

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

Dipartimento di Ingegneria dell'informazione

Corso di Laurea in Ingegneria Biomedica

Alternanza elettrocardiografica: sviluppo di una GUI di simulazione

Electrocardiographic alternans: development of a simulation GUI

Relatrice:
Prof.ssa Laura Burattini

Correlatrice:
Dott.ssa Ilaria Marcantoni

Tesi di Laurea di:
Federico Scarafile

A.A. 2022/2023

“io non temo le sfide”

Abstract

Il cuore è un organo estremamente complesso nella sua forma e funzione ed è parte dell'apparato cardiovascolare. La sua funzione principale è quella di assicurare un costante apporto di ossigeno e sostanze nutritive a tutti gli altri organi, mentre rimuove i prodotti di scarto delle cellule. La contrazione meccanica del cuore avviene grazie a un sistema sofisticato di conduzione di impulsi elettrici, che normalmente iniziano in un punto specifico del cuore e si diffondono attraverso di esso prima di spingere il sangue in tutto il corpo. Questa attività elettrica è il risultato di un complesso flusso di ioni attraverso la membrana delle cellule cardiache e viene registrata a scopo diagnostico o terapeutico tramite un test chiamato elettrocardiogramma (ECG).

Le ricerche sull'ECG hanno evidenziato che le alternanze dell'onda T rappresentano un segno precoce di aritmie ventricolari gravi e di morte cardiaca improvvisa. I ricercatori si sono principalmente concentrati su questo aspetto, mentre gli studi riguardanti le variazioni nell'onda P e nel complesso QRS sono meno diffusi.

Esistono vari algoritmi per rilevare e misurare automaticamente l'alternanza dell'onda T (dall'inglese T-wave alternans, TWA). Tuttavia, quando applicati allo stesso ECG, questi algoritmi possono produrre risultati differenti a causa delle diverse assunzioni che fanno riguardo al profilo della TWA.

Lo scopo di questo studio è lo sviluppo di una interfaccia grafica per la simulazione dell'alternanza delle onde che compongono l'ECG. L'interfaccia grafica è un ambiente informatico che permette agli utenti di interagire con un sistema o un'applicazione attraverso un'interfaccia grafica anziché attraverso comandi testuali o codice; questi ambienti sono

progettati per semplificare l'interazione tra l'utente e il sistema. Nella fattispecie, ECGA Simulator è uno strumento che consente di generare segnali ECG simulati affetti da onde T, Q, R, S con caratteristiche controllate; più precisamente possono essere utilizzati cinque profili differenti, quali: triangolare, rettangolare, gaussiano, browniano ed invertito. I profili possono avere varie ampiezze e possono essere sempre selezionate dall'utente; per ogni profilo, associato ad un'onda, sono stati creati appositamente, dopo vari test, diversi range di ampiezze tali da non andare a compromettere la conformazione dell'onda stessa.

ECGA Simulator può essere utilizzato per validare e confrontare i metodi di identificazione TWA, in modo da migliorare l'accuratezza e l'affidabilità della rilevazione e misurazione della TWA nei dati ECG reali; inoltre permette di poter studiare le variazioni che affliggono le onde principali dell'elettrocardiogramma.

Indice

Introduzione ..... **i**

1 Fondamenti di anatomia e fisiologia elettrica del cuore **1**

2 Elettrocardiogramma **8**

2.1 Origine e modalità di acquisizione 8

2.2 Derivazioni 13

2.3 Morfologia e nomenclatura 19

3 Alternanza elettrocardiografica **22**

3.1 Origine 22

3.2 Intensità e modalità di manifestazioni 25

3.3 Significato clinico 29

4 Interfaccia utente grafica di ECGA simulator **31**

4.1 Fondamenti di Matlab ed utilizzo nell'ambito biomedico 31

4.2 Ambienti visuali 33

4.3 App designer in Matlab 35

4.4 Funzionamento interfaccia grafica per ECGA SIMULATOR 40

Discussione e conclusioni ..... **i**

Bibliografia ..... **I**

Ringraziamenti ..... **a**

Introduzione

L'elettrocardiogramma (ECG) è un esame diagnostico non invasivo che registra l'attività elettrica del cuore. L'ECG è un esame fondamentale in medicina, in quanto consente di diagnosticare una serie di condizioni cardiache, tra cui aritmie, ischemia miocardica e insufficienza cardiaca.

Il tracciato elettrocardiografico è formato da cinque onde ben distinte, ciascuna delle quali ha un significato specifico; l'alternanza di queste è un fenomeno in cui le onde successive hanno un'ampiezza ed una forma diversa. L'alternanza elettrocardiografica è una delle caratteristiche che possono essere identificate nell'ECG e svolge il ruolo di indice di rischio cardiaco.

In base all'ampiezza, si distinguono due tipi di variazioni dell'alternanza: la variazione macroscopica, di intensità molto alta, indice di una situazione grave e altrettanto rara; e la variazione microscopica, dell'ordine del microvolt (μV), più frequente di quella macroscopica ma indice di situazioni cliniche che possono essere anche critiche.

Gli studi sull'ECG hanno dimostrato che l'alternanza dell'onda T è un indicatore precoce di aritmie ventricolari gravi e di morte cardiaca improvvisa. Per questo motivo la ricerca si è concentrata su tale aspetto, mentre gli studi sulle variazioni dell'onda P e del complesso QRS sono meno comuni.

Esistono diversi algoritmi per rilevare e quantificare l'alternanza dell'onda T in modo automatico. Tuttavia, quando applicati allo stesso ECG, questi algoritmi possono fornire risultati diversi, a causa delle diverse ipotesi che fanno sul profilo dell'alternanza dell'onda T; questo rende difficile interpretare le differenze nei valori. [15]

Poiché non esiste un metodo che possa essere preso come metodo di riferimento, perché non si conosce il valore effettivo dell'alternanza, si

propone l'interfaccia grafica "ECGA Simulator" così da poter testare i metodi; quindi, ci si pone in condizioni controllate attraverso la simulazione. Innanzitutto, l'interfaccia grafica consente agli utenti di interagire con il software attraverso elementi grafici come finestre, pulsanti, icone e menù; questo rende l'applicazione più intuitiva e accessibile anche agli utenti senza competenze tecniche avanzate. Gli utilizzatori dell'interfaccia grafica possono interagire direttamente, con gli elementi in schermo, utilizzando dispositivi di input come il mouse o lo schermo touchscreen, semplificando notevolmente il processo di interazione con il software. Inoltre, l'interfaccia grafica, fa in modo di avere un feedback visivo immediato quando l'utente esegue un'azione, ad esempio la comparsa di una spunta verde quando viene premuto un pulsante aiuta gli utenti a confermare che l'azione è stata eseguita con successo. L'interfaccia grafica è diventata lo standard per l'interazione con i computer ed è utilizzata in una vasta gamma di dispositivi, dai computer desktop ai dispositivi telefonici.

Lo scopo di questa tesi è la creazione di una interfaccia grafica per la simulazione dell'alternanza delle onde che compongono l'ECG, attraverso l'utilizzo di App Designer di Matlab. Nello specifico, ECGA Simulator è uno strumento che consente di generare segnali ECG simulati affetti da onde T, Q, R, S con caratteristiche controllate. Questo strumento può essere utilizzato per validare e confrontare i metodi di identificazione TWA, in modo da migliorare l'accuratezza e l'affidabilità della rilevazione e misurazione della TWA nei dati ECG reali, inoltre di poter studiare le variazioni che affliggono le onde principali dell'ECG.

La simulazione dell'alternanza dell'onde può essere utilizzata dai medici per confrontare l'ECG di un paziente con l'ECG con onde alternate che hanno ampiezze conosciute da chi utilizza l'interfaccia; così la simulazione ci consente di capire se l'algoritmo funziona. Inoltre, la simulazione

dell'alternanza permette di addestrare l'intelligenza artificiale in modo da renderla utile come aiuto al personale medico, poiché tende a far minimizzare l'errore di lettura dell'ECG e consente di prevenire futuri rischi per i pazienti.

1 Fondamenti di anatomia e fisiologia elettrica del cuore

Il sistema cardiovascolare è composto dal cuore e da una serie di condotti denominati vasi sanguigni, attraverso i quali fluisce il sangue responsabile del trasporto in tutto l'organismo. Questo sistema veicola sostanze avanti e indietro tra le diverse parti del corpo, tra cui l'ossigeno e l'anidride carbonica. L'ossigeno, essenziale per la respirazione delle cellule, entra nella circolazione nei polmoni e viene distribuito a tutte le cellule corporee, mentre l'anidride carbonica segue il percorso inverso. L'organo responsabile del pompaggio del sangue all'interno del sistema cardiovascolare è il cuore. Esso si presenta come un muscolo involontario cavo dalla conformazione conica, alloggiato nel mediastino, ovvero la porzione centrale del torace. *(Fig.1)*

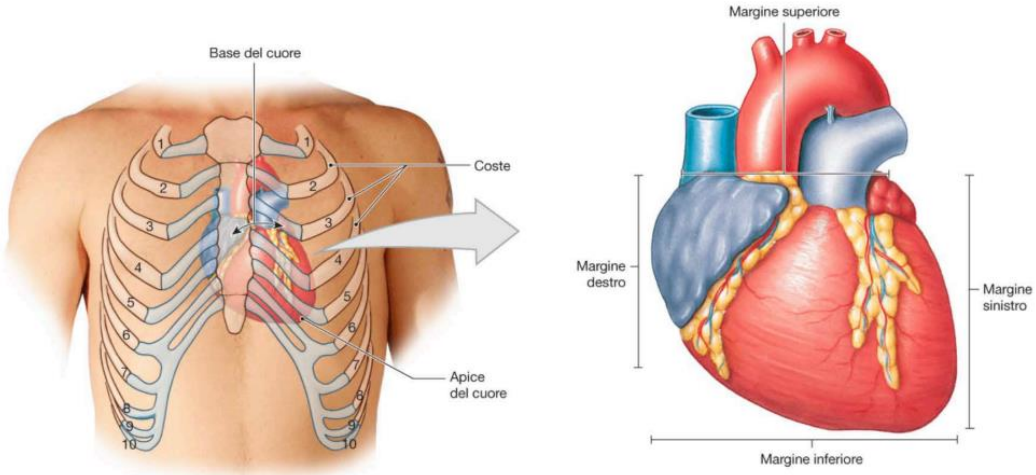


Fig. 1 Posizione e forma del cuore

Il cuore è protetto da una membrana a doppio strato denominata pericardio; il suo guscio esterno, noto come pericardio fibroso, è caratterizzato da densità e resistenza, mentre il rivestimento interno, chiamato pericardio sieroso, si compone ulteriormente in due strati: il foglio viscerale, noto come epicardio, che si adagia sulla superficie

cardiaca, ed il foglio parietale che riveste internamente il pericardio fibroso *(Fig.2)*.

Le quattro camere cardiache sono organizzate in coppie di atrii, nella parte superiore, e ventricoli nella parte inferiore. Gli atrii, le camere superiori, agiscono come serbatoi temporanei per il sangue che entra nel cuore; l'atrio destro riceve il sangue povero di ossigeno dalla circolazione sistemica attraverso le vene cave superiori e inferiori, mentre l'atrio sinistro riceve il sangue ricco di ossigeno dai polmoni attraverso le vene polmonari. I ventricoli, situati nella sezione inferiore, sono responsabili del pompaggio del sangue; più nello specifico, il ventricolo destro spinge il sangue povero di ossigeno verso i polmoni attraverso l'arteria polmonare, mentre il ventricolo sinistro invia il sangue ossigenato a tutto il corpo tramite l'aorta. [1]

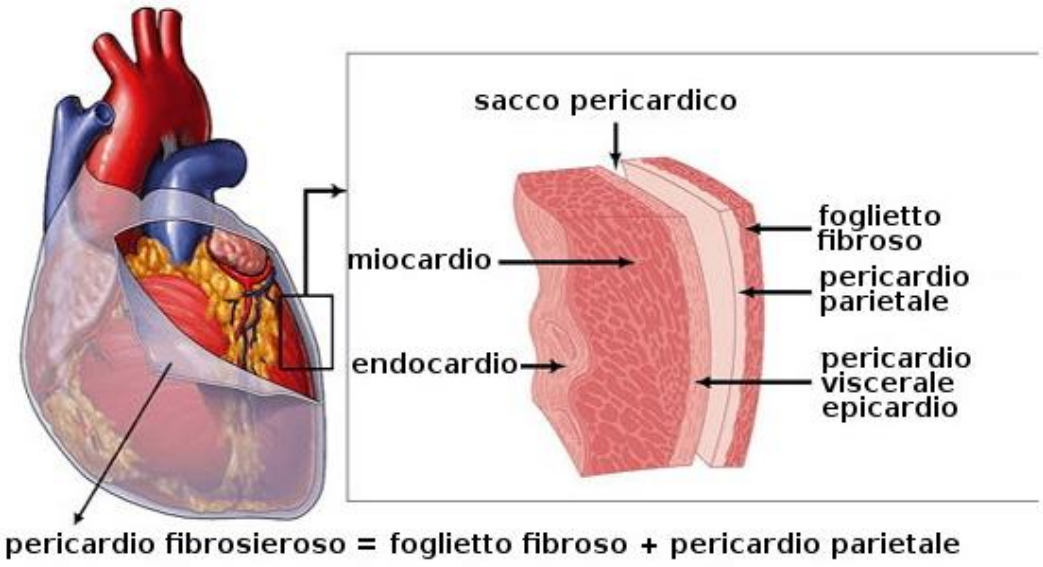


Fig. 2 Struttura muscolare del cuore.

Il cuore è suddiviso in due parti distinte attraverso un setto longitudinale che impedisce la commistione del sangue ossigenato e non ossigenato; il setto atriale separa gli atrii, mentre il setto ventricolare separa i ventricoli, garantendo così la circolazione unidirezionale.

