

*Paolo Terziotti*



**APPLICAZIONE DELL'ANALISI SPETTRALE  
ALLE OSCILLAZIONI SPONTANEE  
DEL SISTEMA CARDIOVASCOLARE**

## INTRODUZIONE

<b>1- L'ELETTROCARDIOGRAMMA</b>	<b>4</b>
<i>Cenni storici</i>	4
<i>L'intervallo R-R</i>	4
<b>2- LA PRESSIONE ARTERIOSA</b>	<b>6</b>
<i>Cenni storici</i>	6
<i>Pressione Sistolica, pressione diastolica e onda sfigmica.</i>	7
<b>3- LA VARIABILITÀ</b>	<b>9</b>
<i>Controllo a breve termine della pressione arteriosa</i>	9
<i>Il riflesso barocettivo</i>	10
<i>Aritmia sinusale respiratoria</i>	11
<i>Ritmo vasomotore</i>	11
<b>4- L'ANALISI SPETTRALE E CROSS-SPETTRALE</b>	<b>12</b>
<i>Dominio del tempo e dominio della frequenza</i>	12
<i>Low Frequency e High Frequency</i>	12
<i>Coerenza, Fase e Funzione di Trasferimento</i>	13
<i>Interpretazione Fisiologica delle oscillazioni</i>	13
<b>5- ACQUISIZIONE DATI</b>	<b>15</b>
<i>Gli Strumenti analogici (ECG e Portapress)</i>	15
<i>La Digitalizzazione</i>	15
<b>6- ANALISI DEI DATI</b>	<b>18</b>
<i>Creazione delle serie temporali</i>	18
<i>Analisi spettrale</i>	19
<i>Analisi cross-spettrale</i>	23
<b>CONCLUSIONI</b>	<b>24</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>25</b>

## INTRODUZIONE

L'informatica e le nuove tecnologie sono presenti quotidianamente nella nostra vita. Questo rapido sviluppo dell'elettronica e dell'informatica ha aperto nuove frontiere nella ricerca ingegneristica biomedica. Infatti, attraverso l'ausilio di veloci calcolatori, è oggi possibile applicare tecniche di analisi matematica a moltissime variabili fisiologiche.

Questa dissertazione, dopo aver esposto le innovazioni portate nell'ambito della fisiologia cardiovascolare con l'introduzione di apparecchi per la misurazione in continuo dell'attività elettrica del cuore e dell'onda di pressione generata dal cuore, descriverà come l'applicazione di modelli e tecniche matematiche a queste variabili abbia aperto nuovi ambiti di ricerca.

Sin dai primi studi di Sayers<sup>1</sup> si è riconosciuta l'importanza della spontanea variabilità delle misure effettuate nel sistema cardiovascolare. Per molto tempo questa è apparsa come un inconveniente dovuto a motivi tecnici o all'insufficiente stabilità delle condizioni di controllo. Una più attenta osservazione consente invece di individuare variazioni sistematiche, a carattere periodico, che potrebbero avere significato fisiologico. L'applicazione dell'analisi spettrale al periodo cardiaco e alla pressione arteriosa ha portato all'individuazione di alcune oscillazioni, caratteristiche dell'apparato cardiocircolatorio, legate all'attività delle due componenti del sistema nervoso autonomo (*simpatico* e *parasimpatico*)<sup>2</sup>.

---

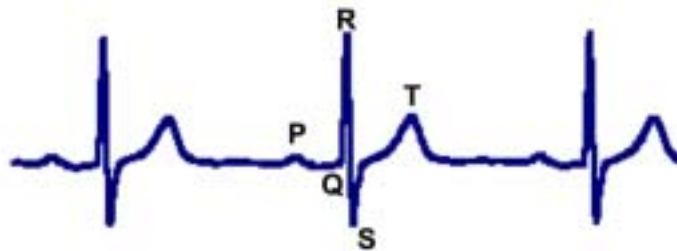
<sup>1</sup> Sayers BM: Analysis of heart rate variability. *Ergonomics*. 1973 Jan;16(1):17-32

<sup>2</sup> Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*. 1981 Jul 10;213(4504):220-2.

# 1- L'ELETTROCARDIOGRAMMA

## *Cenni storici*

La storia dell'elettrocardiogramma potrebbe iniziare dalla scoperta dell'"elettricità animale" negli studi fatti sulle rane da Luigi Galvani alla fine del 1700. Nel 1842 il fisico Carlo Matteucci dimostrò che una corrente elettrica accompagna ogni battito cardiaco<sup>3</sup>. Seguirono quindi gli studi di John Burden Sanderson e Frederick Page<sup>4</sup>, che riconobbero due fasi nel ciclo cardiaco e quelli di Augustus D. Walzer che per primo registrò un elettrocardiogramma umano<sup>5</sup>. L'elettrocardiografia moderna inizia nel 1895, quando Einthoven distinse nel tracciato elettrocardiografico cinque deflessioni che nominò P,Q,R,S e T<sup>6</sup>, ancora oggi usate nella pratica elettrocardiografia (Fig.1).



**Fig.1:** Tracciato tipo di un elettrocardiogramma. Si possono vedere le caratteristiche deflessioni P,Q,R,S e T

Da quel momento lo sviluppo di questa materia ha portato l'elettrocardiografia ad essere una vera e propria scienza e uno strumento clinico indispensabile.

## *L'intervallo R-R*

La variabile cardiaca più conosciuta è la frequenza cardiaca, ovvero la frequenza con cui il cuore batte ogni minuto. Si misura in battiti al minuto e può variare dai 40-50 battiti/min di un atleta a riposo ad oltre i 200 battiti/min durante uno sforzo fisico massimale.

Il periodo cardiaco, o intervallo RR, è il tempo che intercorre tra due picchi R successivi di un elettrocardiogramma. Si misura in millisecondi

---

<sup>3</sup> Matteucci C. Sur un phenomene physiologique produit par les muscles en contraction. Ann Chim Phys 1842;6:339-341.

<sup>4</sup> Burdon Sanderson J, Page FJM. On the electrical phenomena of the excitatory process in the heart of the tortoise, as investigated photographically. J Physiol (London) 1884;4:327-338

<sup>5</sup> Waller AD. A demonstration on man of electromotive changes accompanying the heart's beat. J Physiol (London) 1887;8:229-234

<sup>6</sup> Einthoven W. Ueber die Form des menschlichen Electrocardiogramms. Arch f d Ges Physiol 1895;60:101-123

ed è l'inverso della frequenza cardiaca<sup>7</sup>: se la distanza tra due picchi R diminuisce significa che il cuore batte più rapidamente, mentre se l'intervallo RR aumenta significa che tra un battito e il successivo passa più tempo e quindi la frequenza cardiaca diminuisce.

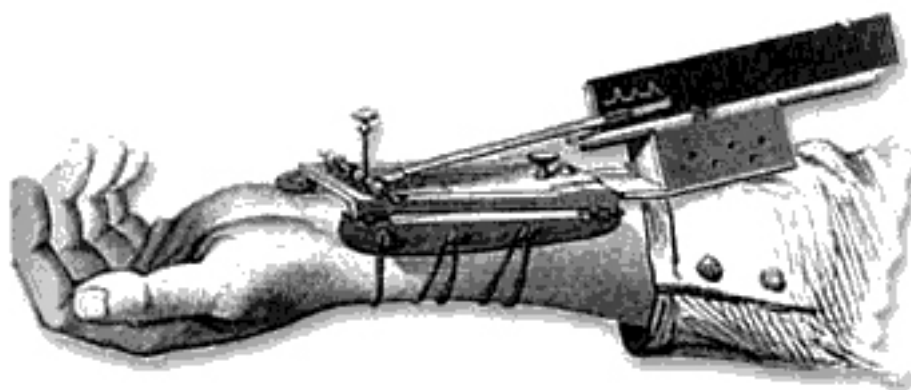
---

<sup>7</sup> 1000 ms corrispondono ad una frequenza cardiaca di 60 battiti/min

## 2- LA PRESSIONE ARTERIOSA

### *Cenni storici*

Nel 1733 Stephen Hales inserì un tubo di vetro all'interno di un'arteria di cavallo. La pressione generata dall'azione di pompa del cuore fece crescere il livello del sangue nel tubo. Naturalmente queste prime procedure chirurgiche risultarono molto pericolose e quindi attualmente la cateterizzazione è raramente usata con il solo scopo di misurare la pressione. Oggi la maggior parte dei medici usa dei metodi non invasivi, il più diffuso dei quali è il metodo oscultatorio. Questo metodo si basa sui suoni oscultatori descritti nel 1905 da Korotkoff<sup>8</sup>. Questo sistema, pur essendo non invasivo, non permette di misurare la pressione battito dopo battito e quindi non soddisfa il desiderio di molti ricercatori di misurare in continuo e in maniera non invasiva la pressione arteriosa. Il pioniere di questi studi fu Marey, il quale nel 1858 mise a punto lo sfigmografo. Questo strumento era composto da una leva con un'estremità appoggiata sulle vene del polso mentre all'altra estremità un pennino inscriveva su un rotolo di carta rotante a velocità costante le fluttuazioni della pressione (Fig.2).



