delle diagnosi che per effettuare monitoraggio cardiaco. Esse sono definite derivazioni bipolari in quanto, per registrarle, occorrono 2 dei 3 elettrodi disponibili [4].

2.2 Derivazioni di Wilson

Un'altra tipologia di derivazioni utilizzabili per la diagnosi sono le derivazioni unipolari. Ciò vuol dire che l'elettrocardiografo rileva il potenziale in un sito anatomico e ne fa la ddp rispetto a un riferimento. Le derivazioni fondamentali non sono sufficienti ad individuare la posizione e l'intensità del vettore cardiaco H nel tempo; perciò G. A. Wilson propose di valutare lo spostamento del vettore cardiaco H sul piano orizzontale e utilizzando come riferimento elettrico il centro terminale di Wilson che si ottiene connettendo le tre derivazioni principali ad un nodo comune attraverso delle resistenze di $5k\Omega$. Il potenziale del centro terminale di Wilson è la media dei potenziali delle tre derivazioni. L'elettrodo esplorante con il quale misura istante per istante la ddp viene posto in diversi siti per un totale di 6 differenti derivazioni che prendono il nome di derivazioni precordiali. Esse principalmente sono poste tra vari siti anatomici intercostali. Tali derivazioni riflettono l'attività del cuore nel suo insieme consentendo di ottenere un quadro più completo della posizione del vettore H. Un'altra applicazione delle derivazioni unipolari è quella relativa alle derivazioni aumentate. Sono tre ed utilizzano i medesimi punti di rilievo delle derivazioni standard; dunque: RA, LA, LL. Esse sono unipolari poiché la ddp viene calcolata tra l'elettrodo esplorante e il potenziale di riferimento W visibile nella Figura 6; si ottengono tre derivazioni denominate rispettivamente V_R , V_L , V_F , attraverso l'eliminazione del resistore che nel circuito di Wilson è connesso ai vari arti sostituendolo volta per volta con un misuratore di ddp. Vengono definite aumentate in quanto la ddp rilevabile tra il polo di riferimento W e l'arto corrispondente è incrementata di circa il 50% dato che è stato eliminato un resistore [4].

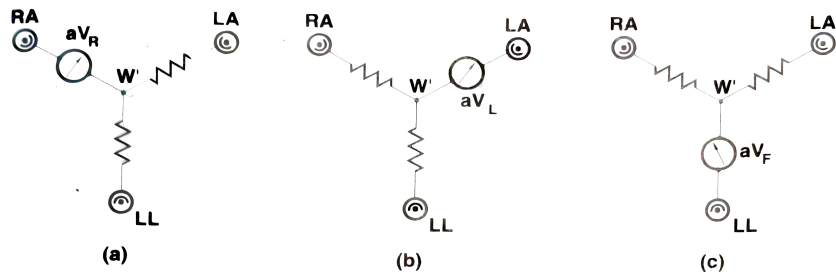


Figura 6: Rappresentazione del circuito per il calcolo delle derivazioni di Wilson

Le derivazioni aumentate si possono esprimere in funzione delle derivazioni fondamentali in tale maniera:

$$aV_R = -1/2(I + II) \tag{5}$$

$$aV_L = 1/2(I - III) \tag{6}$$

$$aV_F = 1/2(II - III) \tag{7}$$

2.3 L'elettrocardiografo

Per acquisire le differenze di potenziale espresse in precedenza è necessario l'utilizzo di un elettrocardiografo (ECG); il quale può essere schematizzato in blocchi funzionali (Figura 7). Le derivazioni analizzate da un ECG possono andare da un minimo di una fino a un massimo di 12. La scelta del numero di derivazioni da analizzare è a carico dell'operatore, il quale selezionando quelle desiderate attraverso il selettore degli ingressi andrà far elaborare i dati dall' ECG delle sole derivazioni prese in esame. L'elettrocardiografo analogico può essere schematizzato nelle seguenti parti:

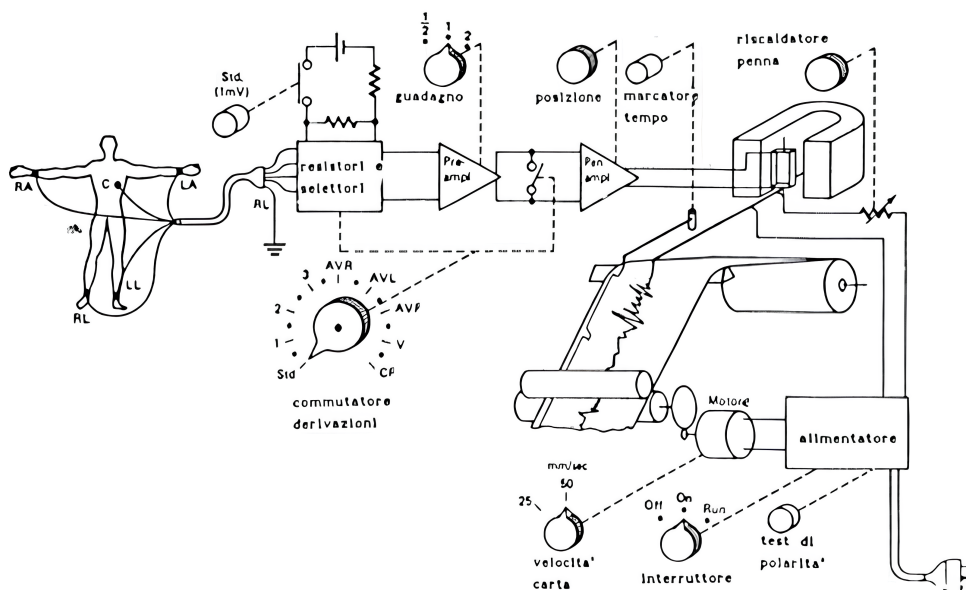


Figura 7: Schematizzazione ECG analogico

Il cavo paziente è il componente più delicato ed è costituito da un minimo di conduttori: tre per le derivazioni fondamentali e uno per il riferimento della gamba destra; può arrivare ad un massimo di dieci conduttori se si aggiungono le derivazioni precordiali. I conduttori del cavo paziente hanno ad un'estremità un collegamento per connettere l'elettrodo che verrà applicato alla pelle del paziente. È necessario avere un cavo opportunamente schermato, flessibile e colorati in accordo con la convenzione internazionale.

Generalmente i guasti di un ECG sono causati dalla rottura del cavo paziente il quale è molto sollecitato dai movimenti del paziente e dal continuo utilizzo di esso.

Il selettore delle derivazioni è costituito da almeno quattro canali di amplificazione di cui tre, corrispondenti alle derivazioni principali, sono connessi tra loro attraverso una rete di resistenze; mentre il quarto è destinato ai canali delle derivazioni precordiali (Figura 8). Attraverso questi canali si ottengono: le tre derivazioni fondamentali (in maniera diretta); tre derivazioni monopolari passando sul circuito di resistenze; sei derivazioni monopolari precordiali che saranno riferite al centro terminale di Wilson il quale è ottenuto collegando di RA, LA, LL attraverso delle resistenze.

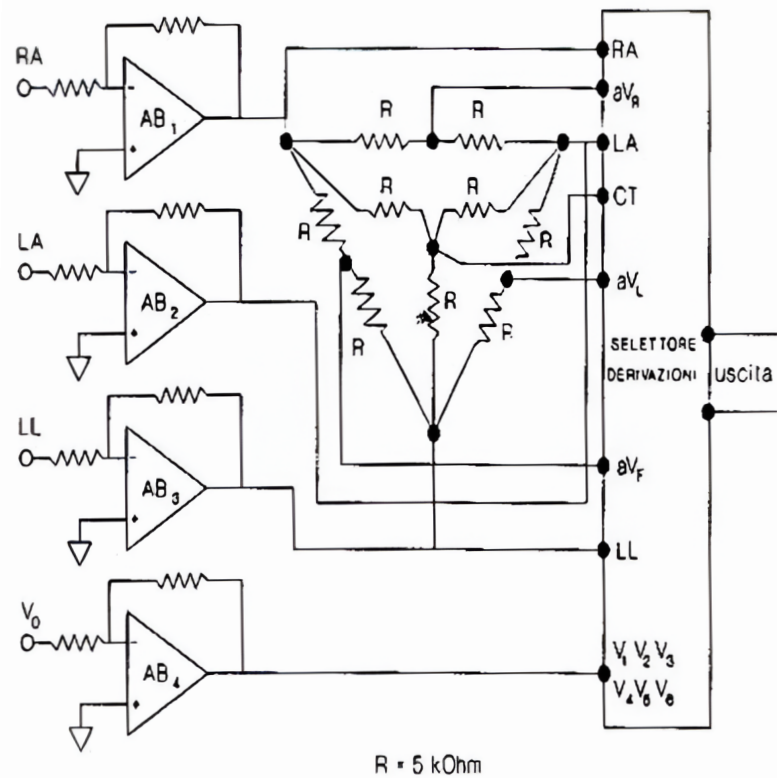


Figura 8: Circuito del selettore delle derivazioni

Il selettore, per ogni derivazione selezionata, pone in comunicazione i segnali in input con l'uscita la quale in sequenza rappresenta le derivazioni in input. Dopo aver selezionato le varie derivazioni d'interesse si manda l'output del selettore agli amplificatori differenziali che amplificheranno il segnale acquisito dall'elettrodo. In questa maniera è più facile analizzare il segnale cardiaco, però è ancora presente del rumore causato da varie sorgenti interferenti come il rumore di linea. Per eliminarlo bisogna utilizzare dei filtri i quali assieme agli amplificatori operazionali con elevato CMRR permettono di minimizzare il rumore. La banda significativa del segnale cardiaco va da $[0.05 \div 250]$ Hz perciò attraverso dei filtri passabanda possiamo eliminare il resto delle frequenze non necessaria. Inoltre, è ben noto che a 50 Hz si trova il rumore di linea, il quale necessariamente deve essere cancellato.