Ruolo cruciale per la regolazione del flusso sanguigno, all'interno del cuore, lo svolgono le valvole cardiache; esse mantengono l'unidirezionalità della circolazione sanguigna così da poter garantire che il sangue venga pompato in modo efficace per soddisfare le esigenze metaboliche dell'organismo. Le valvole atrioventricolari (AV), tra gli atrii e i ventricoli includono: la valvola tricuspide, situata tra l'atrio destro e il ventricolo destro, e la valvola mitrale, che si trova tra l'atrio sinistro e il ventricolo sinistro. Inoltre, le valvole semilunari presiedono all'uscita dei ventricoli: la valvola polmonare dal ventricolo destro e la valvola aortica dal ventricolo sinistro. *(Fig.3)*

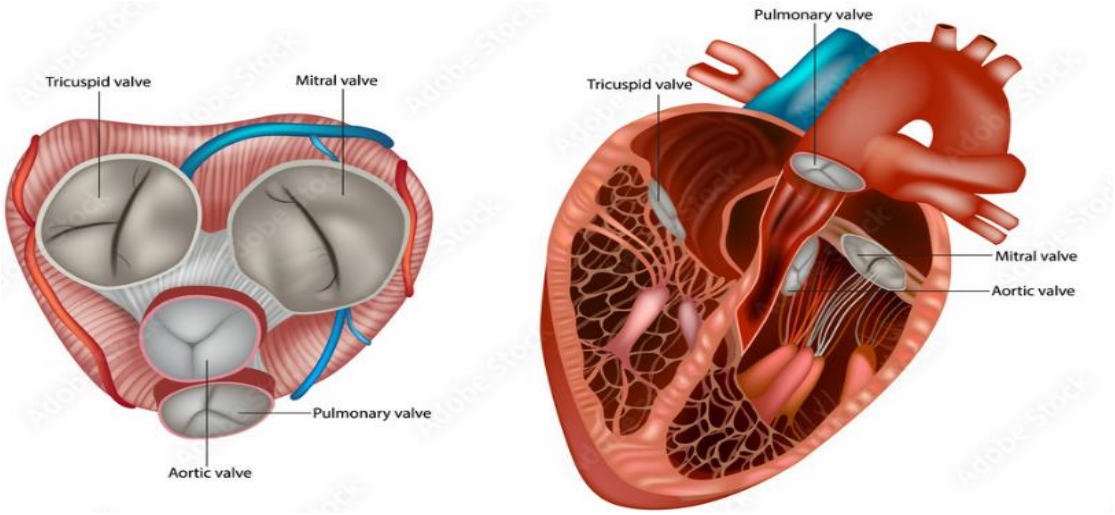


Fig. 3 Struttura interna del cuore e valvole.

Il tessuto muscolare cardiaco, noto come miocardio, coordina le contrazioni ritmiche del cuore. Composto da cellule muscolari cardiache e tessuto connettivo, il miocardio *(Fig.2)* costituisce l'elemento chiave per il funzionamento di pompa del cuore; la regolazione delle contrazioni cardiache è affidata al sistema di conduzione elettrica del cuore.

Il nodo senoatriale (SA), situato nell'atrio destro, emette gli impulsi iniziali, mentre il nodo atrioventricolare (AV), nel setto interatriale, rallenta temporaneamente l'impulso prima di trasmetterlo attraverso il fascio di

His e le sue diramazioni, le fibre di Purkinje, verso i ventricoli. In definitiva, la complessa anatomia cardiaca, che abbraccia atrii, ventricoli, setti, valvole e miocardio, è orchestrata dal sistema di conduzione elettrica per mantenere una circolazione sanguigna ottimale nel corpo. *(Fig.4)* [7]

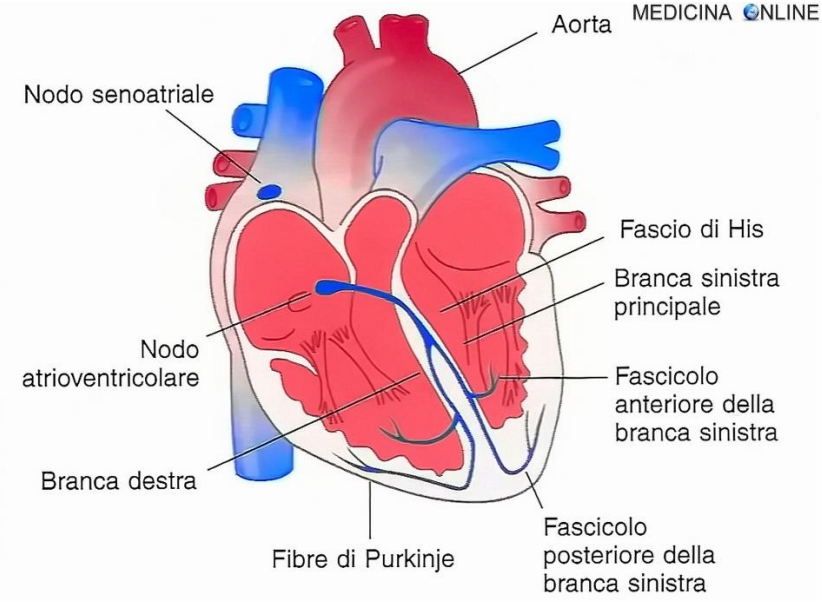


Fig. 4 Sistema elettrico del cuore.

La conduzione elettrica del cuore costituisce un processo fisiologico sofisticato che sottende il ritmo cardiaco e la coordinazione delle contrazioni muscolari. Questo intricato sistema di segnali elettrici si sviluppa attraverso una serie di strutture e tessuti specializzati, orchestrando le fasi del ciclo cardiaco e garantendo un flusso sanguigno efficiente. Il cuore, quale motore vitale dell'organismo, si avvale di una serie di eventi elettrici sincronizzati per funzionare correttamente, questo processo inizia nel nodo senoatriale. [6]

Il SA è costituito da cellule che possiedono un potenziale di riposo instabile, ciò significa che possono generare impulsi elettrici spontaneamente. Questi impulsi, noti come potenziali pacemaker, causano una graduale depolarizzazione delle cellule, portandole alla soglia critica;

quando il potenziale di membrana raggiunge questa soglia, si verificano cambiamenti rapidi nei canali ionici al sodio (Na+), causando una rapida depolarizzazione. Questo impulso si propaga attraverso le cellule atriali, innescando la depolarizzazione e la conseguente contrazione sincronizzata degli atri durante la "sistole atriale".

L'impulso elettrico si propaga successivamente al nodo atrioventricolare (AV), dove il segnale subisce un breve ritardo, consentendo agli atrii di completare la loro contrazione e di spingere l'ultima quantità di sangue nei ventricoli; questo ritardo è fondamentale per evitare che gli atrii e i ventricoli si contraggano contemporaneamente, garantendo un flusso di sangue ottimale.

La fase di "sistole ventricolare" avviene successivamente alla contrazione atriale, l'impulso elettrico prosegue attraverso il sistema di conduzione, passando per il fascio di His, che si ramifica in una serie di fibre chiamate fibre di Purkinje, queste fibre, grazie alla loro eccellente capacità di trasmissione, permettono all'impulso di diffondersi rapidamente su tutta la superficie del miocardio ventricolare. La propagazione elettrica causa la depolarizzazione dei ventricoli e l'inizio della loro contrazione sincronizzata, la fase di "sistole ventricolare".

La contrazione dei ventricoli spinge il sangue attraverso le valvole semilunari (la valvola polmonare dal ventricolo destro e la valvola aortica dal ventricolo sinistro) nelle rispettive arterie, dando inizio al ciclo di circolazione sanguigna; infine, dopo la fase di depolarizzazione, segue la ripolarizzazione.

La ripolarizzazione ripristina il potenziale di membrana al suo stato di riposo, preparando le cellule per un nuovo ciclo di attività elettrica e contrattile.*(Fig.5)*

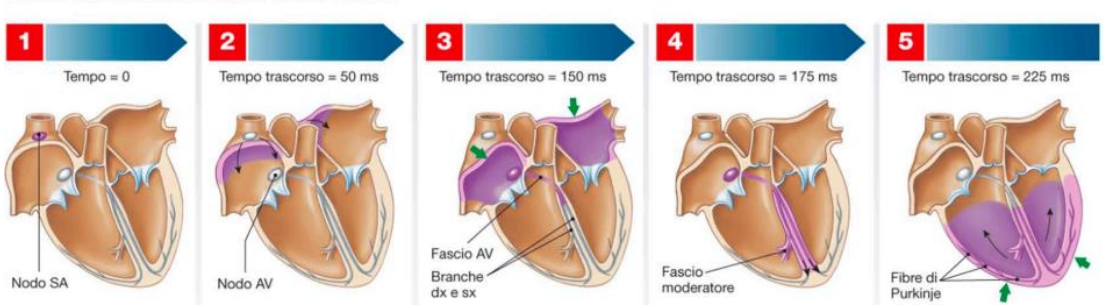


Fig. 5

1) Attivazione del nodo senoatriale ed inizio dell'attività atriale.
2) Lo stimolo si diffonde attraverso le superfici atriali e raggiunge il nodo atrioventricolare (AV).
3) Il nodo AV rallenta di 100 ms la diffusione dell'attività elettrica diretta verso il fascio AV. Inizia la contrazione atriale.
4) Gli impulsi viaggiano lungo il setto interventricolare attraverso le branche destra e sinistra verso l'apice del cuore; gli impulsi si diffondono anche ai muscoli papillari del ventricolo destro attraverso il fascio moderatore.
5) L'impulso è distribuito dalle fibre di Purkinje (rami subendocardici) e trasmesso al miocardio ventricolare. La contrazione atriale viene completata. Inizia la contrazione ventricolare.

L'accuratezza della conduzione elettrica del cuore è cruciale per il suo normale funzionamento, le alterazioni nel sistema di conduzione possono portare a disturbi del ritmo cardiaco (aritmie), che possono avere gravi conseguenze sulla circolazione sanguigna e sulla fornitura di ossigeno ai tessuti. Tra i diversi disturbi vi possiamo ritrovare: fibrillazione atriale (contrazioni irregolari degli atrii), tachicardia (frequenza cardiaca elevata), bradicardia (frequenza cardiaca lenta), blocco cardiaco (ritardo o mancata contrazione), flutter atriale (contrazioni veloci degli atrii), flutter ventricolare (contrazioni veloci dei ventricoli), extrasistole (battiti fuori ritmo), tachicardia ventricolare (veloci contrazioni ventricolari), torsioni di punteggio (grave tachicardia ventricolare) e bradicardia sintomatica

(frequenza cardiaca lenta con sintomi). Questi disturbi possono avere implicazioni sulla salute e richiedere interventi medici adeguati. [7]

La conduzione elettrica del cuore è, quindi, un complesso processo che regola il ritmo e la coordinazione delle contrazioni cardiache; attraverso una sequenza di eventi elettrici sincronizzati, il cuore può pompare sangue in modo coerente e garantire la vitalità del sistema cardiovascolare e dell'organismo nel suo complesso. La sua regolazione precisa e la risposta alle esigenze metaboliche sono essenziali per mantenere un flusso sanguigno adeguato e garantire che il corpo riceva l'ossigeno e i nutrienti necessari per il corretto funzionamento.

2 Elettrocardiogramma

L'elettrocardiogramma è un test medico utilizzato per registrare l'attività elettrica del cuore ed è essenziale per valutare la salute cardiaca così da poter diagnosticare una serie di condizioni cardiache.

Durante un ECG, vengono posizionati elettrodi sulla pelle del paziente, di solito sul petto, sulle braccia e sulle gambe; questi rilevano i segnali elettrici generati dalle cellule muscolari del cuore mentre si contrae e si rilassa. Questi segnali vengono registrati sotto forma di onde sul tracciato dell'ECG. Interpretare l'elettrocardiogramma richiede competenza e formazione medica, poiché le variazioni nei tracciati possono essere indicative di diverse condizioni cardiache. Pertanto, l'ECG è uno strumento prezioso per aiutare i medici a prendere decisioni sulla diagnosi ed il trattamento delle malattie cardiache.

2.1 Origine e modalità di acquisizione

I nervi ed i muscoli che costituiscono il cuore possono essere considerati come una sorgente di cariche elettriche, le quali viaggiano dentro un conduttore che è il torace. Il campo elettrico prodotto da queste cariche in movimento, quali effettivamente sono nel processo di depolarizzazione e ripolarizzazione del muscolo cardiaco, affiora sulla superficie del torace con le sue linee equipotenziali. Pertanto, se sulla superficie toracica vengono posti appositi elettrodi su due linee del campo a potenziale diverso, potrà essere rilevata una differenza di potenziale. Questa varia così come varia nel tempo la depolarizzazione e la ripolarizzazione delle fibre cardiache.

La relazione, tra l'azione di pompaggio del cuore ed i potenziali elettrici rilevabili sulla superficie corporea, si può comprendere se si considera che il muscolo cardiaco si contrae, per effetto della propagazione della

depolarizzazione, lungo una determinata direzione e che produce una corrente ionica, la quale a sua volta comporta una caduta di potenziale tra due luoghi non coincidenti del materiale biologico nel quale essa scorre. [2]

In figura *(Fig.6)* si può notare la distribuzione di potenziale che interessa l'intero muscolo cardiaco quando i ventricoli sono depolarizzati per metà; le lettere A, B e C rappresentano elettrodi applicati sul torace e posti approssimativamente ai vertici di un triangolo equilatero.