**Fig.2:** Lo sfigmografo di Marey

Molti studi sono poi seguiti fino a Jan Penaz, il quale mise a punto una tecnica chiamata "gabbia di volume" per monitorare la pressione in continuo e in maniera non invasiva<sup>9</sup>. Successivamente Karel Wesseling elaborò degli algoritmi di fisiocalibrazione che permisero di applicare la

---

<sup>8</sup> Metodo Riva-Rocci: dopo aver avvolto il braccio con una fascia piena di aria si occlude l'arteria brachiale gonfiando ulteriormente la fascia. Si posiziona lo stetoscopio a valle della fascia sull'arteria e si abbassa gradualmente la pressione nella fascia. Il primo tono corrisponde alla pressione massima (sistolica), mentre il momento in cui non si sente più nessun rumore corrisponde alla pressione minima (diastolica)

<sup>9</sup> Penaz J. Current photoelectric recording of blood flow through the finger *Cesk Fysiol.* 1975;24(4):349-52. Czech

tecnica di Penaz e di costruire il Finapres (BMI TNO)<sup>10</sup>. Questo apparecchio è in grado di riprodurre l'onda sfigmica attraverso una cuffia posta sul dito medio della mano sinistra. La cuffia viene gonfiata automaticamente fino ad ottenere al suo interno una pressione che, controbilanciando le fluttuazioni pressorie provocate nel dito dall'onda sfigmica, mantenga costante il volume del dito, che viene valutato in base alla sua trasparenza ad un raggio luminoso. La pressione nella cuffia viene misurata da un elettromanometro che ne fornisce i valori fasici, riproducendo fedelmente la forma dell'onda pressoria. Il Finapres è stato reso disponibile commercialmente dall'Ohmeda ma non è più commercializzato. Attualmente in commercio si trova il Portapress che è molto più piccolo e leggero del suo predecessore ed è in grado di registrare e memorizzare i valori di pressione per 24 ore (Fig.3).



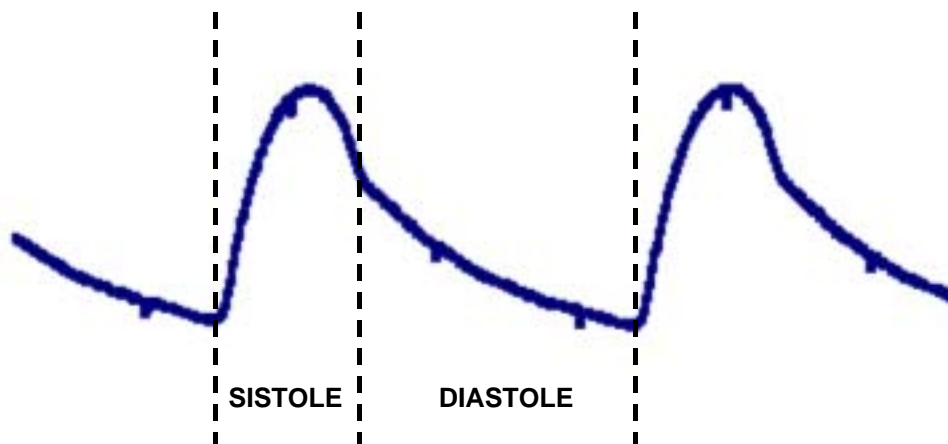
**Fig.3:** Il Finapres (a sinistra) e il Portapress (a destra) (BMI-TNO®)

*Pressione Sistolica, pressione diastolica e onda sfigmica.*

La funzione del cuore è di far scorrere il sangue nel sistema circolatorio. Il cuore, in realtà, è costituito da due pompe distinte, una che spinge il sangue proveniente dalla circolazione sistemica attraverso i polmoni, e l'altra che spinge il sangue proveniente dai polmoni nel resto del corpo per poi farlo tornare di nuovo al cuore. Pertanto, il sangue scorre in un circuito chiuso. Quando si parla di pressione arteriosa si intende la pressione con cui il sangue scorre nelle arterie spinto dal ventricolo sinistro. Il periodo del ciclo cardiaco durante il quale i ventricoli si contraggono è chiamato sistole, mentre il periodo di rilasciamento è chiamato diastole. La sistole inizia nel momento in cui il sangue esce dal ventricolo sinistro ed entra nell'aorta (apertura della valvola aortica) e finisce nel momento in cui, esaurita la spinta della contrazione, il sangue non esce più dal ventricolo (chiusura della valvola aortica). A questo punto inizia la diastole che termina nel momento in cui si riapre la valvola aortica e inizia la sistole successiva. La circolazione del

<sup>10</sup> Wesseling KH. A century of noninvasive arterial pressure measurement: from Marey to Penaz and Finapres. *Homeostasis*. 36(2-3):50-66, 1995

sangue in tutto il corpo è garantita dalle proprietà elastiche delle arterie, che prima immagazzinano energia durante la sistole in forma di energia elastica e poi la restituiscono durante la diastole garantendo così continuità nel flusso di sangue. Se le arterie non avessero questa caratteristica il flusso del sangue sarebbe intermittente. La pressione del sangue nelle arterie forma un'onda di pressione caratteristica chiamata onda sfigmica (Fig.4). La pressione massima raggiunta durante la sistole viene chiamata pressione sistolica (o massima) mentre la pressione minima raggiunta alla fine della diastole viene chiamata pressione diastolica (o minima).



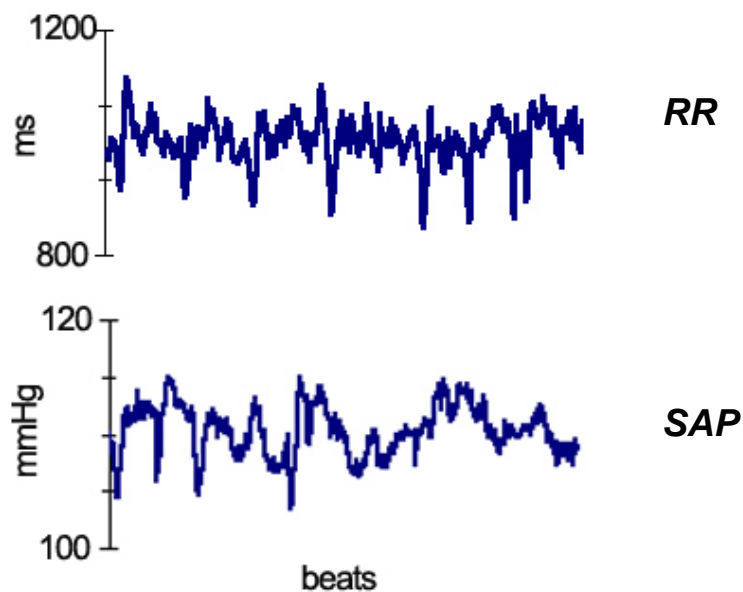
**Fig.4:** Onda Sfigmica. La sistole corrisponde alla contrazione dei ventricoli, La diastole al rilasciamento.



### 3- LA VARIABILITÀ

In una serie temporale la variabilità indica la differenza che esiste tra un valore e quello precedente.