Prima dell'avvento del digitale, per molto tempo, l'elettrocardiografo registrava le ddp generate dal cuore attraverso il galvanometro a penna calda. Questo strumento ha la particolarità di avere ad un'estremità una penna riscaldata che scorrendo su una carta cerata scioglie la superficie in contatto generando così la traccia dell'attività elettrica del cuore. Il trascinamento della carta dipende dalla velocità del motore, il quale permette di scegliere due velocità standardizzate a 50 mm/s e 25 mm/s.

2.4 Il tracciato elettrocardiografico

L'elettrocardiografo, generalmente, viene calibrato in maniera tale da generare una deflessione del galvanometro di 1 cm quando viene acquisito 1 mV di voltaggio. La registrazione segnale cardiaco è effettuata su carta cerata millimetrata che scorre a velocità standardizzate. Prima di eseguire l'acquisizione, lo strumento necessita della calibrazione che consiste nel generare uno stimolo di ampiezza nota e verificare sulla carta millimetrata se la deflessione corrisponde alla variazione del voltaggio sviluppata. Il tracciato ECG è composto da una serie di onde che sommandosi sviluppano il tracciato noto. Sono state riconosciute e suddivise in diverse onde: l'onda P, il complesso QRS

(composto dalla somma delle onde Q, R, S) e l'onda T. Ogni qual volta il cuore si depolarizza le onde elencate precedentemente si ripresentano con un pattern geometrico molto simile al ciclo precedente [4].

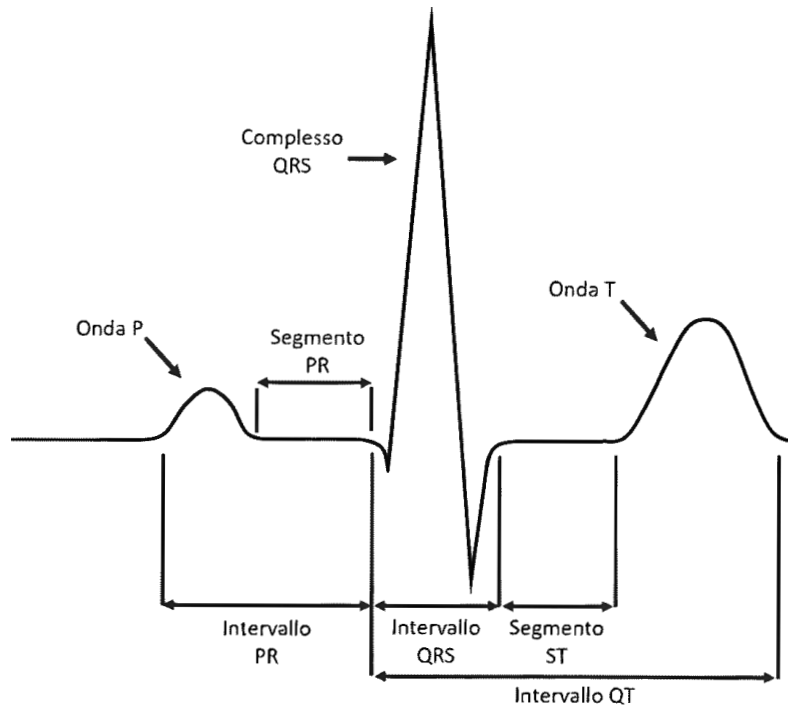


Figura 9: Tracciato ECG con rappresentazione delle onde

L'onda P è il primo segnale che si presenta durante l'acquisizione e rappresenta l'inizio del ciclo cardiaco. Generalmente dura circa 50-120 ms con un'ampiezza massima di 0,25 mV che su carta millimetrata viene trasformato dal galvanometro in 25 mm. Dal punto di vista fisiologico, l'onda P rappresenta l'attività elettrica degli atri durante la depolarizzazione. Non è possibile visionare la ripolarizzazione degli atri poiché è nascosta dal complesso QRS che ha un'ampiezza maggiore. L'onda Q indica la depolarizzazione del setto interventricolare, l'onda R indica la depolarizzazione dell'apice del ventricolo sinistro ed infine l'onda S che rappresenta la depolarizzazione della base di quest'ultimo. Sommando queste onde si otterrà il complesso QRS, dove l'ampiezza è consistente: l'onda R giunge fino a picchi di 1-3 mV con una durata complessiva massimale di 90/100 ms. Il complesso QRS, seppur avendo un'elevata ampiezza, ha una durata

di pochi millisecondi; questo è dovuto dalla rapidità di conduzione da parte delle fibre di Purkinje. L'intervallo S-T è il periodo in cui il muscolo ventricolare si trova nello stato di depolarizzazione generando così un tratto isoelettrico. L'onda T indica la fase di ripolarizzazione ventricolare, dove le fibre ventricolari si rilassano. La durata oscilla tra 160 ms e 200 ms. Generalmente un ciclo di depolarizzazione e ripolarizzazione dura circa dai 700 ÷ 900 ms [4].

2.5 Definizione di frequenza cardiaca e variabilità della frequenza cardiaca

La frequenza cardiaca HR rappresenta il numero di battiti cardiaci in un minuto (BPM). L'HR è una misura diretta dell'attività cardiaca che fornisce informazioni sullo stato del cuore in determinati momenti. Generalmente, in un uomo sano in condizione di riposo, la frequenza di battiti in un minuto, varia tra i 60 e i 100 BPM. In condizioni di esercizio fisico, o in condizioni di stress, invece, il cuore si adatta alle richieste degli organi aumentando la frequenza cardiaca.

La variabilità della frequenza cardiaca rappresenta le variazioni temporali degli intervalli tra battiti cardiaci successivi (ovvero intervalli R-R) ed è un indicatore del funzionamento del sistema nervoso autonomo. L'HRV è correlata alla capacità di adattamento del cuore a diversi stimoli interni ed esterni; come ad esempio: cambiamenti della respirazione, della pressione sanguigna e degli stimoli nervosi. In presenza di un alto valore dell'HRV vuol dire che il cuore del paziente ha una buona capacità ad adattarsi alle varie condizioni, mentre se il valore dell'HRV è basso può indicare delle disfunzioni autonome o patologie cardiovascolari.

2.6 Tacogramma e variabilità del ritmo

Il tacogramma è una rappresentazione grafica che mostra le serie temporale di intervalli R-R, ovvero gli intervalli tra due successivi battiti cardiaci. Tale rappresentazione è possibile ottenerla a partire da un'acquisizione attraverso un ECG. I picchi R del tracciato ECG coincidono con i momenti di massima depolarizzazione del ventricolo e sono strettamente legati alla frequenza cardiaca. Gli intervalli della serie temporale corrispondono al tempo che intercorre tra due onde R del tracciato. Il tacogramma fornisce una visualizzazione intuitiva delle variazioni della frequenza cardiaca (HRV) in funzione del tempo.

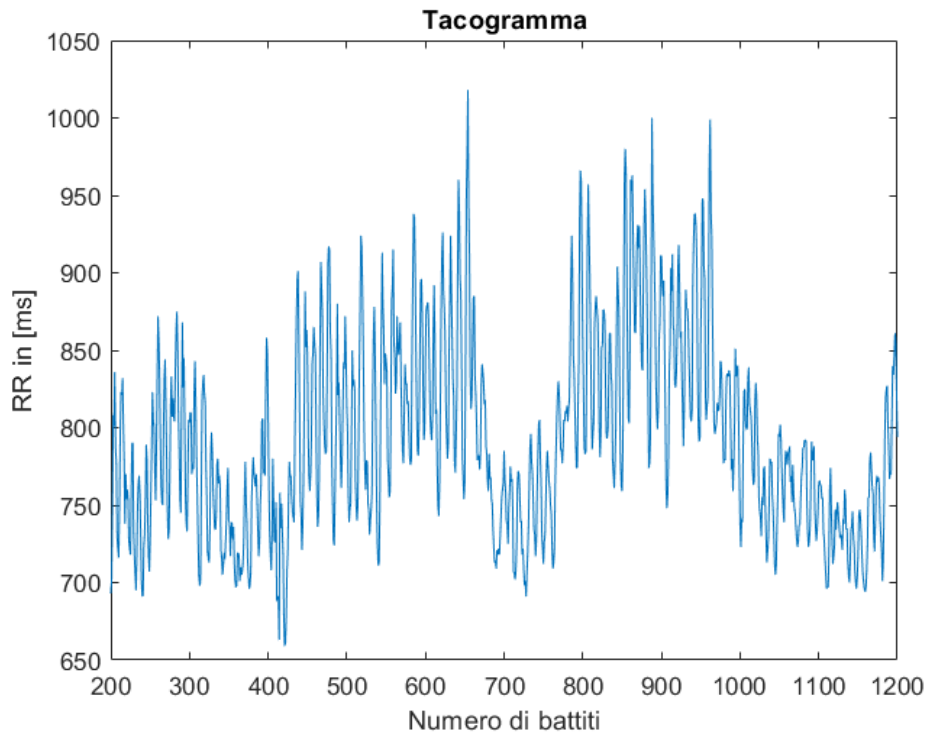


Figura 10: Tacogramma di un soggetto in allenamento

Gli intervalli tra i picchi R variano in funzione di stimoli fisiologici o psicologici; dunque, l'analisi del tacogramma permette di ottenere delle informazioni inerenti all'attività del sistema nervoso autonomo che regola il battito cardiaco attraverso la sinergia tra sistema simpatico e parasimpatico. Il tacogramma, infatti, è utilizzato ampiamente nello

studio dell'HRV poiché analizza le variazioni degli intervalli R-R per valutare il bilanciamento tra l'attività simpatica e l'attività parasimpatica mantenendo comunque la non invasività. Tra le applicazioni del tacogramma in campo clinico possiamo osservare l'analisi di diverse situazioni: Valutazione del rischio cardiovascolare; monitoraggio dello stress e analisi delle disfunzioni autonome. Lo studio di questa tesi è incentrato sull'utilizzo di sensori indossabili per l'analisi di disfunzioni autonome, e per valutare ciò bisogna analizzare la variabilità del ritmo cardiaco. L'HRV rappresenta una misura della capacità del cuore di adattarsi a diverse condizioni fisiopatologiche. Tale parametro riflette il bilanciamento tra l'attività del sistema parasimpatico e simpatico, che viene studiato, come detto in precedenza, attraverso le variazioni degli intervalli tra i picchi R-R. L'analisi in frequenza dell'HRV si basa sulla scomposizione dei segnali degli intervalli R-R in tre principali bande di frequenza:

- Very Low Frequency (VLF): che comprende le frequenze dell'HRV fino a 0.03Hz;
- Low Frequency (LF): compresa tra 0.03 e 0.15 e riflette principalmente l'attività simpatica, ma anche parte dell'attività parasimpatica;
- High Frequency (HF): compresa tra 0.15 e 0.4 che è correlata all'attività parasimpatica e alla respirazione;
- Rapporto LF/HF: viene utilizzato per valutare l'equilibrio tra l'attività simpatica e parasimpatica. Se il valore è ridotto allora si avrà una predominanza dell'attività parasimpatica, se il valore è alto, invece, rappresenta un incremento dell'attività simpatica.

3 Dispositivi per l'acquisizione dell'elettrocardiogramma

L'elettrocardiografo (ECG) è uno strumento di vitale importanza per il monitoraggio e le diagnosi delle condizioni cardiache dei pazienti. Negli ultimi anni, la ricerca nel campo tecnologico ha portato allo sviluppo di dispositivi sempre più avanzati e portatili, che permettono di eseguire delle misurazioni in maniera accurata dei parametri cardiaci in diverse situazioni e contesti. In questa sezione, esamineremo due dispositivi innovativi per l'acquisizione dell'ECG: il BioHarness 3.0 di Zephyr e il Kardia Mobile 6L.

3.1 BioHarness 3.0

La fascia BioHarness 3.0 di Zephyr è un dispositivo avanzato progettato per monitorare vari parametri fisiologici e biometrici in tempo reale. Questo dispositivo è ampiamente utilizzato in contesti sportivi, militari, sanitari e di ricerca. Di seguito, esploreremo il suo funzionamento, le frequenze di campionamento, le modalità di utilizzo e di acquisizione dei dati.

3.1.1 Funzionamento

BioHarness 3.0 è una fascia toracica elastica regolabile la quale contiene vari sensori che permettono l'acquisizione di diversi parametri fisiologici. Il modulo elettronico è posizionato sulla fascia; possiede un trasmettitore bluetooth che permette di condividere in tempo reale i dati; inoltre possiede anche una memoria sulla quale saranno salvate le acquisizioni. Tale modulo viene caricato e successivamente va installato sulla fascia prima di procedere con l'acquisizione. Tra i vari dati rilevanti che registra, oltre al tracciato ECG, possiamo individuare: la frequenza cardiaca, la frequenza respiratoria, l'attività fisica, i vari movimenti, l'accelerazione con cui essi avvengono e anche la Temperatura della pelle. Il sensore indossabile campiona a 250 Hz che è una buona frequenza di campionamento per l'analisi dell'attività elettrica del cuore.

3.1.2 Modalità di utilizzo

Per far indossare al paziente la fascia bisogna prima impregnare la parte in cui sono presenti i sensori di un gel o di acqua e successivamente posizionare la fascia attorno al torace appena al disotto dei pettorali o del seno ponendo il modulo elettronico nella parte sinistra del torace in direzione del braccio sinistro. Per far sì che il monitoraggio avvenga in maniera corretta bisogna assicurarsi che la fascia sia ben aderente al torace, ma non bisogna stringerla troppo poiché questo potrebbe causare disagio nel paziente. Dopo aver posizionato in maniera corretta il modulo elettronico può partire l'acquisizione la quale genererà una cartella denominata con data e ora di inizio dell'acquisizione. All'interno della cartella sono presenti diversi file inerenti a vari dati significativi dell'acquisizione.

3.1.3 Vantaggi

I vantaggi di uno strumento di questa categoria sono molteplici; tra questi è importante notare la portabilità e il comfort: la fascia è comoda da indossare e ciò permette di registrare lunghi periodi senza interferire con attività quotidiane; inoltre offre delle misurazioni molto accurate di parametri fisiologici sia in tempo reale che in differita. Quanto detto precedentemente permette di affermare che il BioHarness 3.0 di Zephyr è uno strumento molto versatile ed avanzato che può essere applicato in diversi campi: come lo sport, ambito militare, ricerca ed ambito clinico come monitoraggio e diagnosi.

3.2 Kardia Mobile 6L

Il Kardia Mobile 6L è un dispositivo portatile di elettrocardiogramma (ECG) che permette agli utenti di registrare l'attività elettrica del cuore su sei derivazioni, migliorando l'accuratezza e la quantità di informazioni ottenibili rispetto ai dispositivi a singola derivazione.

3.2.1 Funzionamento

Il dispositivo stesso è costituito da un totale di tre elettrodi, due nella parte superiore che servono per acquisire attraverso i pollici e uno nella parte inferiore, con la possibilità di un'analisi a sei derivazioni (I, II, III, aVR, aVL, aVF) che viene effettuata tramite sensore a contatto con la pelle della gamba sinistra, preferibilmente al ginocchio. Oltre ad essere più rapido, è una delle procedure più convenienti che consente di fare un'accurata diagnosi delle condizioni cardiache attraverso l'analisi delle sei derivazioni precedentemente descritte. Il paziente, affinché avvenga l'acquisizione, deve toccare con i pollici sugli elettrodi superiori e l'altro elettrodo (quello posto nella parte al di sotto dello strumento) deve essere a contatto con la pelle della gamba sinistra. L'operatore, per avviare l'acquisizione, non ha la necessità di utilizzare obbligatoriamente anche il sensore inferiore; quindi basta porre le due dita sui sensori superiori affinché lo strumento inizi ad acquisire. Per ottenere una singola derivazione, ovvero la II derivazione, questo dispositivo acquisisce un semplice canale attraverso il posizionamento delle due dita al di sopra dei sensori superiori. Il dispositivo rileva l'attività elettrica del cuore trasmettendo l'acquisizione all'app Kardia mobile tramite Bluetooth; quest'ultima mostra il tracciato ECG in tempo reale sullo schermo dello smartphone che offre anche strumenti per l'analisi, inclusa l'individuazione di aritmie come la fibrillazione atriale.

La frequenza di campionamento del Kardia Mobile 6L è di 300 campioni al secondo per canale, garantendo una risoluzione temporale elevata. Le registrazioni ECG possono durare fino a 30 secondi per sessione, ma l'utente può effettuare registrazioni consecutive se necessario le quali possono essere salvate localmente sul dispositivo mobile e possono anche essere caricate su un cloud sicuro per un'analisi successiva.

3.2.2 Vantaggi

Questo strumento, grazie alla facilità d'uso dovuto dall'interfaccia user-friendly, permette agli utenti di monitorare la propria attività cardiaca autonomamente senza bisogno di andare in ospedale o in una clinica. Uno dei vantaggi principali è proprio la tempestività nella rilevazione di aritmie o altre anomalie cardiache che di conseguenza permette un intervento precoce. In conclusione, il Kardia Mobile 6L rappresenta un'importante innovazione nel campo del monitoraggio cardiaco portatile, offrendo la possibilità di ottenere dati ECG a sei derivazioni con facilità, precisione con un'interfaccia user-friendly.