Le differenze di potenziale rilevate dipendono dalla posizione degli elettrodi e la forma delle linee equipotenziali è quella ottenibile da un dipolo costituito da due cariche elettriche di segno opposto. Quindi l'attività elettrica del cuore può essere rappresentata con un vettore che varia ciclicamente nel tempo di intensità e di direzione. [2]

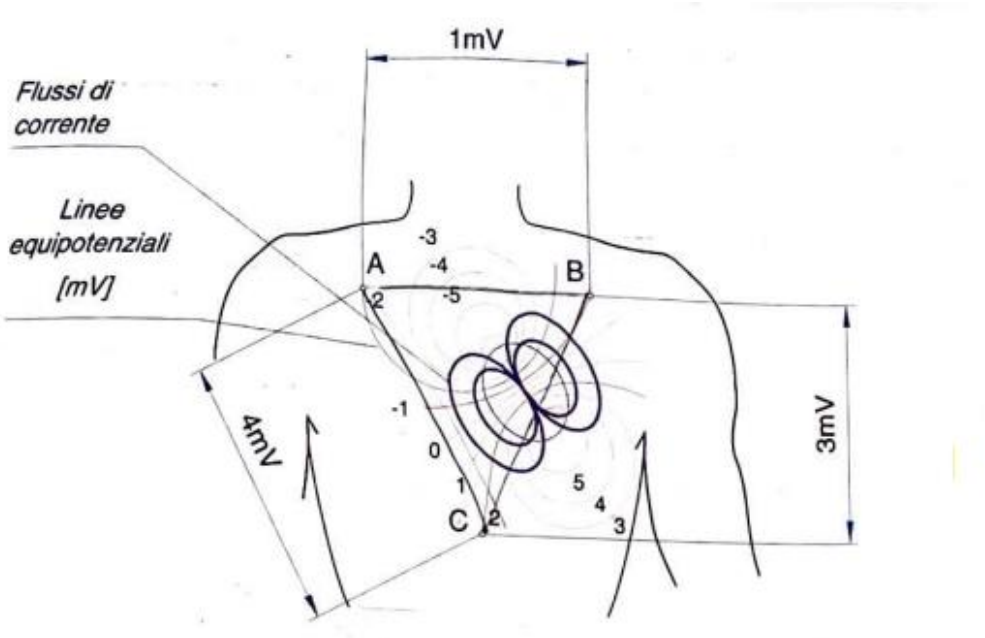


Fig. 6 Distribuzione del potenziale elettrico.

L'effetto complessivo di un insieme specifico di cariche elettriche, distribuite in uno spazio circoscritto, su un punto distante notevolmente da quella tra le cariche stesse, è equivalente a ciò che si otterrebbe se tali

cariche fossero concentrate in punto mediano fra tutte le cariche. In effetti, è fattibile rappresentare tutte le cariche positive del cuore con una singola carica positiva, posizionata in modo specifico all'interno del cuore, e tutte le cariche negative con una singola carica negativa, collocata in una posizione diversa.

Il concetto di dipolo implica una quantità scalare, l'intensità (rappresentata dal momento del dipolo μ), e una direzione, ovvero l'asse del dipolo. Per descrivere il dipolo, quindi, si fa riferimento a un vettore H che rappresenta la somma istantanea delle attività elettriche del cuore. L'analisi delle proiezioni di H in determinate direzioni, relative a intensità e direzione, può essere condotta attraverso la misurazione delle differenze di potenziale effettuabili sulla superficie corporea.

Per registrare l'attività elettrica del cuore viene utilizzato l'elettrocardiografo; l'obiettivo principale del dispositivo medico è quello di produrre un tracciato grafico, ovvero l'ECG, che rappresenti graficamente l'andamento dei segnali elettrici generati dal cuore.

L'elettrocardiografo amplifica, attraverso gli amplificatori operazionali con elevato rapporto di reiezione di modo comune (dall'inglese common-mode rejection ratio, CMRR) così da permette l'amplificazione differenziale, i deboli segnali elettrici provenienti dal corpo, rilevati attraverso gli elettrodi. Questi sono filtrati per eliminare eventuali rumori indesiderati, come l'induzione prodotta dalla tensione di rete a 50Hz o gli artefatti da movimento dovuti alla respirazione del paziente; quindi, il segnale viene registrato su carta o in formato digitale. [2] *(Fig.7)*

L'acquisizione di un ECG coinvolge il posizionamento degli elettrodi sulla superficie del corpo per rilevare e registrare l'attività elettrica del cuore. Il paziente solitamente si spoglia nella parte superiore del corpo per esporre la pelle del torace, braccia e gambe. In alcuni casi, è necessario rasare, pulire con soluzioni alcoliche o applicare una piccola quantità di gel conduttivo

agli elettrodi per migliorare la conducibilità elettrica e garantire una registrazione accurata. Gli elettrodi, solitamente sono 10, vengono posizionati in punti specifici sulla pelle in modo da registrare l'attività elettrica da diverse angolazioni. Gli elettrodi rilevano le variazioni di potenziale elettrico generate dall'attività cardiaca; questi segnali sono amplificati per renderli più visibili e vengono registrati su carta o in formato digitale.

L'elettrocardiografo più utilizzato in ambito clinico è quello a 10 elettrodi che fornisce al personale medico 12 derivazioni ed è utilizzato sia per tracciare l'ECG del paziente a riposo, sia per valutare la risposta del cuore a sforzi come la cyclette.

Per fornire al medico informazioni a lungo termine sulla funzione cardiaca del paziente viene utilizzato l'Holter *(Fig.7)*, ovvero un dispositivo portatile per registrare l'ECG del paziente per un periodo prolungato di tempo. Questo viene normalmente effettuato durante un periodo di 24 ore; tuttavia, può essere eseguito fino a un periodo di 7 giorni se clinicamente indicato. [3]

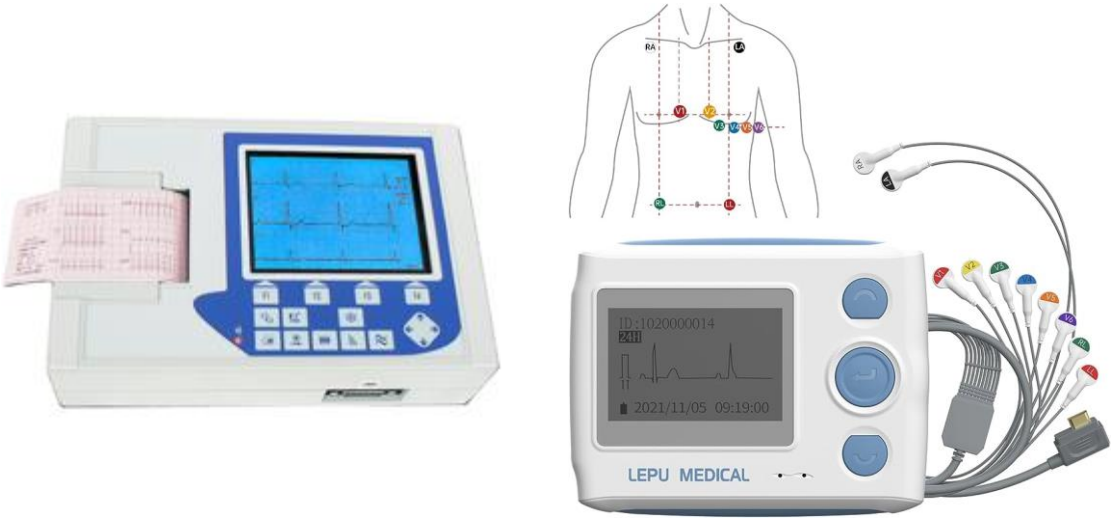


Fig. 7 Elettrocardiografo (a sinistra), holter (a destra).

Molti smartwatch moderni sono dotati di sensori integrati che consentono di effettuare l'ECG direttamente dal polso dell'utente. Questa funzionalità può essere utile per monitorare l'attività elettrica del cuore e rilevare potenziali irregolarità del ritmo cardiaco, come la fibrillazione atriale.
L'ECG registrato da uno smartwatch potrebbe non essere paragonabile, in precisione, a un ECG clinico tradizionale, poiché effettua la registrazione solo della I derivazione utilizzando un elettrodo posto sotto il case dell'orologio ed il secondo elettrodo è il dito dell'utente che posiziona lateralmente allo smartwatch.

Il tracciato ECG registrato è composto da onde, complessi e segmenti che rappresentano specifici eventi elettrici del cuore. I medici e gli operatori sanitari analizzano attentamente il tracciato per rilevare anomalie, misurare la frequenza cardiaca, valutare la regolarità del ritmo e individuare eventuali problemi cardiaci. L'acquisizione dell'ECG è un procedimento rapido e indolore che fornisce informazioni cruciali sulla salute del cuore. La posizione degli elettrodi e l'accuratezza della registrazione sono fondamentali per ottenere risultati affidabili e una diagnosi accurata.

2.2 Derivazioni

La trasmissione del segnale elettrico attraverso il cuore può essere descritto utilizzando delle coppie di cariche elettrichedipoli. Per semplificare ulteriormente questa rappresentazione, i dipoli possono essere sostituiti da vettori, in cui la parte superiore rappresenta una carica positiva e la parte inferiore una carica negativa. Le traiettorie dei vettori che si allontanano dal punto di registrazione sono visualizzate come deviazioni negative, mentre quelli che si avvicinano appaiono come onde positive. Se vengono disposti elettrodi in diverse posizioni all'interno del campo elettrico e collegati tra di loro, è possibile ottenere una rappresentazione derivata dei segnali. Le derivazioni abitualmente impiegate sono definite derivazioni bipolari (degli arti) ed unipolari (degli arti e precordiali). Nel primo caso esse collegano due elettrodi, uno positivo e l'altro negativo, posti in due punti differenti e ne registrano la differenza di potenziale: se l'elettrodo positivo ha un potenziale maggiore di quello negativo l'elettrocardiografo registra una deflessione verso l'alto, o positiva, se inferiore registra una deflessione verso il basso, o negativa. Nel caso delle derivazioni unipolari, l'elettrodo di esplorazione a carica positiva è collegato a un altro elettrodo costituito dalla somma degli elettrodi non di esplorazione. Questo nuovo elettrodo viene mantenuto artificialmente a livello zero ed è idealmente posizionato al centro del cuore. [4]

Le derivazioni bipolari degli arti sono denominate D1, D2 e D3 e registrano le differenze di potenziale da due punti di osservazione posti a livello degli arti superiori e della gamba sinistra e collegati rispettivamente al polo positivo e negativo dell'elettrocardiografo.

Per convenzione il braccio sinistro viene considerato positivo rispetto a quello destro e negativo nei confronti dell'arto inferiore sinistro; questo a

sua volta è positivo rispetto al braccio destro, mentre la gamba destra viene invece utilizzata come "massa". *(Fig.8)*[4]

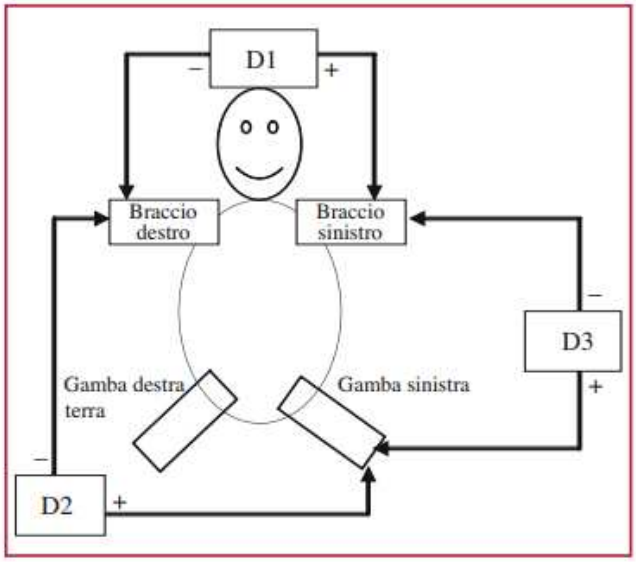


Fig. 8 D1: prima derivazione; D2: seconda derivazione; D3: terza derivazione.

La polarità delle derivazioni è la seguente:

- D1: braccio sinistro (+) e braccio destro (–)
- D2: gamba sinistra (+) e braccio destro (–)
- D3: gamba sinistra (+) e braccio sinistro (–). Le tre derivazioni, se collegate fra loro graficamente, disegnano un triangolo, detto di Einthoven, al cui centro è idealmente posto il cuore. *(Fig.9)* [4]

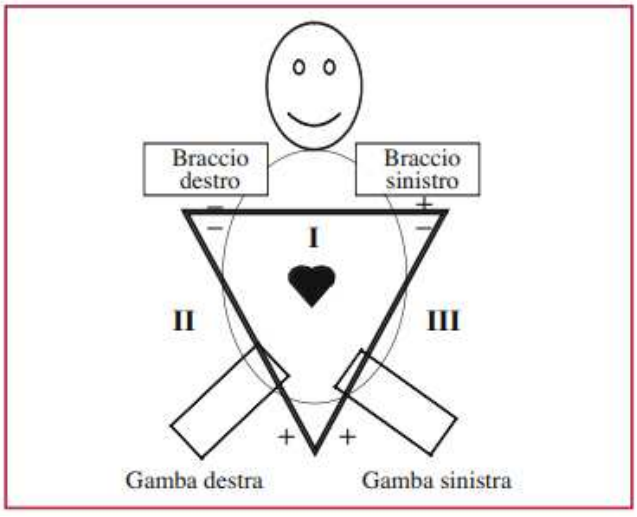


Fig. 9 Derivazioni di Einthoven.