In condizioni stazionarie di riposo e in soggetti normali sia il periodo cardiaco che la pressione arteriosa mostrano una spontanea variabilità battito-battito (Fig.5).



**Fig.5:** Serie temporale di circa 300 battiti successivi di periodo cardiaco (RR) e pressione arteriosa sistolica (SAP).

Questa variabilità è dovuta a diversi fattori che interagendo danno origine alla durata di ogni ciclo cardiaco. In questa sede prendiamo in considerazione la variabilità pressoria e cardiaca associata con il respiro (aritmia sinusale respiratoria) e con il ritmo vasomotore.

#### *Controllo a breve termine della pressione arteriosa*

La pressione arteriosa è mantenuta entro valori abbastanza costanti per tutta la vita dell'uomo. Il sistema nervoso autonomo, attraverso diversi meccanismi, opera per mantenere la pressione arteriosa al suo livello di controllo ma è anche in grado di adeguare la pressione arteriosa alle richieste dell'organismo durante l'attività fisica ed in altre condizioni di stress. I meccanismi coinvolti sono soprattutto dei riflessi a *feedback negativo* tra i quali ricordiamo il riflesso barocettivo, i riflessi chemiocettivi e i riflessi da recettori cardiaci e polmonari.

### *Il riflesso barocettivo*

Il riflesso barocettivo è certamente il più noto e forse il più importante; è quello che interessa maggiormente il nostro studio. Il circuito barocettoriale si compone di organi recettori, vie afferenti, centri di controllo, vie efferenti ed organi effettori. I barocettori sono terminazioni nervose localizzate nella parete dei grossi vasi che vengono stimolati quando sono sottoposti a stiramento. Essi si trovano in quasi tutte le grosse arterie del torace e del collo, ma sono particolarmente concentrati a livello dell'*arco aortico* e soprattutto nei *seni carotidei*.

I segnali provenienti dai recettori dei seni carotidei decorrono nel nervo di Hering, ramo del glossofaringeo, e raggiungono il *nucleo del tratto solitario* (NTS) situato nel bulbo. I segnali provenienti dall'arco aortico sono portati dai nervi vaghi nella stessa area del bulbo, la quale rappresenta anche il centro di collegamento di altre afferenze del sistema cardiovascolare (CV).

In condizioni normali il riflesso barocettivo è in continua attività: gli stimoli afferenti aumentano all'aumentare della pressione (eccitazione) e diminuiscono al suo diminuire (inibizione). Il controllo avviene con un meccanismo a feedback negativo:

- l'eccitazione dei barocettori arteriosi provoca in via riflessa una riduzione della frequenza cardiaca (FC), della contrattilità del miocardio e del tono della muscolatura liscia dei vasi periferici di capacitanza e di resistenza (effetto cardioinibitore e vasodepressore);
- viceversa una minore frequenza di scarica dei barocettori, causa aumento della FC, della contrattilità del miocardio e del tono della muscolatura liscia dei vasi periferici di resistenza e di capacitanza (effetto cardioacceleratore e vasopressorio)

È importante sottolineare la diversa rapidità d'azione delle due componenti del Sistema Nervoso Autonomo (SNA). La latenza tra l'aumento della pressione e l'inizio della risposta vagale efferente va da 26 a 90 ms, mentre gli effetti dello stimolo vagale sul cuore si manifestano dopo circa 500/600 ms<sup>11</sup>. Il ritardo tra l'aumento della pressione e l'inibizione dell'attività simpatica è pure abbastanza breve (250 ms), ma la risposta degli effettori non si manifesta prima di 3-6 s. Quindi, solo il sistema parasimpatico è in grado di influenzare il battito cardiaco successivo al rilevamento di una variazione della pressione.

---

<sup>11</sup> Borst, C. and Karemaker, J. M. Time delays in the human baroreceptor reflex. *J. Autonom. Nerv. Syst.* 9:399-409, 1983

### *Aritmia sinusale respiratoria*

Con il termine aritmia sinusale respiratoria (RSA) si intendono le variazioni del periodo cardiaco che avvengono con la stessa frequenza del respiro. È ormai pressoché certo che, dal punto di vista efferente, esse sono imputabili ad oscillazioni dell'attività vagale<sup>12</sup>.

Esistono anche variazioni ritmiche della pressione arteriosa che seguono le fasi respiratorie; esse possono dipendere dall'aritmia respiratoria, ma sono determinate anche dalla variazione della pressione intratoracica, la quale modula il riempimento sanguigno dei distretti vascolari intratoracici a bassa pressione riducendo o aumentando la quantità di sangue che arriva al cuore sinistro ed influenzando in questo modo la gittata cardiaca e la pressione arteriosa.

### *Ritmo vasomotore*

Accanto alle oscillazioni respiratorie che presentano una ritmicità variabile da 0.20 a 0.50 Hz (periodo tra i 5 e i 2 secondi) e definite ad "alta frequenza" (HF), ne esistono altre a "bassa frequenza" (LF) con un periodo attorno ai 10 secondi (0.1 Hz).

Queste oscillazioni comprendono le variazioni ritmiche della pressione arteriosa (meglio conosciute come onde di Meyer), le quali sono causate dall'attività oscillatoria del simpatico sulle resistenze periferiche, e le oscillazioni a bassa frequenza del periodo cardiaco. Queste ultime sono comunemente attribuite all'attività del simpatico sul cuore ma la loro origine è ancora di dubbia interpretazione: storicamente sono considerate espressione della modulazione simpatica; tuttavia è possibile ritenere che siano di origine vagale in via riflessa<sup>13</sup>.

---

<sup>12</sup> Eckberg DL. Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow. J Appl Physiol. 1983;54:961-6.

<sup>13</sup> Grasso R, Schena F, Gulli G, Cevese A. Does low-frequency variability of heart period reflect a specific parasympathetic mechanism? J Auton Nerv Syst. 1997 Mar 19;63(1-2):30-8. - Koh, J., Brown, T. E., Beightol, L. A., Ha, C. Y., and Eckberg, D. L. Human autonomic rhythms: vagal cardiac mechanisms in tetraplegic subjects. J. Physiol. 474:483-495, 1994.

## 4- L'ANALISI SPETTRALE E CROSS-SPETTRALE

Abbiamo visto che in una serie temporale la variabilità misura la differenza tra un valore e il precedente. Nel nostro caso la variabilità cardiaca si esprime in millisecondi e misura la differenza della durata dell'intervallo RR battito dopo battito, mentre la variabilità pressoria si misura in millimetri di mercurio (mmHg) e misura la differenza dei valori di pressione arteriosa battito dopo battito.

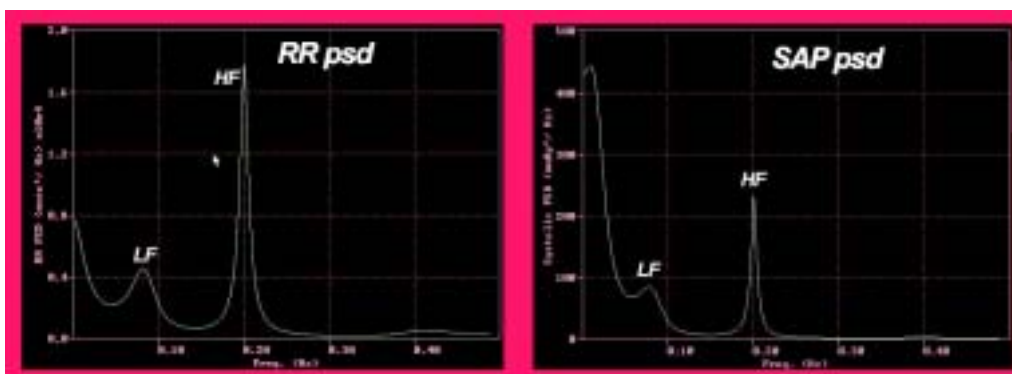
### *Dominio del tempo e dominio della frequenza*

Sulle serie temporali di dati si possono fare analisi semplici per calcolare ad esempio la media e la deviazione standard (es: registro l'elettrocardiogramma durante 30 minuti di esercizio sulla cyclette e voglio sapere la frequenza media che il mio cuore ha raggiunto per svolgere quello sforzo). Invece se dal dominio del tempo passo al dominio delle frequenze posso analizzare la serie temporale per individuare se esistono dei ritmi (componenti) oscillatori. L'analisi spettrale è appunto la tecnica matematica che ci permette di riconoscere in una serie temporale di dati se e quali componenti oscillatorie sono presenti in una registrazione.