4 Sindrome di Down

4.1 Cenni storici

La sindrome di Down, chiamata anche Trisomia 21, prende il nome dal medico inglese John Langdon Down che nel 1866 descrisse per la prima volta le caratteristiche fisico-mentali. J. L. Down indicò la Trisomia 21 con il termine mongolismo in quanto nota delle correlazioni nell'aspetto fisico tra la popolazione mongola e le persone da lui osservate affette dalla sindrome. J. L. Down ha presentato una dettagliata descrizione fisica tra le due categorie, precedentemente nominate, enunciando: "i capelli non sono neri, come nel vero mongolo, ma di colore brunoastro, lisci e radi. La faccia è piatta e larga, priva di prominenza. Le guance sono tondeggianti ed estese lateralmente. Gli occhi sono posti obliquamente e i cantici interni più del normale sono distanti l'uno dall'altro. La fessura palpebrale è molto stretta. La fronte è corrugata trasversalmente dal costante movimento dei muscoli che alzano le palpebre (*levator palpebrarum*) derivano dal muscolo occipito-frontale nell'apertura degli occhi. Le labbra sono grandi e spesse con fessure trasversali. La lingua è lunga, spessa ed è molto ruvida. Il naso è piccolo. La pelle ha una leggera tinta giallastra sporca, ed è carente di elasticità, dando l'impressione di essere troppo larga per il corpo. [...] Sono sempre idioti congeniti e non risultato di incidenti dopo la vita uterina. [...] Sono usualmente abili nel parlare. Il discorso è denso e indistinto, ma può essere notevolmente migliorato da uno schema ben diretto di ginnastica linguale. La facoltà della coordinazione è anormale, ma non così tanto difettosa da non poter essere notevolmente rafforzata. Da un allenamento sistemico, può essere ottenuto un considerevole potere manipolatorio". Nella prima fase di riconoscimento di questa sindrome non era presente la causa, si riconoscevano solo le variazioni e le complicazioni fisico-mentali. Si potrà iniziare a parlare di vere e proprie compromissioni a livello genetico soltanto a partire dagli anni Trenta del '900. Nel 1932, infatti, il biologo Charles B. Davenport, ipotizzò che le disabilità intellettive fossero legate a irregolarità genetiche. Nel 1959 il genetista francese Jérôme Lejeune, il professore francese

Raymond Turpin e la pediatra francese Marthe Gautier, dopo numerosi studi su bambini affetti dalla sindrome di Down, riuscirono ad individuare la presenza di un cromosoma 21 in più nel loro DNA. Nel 1965, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) decide di eliminare ufficialmente il termine "mongolismo" e nel 1975 i National Institutes of Health degli Stati Uniti d'America sostituendolo con il termine "sindrome di Down" nel Medical subjects headings [5] [6].

4.2 Eziologia

La regione critica della sindrome di Down (DSCR) è una regione cromosomica specifica associata alla trisomia parziale di Hsa21; la DSCR su 21q21.22 è responsabile di molte caratteristiche cliniche della sindrome di Down. Studi dettagliati di diverse analisi, eseguiti su soggetti con sindrome di Down, hanno dimostrato l'improbabilità che un singolo gene all'interno di una regione critica sfrutti tutti i tratti fenotipici associati alla trisomia 21, ma piuttosto che più regioni critiche o geni critici siano coinvolti in questo fenomeno. Una copia in più del cromosoma 21 è associata alla sindrome di Down, che deriva dalla mancata separazione del cromosoma 21 durante la gametogenesi; conseguentemente si osserva la presenza di cromosomi in più nelle cellule di tutto il corpo. Esistono diverse ipotesi sulle basi genetiche della sindrome di Down e sulla relazione tra i diversi genotipi e il fenotipo. Tali ipotesi includono degli squilibri nel dosaggio genico che generano un aumento della quantità o del numero di geni Hsa21 con un conseguente aumento dell'espansione genica. Esse includono anche la possibilità che geni diversi siano associati a fenotipi diversi della sindrome di Down. Un'altra ipotesi rilevante tratta dell'instabilità amplificata dello sviluppo, in cui lo squilibrio genetico, causato da più geni trisomici, ha un effetto significativo sull'espressione e sulla regolazione di molti geni [5] [6].

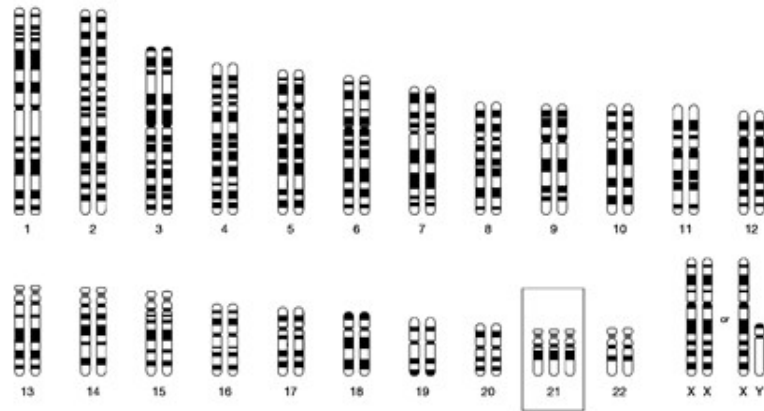


Figura 11: Cromosomi della Trisomia 21

La traslocazione robertsoniana e gli isocromosomi (cromosomi ad anello) sono altre due cause di trisomia 21.

L'isocromosoma è un termine utilizzato per descrivere una condizione in cui, invece di un braccio lungo e un braccio corto di un cromosoma che si separano insieme durante lo sviluppo dell'ovocita e dello spermatozoo, due bracci lunghi si separano insieme. Trisomia 21 (cariotipo 47, XX, + 21 nelle donne e cariotipo 47, XY, + 21 negli uomini) si verifica perché il cromosoma 21 non si separa durante l'ovulazione o lo sviluppo dello sperma. Mentre nelle traslocazioni robertsoniane il braccio lungo del cromosoma 21 si unisce a un altro cromosoma (spesso il cromosoma 14), il mosaicismo è legato a errori o divisioni errate che si verificano durante la divisione cellulare dopo la fecondazione. Ciò significa che una persona con la DS a mosaico avrà due linee cellulari che contribuiscono ai suoi tessuti e organi (una con un numero normale di cromosomi, l'altra con un 21° cromosoma in più) [5] [6].

4.3 Caratteristiche principali

L'eccesso del cromosoma 21 ha diverse conseguenze fisiche e psicologiche. Dal punto di vista fisico, le più evidenti sono lo strabismo superiore, le pieghe palpebrali mediali superiori negli occhi, l'appiattimento della radice nasale, la leucoplachia dell'iride, un'unica piega trasversale del palmo della mano, le pieghe eccessive del seno nei bambini, la calvizie frontale dovuta alla bassa statura negli adulti, il diradamento dei capelli, il collo grosso, la lieve obesità del tronco e infine la diminuzione del tono muscolare. Altre caratteristiche sono i calli, le impronte digitali anomale e le dita corte. Dal punto di vista psicologico, i pazienti con questa sindrome presentano diversi livelli di funzionamento. In generale, il grado di disabilità intellettiva varia. I bambini con DS spesso hanno uno sviluppo ritardato soprattutto nelle abilità linguistiche e motorie. Un fenomeno molto frequente in soggetti con DS è la presenza del disturbo da deficit di attenzione e iperattività che spesso si manifestano durante l'infanzia e l'adolescenza. Circa il 50% dei neonati presenta patologie cardiache congenite fin dalla nascita e circa il 5% presenta anomalie gastrointestinali come la celiachia, le malattie della tiroide e il diabete. Possono verificarsi anomalie ossee nella colonna vertebrale cervicale, con conseguente debolezza muscolare e paralisi. Più della metà dei pazienti con sindrome di Down presenta problemi agli occhi, come glaucoma, cataratta e strabismo. Molto frequentemente sono anche stati segnalati dei soggetti che hanno delle problematiche a livello dell'udito con conseguente perdita di quest'ultimo. Molto frequente sono anche le infezioni all'orecchio. La popolazione sta invecchiando rapidamente. I progressi medici e tecnologici hanno aumentato in modo significativo l'aspettativa di vita delle persone con sindrome di Down. Mediamente, fino a pochi anni fa, i soggetti con DS vivevano fino all'età di 35-40 anni; ora invece l'aspettativa di vita è di 60 anni ed eccezionalmente si arriva anche a 75-80 anni. Rispetto a soggetti sani i Pazienti con DS possono molto più facilmente contrarre la malattia dell'Alzheimer. Gli adulti con sindrome di Down possono presentare alcuni disturbi neurologici, in particolare, come già annunciato, la malattia di Alzheimer ad esordio precoce. Essa è causata da un difetto nel gene APP (proteina precursore

dell'amiloide) sul cromosoma 21. Questo gene contiene le informazioni necessarie per il funzionamento del sistema nervoso centrale; inoltre contiene anche le informazioni necessarie per la produzione di una proteina chiamata proteina precursore dell'amiloide. La presenza di tre copie di questo gene APP porta a una sovrapproduzione della proteina amiloide e alla conseguente perdita di cellule cerebrali. Questa perdita progressiva di cellule cerebrali porta infine alla malattia di Alzheimer, che è caratterizzata da un progressivo deterioramento delle funzioni cerebrali con una conseguente perdita della capacità di condurre una vita quotidiana normale. Esiste quindi una correlazione tra le capacità cognitive e i sintomi comportamentali nella malattia di Alzheimer, entrambi presenti e caratteristici della sindrome di Down. Tuttavia, poiché la sindrome di Down è caratterizzata da disabilità intellettiva, la diagnosi della malattia di Alzheimer con deterioramento cognitivo è molto complessa, soprattutto nelle fasi iniziali. Diventa difficile distinguere i sintomi causati dalla sindrome di Down da quelli causati dalla malattia di Alzheimer. Dopo che i sintomi si sono manifestati, la malattia in soggetti con DS progredisce molto rapidamente.

Dagli studi è possibile affermare che le donne hanno generalmente più probabilità di avere figli rispetto agli uomini. Infatti, i dati dimostrano che, tranne in alcuni casi (forse la trisomia 21 libera a mosaico), gli uomini con sindrome di Down sono sterili [5] [6] [7].

4.4 Regolazione cardiaca autonoma alterata in soggetti con sindrome di Down

L'articolo intitolato "Altered autonomic cardiac regulation in individuals with Down syndrome" tratta di uno studio sulla regolazione autonoma del cuore nei pazienti affetti da sindrome di Down (DS). La ricerca riguarda i soggetti affetti da DS in assenza di cardiopatia congenita, i quali sono stati confrontati con i membri del gruppo di controllo composto da soggetti ritenuti fisicamente sani. L'obiettivo primario della ricerca era di testare la presunta ipotesi riguardante la manifestazione di un'alterazione nella regolazione autonoma del cuore in persone con DS.