Le derivazioni unipolari degli arti (o unipolari periferiche) utilizzano due elettrodi: il primo, l'elettrodo indifferente, si trova in un punto a potenziale artificialmente mantenuto a zero rispetto al campo elettrico cardiaco ed è collegato al polo negativo dell'elettrocardiografo. L'elettrodo esplorante, positivo, rileva da angolazioni diverse le variazioni assolute di potenziale. *(Fig.10)*[4]

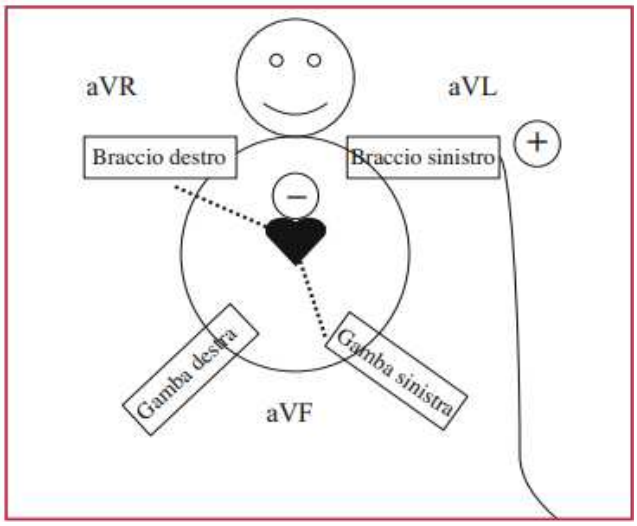


Fig. 10 Derivazioni unipolari.

Come nelle derivazioni bipolari, vengono impiegati elettrodi posizionati sugli arti superiori e sull'arto inferiore sinistro. L'elettrodo responsabile della rilevazione delle variazioni di potenziale è collocato nei vertici del triangolo di Einthoven, ovvero sulla spalla destra (VR, R=right), sulla spalla sinistra (VL, L=left) e sull'inguine sinistro (VF, F=foot). Poiché l'entità del potenziale misurato è relativamente basso, viene amplificata artificialmente, infatti le sigle corrispondenti saranno aVR, aVL, aVF, dove "a" indica "aumentata". Le tre derivazioni periferiche bipolari e quelle unipolari vengono integrate fra loro disegnando il cosiddetto sistema esassiale. *(Fig.11)* [4]

Per ottenere un corretto posizionamento, gli elettrodi sono identificabili con colori particolari: il rosso per l'arto superiore destro, il nero per l'arto inferiore destro, il giallo per l'arto superiore sinistro ed il verde per l'arto inferiore sinistro.

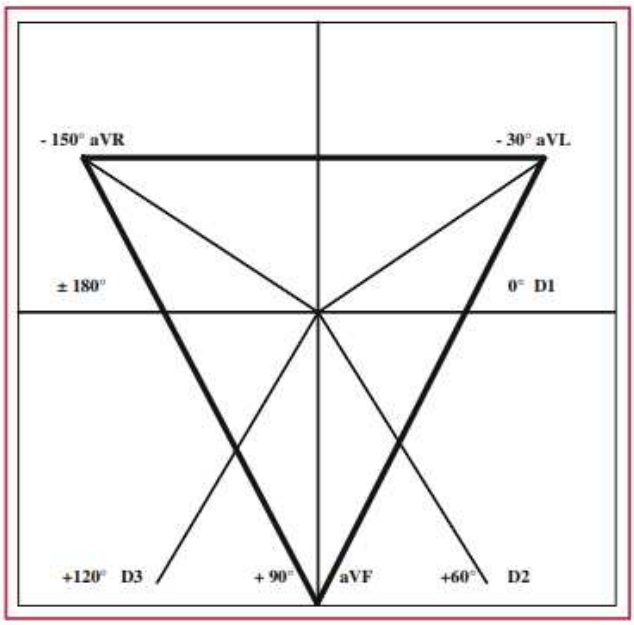


Fig. 11 Sistema esassiale.

Le derivazioni unipolari precordiali (o toraciche) si registrano ponendo l'elettrodo esplorante in punti convenzionali del torace *(Fig.12)*; l'elettrodo indifferente è invece lo stesso utilizzato nelle derivazioni unipolari periferiche; esse rilevano i vettori attivi sul piano orizzontale.

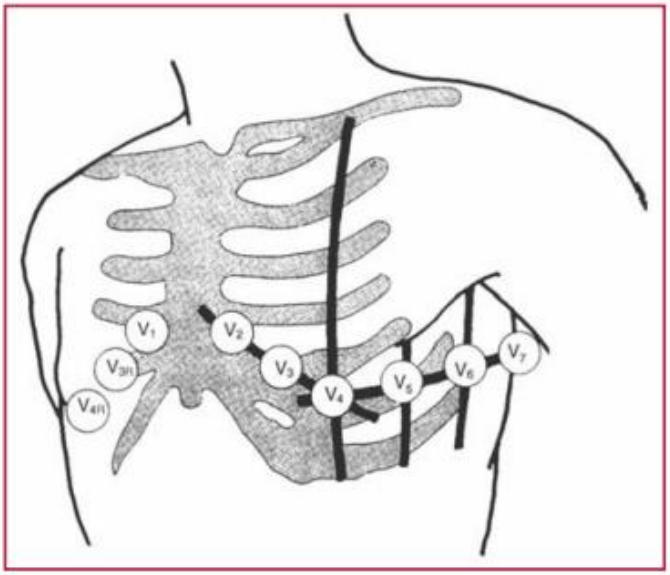


Fig. 12 Posizioni elettrodi per le derivazioni toraciche.

Le derivazioni toraciche standard sono sei:

- V1: elettrodo in 4° spazio intercostale parasternale destro.
- V2: elettrodo in 4° spazio intercostale parasternale sinistro.
- V3: elettrodo in posizione intermedia fra V2 e V4.
- V4: elettrodo in 5° spazio intercostale sinistro, sull'emiclaveare anteriore.
- V5: elettrodo sulla linea di V4, sull'ascellare anteriore.
- V6: elettrodo sulla linea di V4, sull'ascellare media.

Inoltre, possono essere anche utilizzate derivazioni aggiuntive, quali:

- V7: elettrodo sulla linea di V4 sull'ascellare posteriore.
- V8: elettrodo sulla linea di V4 sull'angolo scapolare sinistro.
- V9: elettrodo sulla linea di V4, in sede paravertebrale.
- V3R e V4R, speculari, a destra, di V3 e V4.

Ogni derivazione analizza il cuore da un unico punto di vista: D1, D3 e aVF osservano la parete inferiore, D1 e aVL la parete laterale sinistra, aVR gli orifizi atrioventricolari (lo stimolo si allontana da questi orifizi diffondendosi dalla base all'apice del cuore e quindi aVR è quasi sempre negativa). *(Fig.13)*

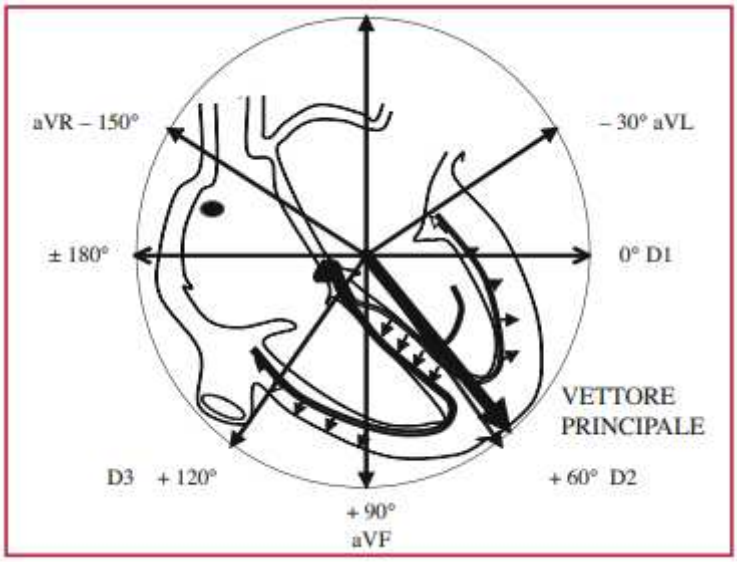


Fig. 13 Derivazioni in asse.

Le derivazioni precordiali da V1 a V3 esplorano l'attivazione del ventricolo destro e del setto interventricolare, la V4 dell'apice, la V5 e V6 la parete laterale. Le derivazioni da V7 a V9 la parete posterolaterale, mentre le derivazioni V3R e V4R registrano l'attività elettrica del ventricolo destro.[4]

2.3 Morfologia e nomenclatura

L'elettrocardiogramma è costituito da onde che si ripetono in maniera regolare, ognuna delle quali ha una sua morfologia, che è la forma che assume sul grafico. La morfologia tipica dell'ECG è quella della seconda derivazione, inoltre il segnale elettrocardiografico viene espresso come una tensione in funzione del tempo. *(Fig.14)* [6]

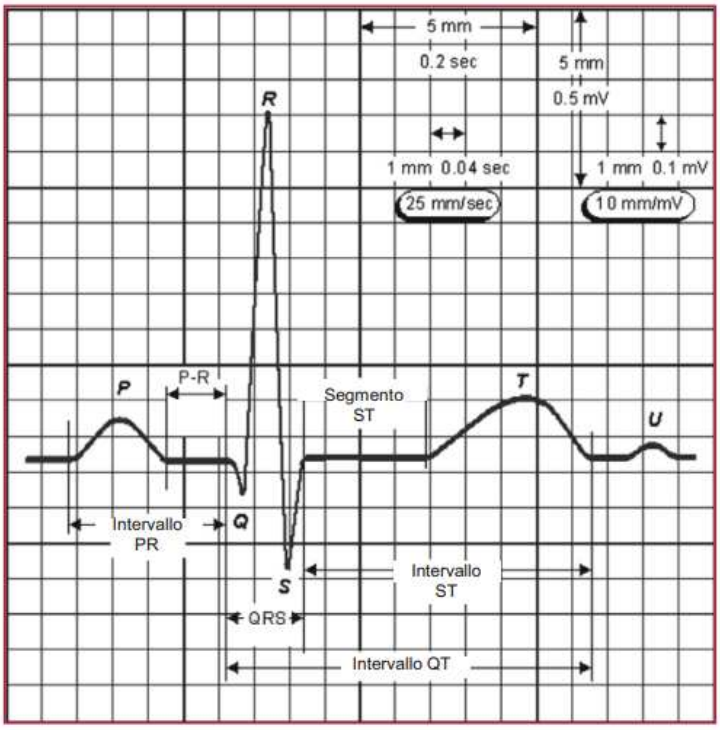


Fig. 14 ECG con le singole componenti e loro rapporti temporali. [18]

Ogni onda viene identificata con una lettera, sulla base della convenzione introdotta da Einthoven; alla base della scelta delle lettere con cui vengono indicate le varie fasi dell'ECG, ossia P, Q, R, S, T, U, non vi sono motivi che abbiano una stretta attinenza con i fenomeni elettrici cardiaci. È una scelta che si ispira a un pensiero di Cartesio, grande matematico e filosofo del XVII secolo, secondo il quale la lettera P è un punto di partenza ideale per molte serie numeriche ("punto P"). Così Einthoven, padre

dell'elettrocardiografia, volle adottare questa sequenza, probabilmente ispirato dal pensiero di Cartesio. [5]

L'onda P rappresenta l'attivazione elettrica degli atri; l'intervallo PR (o PQ) comprende il periodo di tempo tra l'inizio dell'attivazione atriale (inizio dell'onda P) e l'inizio dell'attivazione ventricolare (inizio del complesso QRS). È importante notare che l'intervallo PR include non solo il tempo necessario per l'impulso di attraversare l'atrio e il nodo AV, ma anche il tempo necessario per attraversare il fascio di His, le branche e raggiungere la rete di Purkinje.

Il complesso QRS è la depolarizzazione dei ventricoli ed è la fase più importante dell'ECG, poiché fornisce informazioni sulla posizione e l'entità dell'origine dell'impulso elettrico che causa la contrazione dei ventricoli. La lettera Q corrisponde alla prima deflessione negativa, la lettera R alla prima deflessione positiva e la lettera S a una deflessione negativa che segue un'onda R o un'onda Q.

Il tratto ST è la parte di tracciato compresa tra il complesso QRS e l'onda T, durante questo periodo, tutte le cellule dei ventricoli sono depolarizzate e quindi non ci sono movimenti di corrente. Pertanto, il tratto ST è normalmente isoelettrico, ovvero posizionato sulla linea di base dell'ECG, qualora fosse rialzato o depresso potrebbero esserci probabilità di ischemia o infarto. L'onda T è la ripolarizzazione dei ventricoli, durante questa fase, le cellule riacquistano il loro potenziale di riposo. L'orientamento dell'onda T è solitamente lo stesso del complesso QRS.

Pertanto, se il complesso QRS è positivo, l'onda T dovrebbe essere positiva; un'onda T ampia e bassa può essere segno di iperattività del sistema nervoso simpatico. L'onda U è una piccola deflessione verso l'alto che si verifica occasionalmente dopo l'onda T, corrisponde alla ripolarizzazione

degli strati più interni del sub-endocardio ventricolare. L'onda U è più facile da individuare nelle derivazioni precordiali V2, V3 e V4. L'intervallo QT è il periodo che va dall'inizio della depolarizzazione ventricolare alla fine della ripolarizzazione ventricolare.