### *Low Frequency e High Frequency*

Applicando l'analisi spettrale a delle serie temporali di periodo cardiaco (RR) e pressione arteriosa sistolica (SAP) si possono riconoscere due componenti oscillatorie caratteristiche: una con periodo di oscillazione attorno a 0.1 Hz chiamata oscillazione a bassa frequenza (Low Frequency o LF); un'altra con periodo di oscillazione maggiore di 0.15 Hz chiamata oscillazione ad alta frequenza (High Frequency o HF).

La Figura 6 mostra un esempio di analisi spettrale di RR e SAP effettuata con metodo autoregressivo. Il metodo autoregressivo viene



**Fig.6:** Analisi Spettrale autoregressiva di serie temporali di periodo cardiaco (RR psd) e pressione sistolica (SAP psd). In entrambi i segnali sono chiaramente riconoscibili le oscillazioni a bassa (LF) e alta (HF) frequenza.

qui preferito al classico approccio della trasformata di Fourier (FFT). Pur tralasciando gli aspetti matematici delle due metodiche, è opportuno ricordare i loro pregi e difetti: La FFT è efficiente dal punto di vista computazionale, ma è molto sensibile al “rumore” presente nella serie temporale, tanto da richiedere operazioni di filtraggio che possono alterare il segnale; l’approccio autoregressivo si può applicare a segnali di lunghezza più breve (250-500 cicli cardiaci), è meno sensibile al rumore, fornisce il numero, la frequenza e l’ampiezza delle componenti oscillatorie, ma necessita di una forte stazionarietà del segnale.

#### *Coerenza, Fase e Funzione di Trasferimento*

Sempre nel dominio della frequenza si può inoltre effettuare un’analisi cross-spettrale su due serie temporali per studiare le relazioni reciproche. Si ottengono così tre parametri:

*La coerenza.* Esprime il grado di correlazione che esiste tra due oscillazioni ad una certa frequenza. Il valore può variare tra 0 e 1: si intende significativo se è maggiore di 0.5. Un valore di 1 esprime la massima correlazione, mentre un valore 0 indica che le due oscillazioni appaiono indipendenti.

*La differenza di fase.* Espressa in radianti o in gradi. Essa quantifica il ritardo o l’anticipo di un’oscillazione rispetto all’altra. Un valore di  $0^\circ$  o  $360^\circ$  indica che le onde sono perfettamente coincidenti. L’analisi bivariata fornisce valori negativi quando la prima oscillazione considerata è in ritardo rispetto alla seconda.

*La funzione di trasferimento (TFG).* Ad ogni frequenza di oscillazione la TFG indica di quanto cambia il valore di una serie per una modificazione unitaria dell’altra serie. Questo numero è significativo per tutte le frequenze alle quali corrisponde un’elevata coerenza tra due serie. La TFG del periodo cardiaco rispetto alla pressione arteriosa, esprime la variazione dell’RR in millisecondi al variare di 1 mmHg della pressione sistolica

#### *Interpretazione Fisiologica delle oscillazioni*

Abbiamo visto che a riposo ed in condizioni normali la frequenza cardiaca e la pressione sanguigna variano continuamente attorno al valore medio (vedi Fig.5). Il primo a documentare questa variabilità fu Stephen Hales il quale, all’inizio del 18 secolo, notò una correlazione tra le variazioni della frequenza cardiaca e della pressione con il ciclo respiratorio. Il periodo cardiaco (l’intervallo R-R) e la pressione (soprattutto quella sistolica) infatti, aumentano durante l’inspirazione e diminuiscono durante l’espirazione (aritmia sinusale respiratoria). La pressione arteriosa è caratterizzata anche da oscillazioni più lente

(circa 10 secondi) che riflettono l'attività del sistema nervoso simpatico sulle resistenze periferiche, le cosiddette onde di Mayer. L'analisi spettrale ha permesso di distinguere queste oscillazioni e di calcolarle, offrendo così l'opportunità di formulare ipotesi sulla loro natura<sup>14</sup>. A riposo l'analisi spettrale dell'HRV fornisce 2 oscillazioni caratteristiche: una ad alta frequenza (HFRR > 0.15 Hz) e l'altra a bassa frequenza (LFRR > 0.04 e <0.15). Le HFRR riflettono l'aritmia sinusale respiratoria e sono quasi interamente dovute all'attività vagale<sup>15</sup>, le LFRR riflettono sia l'attività vagale sia quella simpatica. Lo spettro di potenza della pressione sistolica presenta le stesse oscillazioni: una a bassa frequenza (LFSAP) dovuta all'attività del simpatico sulle resistenze periferiche, l'altra ad alta frequenza (HFSAP) dovuta ai cambiamenti di pressione intratoracica durante la respirazione (Fig.6)

Abbiamo anche visto che il riflesso barocettivo modula la frequenza cardiaca aumentando o diminuendo le scariche efferenti in conseguenza degli stimoli che riceve dalle afferenze barocettoriali situate nelle arterie (vedi capitolo 3). L'applicazione dell'analisi cross-spettrale alla pressione sistolica e al periodo cardiaco può fornire maggiori dettagli sui meccanismi del controllo cardiovascolare da parte del sistema nervoso autonomo. In particolare, il guadagno della funzione di trasferimento che lega le oscillazioni a bassa frequenza di RR e SAP (ovvero in che misura l'intervallo RR varia al variare della pressione) può essere considerato una stima della funzionalità barocettiva<sup>16</sup>.

---

<sup>14</sup> - Sayers BM. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics*. 1973;16:17-32; - Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*. 1981;213:220-2; - Task Force of ESC and NA, Electrophysiology Society. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996;93:1043-65.

<sup>15</sup> Eckberg DL. Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow. *J Appl Physiol*. 1983;54:961-6.

<sup>16</sup> Robbe HW, Mulder LJ, Rüddel H, Langewitz WA, Veldman JB, Mulder G. Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. *Hypertension*. 1987;10:538-43.

## 5- ACQUISIZIONE DATI

Il nostro scopo è di ottenere serie temporali di periodo cardiaco e pressione arteriosa. Per far questo è necessario digitalizzare i segnali che escono dagli strumenti di registrazione utilizzando un'apposita scheda che trasforma il segnale analogico in segnale digitale. Naturalmente la scheda non funziona da sola ma ha bisogno di un motore che la faccia funzionare (computer) e di un cervello che la gestisca (Programma). Questo capitolo descriverà in che modo il segnale originario che esce dall'elettrocardiogramma e dal Portapres viene digitalizzato ed elaborato per creare una serie temporale di valori.

### *Gli Strumenti analogici (ECG e Portapres)*

L'elettrocardiografo deve essere munito di un'uscita analogica per permettere il collegamento con la scheda analogico digitale. È importante scegliere una derivazione<sup>17</sup> che abbia un complesso QRS (sistole ventricolare) pronunciato per facilitare il successivo riconoscimento automatico da parte del programma. Il Portapres, come già il Finapres, è dotato di un'uscita analogica che permette il collegamento ad una scheda esterna per la registrazione dell'onda sfigmica.

### *La Digitalizzazione*

- *La scheda A/D.* La scheda analogico digitale deve avere almeno due entrate per permettere l'acquisizione contemporanea e sincronizzata di entrambi i segnali. La scheda che abbiamo in dotazione è una Keithley DAS-800 (Fig.7). dotata di 8 ingressi con una frequenza massima di campionamento di 40Khz ad una risoluzione di 12 bit.