Recentemente è stato analizzato che i soggetti con DS, che non soffrono di cardiopatia congenita concomitante, possono presentare delle disfunzioni relative alla regolazione cardiaca autonoma. La disfunzione che principalmente si manifesterebbe è la ridotta risposta della frequenza cardiaca (HR) agli stimoli eccitatori. Questa particolare risposta agli sforzi in soggetti (DS), secondo alcuni studi, è causata da un'attivazione simpatica smussata. Proprio sulla base di questi studi gli autori dell'articolo hanno ipotizzato che i soggetti con sindrome di Down abbiano ridotte attività simpatiche che sono associate a un ridotto ritiro vagale. Le ridotte attività compromettono la variabilità della frequenza cardiaca quando ad un soggetto viene chiesto di eseguire determinati movimenti [8].

La popolazione studiata comprendeva dieci soggetti con sindrome di Down e dieci soggetti di controllo. Le analisi sono state condotte sia a riposo in posizione supina e sia durante l'esecuzione dell'ortostatismo attivo, una condizione in grado di indurre cambiamenti reciproci nel traffico simpatico e parasimpatico verso il cuore. Per l'analisi della variabilità dell'intervallo R-R è stata impiegata la tecnica dell'analisi spettrale di potenza autoregressiva. La variabilità della frequenza cardiaca (HRV) è stata suddivisa in tre diverse bande di frequenza e per il confronto sono stati analizzati le basse frequenze (LF) e le alte frequenze (HF) in unità normalizzate [8].

La banda di frequenza d'interesse dello studio andava da 0.03 a 0.4 Hz ed è stata suddivisa in LF che va da 0.03 a 0.15 Hz e in HF che va da 0.15 a 0.4 Hz.

Questo studio ha dunque esaminato la risposta della variabilità della frequenza cardiaca (HRV) durante il passaggio dalla condizione supina alla posizione eretta attiva; tale test è noto per indurre cambiamenti bilaterali nel flusso simpatico e vagale. Inoltre le risposte dell'HRV sono state esaminate anche durante il periodo di statismo sia in condizione supina che in condizione di ortostatismo attivo. L'analisi ha permesso di valutare se i meccanismi di regolazione neurale cardiaca risultino compromessi nei soggetti con DS rispetto al gruppo di controllo [8].

A differenza dello studio discusso nell'articolo di riferimento, nelle analisi condotte e riportate in questa tesi sono stati analizzati soltanto due soggetti: un soggetto con sindrome di Down e l'altro soggetto preso come campione di riferimento. Oltre alla condizione supina e la condizione di ortostatismo attivo, nello studio presentato è stata acquisita anche la condizione dei soggetti durante l'esecuzione di attività fisica prettamente mirata al ballo hip-hop e anche la condizione di cammino.

Una comprensione più approfondita della regolazione cardiaca autonoma in soggetti con DS potrebbe avere importanti implicazioni cliniche, perché l'aspettativa di vita è notevolmente aumentata in questa popolazione e le alterazioni della regolazione cardiaca autonoma sono associate ad un aumentato rischio cardiovascolare.

5 Protocollo d'acquisizione ed elaborazione dati

Per eseguire le analisi sui soggetti esaminati, è stato sviluppato un protocollo di acquisizione estremamente rigoroso che assicura la ripetibilità e la comparabilità degli esami. Tale standardizzazione delle condizioni di acquisizione è utile non solo per la comparabilità dei risultati, ma anche per la ripetibilità degli esami, poiché qualsiasi utente interessato a replicare gli esperimenti descritti in questa tesi deve aderire a una serie di azioni standardizzate, garantendo così che i risultati siano confrontabili. Infatti, per ottenere che i confronti tra studi diversi siano validi dal punto di vista scientifico, è estremamente necessario che le condizioni sperimentali siano le più accurate possibili, come le procedure di rilevazione. Quindi, il protocollo di acquisizione sviluppato è stato pensato principalmente per l'utilizzo dello strumento BioHarness 3.0, in quanto l'apparecchiatura richiede una standardizzazione molto accurata delle condizioni di acquisizione per raccogliere dati uniformi. Al contrario, l'altro dispositivo adoperato, il Kardia Mobile 6L, si contraddistingue per la praticità di utilizzo; in quanto è possibile acquisire i dati con meno rigidità, ovvero si può utilizzare in contesti, luoghi e momenti diversi. Tuttavia, la selezione del BioHarness 3.0 in merito a un protocollo standardizzato è dettata dalla necessità di mantenere la massima costanza della misura per gli scopi di questo studio.

È stata redatta una scaletta operativa che ha scandito in modo rigoroso e ripetibile sia il processo di acquisizione delle informazioni sia la scelta dei partecipanti allo studio. La scaletta è stata definita in modo tale da stabilire con chiarezza le condizioni sperimentali e le modalità di utilizzo degli strumenti. Il rispetto delle condizioni da essa stabilite garantisce l'omogeneità e la comparabilità dei dati, fornendo una base aggiuntiva di affidabilità e validità ai risultati presentati in questa tesi.

5.1 Protocollo operativo per l'acquisizione dei dati con BioHarness 3.0

si riporta di seguito il protocollo operativo con la quale si selezionano i soggetti e si procede con l'acquisizione dei dati:

1. Selezionare il campione desiderato;
2. Chiedere al paziente il consenso sull'acquisizione dei segnali desiderati con l'utilizzo di BioHarness 3.0 il quale verrà posto a contatto con la pelle;
3. Verificare la funzionalità dello strumento a partire dalla carica della batteria, la calibrazione e lo spazio in memoria dell'elemento BioModule.
4. Impregnare di acqua le zone apposite presenti sulla fascia dello strumento BioHarness 3.0 ;
5. Inserire nell'apposito spazio ed accendere il BioModule mediante il pulsante centrale e verificare che led presenti su di esso si illuminino in base alla configurazione richiesta;
6. Applicare la fascia Bioharness 3.0 a pochi centimetri al di sotto dello sterno ponendo il punto in presenza del BioModule al di sotto del braccio sinistro;
7. Regolare la fascia quando il paziente raggiunge l'inspirazione massima;
8. Acquisire il segnale per il tempo desiderato dopo aver attivato il BioModule;
9. Togliere il BioModule ponendo una pressione maggiore nella parte posteriore;
10. Collegare il BioModule al PC e scaricare i dati acquisiti per poi elaborarli;
11. Porre nuovamente in carica se necessario il BioModule in maniera tale da essere pronto per le prossime acquisizioni su altri soggetti.

5.2 Protocollo operativo per l'acquisizione dei dati con Kardia Mobile 6L

A differenza del protocollo operativo descritto in precedenza per lo strumento Bioharness 3.0, il Kardia Mobile 6L necessita di un protocollo meno complesso:

1. installare sullo smartphone desiderato l'applicazione Kardia presente sul libretto d'istruzioni, accedere all'account e connettersi al sensore;
2. verificare la carica del dispositivo; se questo non è carico sostituire le batterie presenti al suo interno;
3. istruire il paziente a posizionare il maniera corretta e nel verso giusto i due pollici o gli indici;
4. eseguire le acquisizioni per il numero di volte desiderate salvandole con nome, cognome, età, peso, giorno e condizione in cui è avvenuta l'acquisizione;
5. verificare se sull'app appare l'acquisizione effettuata;
6. scaricare i file desiderati;
7. Preparare ed istruire il nuovo paziente e seguire da capo la scaletta fino al termine dei pazienti.

5.3 Acquisizione dati

Il protocollo di acquisizione prevedeva una durata complessiva di circa 20 min per ogni sessione, durante la quale venivano raccolti i dati tramite il dispositivo Bioharness 3.0. Ai soggetti veniva richiesto di rimanere seduti per un periodo di 5 min prima dell'allenamento. Successivamente, veniva eseguita una sessione di allenamento della durata di 10 min, durante la quale i soggetti dovevano seguire una coreografia standardizzata per entrambi. Infine, venivano registrati altri 5 min per il periodo di recupero post-allenamento.

Per quanto concerne le altre tre condizioni sperimentali, i soggetti erano inizialmente invitati a rilassarsi in posizione supina su un lettino. In seguito, il dispositivo BioHarness 3.0 veniva attivato per monitorare 10 min in questa condizione. Al termine di questa fase, veniva chiesto al soggetto di alzarsi dal lettino e assumere una posizione di ortostatismo attivo per un periodo di 10 min. Infine, al soggetto veniva richiesto di eseguire 2 min di cammino.

Durante la raccolta dei dati con il dispositivo BioHarness 3.0, sono state effettuate ulteriori acquisizioni tramite lo strumento Kardia Mobile 6L, il quale richiede soltanto 30 s di registrazione per ciascuna misurazione. Le acquisizioni sono state effettuate in maniera standardizzata nelle diverse condizioni sperimentali, ad eccezione della fase in cui i soggetti erano impegnati nella coreografia. In quest'ultimo caso, la registrazione con Kardia Mobile 6L non è stata eseguita poiché richiedeva l'interruzione dell'attività di ballo, condizione ritenuta non ottimale per l'analisi. Sono state quindi acquisite le registrazioni nelle condizioni di riposo pre e post allenamento, in posizione supina, in ortostatismo attivo e durante il cammino, come descritto in precedenza. A differenza dell'articolo di riferimento, in questo studio sono stati utilizzati due strumenti per l'acquisizione dei dati, al fine di permettere un'analisi più completa delle diverse condizioni sperimentali.