Si può riassumere la morfologia del tracciato elettrocardiografico con la seguente figura. *(Fig.15)*

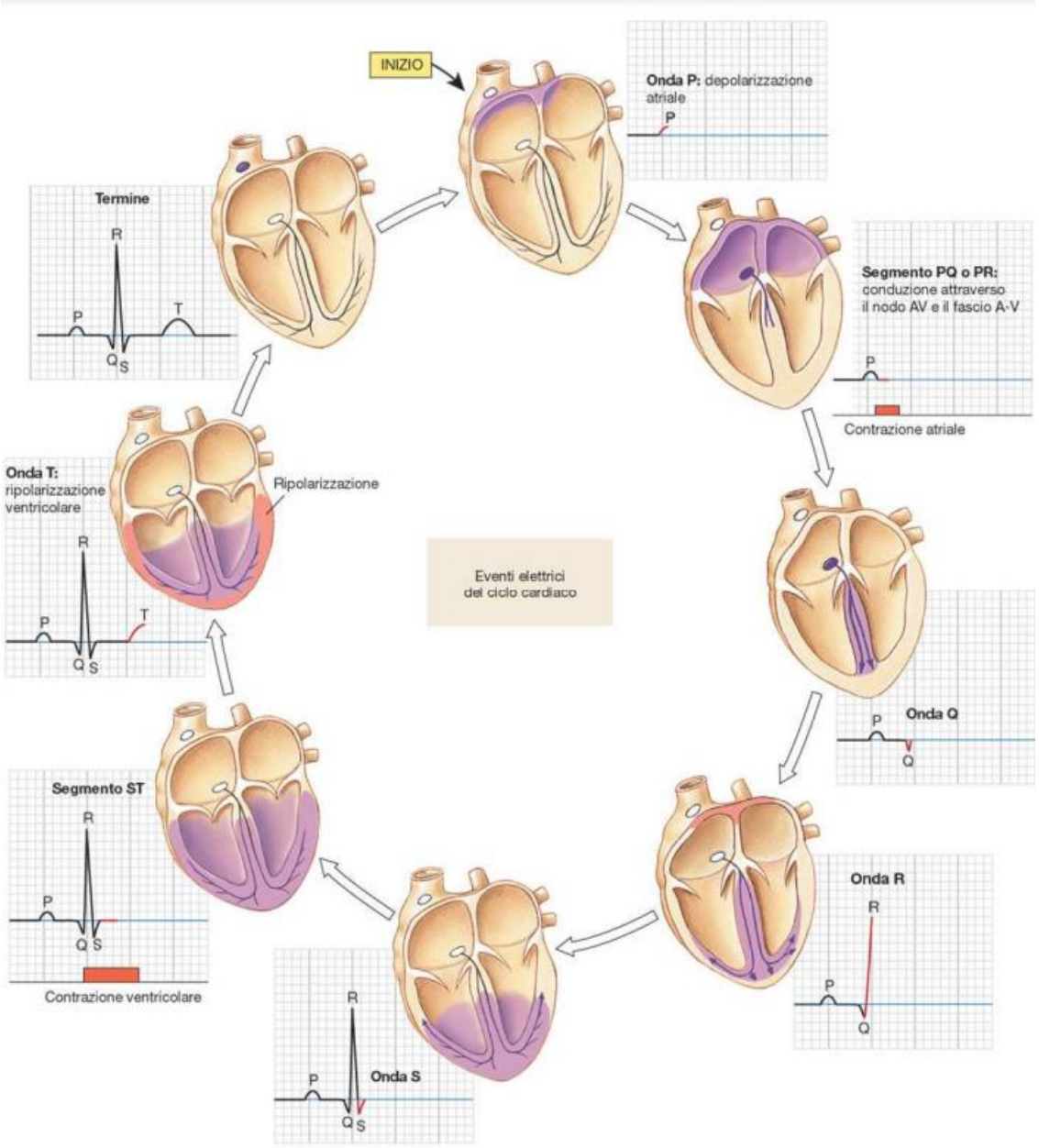


Fig. 15 Fasi del tracciato ECG.

3 Alternanza elettrocardiografica

L'alternanza elettrocardiografica è una condizione in cui si osserva una variazione periodica nell'ECG di un paziente, questa variazione può riguardare diversi parametri dell'elettrocardiogramma, ma è più comunemente associata all'alternanza dell'ampiezza delle onde T. L'alternanza delle onde T è una condizione in cui l'ampiezza delle onde T dell'ECG oscilla tra un battito cardiaco e l'altro, creando un aspetto oscillatorio.

L'identificazione e la gestione dell'alternanza elettrocardiografica sono importanti perché possono indicare una condizione sottostante. Il medico specializzato utilizzerà l'ECG e altri test diagnostici per determinare la causa dell'alternanza elettrocardiografica e sviluppare un piano di trattamento appropriato per il paziente.

3.1 Origine

L'alternanza elettrocardiografica (ECGA) è un'alterazione della morfologia di una o più onde elettrocardiografiche che si manifesta a battiti alterni, l'alterazione può riguardare l'ampiezza, la forma o la polarità dell'onda.

Nel primo decennio del Novecento, la prima a essere scoperta fu una TWA macroscopica, ovvero un'anomalia visibile ad occhio nudo nel tracciato elettrocardiografico. Tuttavia, si rivelò essere un fenomeno estremamente raro, tanto che dopo la sua prima descrizione, divenne poco più di una semplice curiosità. La situazione cambiò quando fu possibile individuare una TWA di tipo microscopico, chiamata Microvolt T-Wave Alternans (MTWA), caratterizzata da fluttuazioni nell'anatomia e nell'ampiezza del segmento ST e dell'onda T, che erano quasi impercettibili e potevano essere riconosciute solo attraverso sistemi automatizzati. [17]

L'alternanza elettrocardiografica è indice di un'alterazione nella conduzione del segnale elettrico cardiaco nel miocardio. [8]

I meccanismi che causano l'alternanza elettrocardiografica includono:

- L'eccitazione di gruppi di cellule cardiache diverse a battiti alterni
- Variazioni nella durata del potenziale d'azione delle cellule cardiache
- Movimenti globali del cuore nel petto

Ad esempio, un'effusione pericardica, ovvero un accumulo di liquido nel sacco che circonda il cuore, può causare un aumento della mobilità cardiaca e un movimento irregolare del cuore. Questo può portare all'alternanza elettrocardiografica. L'alternanza elettrocardiografica è un segno di una serie di condizioni cardiache, tra cui:

- Cardiomiopatia
- Infarto miocardico
- Scompenso cardiaco
- Ipertensione
- Angina pectoris
- Aritmie cardiache

L'alternanza elettrica si verifica quando le variazioni di QRS/T sono dovute a variazioni intrinseche del miocardio, o almeno non sono spiegate da variazioni periodiche dell'attivazione ventricolare, o non sono dovute ad una coincidenza con la presenza periodica di qualche aritmia. L'alternanza elettrica QRS può essere osservata nel ritmo sinusale in caso di tamponamento cardiaco (l'accumulo di sangue nel sacco pericardico di volume e pressione sufficiente a compromettere il riempimento cardiaco)

e durante una tachicardia rientrante della giuntura atrioventricolare stretta con una via accessoria. [9]

Il cambiamento può coinvolgere vari aspetti del tracciato elettrocardiografico, che indicano una deviazione nella conduzione del segnale elettrico nel tessuto cardiaco.[8]

3.2 Intensità e modalità di manifestazioni

Esistono due tipi di ECGA: macroscopica e microscopica. L'alternanza macroscopica è facilmente rilevabile sull'ECG perché di intensità molto alta (> 100 µV). È segno di una condizione grave e rara, come lo shock cardiogeno, l'insufficienza cardiaca e le aritmie ventricolari.

L'alternanza microscopica è più frequente dell'alternanza macroscopica e si verifica nell'ordine del microvolt (µV). È rilevabile solo tramite specifici algoritmi di individuazione e può essere un segno di condizioni cliniche che possono essere anche critiche, come l'insufficienza cardiaca, le aritmie ventricolari e le malattie coronariche.

L'alternanza elettrocardiografica è un indicatore di instabilità elettrica cardiaca. È un segno di un'alterata funzione cardiaca e può essere un precursore di aritmie pericolose per la vita. [10]

In letteratura, la ricerca sull'alternanza elettrocardiografica si è concentrata sull'onda T, in particolare sulle sue variazioni di ampiezza. Questo perché l'alternanza dell'onda T (dall'inglese *T wave alternans*, TWA) è stata riconosciuta come un indicatore clinico utile e non invasivo per la prevenzione di aritmie ventricolari maligne e di morte cardiaca improvvisa (dall'inglese *sudden cardiac death*, SCD). La TWA è un fenomeno in cui l'ampiezza dell'onda T su un elettrocardiogramma di superficie cambia da battito a battito secondo uno schema ABAB.

Al contrario, gli studi sull'alternanza dell'onda P (dall'inglese *P wave alternans*, PWA) e sull'alternanza del complesso QRS (dall'inglese *QRS-complex alternans,* QRSA) sono molto più rari. Questa mancanza di informazioni potrebbe portare a una visione incompleta del potenziale d'azione (dall'inglese action potential, AP), che è strettamente connesso all'attività elettrica di tutte le cellule del miocardio.

Qualsiasi variazione nelle attività di depolarizzazione o ripolarizzazione delle cellule cardiache (cioè qualsiasi variazione del tracciato ECG) può influenzare le fasi di conduzione dell'AP. Inoltre, dato che l'AP riguarda l'intera area cardiaca, è ragionevole concludere che tutte le onde del tracciato ECG possono essere affette da fenomeni di alternanza elettrocardiografica. [10]

I TWA macroscopici furono indotti e descritti per la prima volta nel 1908 da Hering in un animale da esperimento mediante la somministrazione parenterale di acido glicolitico. Da allora, la TWA è stata segnalata in diverse condizioni fisiopatologiche, tra cui angina di Prinzmetal, infarto miocardico acuto, vasospasmo coronarico, tossicità antiaritmica, cardiomiopatia correlata all'HIV e sindrome del QT lungo.

Schwartz e Malliani furono i primi a descrivere il TWA come precursore o possibile meccanismo delle aritmie ventricolari. Tuttavia, gli studi di ricerca in questo campo sono stati ostacolati dalla mancanza di strumenti per rilevare il TWA dall'ECG di superficie.

All'inizio degli anni '80, Adam e colleghi hanno scoperto che manifestazioni di TWA dell'ordine dei microvolt, cioè non rilevabili dalla sola ispezione visiva. Di conseguenza, hanno sviluppato il metodo di analisi spettrale per rilevare la TWA a livello di microvolt negli animali da esperimento e nell'uomo.

Tale approccio è stato utilizzato per riaffermare che l'alternanza dell'onda T a microvolt (MTWA) registrata negli animali da esperimento è strettamente legata alla fibrillazione ventricolare, che ha rappresentato un passo fondamentale per affermare il valore dell'MTWA come marcatore clinico per la stratificazione del rischio di morte cardiaca improvvisa nei pazienti con malattia cardiovascolare. [11]

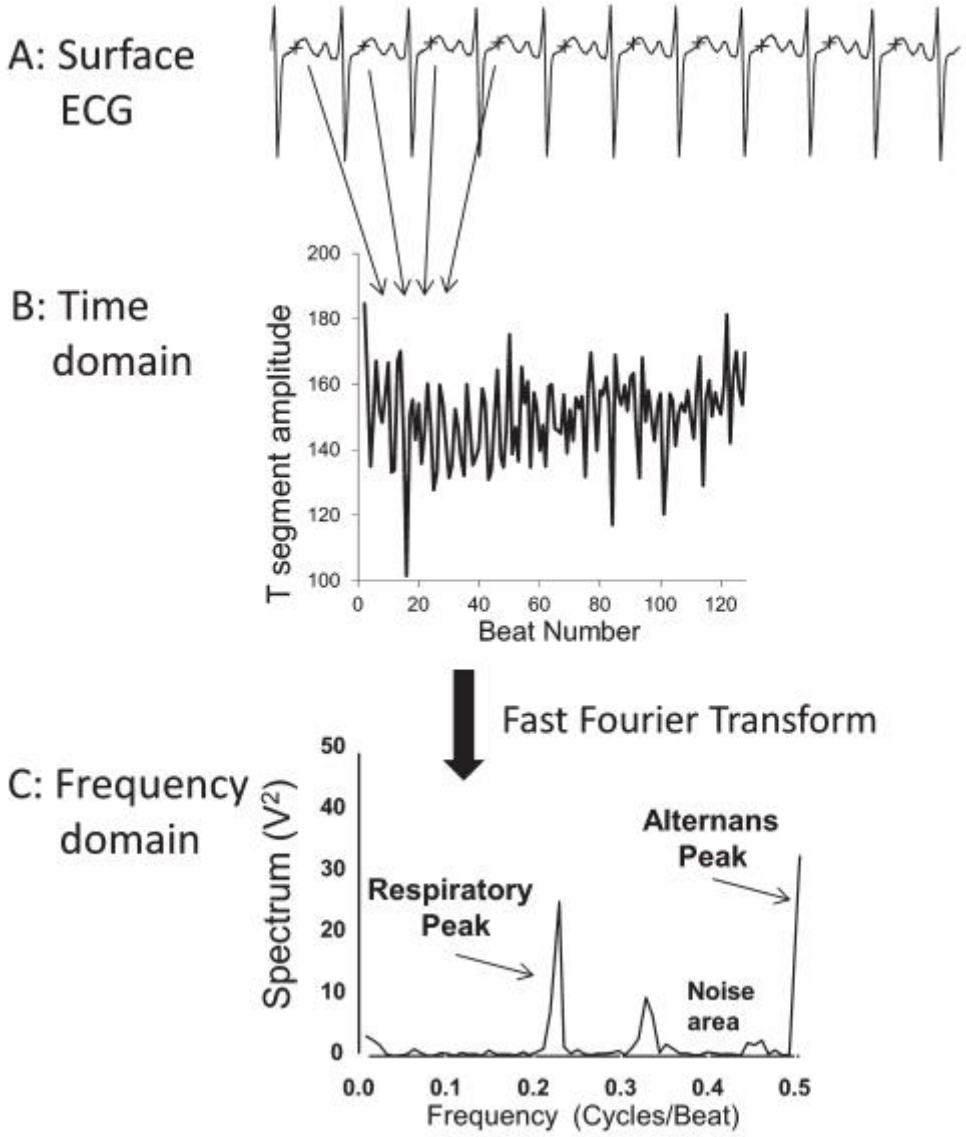


Fig. 16 Metodo spettrale

Le ampiezze dei punti corrispondenti sull'onda T vengono misurate per 128 battiti consecutivi *(Fig. 16A)*. La serie temporale risultante *(Fig.16B)* viene analizzata utilizzando un metodo Fast Fourier Transform per ottenere lo spettro di potenza delle fluttuazioni *(Fig.16C)*. L'alternanza dell'onda T si riflette nel picco esattamente a 0,5 cicli per battito o esattamente alla metà della frequenza cardiaca. [13]