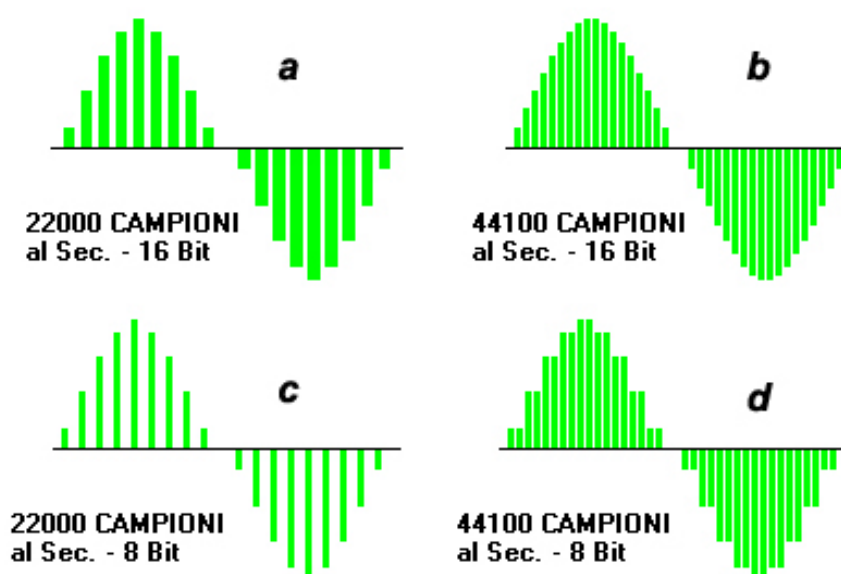


**Fig.7:** Scheda di acquisizione analogico/digitale DAS-800 (Keithley®)

---

<sup>17</sup> Le derivazioni principali dell'elettrocardiogramma sono tre e sono disposte sui tre lati di un immaginario triangolo equilatero (triangolo di Einthoven) le cui estremità sono le due spalle e la sinfisi pubica.

Quando un segnale analogico viene inserito in un convertitore digitale, il convertitore prende una serie di misurazioni del segnale a intervalli regolari, e le memorizza come un numero. L'accuratezza con cui la scheda trasforma il segnale dipende dalla frequenza e dalla risoluzione di campionamento (Fig.8). La frequenza di campionamento descrive il numero di volte che un segnale audio in ingresso è misurato o "campionato" in un dato periodo di tempo. Si misura in Hz (cicli per secondo). La risoluzione (profondità) determina l'accuratezza con la quale è effettuata ciascuna misurazione o campione e si misura in bit. La profondità di bit, perciò, si riferisce alla lunghezza delle parole binarie (cioè sequenze di 0 e 1) usate per descrivere ciascun campione del segnale d'ingresso preso dal convertitore A-D. Parole più lunghe (maggior numero di bit) permettono la rappresentazione di una serie più ampia di numeri, e quindi misurazioni più accurate e riproduzioni più fedeli di un segnale<sup>18</sup>.



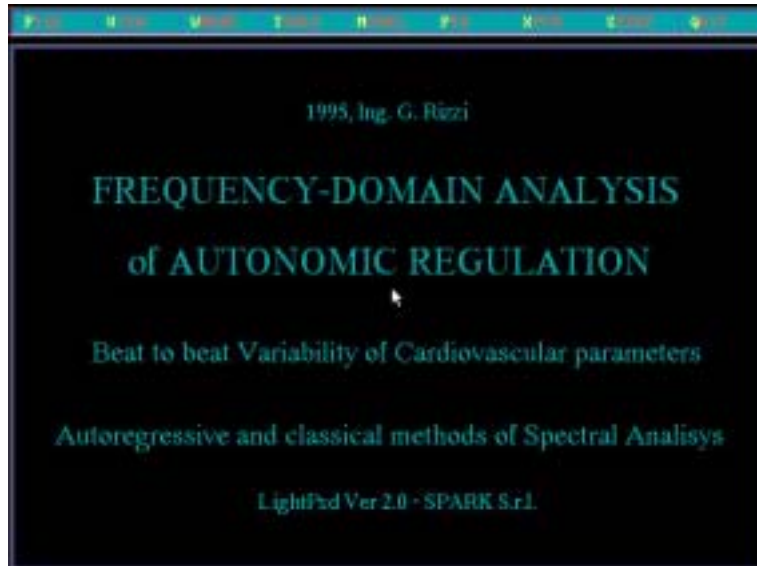
**Fig.8:** Profondità e frequenza di campionamento. L'accuratezza della digitalizzazione di un segnale dipende dalla frequenza di campionamento (cicli per secondo) e dalla profondità di campionamento (bit). Questi 4 esempi mostrano come questi due parametri interagiscono nel campionare un segnale.

Per le nostre acquisizioni usiamo una frequenza di 1000Hz e una risoluzione di 12 bit, ovvero un campione ogni millisecondo con una profondità di 12 bit.

<sup>18</sup> 8 bit = 256 ( $2^8$ ); 12 bit = 4096 ( $2^{12}$ ); 16 bit = 65536 ( $2^{16}$ )



- *Il Software.* Il software è il programma che ci permette di gestire l'acquisizione. Il software in nostro possesso è stato sviluppato nel 1995 dall'ingegnere Gregorio Rizzi in collaborazione con il Prof. Antonio Cevese e il Dott. Renato Grasso dell'Istituto di Fisiologia Umana dell'Università di Verona.



**Fig.9:** la schermata iniziale del software “*Frequency-domain analysis of autonomic regulation*”

- *Calibrazione del segnale.* Prima di iniziare ogni registrazione è necessario calibrare il segnale di ingresso per permettere al software di attribuire i giusti valori al segnale.

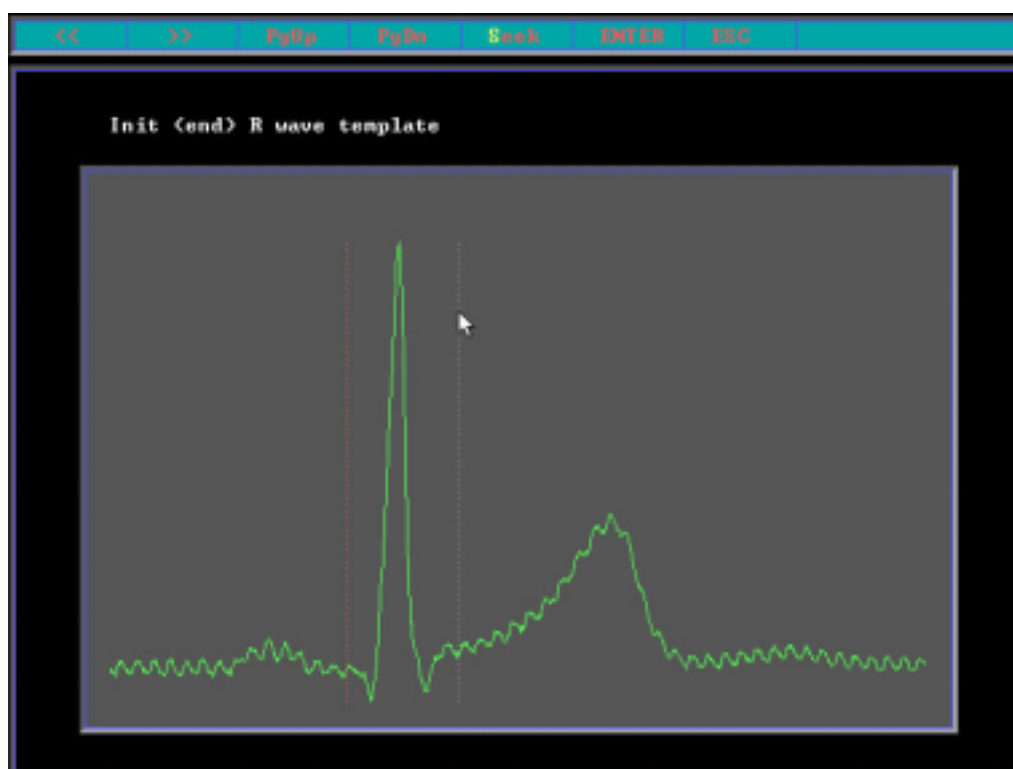
Sia l'elettrocardiogramma che il Portapres possono generare segnali di calibrazione ad onda quadra di ampiezza conosciuta ( $1\mu\text{V}$  per l'ECG e  $0.1\text{ mmHg}$  per la pressione). La calibrazione consiste nel registrare un segnale di calibrazione e nell'informare il software dell'intensità di quel segnale

- *Acquisizione* Il software permette di impostare il tempo di acquisizione e di vedere il segnale sul monitor. Durante l'acquisizione i segnali vengono registrati direttamente sul disco fisso del computer in un archivio dati opportunamente nominato prima di iniziare la registrazione. La registrazione termina alla fine del tempo impostato, oppure in qualsiasi momento l'operatore la interrompa.