5.4 Elaborazione dati

Dopo aver completato le acquisizioni mediante i due strumenti descritti in precedenza, i dati sono stati salvati in formati di file differenti. Per l'elaborazione dei dati significativi, è stato utilizzato il software MATLAB, che richiedeva una specifica estensione dei file per il corretto caricamento delle prove. Di conseguenza, grazie all'uso di applicazioni fornite dal relatore, i file sono stati convertiti nel formato necessario per l'analisi. Il BioModule esegue il salvataggio delle acquisizioni in formato file con estensione: ".csv"; invece il Kardia Mobile 6L esegue il salvataggio di 30 s di acquisizione in un file con estensione : ".atc". Dopo aver trasformato i file del Kardia in estensione:".edf", caricandoli sul software Matlab sarà possibile visualizzarli come dati di tipo timetable. Al termine del caricamento dei file nel software, è stato effettuato un ricampionamento in frequenza dei dati al fine di garantire il confronto tra i segnali acquisiti con una frequenza di campionamento uniforme. In particolare, è stata adottata una frequenza di campionamento di 200 Hz. Successivamente, è stato applicato un filtro passa-banda, il quale ha consentito di eliminare le componenti a frequenze indesiderate, migliorando la qualità e la precisione dei dati per l'analisi successiva.

Terminati tutti questi step sono stati scelti dei periodi di riferimento in cui era evidente che il paziente fosse in una determinata condizione desiderata; per cui, attraverso delle selezioni ben mirate, sono state estratte delle sezioni di 30 s del segnale in esame. Questo processo è stato eseguito per ogni condizione espressa in precedenza e per ciascun soggetto.

5.5 Metodologia per la denominazione dei file

Come detto in precedenza, dopo il caricamento dei file nel software, sono state selezionate porzioni specifiche delle acquisizioni relative alle diverse condizioni precedentemente descritte, sia per il soggetto con sindrome di Down sia per il soggetto di controllo. Questa selezione ha permesso di mettere a confronto i dati raccolti nelle stesse

condizioni sperimentali, garantendo un'analisi comparativa coerente tra i due gruppi di studio.

Le acquisizioni sono suddivise in:

- BHS_X_Y sta a rappresentare lo strumento BioHarness 3.0;
- KRD_X_Y sta a rappresentare invece lo strumento Kardia Mobile 6L.

Questa prima suddivisione individua con quale strumento è avvenuta l'acquisizione. Nel metodo di denominazione dei file adottato, il tratto "X" rappresenta l'elemento chiave per identificare il soggetto. Questo tratto è costituito da una lettera che codifica l'informazione inerente al paziente; può assumere o la lettera "C" che rappresenta il soggetto campione; oppure può assumere la lettera "D" per individuare i file inerenti al soggetto con sindrome di Down. Il tratto "Y" nel nome del file è utilizzato per indicare una condizione particolare del periodo di acquisizione. Questo tratto è rappresentato da una singola lettera o da una combinazione di lettera e numero. La scelta della codifica per "Y" è mirata a fornire una chiara indicazione contestuale, permettendo di distinguere facilmente le varie porzioni in cui sono presenti diverse condizioni. Di seguito sono riportati le codifiche in lettere delle condizioni della fase d'acquisizione;

- R1 identifica il periodo di riposo prima dell'inizio della coreografia;
- D indica il periodo in cui viene eseguita la coreografia;
- R2 rappresenta il periodo in cui il soggetto sta recuperando;
- S rappresenta la condizione in cui il soggetto è nella posizione supina;
- E rappresenta la condizione in cui il soggetto è in posizione eretta;
- C condizione in cui il soggetto sta camminando durante l'acquisizione.

L'uso di questa codifica permette di organizzare i file in maniera sistematica e di identificare immediatamente la natura del contenuto solo osservando il nome del file. Questa

organizzazione ha permesso in maniera intuitiva di poter confrontare diversi file tra loro come ad esempio stessa condizione, ma soggetto differente o stesso soggetto con condizioni differenti.

5.6 Manipolazione dei dati

Terminata la preparazione e la denominazione dei vari file desiderati è possibile ora passare alla manipolazione dei dati. Ciascuna sezione è stata scelta rigorosamente e si richiedeva che avessero una durata di 30 s. Questi vincoli sono stati imposti perché per analizzare l'HRV di ciascuna sezione c'era bisogno di estrarre dei parametri significativi e caricarli su un altro programma che avrebbe estratto, a sua volta, da essi l'HRV. La prima fase della manipolazione dei dati ha richiesto nuovamente l'utilizzo di algoritmi scritti in Matlab, dove è stata utilizzata una funzione fornita dal relatore con la quale venivano estratti diversi parametri tra cui il parametro RR, quest'ultimo è di fondamentale importanza per l'analisi dell'HRV poiché esso fornisce l'intervallo temporale tra due picchi R (per questo è denominato come RR). La funzione in esame è chiamata `Pan_tompkin.m` ed attraverso l'utilizzo all'interno di altre funzioni ha permesso di salvare in formato ".txt" l'array contenente i picchi RR di ciascuna condizione di ogni soggetto nella stessa maniera descritta precedentemente nel paragrafo [5.5](#) con l'aggiunta di un'altra porzione nella parte antecedente al nome del file; ovvero: `RR_BHS_X_Y`; `RR_KRD_X_Y`.

Attraverso il programma: "Kubios HRV scientific", consigliato dal relatore, è possibile estrapolare l'HRV analizzando sia le basse frequenze che le alte frequenze così come richiesto nel paragrafo [4.4](#). Il programma, per calcolare i parametri dell'HRV, richiede di caricare dei file di testo che abbiano al loro interno i picchi RR; quest'ultimi, estratti in precedenza, sono stati appositamente salvati. Dopo aver caricato i file, in maniera automatica, il programma estrapola diversi parametri sviluppando anche dei grafici che potrebbero essere utili ai fini del confronto. Si ottengono dei risultati che possono essere salvati sia come file ".pdf" (dove saranno presenti i grafici) oppure come tabelle ".csv".

Anche in questa fase, i valori ottenuti sono stati nominati come descritto nel paragrafo [5.5](#) con l'aggiunta di un nuovo tratto che identifica che quei file hanno al loro interno i valori inerenti all'HRV; infatti è stato posto al termine del nome del file contenente i picchi RR un'altra estensione: "_hrv". I file validi per il confronto sono nominati, dunque, in questa maniera: RR_BHS_X_Y_hrv; RR_KRD_X_Y_hrv.

5.7 Parametri significativi

I procedimenti approfonditi nel paragrafo precedente hanno permesso il calcolo dei parametri significativi. Quest'ultimi sono stati calcolati attraverso il modello autoregressivo (AR). Esso è un modello di serie temporali in cui il valore corrente di una serie è espresso come combinazione lineare dei valori passati con l'aggiunta di un termine d'errore. L'utilizzo di tale modello permette di stimare parametri in frequenza attraverso lo spettro AR. Esso è utile perché può fornire una stima più precisa dei parametri dello spettro rispetto a metodi tradizionali come la trasformata di Fourier, specialmente quando si analizzano segnali rumorosi o di breve durata. I parametri estratti in questo studio sono in linea con l'articolo di riferimento con l'aggiunta del rapporto tra i due parametri essenziali calcolati in entrambi gli studi: ovvero le basse frequenze (LF) e le alte frequenze (HF). Come già preannunciato nel Paragrafo [4.4](#) dal calcolo dell'HRV si è suddiviso l'intervallo delle frequenze in 3 parti:

- Very Low Frequency(VLF): frequenze molto basse che ai fini del confronto non sono molto utili. Sono considerate tali tutte le frequenze che sono al di sotto di 0.03 Hz;
- Low Frequency (LF): frequenze utili ai fini del confronto che vanno da: $[0.03 \div 0.15]$ Hz;
- High Frequency (HF): anch'esse sono delle frequenze utili ai fini del confronto, ma in questo caso il range va da: $[0.15 \div 0.4]$ Hz.

I parametri significativi presenti nelle tabelle sono 7 in totale, però ai fini del confronto sono stati utilizzati principalmente 4 parametri. Attraverso lo spettro AR sono stati estratti:

- LF(n.u.): parametro che identifica le basse frequenze in unità normalizzata calcolato attraverso lo spettro AR;
- HF(n.u.): parametro che identifica le alte frequenze in unità normalizzata calcolato attraverso lo spettro AR;
- LF/HF ratio: rapporto tra i primi due parametri espressi;
- VLF(%): percentuale delle frequenze dell'HRV al di sotto dei 0.03 Hz
- LF(%): percentuale delle frequenze dell'HRV che vanno da: $[0.03 \div 0.15]$ Hz;
- HF(%): parametro che rappresenta anch'esso la percentuale delle frequenze dell'HRV comprese tra: $[0.15 \div 0.4]$ Hz.

Tali parametri è possibile osservarli numericamente nelle tabelle [1](#) e [2](#) presenti nel prossimo paragrafo.