Il meccanismo dell'MTWA si riferisce principalmente ad anomalie nel ciclo del calcio intracellulare tra il reticolo sarcoplasmatico e il citosol, che porta

all'alternanza del calcio citosolico e ai corrispondenti cambiamenti nella morfologia del potenziale d'azione attraverso i canali ionici sarcolemmali sensibili al calcio; questa alternanza causa anche un'alternanza meccanica.[12]

3.3 Significato clinico

La TWA è una misura elettrocardiografica che può essere utilizzata per valutare il rischio di aritmie e la risposta alla terapia antiaritmica. Questa misura è stata osservata in varie condizioni, tra cui anomalie elettrolitiche, ipotermia, malattie coronariche, infarto del miocardio, sindrome del QT lungo e di Brugada, angina vasospastica, cardiomiopatie dilatate, ipertrofiche e di Takotsubo, e insufficienza cardiaca. In particolare, la TWA è stata associata a un aumento del rischio di aritmie ventricolari, come la fibrillazione ventricolare, in pazienti con condizioni cardiache sottostanti. Inoltre, la TWA può essere utilizzata per monitorare l'efficacia della terapia antiaritmica e per identificare i pazienti che potrebbero essere a rischio di sviluppare aritmie durante il trattamento. [14]

Rosenbaum ha eseguito il primo studio clinico sull'MTWA nel 1994. In questo studio, 83 pazienti sono stati sottoposti a studio elettrofisiologico (EPS). È stata riscontrata un'eccellente correlazione tra la presenza di MTWA e la probabilità di tachicardia ventricolare o fibrillazione ventricolare. L'MTWA era altrettanto valido dell'EPS come predittore di sopravvivenza libera da aritmia. Risultati simili sono stati rivelati in uno studio successivo comprendente 313 pazienti. [11]

In un ampio studio, Ikeda ha testato MTWA in 850 pazienti consecutivi dopo infarto miocardico. MTWA e LVEF (frazione di eiezione ventricolare sinistra) erano predittori significativi per le complicanze cardiache dello studio (morte cardiaca improvvisa o fibrillazione ventricolare rianimata) con un rapporto di rischio rispettivamente di 11,4 e 6,6. Uno studio precedente non aveva mostrato alcun valore predittivo sulla mortalità in una coorte di pazienti con infarto miocardico, ma il test MTWA è stato eseguito solo 8 giorni dopo l'infarto miocardico, quando l'alternanza è piuttosto instabile. MTWA è risultato essere un buon marker di rischio

anche in 1.041 pazienti post-infarto miocardico con funzione cardiaca preservata (LVEF ≥ 40%; media 55 ± 10%). [11]

In una recente metanalisi di 20 ampi studi TWA, Gupta si è concentrato sull'impatto dei test TWA sulla differenza tra probabilità pre e post-test per eventi di tachicardia ventricolare (TV) e ha riferito che, nonostante una modesta associazione con TV, i risultati dei test TWA probabilmente non modificano sufficientemente la valutazione del rischio di TV per cambiare il quadro clinico decisionale. Un'altra recente metanalisi di Merchant ha presentato un'analisi combinata di cinque ampi studi prospettici che correlavano la morte cardiaca improvvisa (SCD) e la mortalità totale con il test TWA in 2883 pazienti con un ampio range di LVEF (in media 44 ± 16), prevalentemente (80%) cardiomiopatia ischemica e senza defibrillatore impiantabile (ICD). Un risultato TWA positivo indicava un rischio di SCD circa 4 volte più elevato (rispetto al test negativo), mentre un risultato negativo era correlato a un rischio molto basso (< 1%) di morte cardiaca improvvisa (MCI). Questi risultati supportano l'ipotesi che il test TWA negativo potrebbe ancora essere utile per escludere in modo sicuro l'impianto di un ICD nei pazienti con LVEF bassa. Nel gruppo con una LVEF più elevata (> 35%), tuttavia, i test positivi hanno predetto un rischio di MCI 10 volte superiore, suggerendo che i test TWA positivi potrebbero essere di particolare utilità per il rilevamento del rischio di MCI in questo sottogruppo.[13]

4 Interfaccia utente grafica di ECGA simulator

L'interfaccia grafica utente (dall'inglese *Graphical User Interface*, GUI) mira a fornire una risposta visiva istantanea quando l'utente compie un'azione. Al giorno d'oggi, le GUI sono diventate lo standard nell'interazione con i computer e vengono utilizzate su vari dispositivi, dalla postazione desktop ai telefoni cellulari.

L'ECGA Simulator è uno strumento che permette di generare segnali ECG simulati, inclusi gli elementi T, Q, R, S, con parametri controllati. Questo strumento può essere impiegato per convalidare e comparare i metodi di individuazione dell'ECGA, al fine di migliorare l'accuratezza e la fiducia nella rilevazione e misurazione dell'ECGA nei dati ECG effettivi.

4.1 Fondamenti di Matlab ed utilizzo nell'ambito biomedico

MATLAB è un software di calcolo numerico e ingegneristico sviluppato da MathWorks. È uno strumento potente e versatile che può essere utilizzato in una varietà di discipline.

L'ambiente Matlab consente di gestire variabili, importare ed esportare dati, svolgere calcoli, disegnare grafici, programmare istruzioni e sviluppare applicazioni (tra cui l'interfaccia grafica utente).

In ambito biomedico vi possiamo ritrovare una serie di applicazioni, tra cui:

- Elaborazione di segnali ed immagini biomedici: può essere utilizzato per il pre-processing, l'analisi e la visualizzazione di dati biomedici.
- Modelli biomedici: possono essere utilizzati per simulare il comportamento di sistemi biologici. Questi modelli possono essere utilizzati per comprendere meglio il funzionamento del corpo umano e per sviluppare nuovi trattamenti medici.

- Imaging biomedico: si possono sviluppare algoritmi; questi possono essere utilizzati per migliorare la qualità delle immagini biomediche e per facilitare la diagnosi di malattie.
- Sviluppo di dispositivi medici: si possono simulare i comportamenti dei dispositivi medici, come pacemaker o protesi. La simulazione è utilizzata per migliorare il design di questi dispositivi e per ridurre il rischio di complicazioni.
- Ricerca clinica: si possono analizzare i dati clinici, come i risultati di studi clinici o i dati di monitoraggio dei pazienti. L'analisi è utilizzata per migliorare la comprensione delle malattie e per sviluppare i nuovi trattamenti.

MATLAB è uno strumento in continua evoluzione e nuove funzionalità vengono aggiunte regolarmente. Questo lo rende uno strumento sempre più prezioso per gli operatori sanitari che lavorano per migliorare la salute e il benessere delle persone.

4.2 Ambienti visuali

Un ambiente visuale è un ambiente informatico che permette agli utenti di interagire con un sistema o un'applicazione attraverso un'interfaccia grafica anziché attraverso comandi testuali o codice. Questi ambienti sono progettati per semplificare l'interazione tra l'utente e il sistema, rendendo più intuitiva e accessibile la comunicazione tra di loro. Gli ambienti visuali sono ampiamente utilizzati in una varietà di contesti, inclusi sistemi operativi, applicazioni software, sviluppo di software, progettazione grafica, editing multimediale e molto altro.

Prima dell'avvento dell'interfaccia grafica, gli utenti interagivano con i computer tramite un linguaggio di programmazione, che richiedeva una conoscenza approfondita della tecnologia. Ora si utilizzano una serie di elementi visivi per rappresentare le informazioni e le funzioni del computer; questi elementi sono disposti in modo logico e intuitivo per facilitare la comprensione e l'utilizzo. Ad esempio, le icone sono immagini che rappresentano oggetti o funzioni e vengono utilizzate per fornire un'anteprima visiva di ciò che un oggetto o una funzione fa; o ancora, i pulsanti sono elementi che vengono utilizzati per eseguire azioni, per avviare programmi, per aprire file o eseguire altre azioni.

L'interfaccia utente di un ambiente visuale può diventare rapidamente complessa a causa della presenza di numerose finestre, menù, icone e funzionalità. Questa complessità può rendere difficile per gli utenti trovare rapidamente le informazioni o le funzioni di cui hanno bisogno; infatti, è necessario progettare l'interfaccia utente in modo che sia intuitiva per semplificarne l'usabilità.

Le interfacce grafiche costituiscono un pilastro fondamentale per i medici e i professionisti del settore sanitario, la loro importanza si estende su diversi piani di rilevanza. Questi strumenti visivi rivestono un ruolo

cruciale nell'ottimizzazione delle operazioni mediche e nella consegna di cure di alta qualità, fornendo un supporto insostituibile per una vasta gamma di compiti e responsabilità all'interno del campo medico.

In primo luogo, facilitano un accesso rapido alle informazioni cliniche cruciali, come risultati di test, immagini diagnostiche e piani di trattamento; inoltre, favoriscono una comunicazione efficiente tra i medici e tutti gli operatori sanitari.

Le interfacce grafiche contribuiscono anche a promuovere la precisione nelle pratiche mediche, aiutando a prevenire errori umani; integrano strumenti di supporto alla decisione clinica, i quali forniscono suggerimenti basati su protocolli clinici e linee guida, aiutando i medici a prendere decisioni informate.

4.3 App designer in Matlab

In MATLAB, App Designer è un ambiente di sviluppo visuale che consente agli utenti di creare applicazioni grafiche interattive senza dover scrivere codice da zero. App Designer è particolarmente utile per la creazione rapida di GUI personalizzabili per le applicazioni. Per accedervi basterà aprire Matlab, cliccare "APPS" in alto a sinistra, quindi selezionare "Design App". *(Fig.17)*

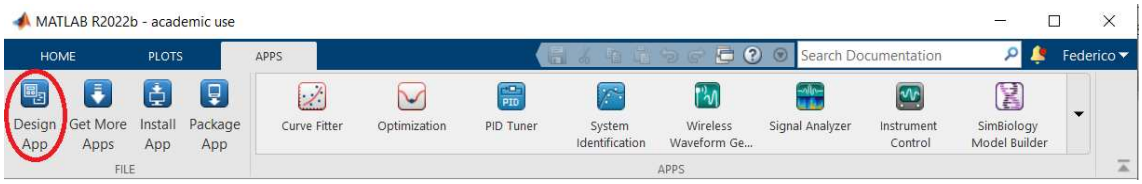


Fig. 17 Aprire App Designer

App Designer fornisce un editor di layout *(Fig.18)* intuitivo che ti consente di posizionare facilmente componenti GUI come pulsanti, caselle di testo, grafici e altro all'interno dell'applicazione; inoltre, si possono organizzare gli elementi GUI nella finestra principale dell'applicazione trascinandoli e rilasciandoli.

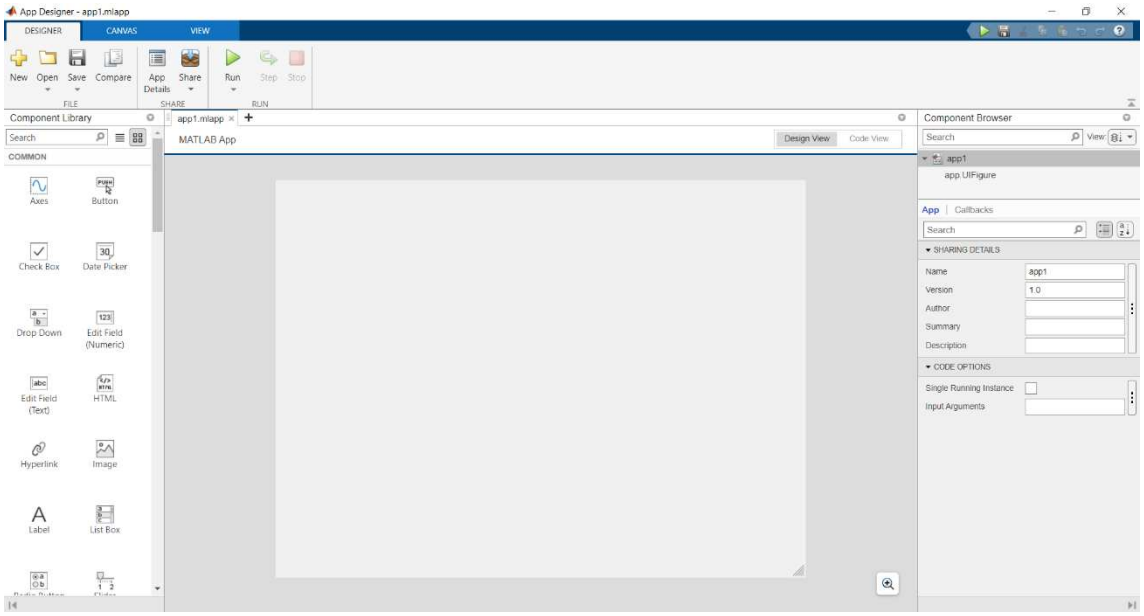


Fig. 18 Editor di Layout. Componenti GUI a sinistra (Component Library), il layout principale, nonché base dell'applicazione si trova nella parte centrale selezionando "Design View".

Attraverso l'editor di codice *(Fig.19)* si può scrivere in linguaggio MATLAB per gestire eventi, elaborare dati e creare funzionalità personalizzate. Si possono definire eventi per gli oggetti GUI all'interno dell'applicazione e scrivere un codice che effettui l'azione.