## 6 -ANALISI DEI DATI

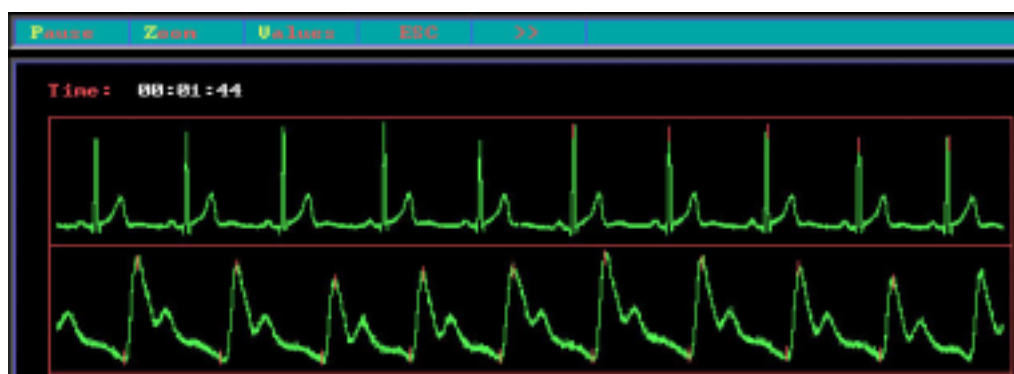
### *Creazione delle serie temporali*

L'analisi dei dati avviene off-line. La prima procedura è il riconoscimento automatico dei cicli cardiaci. Dopo aver inserito l'inizio e la fine del complesso QRS dell'elettrocardiogramma (Fig.10) il



**Fig.10:** Riconoscimento del ciclo cardiaco. Manualmente si inserisce l'inizio e la fine del complesso QRS in maniera che il software riconosca la forma e la applichi a tutti i cicli.

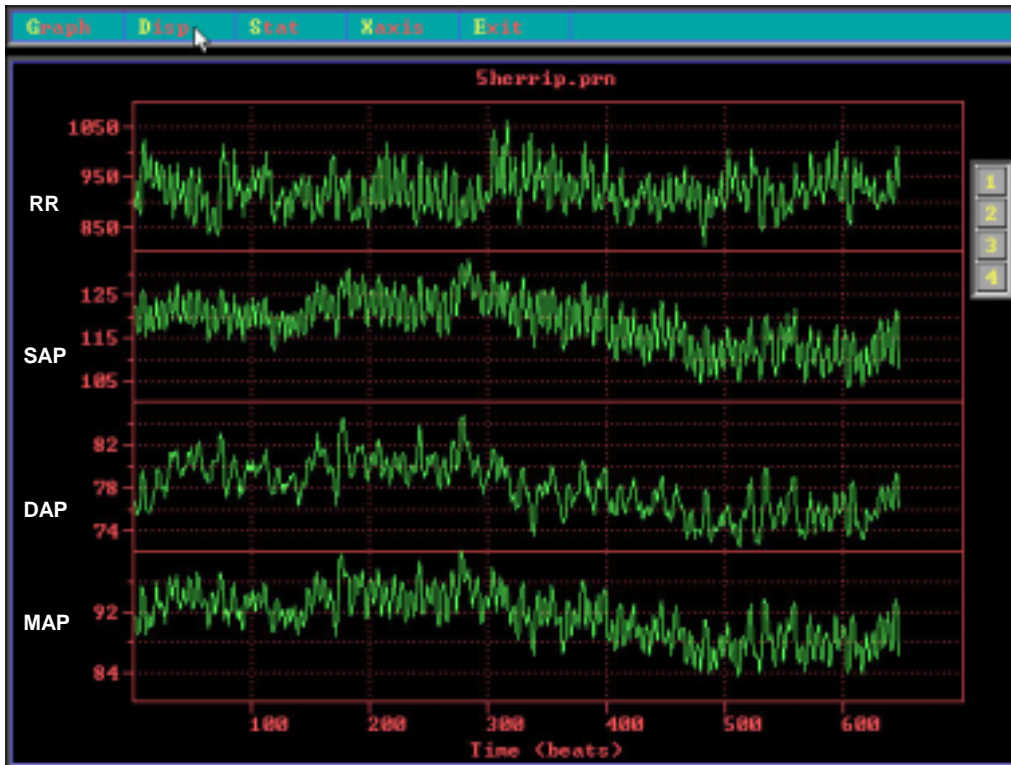
programma procede al riconoscimento automatico dei cicli cardiaci e



**Fig.11:** Dopo aver inserito il pattern QRS il programma calcola la distanza tra i due picchi R successivi (puntini rossi sull'ECG). Nella traccia della pressione calcola il punto più basso (pressione diastolica) e il punto più alto (pressione sistolica) successivo ad ogni picco R (puntini rossi sulla traccia della pressione)

calcola la distanza tra i picchi R, la pressione sistolica, diastolica e media (Fig. 11) e crea le serie temporali di periodo cardiaco, pressione sistolica, pressione diastolica e pressione media.

La fig.12 mostra le serie temporali di un soggetto a riposo. La registrazione è durata 10 minuti nei quali il cuore del soggetto ha effettuato circa 600 cicli (asse delle X). Possiamo notare la variabilità sia del periodo cardiaco (grafico in alto) sia dei valori di pressione sistolica (grafico 2), diastolica (grafico 3) e media (grafico 4).



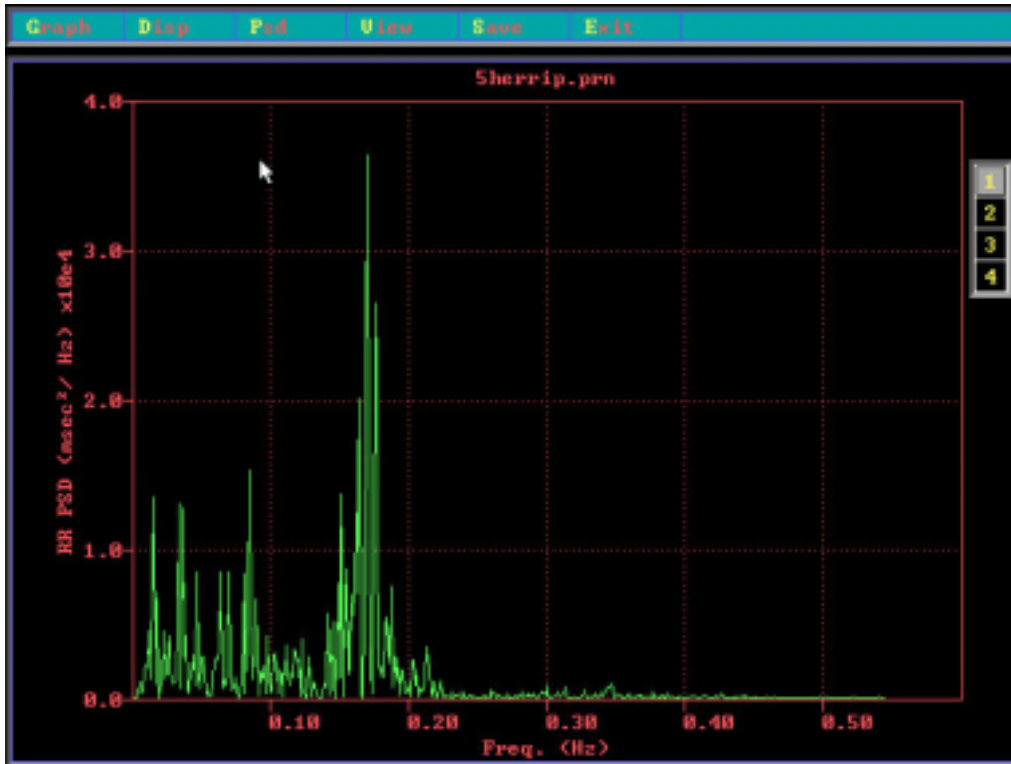
**Fig.12:** Serie temporali di periodo cardiaco (RR), pressione sistolica (SAP), pressione diastolica (DAP) e pressione media (MAP) in un soggetto a riposo. Notiamo la variabilità battito battito in tutte queste variabili. Questa registrazione è durata circa 10 minuti poco più di 600 battiti.