5.8 Statistica e confronti



Figura 12: Confronto parametri BioHarness 3.0

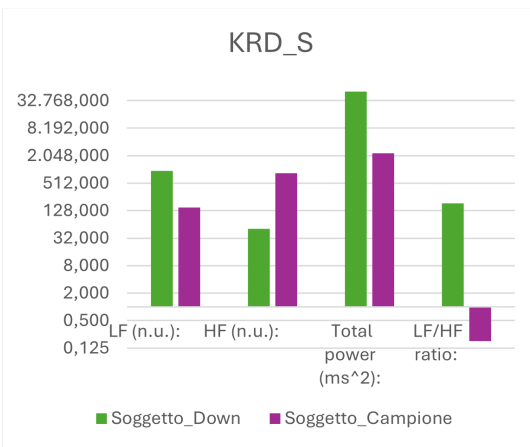
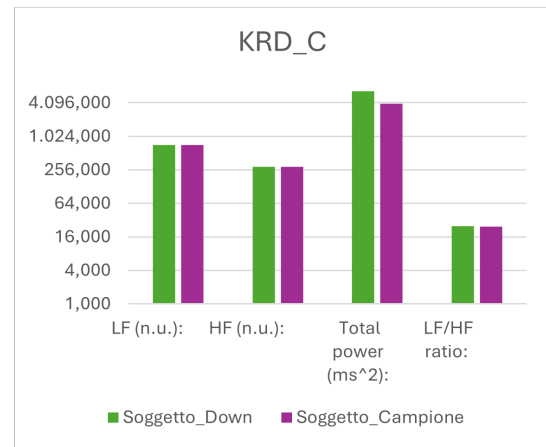
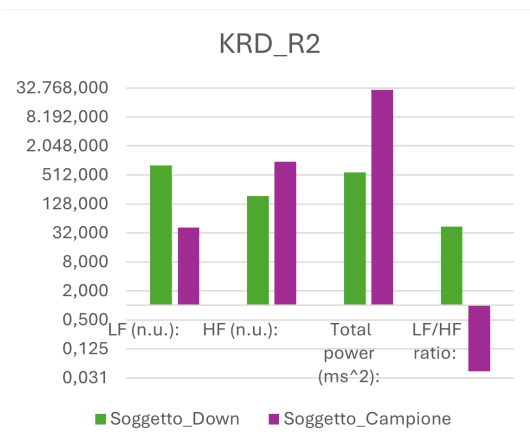
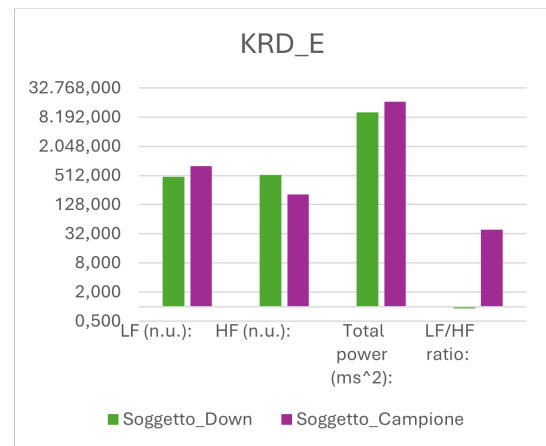
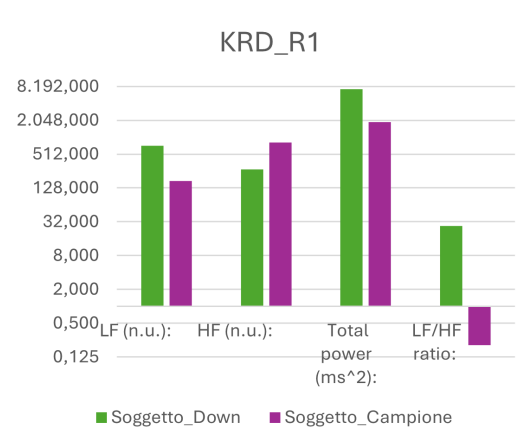


Figura 13: Confronto parametri Kardia Mobile 6L



Figura 14: Confronto grafici a linee

5.9 Risultati

Di seguito sono riportati i parametri dell'HRV calcolati per ogni condizione e raggruppati in due tabelle in base allo strumento con cui è stata eseguita l'acquisizione. Lungo la prima colonna di ciascuna tabella dei risultati sono riportate, attraverso un codice alfanumerico, le condizioni in cui è avvenuta l'acquisizione; la prima lettera identifica il gruppo d'appartenenza del soggetto; invece la seconda parte (dopo l'underscore) è regolata dalla condizione in cui si trova il soggetto durante la fase d'acquisizione. Il modo in cui sono stati scelti i nomi delle acquisizioni è possibile approfondirlo al paragrafo [5.5](#). Ciascuna colonna riporta, invece, i parametri estratti da ogni condizione analizzata per i due soggetti.

Tabella parametri HRV BioHarness 3,0 Zephyr							
	VLF(%)	LF(%)	HF(%)	LF(n.u.)	HF(n.u.)	Total power (ms ²)	LF/HF ratio
D_R1	90,8	602,9	305,9	663,1	336,5	1.051,5	19,7
D_D	105,7	228,9	658,3	256,1	763,1	1.672,7	0,4
D_R2	103,6	464,2	431,2	517,8	481,0	341,9	10,8
D_S	99,1	617,4	283,4	685,3	314,5	15.152,7	21,8
D_E	79,7	442,8	477,4	481,1	518,7	5.240,1	0,9
D_C	98,9	771,9	129,1	856,6	143,2	18.946,8	59,8
C_R1	49,8	857,6	92,2	902,5	97,0	9.652,8	93,0
C_D	171,5	498,8	326,8	602,1	394,5	491,2	15,3
C_R2	75,6	709,4	214,1	767,4	231,6	182,1	33,1
C_S	58,0	719,4	222,6	763,7	236,3	40.592,1	32,3
C_E	13,9	851,3	134,7	863,3	136,6	32.087,8	63,2
C_C	39,2	814,2	145,8	847,5	151,8	9.608,6	55,8

Tabella 1: Parametri HRV strumento BioHarness 3.0

Nella Tabella [1](#) sono riportati i parametri significativi calcolati da acquisizioni eseguite con lo strumento BioHarness 3.0.

Tabella parametri HRV Kardia Mobile 6L							
	VLF(%)	LF(%)	HF(%)	LF(n.u.)	HF(n.u.)	Total power (ms ²)	LF/HF ratio
D_R1	173,7	601,2	225,0	727,6	272,3	7.333,6	26,7
D_R2	151,8	689,9	158,1	813,4	186,4	582,2	43,6
D_S	50,4	900,7	48,8	948,5	51,4	51.427,6	184,6
D_E	77,5	439,5	483,0	476,4	523,5	10.357,0	0,9
D_C	31,8	689,8	278,1	712,5	287,2	6.656,6	24,8
C_R1	42,5	161,5	795,9	168,6	831,3	1.894,1	0,2
C_R2	62,1	38,4	898,9	40,9	958,4	30.116,1	0,1
C_S	24,6	147,1	828,0	150,8	48,8	2.337,8	0,2
C_E	66,1	741,9	191,9	794,4	205,5	17.153,2	38,7
C_C	11,0	700,2	288,3	708,1	291,6	3.925,2	24,3
C_E	13,9	851,3	134,7	863,3	136,6	32.087,8	63,2
C_C	39,2	814,2	145,8	847,5	151,8	9.608,6	55,8

Tabella 2: Parametri HRV strumento Kardia Mobile 6L

Nella Tabella 2 sono riportati i parametri significativi calcolati da acquisizioni eseguite con lo strumento Kardia Mobile 6L.

5.10 Discussione

Dalle tabelle riportate al paragrafo precedente è possibile osservare, per ogni soggetto, che in base al cambiamento della condizione di acquisizione il paziente ha un diverso valore delle frequenze che varia in base al comportamento della regolazione cardiaca. Per confrontare le differenze tra il soggetto down e il soggetto campione sono stati prodotti dei grafici in cui per ogni condizione ci sono due colonne che rappresentano una il soggetto down e una il soggetto campione. Sull'asse delle ascisse sono rappresentati i parametri significativi. Per ottenere un confronto consistente bisogna verificare le differenze tra i due soggetti per ogni parametro e in ogni condizione. Questo è possibile osservarlo nei grafici rappresentati in Figura 12 e in Figura 13. Anche in questo caso il confronto è avvenuto dividendo le acquisizioni in base allo strumento utilizzato per eseguirle.

Un altro grafico prodotto per il confronto è il grafico a linee dove sulle ascisse vengono rappresentati i vari punti relativi ad ogni condizione d'acquisizione. Per ogni parametro calcolato è possibile analizzare il grafico a linee, le quali rappresentano il soggetto Down e il soggetto Campione. Ai fini del confronto, con questa tipologia di grafico è possibile eseguire un confronto qualitativo e quantitativo che permette di osservare le differenze tra i due soggetti in funzione delle variazioni delle condizioni di acquisizione. Nella Figura 14 sono presenti per ogni parametro il confronto tra i due soggetti.

Dai grafici presenti che mostrano i risultati dell'acquisizione attraverso BioHarness e Kardia emergono delle differenze alquanto evidenti tra le risposte cardiache del Soggetto Down e le risposte del Soggetto Campione. Bisogna tener conto che in questo confronto e nella conclusione sono tratte delle differenze solo tra due soggetti; quindi, non è possibile analizzare medie e deviazioni standard di ciascuno, però questo studio può essere utile per confermare le analisi svolte nell'articolo di riferimento. Per avere un confronto più dettagliato è stato analizzato ciascun parametro e confrontato con l'articolo di riferimento.