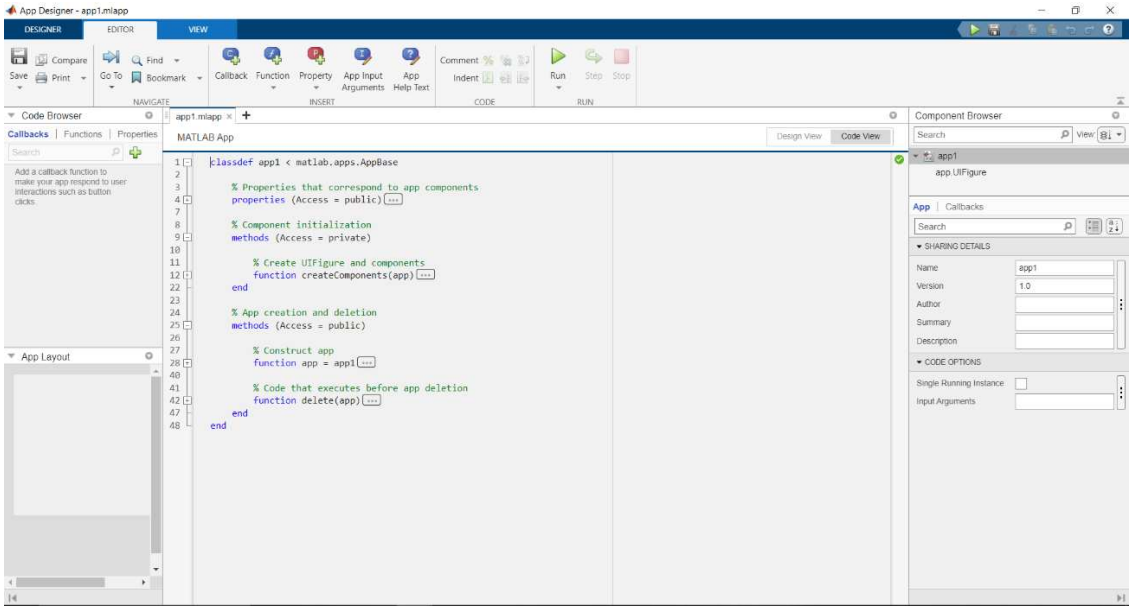


Fig. 19 Editor di codice

Una volta creato il bottone sull'editor di layout, cliccando con tasto destro sul pulsante interessato ci sarà la voce "callbacks" e al suo fianco "add ButtonPushedFcn callback", cliccandoci, si può definire un evento, nell'editor di codice, per il pulsante. Ad esempio, per il bottone "Load" è stato scritto il codice per eseguire il caricamento del file selezionato quando il pulsante viene premuto.

App Designer facilita l'integrazione di grafici e tracciati di dati all'interno dell'applicazione e permette di aggiungere grafici interattivi per visualizzarne i dati in modo dinamico. Una volta creata l'applicazione si può distribuire facilmente agli utenti finali in formato app o convertirla in un'applicazione standalone.

Fondamentali per la creazione ed il funzionamento dell'applicazione grafica sono:

- **Callbacks** (funzioni di richiamo): sono funzioni speciali che vengono eseguite in risposta a eventi specifici all'interno dell'applicazione. Sono fondamentali perché consentono di definire come l'applicazione deve rispondere alle azioni degli utenti, come il clic su un pulsante o il cambiamento di un valore in una casella di testo. Si possono definire callbacks per gli oggetti GUI, come pulsanti o caselle di testo; quando si verifica un evento, la callback associata viene eseguita.
- **Functions** (Funzioni): consentono di organizzare il codice in modo modulare ed evitano la duplicazione del codice, possono essere richiamate da callbacks o da altre parti del codice per eseguire operazioni specifiche.
- **Properties** (Proprietà): sono variabili associate agli oggetti GUI e ai componenti dell'applicazione, sono importanti perché permettono di memorizzare e gestire dati all'interno dell'applicazione. Possono essere lette e modificate da callbacks e funzioni per aggiornare l'interfaccia utente o eseguire calcoli.

Sia le functions che le properties in App Designer di MATLAB possono essere dichiarate come pubbliche o private. Le functions pubbliche vengono utilizzate quando si desidera esporre una funzionalità dell'app all'esterno o quando si prevede di utilizzare quella funzione da altre parti del codice. Le functions private sono utilizzate per gestire dettagli implementativi interni dell'app e suddividere il codice in parti più gestibili. Invece, le properties pubbliche sono utilizzate per dati accessibili dall'esterno, mentre le private sono utilizzate per dati specifici all'interno della classe dell'app.

Quindi, App Designer semplifica lo sviluppo di applicazioni MATLAB con un'interfaccia utente intuitiva, offre strumenti di debugging e permette una facile distribuzione. Il suo utilizzo risulta particolarmente vantaggioso quando si bisogno di creare applicazioni con una GUI per l'elaborazione dati, la visualizzazione o l'interazione utente, utilizzando il linguaggio Matlab e codici già creati; renderà l'utilizzo del programma accessibile a tutti anche ad utenti poco esperti.

4.4 Funzionamento interfaccia grafica per ECGA SIMULATOR

L'interfaccia grafica per ECGA Simulator è un software che genera ECG simulati (SECG) influenzati da TWA, dei complessi QRS, oppure delle singole onde Q, R ed S e dell'onda P di morfologia e ampiezza note. L'interfaccia grafica rende facile l'utilizzo del software e la generazione di SECG, gli utenti possono specificare la morfologia e l'ampiezza delle alternanze scelte. L'ECGA Simulator è stato sviluppato in MATLAB® (versione R2022b) utilizzando la programmazione orientata agli oggetti (OOP), questo approccio rende il software più modulare e facile da mantenere. I SECG generati da ECGA Simulator sono creati ripetendo un template, costituito da un battito ECG reale e pulito, che viene ripetuto N volte. [15]

L'interfaccia iniziale *(Fig.20)* dell'applicazione si presenta con la "Home" dove, attraverso dei bottoni, si può decidere se avviare "l'ECGA Simulatore" o il visualizzatore di ECG dove è possibile caricare il proprio tracciato nei formati ".csv" o ".mat", tuttavia quest'ultima applicazione è ancora in via di sviluppo.

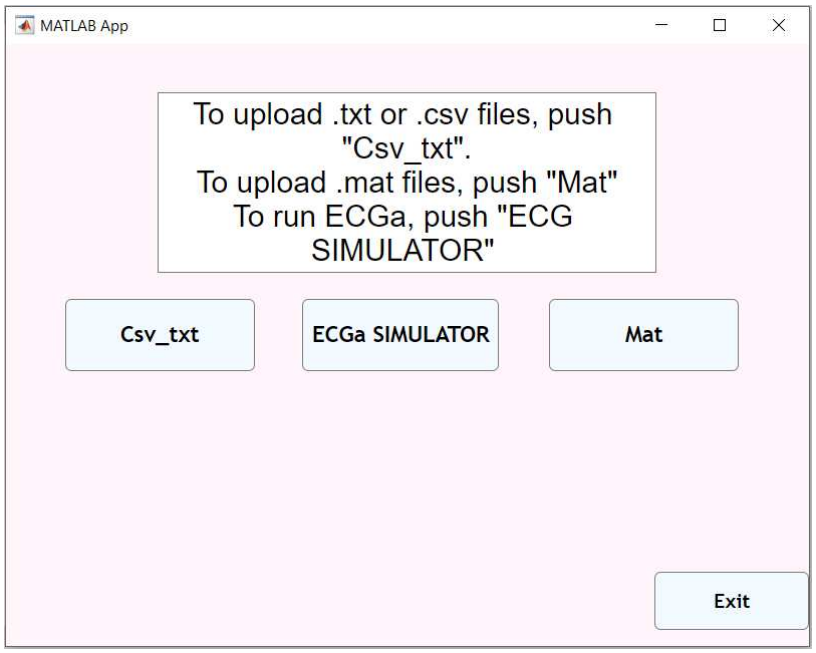


Fig. 20 Home page

I bottoni per l'avvio dell'applicazioni sono stati implementati utilizzando il richiamo dell'applicazioni, attraverso la funzione di callback, e la chiusura della facciata corrente con il comando "closereq"; al bottone Exit è associata solo quest'ultimo comando.

Avviando, quindi, l'ECGA Simulator, l'applicazione si presenterà con l'interfaccia già pronta all'uso. *(Fig.21)*

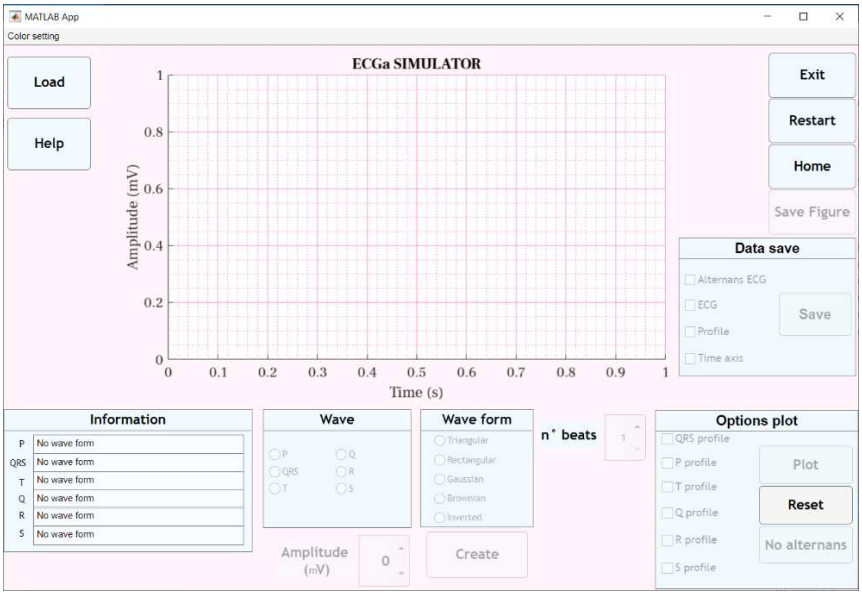


Fig. 21 ECGA Simulator

Il primo passo, quando ci si approccia ad una nuova applicazione, è capirne il funzionamento; proprio per questo, per facilitarne l'utilizzo, si è implementato il bottone "Help" che fornisce tutte le indicazioni per poter sfruttare al meglio l'applicazione. Una volta premuto il pulsante verrà aperta una piccola pagina, sempre attraverso il richiamo di applicazioni, dove ne verrà spiegato l'utilizzo.*(Fig.22)*

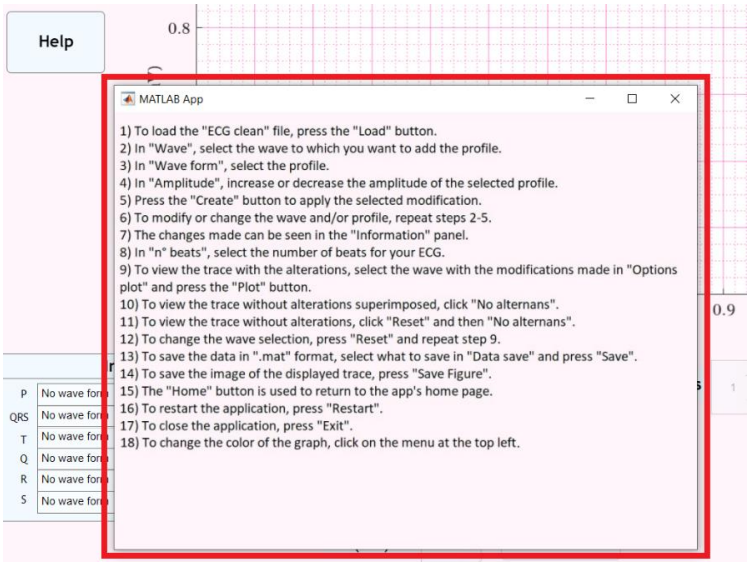


Fig. 22 Help ECGA Simulator

Il bottone “Load” caricherà il tracciato “ECG clean” preimpostato, una volta cliccato comparirà accanto un simbolo che farà capire all’utente che il caricamento è avvenuto con successo, inoltre verranno resi attivi diversi pulsanti come la selezione delle onde nel pannello “Wave” mentre in quello “Options plot” saranno utilizzabili i bottoni “Reset” e “No alternans” *(Fig.23)*.

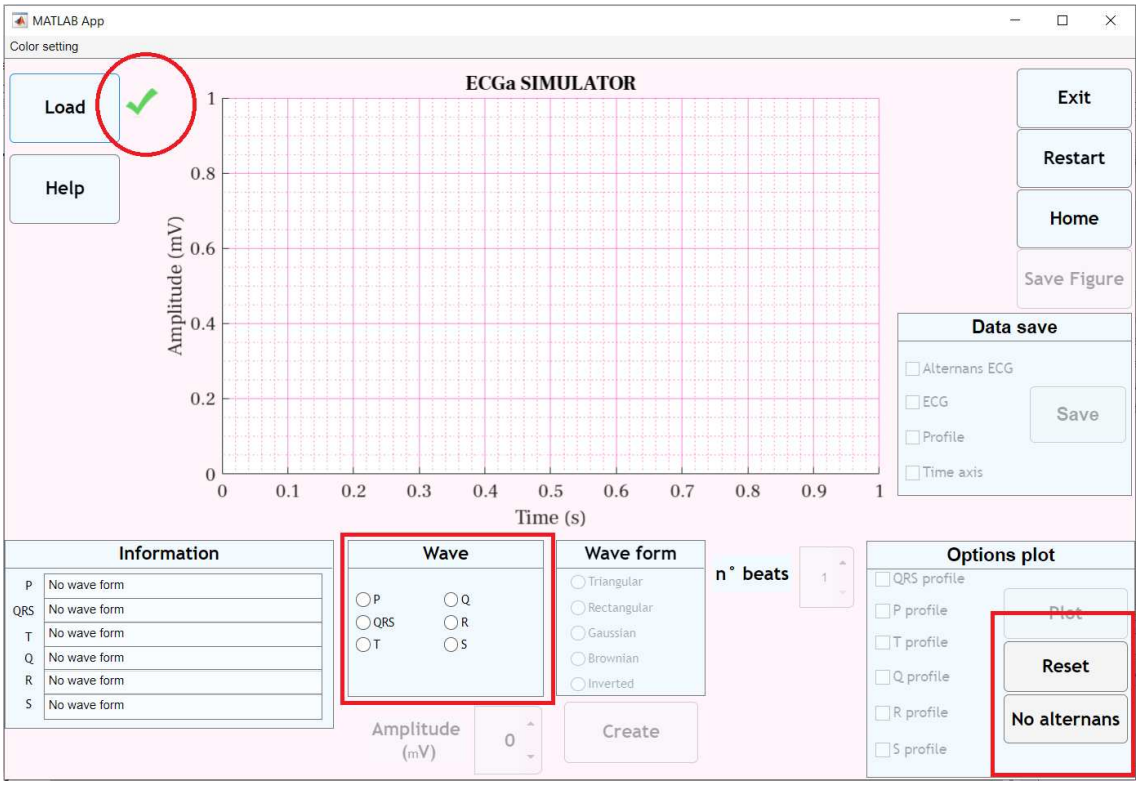


Fig. 23 Load con verifica

Per rendere attivi i pulsanti basterà inizialmente renderli disabilitati all'avvio dell'applicazione attraverso la "interactivity" della componente selezionata e successivamente, richiamare nel codice la "Component Browser" seguita da ".Enable" rendendola "on" oppure "off"; la stessa soluzione va eseguita con la visibilità o l'invisibilità della componente, con l'unica differenza che la "Componente Browser" deve essere seguita da ".Visible". *(Fig. 24)*

Ad esempio per rendere abilitato il pulsante "No alternans" bisognerà scrivere nel codice "app.NoalternansButton.Enable='on';".