### *Analisi spettrale*

Una volta ottenute le serie temporali possiamo applicare l'analisi spettrale per individuare le componenti oscillatorie presenti nel segnale. Abbiamo visto che le metodiche di analisi spettrale sono due: la Trasformata di Fourier (FFT) e l'analisi autoregressiva. Nel capitolo 4 abbiamo descritto pregi e difetti di entrambe. Noi preferiamo l'approccio autoregressivo perché fornisce la frequenza centrale delle oscillazioni e calcola l'ampiezza. La Fig.13 mostra un esempio di FFT su una serie temporale RR di 10 minuti. Sono chiaramente distinguibili le oscillazioni ad alta frequenza, qui intorno a 0.18Hz. Le oscillazioni a bassa

frequenza sono meno distinguibili e tendono a confondersi con il rumore<sup>19</sup>.

L'analisi autoregressiva, invece, distingue le componenti oscillatorie dal rumore.

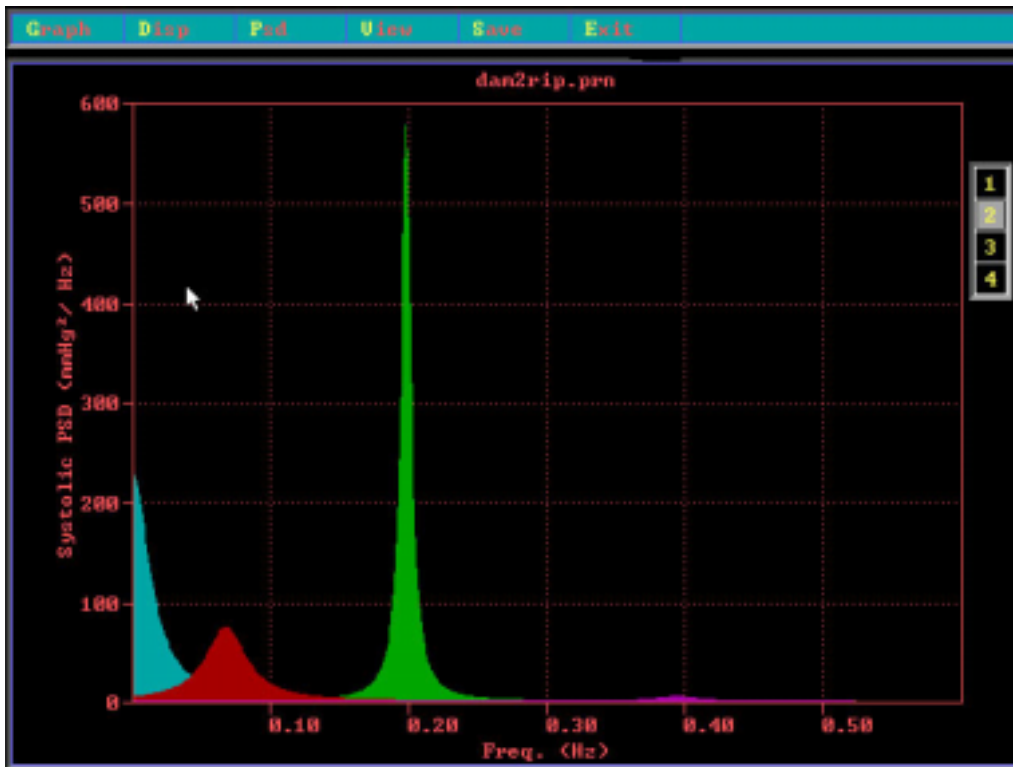


**Fig.13:** Trasformata di Fourier su una serie temporale a riposo di periodo cardiaco. La FFT visualizza tutte le componenti oscillatorie. Sono chiaramente distinguibili le oscillazioni ad alta frequenza, mentre le oscillazioni a bassa frequenza (0.1) Hz tendono a confondersi con oscillazioni a bassissima frequenza e con il rumore.

---

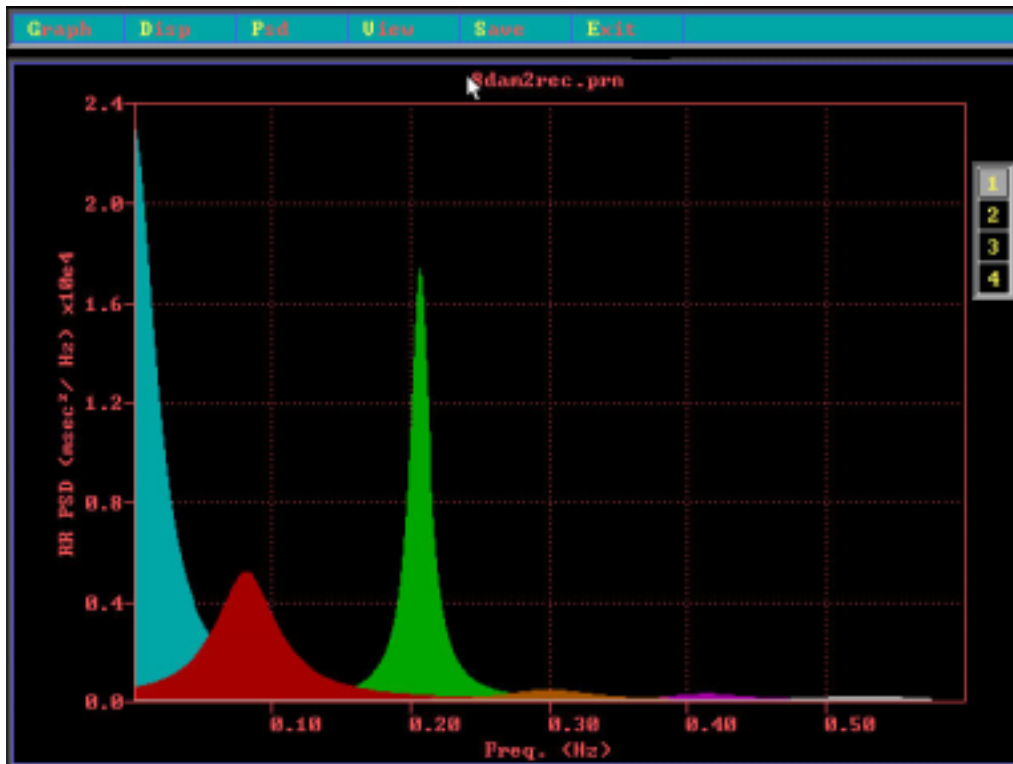
<sup>19</sup> per *rumore* si intende le oscillazioni con frequenza vicina allo 0.

La Fig.14 mostra un esempio di analisi autoregressiva su una serie temporale RR. L'area verde rappresenta le HF, quella rossa le LF e quella azzurra il rumore. Quindi mentre la FFT fornisce tutte le componenti oscillatorie presenti, l'analisi autoregressiva divide le oscillazioni attorno a delle frequenze centrali e ne calcola l'area.