Quanto riportato nell'articolo [8], afferma che il parametro LF riflette prevalentemente l'attività simpatica (con la presenza di una piccola componente parasimpatica). Nei dati estratti dalle acquisizioni eseguite con lo strumento BioHarness 3.0 Tabella 1 nel presente studio si osserva che i valori di LF del Soggetto Down sono significativamente inferiori rispetto a quelli del Soggetto Campione in quasi tutte le condizioni. La stessa situazione è possibile osservarla nei grafici che rappresentano i parametri estratti dalle acquisizioni eseguite con lo strumento Kardia Tabella 2 confermando così, in entrambi i casi, una diminuzione dell'attività simpatica nei soggetti con sindrome di Down. I dati ottenuti da questo studio sono fortemente in linea con i risultati dell'articolo di riferimento [8] dove viene sottolineato una ridotta attivazione del sistema simpatico in soggetti con Sindrome di Down. Dunque, è possibile affermare che la riduzione dell'attività simpatica è una delle principali caratteristiche dell'alterazione della regolazione cardiaca autonoma in questa popolazione, la quale privilegia l'attività parasimpatica, ovvero il tono vagale. Per questo parametro lo studio conferma i risultati presentati

nell'articolo [8].

Il parametro HF riflette l'attività parasimpatica associata alla regolazione del battito cardiaco in situazioni come il riposo. È possibile notare nei grafici sviluppati [12][13] che il Soggetto Down abbia generalmente valori di HF più elevati rispetto al soggetto Campione. Principalmente questo è possibile notarlo nei grafici ottenuti dai valori estrapolati dalle acquisizioni con lo strumento BioHarness 3.0. Questi risultati indicano una predominanza parasimpatica con un tono vagale particolarmente elevato in soggetti con sindrome di Down. Anche in questo parametro lo studio è coerente con i risultati ottenuti dall'articolo di riferimento dove l'attività vagale, come detto in precedenza, è spesso superiore di quella del Soggetto Campione. Secondo lo studio, l'incremento dell'attività parasimpatica nei soggetti DS è associato ad un comportamento fisiologico caratteristico di questa specifica popolazione. Il parametro HF riflette l'attività parasimpatica associata alla regolazione del battito cardiaco in situazioni come il riposo. È possibile notare nei grafici sviluppati che il Soggetto Down abbia generalmente valori di HF più elevati rispetto al soggetto Campione. Principalmente questo è possibile notarlo nei grafici ottenuti dai valori estrapolati dalle acquisizioni con lo strumento BioHarness 3.0. Questi risultati indicano una predominanza parasimpatica con un tono vagale particolarmente elevato in soggetti con sindrome di Down. Anche in questo parametro lo studio è coerente con i risultati ottenuti dall'articolo di riferimento dove l'attività vagale, come detto in precedenza, è spesso superiore di quella del Soggetto Campione. Secondo lo studio, l'incremento dell'attività parasimpatica nei soggetti DS è associato ad un comportamento fisiologico caratteristico di questa specifica popolazione.

Tale parametro indica l'equilibrio tra attività simpatica e parasimpatica. Generalmente risulta essere ridotto nel soggetto con sindrome di Down rispetto al Soggetto Campione. Anche in questo caso si identifica chiaramente, sia nelle acquisizioni con lo strumento BioHarness 3.0 che con lo strumento Kardia Mobile 6L, che il Soggetto Down ha la tendenza ad avere un rapporto LF/HF inferiore rispetto al soggetto Campione; in tale maniera viene confermata dunque nuovamente una la dominanza dell'attività vagale sull'attività simpatica. Confrontando i risultati ottenuti da questo studio, con quelli

dell'articolo di riferimento si può notare che essi sono coerenti. Nell'articolo, inoltre, viene affermato che tale parametro è un importante indicatore dell'alterazione autonoma che si osserva nel soggetto con sindrome di Down confermando così la tendenza verso una regolazione cardiaca meno bilanciata sviluppando così una scarsa risposta cardiaca.

Quanto riportato nei risultati è coerente in tutte le condizioni, però è possibile verificare più in dettaglio la differenza che si presenta nella variazione tra il soggetto Campione e il soggetto Down quando avviene il passaggio dalla condizione supina alla condizione di ortostatismo attivo. In questo caso è possibile notare che, nel soggetto Campione, il parametro LF, passando dalla condizione supina all'ortostatismo statico, aumenta quantitativamente; il parametro HF, invece, diminuisce quantitativamente. Nel soggetto con Sindrome di Down, invece, tale situazione si inverte. È possibile osservare con più facilità questa condizione attraverso lo studio sui grafici a linee sviluppati, dove ogni punto della linea rappresenta un valore del rapporto LF/HF. Questo risultato è evidenziato anche nello studio di riferimento, il quale prevedeva proprio l'analisi di questa condizione dove il soggetto variava dalla condizione supina alla condizione di ortostatismo attivo. Nella quasi totalità delle rappresentazioni dell'andamento del parametro LF/HF ratio, è possibile notare che la principale differenza si nota sul passaggio dalla condizione supina alla condizione di ortostatismo attivo; invece, in tutte le altre fasi di variazione l'andamento della linea che rappresenta ogni soggetto, risulta variare in maniera concorde (ovvero in fase).

Conclusione

Lo scopo di questo studio era di analizzare la regolazione autonoma cardiaca in soggetti con la sindrome di Down attraverso l'utilizzo di sensori indossabili che permettevano il monitoraggio non invasivo dell'attività cardiaca. Sono state eseguite diverse procedure di raccolta dati in conformità con i protocolli di acquisizione sviluppati appositamente per questo studio. Per comprendere il comportamento cardiaco di un paziente con sindrome di Down, sono state analizzate le differenze nell'esecuzione di alcuni movimenti rispetto a un soggetto appartenente al gruppo di controllo. Tra gli aspetti più rilevanti emersi dall'analisi dei risultati c'è sicuramente l'alterata attività simpatica nel soggetto con sindrome di Down. Nella quasi totalità delle condizioni sperimentali, i valori del parametro LF, indice dell'attività simpatica, sono risultati inferiori nel soggetto con sindrome di Down. Tale condizione indica una compromissione del sistema nervoso simpatico nel soggetto con sindrome di Down. È possibile che questo fenomeno sia associato ad una ridotta capacità di adattarsi agli stress fisiologici da parte di soggetti con sindrome di Down. In opposizione al parametro LF; l'indice dell'attività parasimpatica, ovvero il parametro HF mostra un andamento opposto. Infatti, nel soggetto Down i valori di HF sono costantemente maggiori rispetto a quelli analizzati nel soggetto campione. Tale andamento conferma che nei soggetti Down predomina l'attività parasimpatica. È proprio durante il passaggio dalla condizione supina all'ortostatismo attivo che con più facilità è possibile osservare quanto affermato in precedenza. Infatti, nel soggetto campione, il passaggio da supino alla posizione eretta genera un aumento dell'attività simpatica, cosa che non accade nel soggetto Down. In quest'ultimo, durante il cambiamento di posizione, aumenta l'attività parasimpatica che indica così una possibile inefficienza da parte del cuore. Questa peculiarità, inoltre, potrebbe spiegare una maggiore vulnerabilità a malattie cardiovascolari in soggetti Down rispetto a soggetti sani. Per ottenere i risultati riportati è stato essenziale l'utilizzo dei dispositivi BioHarness 3.0 e Kardia Mobile 6L. Attraverso il loro utilizzo sono stati monitorati i parametri

fisiologici dei soggetti durante le diverse condizioni sperimentali in maniera non invasiva ed accurata. I dati che sono stati raccolti e poi elaborati confermano l'ipotesi iniziale presente sullo studio di riferimento ed offrono anche una panoramica più dettagliata di alcuni deficit del sistema nervoso in soggetti con sindrome di Down. Infine, bisogna tener conto delle limitazioni dello studio. I risultati derivano dal confronto di soli due soggetti, e questo permette la generalizzazione delle conclusioni a tutta la popolazione con sindrome di Down. Per ottenere dati più attendibili e consolidare i risultati ottenuti, sarebbe auspicabile ripetere questo studio aumentando la dimensione del numero di soggetti analizzati. In conclusione, è possibile affermare che l'analisi della variabilità della frequenza cardiaca ha fornito degli indicatori validi per la compromissione della regolazione autonoma dei soggetti Down. L'attivazione smussata dell'attività simpatica e l'elevata predominanza dell'attività parasimpatica espongono i soggetti affetti da sindrome di Down a rischio di disfunzioni dell'apparato cardiovascolare. Uno studio più approfondito su queste alterazioni potrebbe avere delle importanti implicazioni cliniche per la gestione della salute dei soggetti Down, intervenendo in maniera preventiva attraverso degli interventi mirati.

Bibliografia

- [1] Kenneth S. Saladin. Anatomia Umana. Piccin.2021. Terza edizione.
- [2] M.N.Levy. B.M.Koeppen. B.A.Stanton. Principi di fisiologia di Berne & Levy. Elsevier.2007.Quarta edizione.
- [3] Arthur C. Guyton, John E. Hall. Fisiologia Medica. Elsevier.2017.Tredicesima edizione.
- [4] F.P.Branca. Fondamenti di Ingegneria Clinica. Springer Verlag.
- [5] Asim, A., Kumar, A., Muthuswamy, S. et al. Down syndrome: an insight of the disease. J Biomed Sci(2015);22:41.
- [6] Antonarakis SE, Skotko BG, Rafii MS, Strydom A, Pape SE, Bianchi DW, Sherman SL, Reeves RH. Down syndrome. Nat Rev Dis Primers(2020);6:9.
- [7] Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth MP: Associated congenital anomalies among cases with Down syndrome. Eur J Med Genet(2015);58:674-80.
- [8] Iellamo F, Galante A, Legramante JM, Lippi ME, Condoluci C, Albertini G, Volterrani M. Altered autonomic cardiac regulation in individuals with Down syndrome. Am J Physiol Heart Circ Physiol(2005);289:H2387-91.

Ringraziamenti