**Fig. 14:** Spettro di potenze oscillatorie su una serie temporale di periodo cardiaco a riposo. A differenza della FFT l'analisi autoregressiva raggruppa le frequenze principali di oscillazione attorno ad un valore centrale e ne calcola il valore (potenza). In verde vediamo le oscillazioni HF, in rosso le LF e in azzurrino il cosiddetto *rumore bianco*

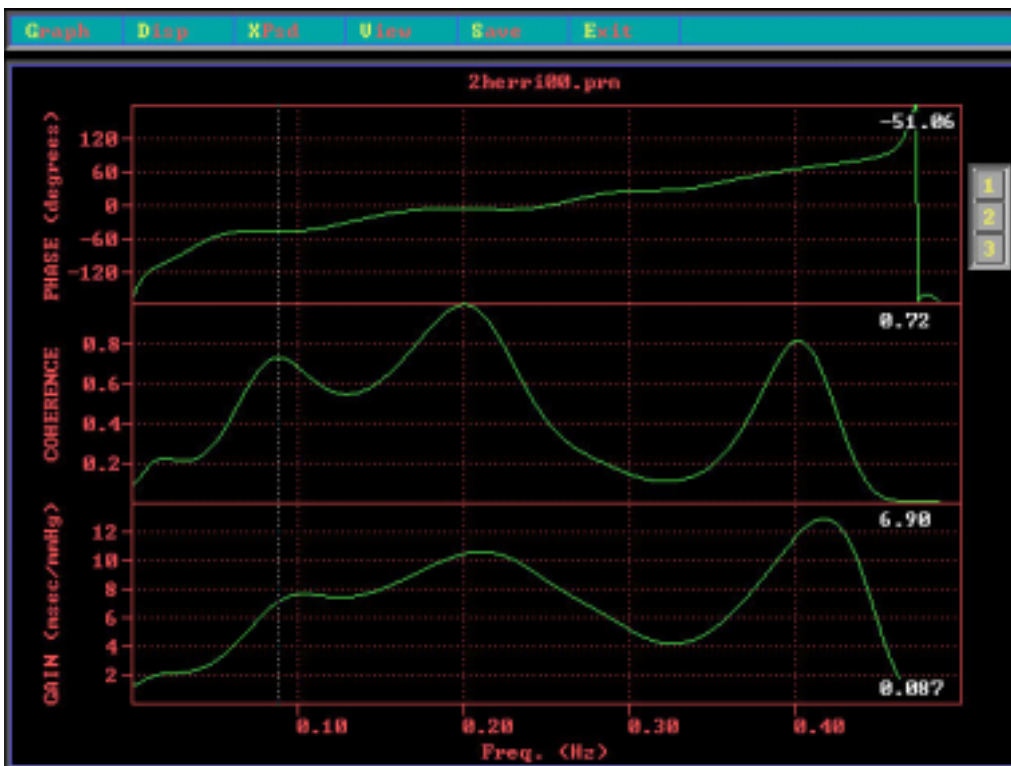
La Fig 15 mostra un esempio di analisi autoregressiva su una serie temporale di pressione sistolica. Notiamo che la pressione sistolica mostra le stesse componenti oscillatorie presenti nel periodo cardiaco.



**Fig.15:** Spettro di potenze oscillatorie su una serie temporale di pressione sistolica a riposo. Anche nella pressione arteriosa notiamo chiaramente due frequenze di oscillazioni: in verde oscillazioni HF, in rosso le LF.

### Analisi cross-spettrale

La Fig.16 mostra un esempio di analisi cross-spettrale applicata al periodo cardiaco e alla pressione arteriosa. I tre grafici mostrano l'andamento della fase (grafico superiore), della coerenza (grafico di mezzo) e della funzione di trasferimento (grafico inferiore). Il segnale di ingresso è la pressione sistolica, quello di uscita il periodo cardiaco. Il dato che più ci interessa è quello intorno a 0.10Hz. A questa frequenza notiamo: un valore di fase negativo (-51.06) che sta ad indicare che le oscillazioni del periodo cardiaco seguono quelle della pressione; un valore di coerenza di 0.72 (variabili molto correlate) e un GAIN di 6.90. Quindi il periodo cardiaco alla frequenza di 0.087Hz segue le variazioni di pressione di 51 gradi e varia con un guadagno di 6.90 ms/mmHg. Questo valore di guadagno può essere un indice della funzionalità barocettiva.



**Fig. 16:** Analisi cross-spettrale tra serie temporali di RR e pressione sistolica. In alto la fase, al centro la coerenza e in basso la funzione di trasferimento (gain). Notiamo che sia a circa 0.10Hz (LF) che a 0.20Hz (HF) abbiamo due picchi di coerenza (correlazione delle variabili a quelle frequenze di oscillazione). La fase mostra che a 0.20Hz le oscillazioni sono perfettamente in fase, mentre a 0.10 Hz il periodo cardiaco segue la pressione arteriosa.

## CONCLUSIONI

Le nuove tecnologie stanno trasformando molto velocemente il nostro mondo e le nostre abitudini. L'elettronica e l'informatica hanno contribuito a configurare la seconda metà del nostro secolo in modo irreversibile e più profondo di qualsiasi altra tecnologia. La qualità, quantità ed il livello di complessità di molte delle nostre odierne attività e dei normali processi educativi, scientifici, industriali, commerciali, logistici ed amministrativi nelle società avanzate sarebbero semplicemente impossibili senza l'utilizzo di computer e di infrastrutture informatiche.

Molte volte però si accettano questi cambiamenti senza un adeguato spirito critico rischiando che lo squilibrio (sia culturale che etico) tra domanda e offerta, in questo caso tra individuo e tecnologia, diventi troppo grosso e, di conseguenza, non controllabile in maniera critica.

Quando entrai per la prima volta nel Laboratorio di Fisiologia non avevo mai utilizzato un computer. Iniziai quindi ad utilizzare il programma sull'analisi spettrale senza conoscere nulla di calcolatori, frequenza di campionamento, analisi spettrale e sistema neurovegetativo. In un certo senso tutto mi veniva servito su un piatto d'argento. Per me era normale far costruire al computer una serie temporale di intervalli RR in meno di un secondo mentre, non più tardi di 30 anni fa, per costruire la stessa serie temporale probabilmente un'ora di lavoro non era sufficiente.

L'idea di fondo di questa tesi è stata quella di fare un cammino a ritroso nello studio della materia per cercare di rendere più corta la distanza tra me e la tecnologia. Non so se sono riuscito a spiegare al Prof. Bertozzo come l'analisi spettrale sia applicata nell'ambito della Fisiologia Cardiovascolare, di sicuro io ho finalmente capito la differenza tra frequenza e profondità di campionamento.



## BIBLIOGRAFIA

- Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*. 1981 Jul 10;213(4504):220-2.
- Borst, C. and Karemaker, J. M. Time delays in the human baroreceptor reflex. *J. Autonom. Nerv. Syst.* 9:399-409, 1983
- Burdon Sanderson J, Page FJM. On the electrical phenomena of the excitatory process in the heart of the tortoise, as investigated photographically. *J Physiol (London)* 1884;4:327-338
- Eckberg DL. Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow. *J Appl Physiol*.1983;54:961-6.
- Einthoven W. Ueber die Form des menschlichen Electrocardiogramms. *Arch f d Ges Physiol* 1895;60:101-123
- Grasso R, Schena F, Gulli G, Cevese A. Does low-frequency variability of heart period reflect a specific parasympathetic mechanism? *J Auton Nerv Syst.* 1997 Mar 19;63(1-2):30-8.
- Koh, J., Brown, T. E., Beightol, L. A., Ha, C. Y., and Eckberg, D. L. Human autonomic rhythms: vagal cardiac mechanisms in tetraplegic subjects. *J. Physiol.* 474:483-495, 1994.
- Matteucci C. Sur un phenomene physiologique produit par les muscles en contraction. *Ann Chim Phys* 1842;6:339-341.
- Penaz J. Current photoelectric recording of blood flow through the finger *Cesk Fysiol.* 1975;24(4):349-52. Czech
- Robbe HW, Mulder LJ, Rüdell H, Langewitz WA, Veldman JB, Mulder G. Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. *Hypertension*. 1987;10:538-43.
- Sayers BM: Analysis of heart rate variability. *Ergonomics*. 1973 Jan;16(1):17-32
- Task Force of ESCoCatNA, Electrophysiology SoPa. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996;93:1043-65.
- Waller AD. A demonstration on man of electromotive changes accompanying the heart's beat. *J Physiol (London)* 1887;8:229-234
- Wesseling KH. A century of noninvasive arterial pressure measurement: from Marey to Penaz and Finapres. *Homeostasis*. 36(2-3):50-66, 1995