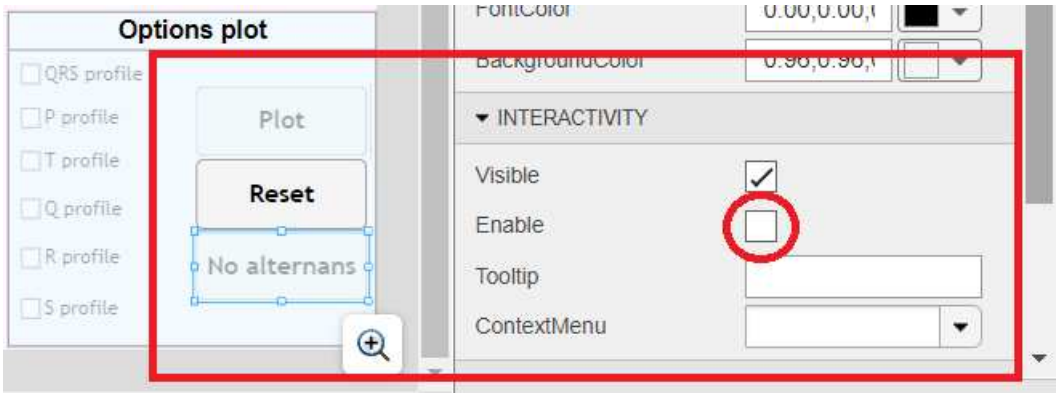


Fig. 24 Esempio disattivazione bottone

Una volta selezionata un'onda, nel pannello "Wave", verranno attivati tutti i bottoni presenti nel raggruppamento vicino, ovvero nel "Wave form"; qui si può selezionare il tipo di profilo che si andrà a sommare alla nostra onda selezionata.

L'utilizzo di profili, per lo studio dell'alternanza delle onde nell'ECG, è una tecnica promettente che potrebbe essere utilizzata per migliorare la diagnosi, il monitoraggio e il trattamento delle malattie cardiache. [19]

I profili *(Fig.25)* utilizzati per lo studio dell'alternanza delle onde sono:

- Triangolare: caratterizzato da un andamento lineare che aumenta fino a un massimo e poi diminuisce fino a zero.
- Rettangolare: caratterizzato da un andamento costante in un certo intervallo temporale, dopo il quale si azzera.
- Inverted: caratterizzato dall'inversione di polarità dell'onda stessa, ad esempio l'onda T in condizioni normali è generalmente positiva, con il profilo "inverted", la T-wave sarà negativa. Infatti, proprio la polarità invertita per l'onda T può essere un segno di ischemia coronarica, di ipertrofia ventricolare sinistra o disturbi del sistema nervoso centrale
- Gaussiano: caratterizzato da un andamento a campana, con una distribuzione dei valori concentrata intorno a un valore centrale. Il profilo dell'onda "s(t)" è generato secondo la seguente espressione:

$$s(t) = A * e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{6(t-t_c)}{t_f-t_i}\right)^2}$$

Dove A è l'ampiezza, t_i e t_f sono il tempo iniziale ed il tempo finale, mentre t_c è il punto medio fra t_i e t_f.[15]

- Browniano: caratterizzato da un andamento irregolare, con variazioni di valore casuali. È la realizzazione di un processo di Wiener in cui l'incremento è indipendente ad ogni passo ed è generato secondo la seguente espressione:

$$W_{t+u} - W_t = \left(\frac{logA}{100}\right) * X$$

Dove $W_o = 10^{-2} * \log A$, X descrive un processo di rumore bianco.[15]

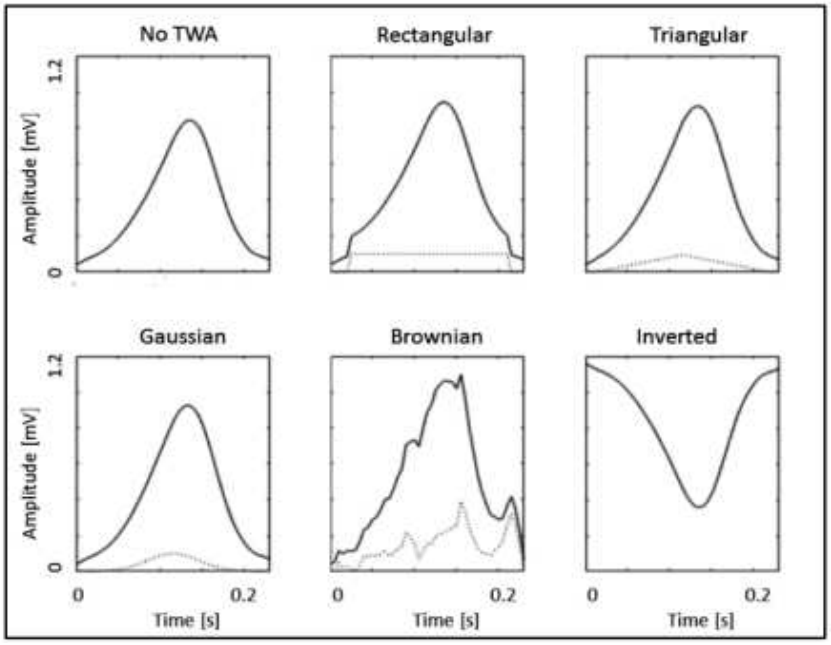


Fig. 25 Diversi profili TWA (linee tratteggiate) e le relative onde T simulate (linee continue)

L'ECGA simulato viene creato sommando i profili dell'onda appena citati con una simulazione dell'ECG (ECG clean).

L'ECG clean è stato ricavato partendo dalla ripetizione di un complesso ECG reale campionato con frequenza di 200 Hz, senza rumore visibile e senza deriva della linea di base. L'intervallo RR era di 0,75 secondi. L'onda T è stata identificata in una finestra di 160 ms centrata sull'apice dell'onda T, i campioni di inizio e fine della finestra dell'onda T sono stati presi rispettivamente 120 ms e 280 ms dopo il picco R.[16]

I profili differenti, come quelli browniani, gaussiani, triangolari e rettangolari, vengono utilizzati per modellare le caratteristiche delle onde dell'ECG. Il profilo browniano rappresenta fluttuazioni irregolari, il profilo gaussiano rappresenta un inizio e una fine graduale, il profilo triangolare rappresenta una crescita e un declino lineare, mentre il profilo rettangolare rappresenta un aumento e una diminuzione improvvisa. Tuttavia, è importante sottolineare che i profili utilizzati per modellare le onde

dell'ECG sono solo approssimazioni teoriche e le vere onde dell'ECG possono deviare da questi profili ideali.

Ad ogni pulsante della "Wave form" è collegata una funzione specifica del profilo selezionato, inoltre, attraverso le properties, sono stati selezionati gli intervalli, in campioni, per ogni onda del nostro ECG clean:

	Campioni	Tempo (ms) *
P	24 ÷ 44	120 ÷ 220
QRS	53 ÷ 71	265 ÷ 355
T	83 ÷ 121	415 ÷ 605
Q	53 ÷ 57	265 ÷ 285
R	58 ÷ 66	290 ÷ 330

*Considerando 200Hz come frequenza di campionamento.

Non appena verrà selezionato un profilo, si attiverà lo *spinner* "Amplitude" così da poter cambiare l'ampiezza del profilo utilizzato. Tuttavia, per non stravolgere completamente il tracciato ECGA, sono stati posti dei limiti di ampiezza per ogni onda ad ogni profilo così come si può notare nella seguente tabella:

	Triangular	**Rectangular**	**Brownian**	**Gaussian**
P	0,25	0,25	1	0,5
QRS	0,6	0,4	1	1
T	0,6	0,4	1	1
Q	0,25	0,25	1	0,25
R	0,8	0,8	1	0,4
S	0,15	0,15	1	0,15

Quindi, aumentata l'ampiezza, verrà attivato il tasto "Create" che, se cliccato, andrà a salvare le modifiche selezionate dell'onda. Qualora si trattasse del complesso QRS, i pulsanti dei singoli "Q", "R" ed "S" verranno disattivati o viceversa verrà disattivato "QRS".

Le modifiche apportate verranno riassunte nel pannello "Information" *(Fig.26),* il quale è composto da 6 "Edit field (text)" non editabili da interfaccia ma solo da codice, questo è stato reso possibile grazie alla disattivazione di "Editable" in "Interactivity".

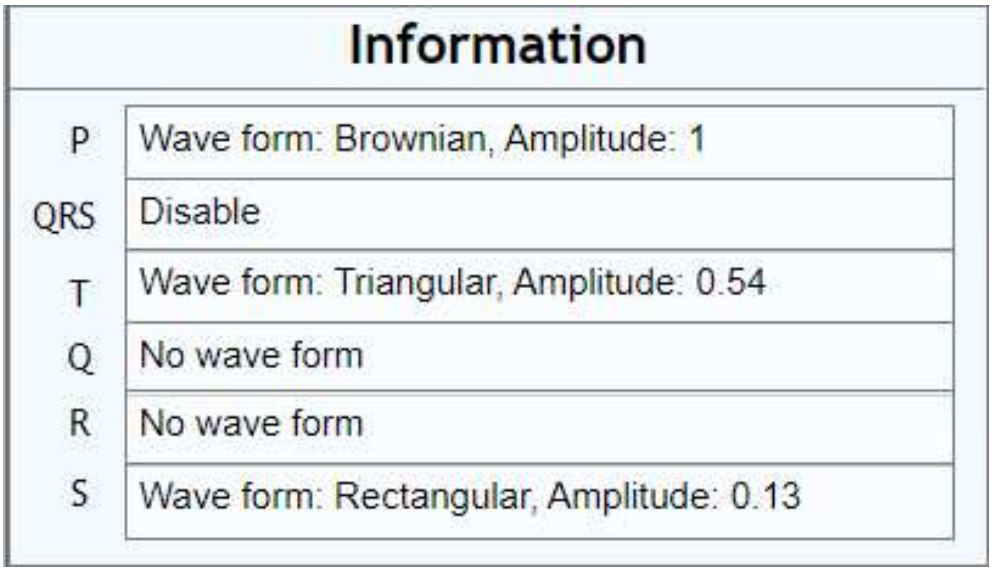


Fig. 26 Information

Tramite lo *spinner* "n° beats" si può scegliere il numero di battiti del nostro tracciato e, una volta selezionate le onde nel pannello "Options Plot", si attiverà il bottone "Plot" *(Fig.27).* Il pulsante "Reset" formatta le selezioni delle onde; il tasto "No alternans" raffigurerà il tracciato ECG clean. Se è selezionata almeno un'onda, verrà sovrapposto a quello alternato.

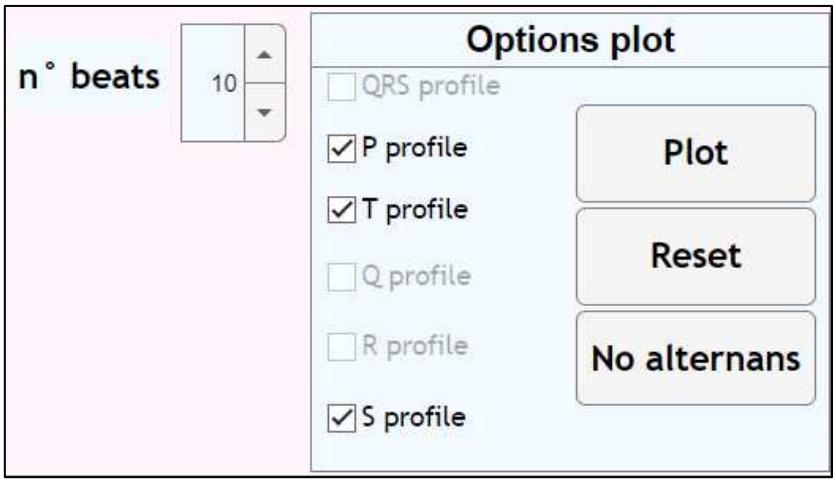


Fig. 27 Opzioni plot e numero di battiti.

Una volta cliccato il bottone "Plot", verrà raffigurato il tracciato ECGA, con le modifiche apportate, nel grafico "ECGA SIMULATOR", inoltre verrà mostrato anche il profilo delle onde selezionate. *(Fig.28)*

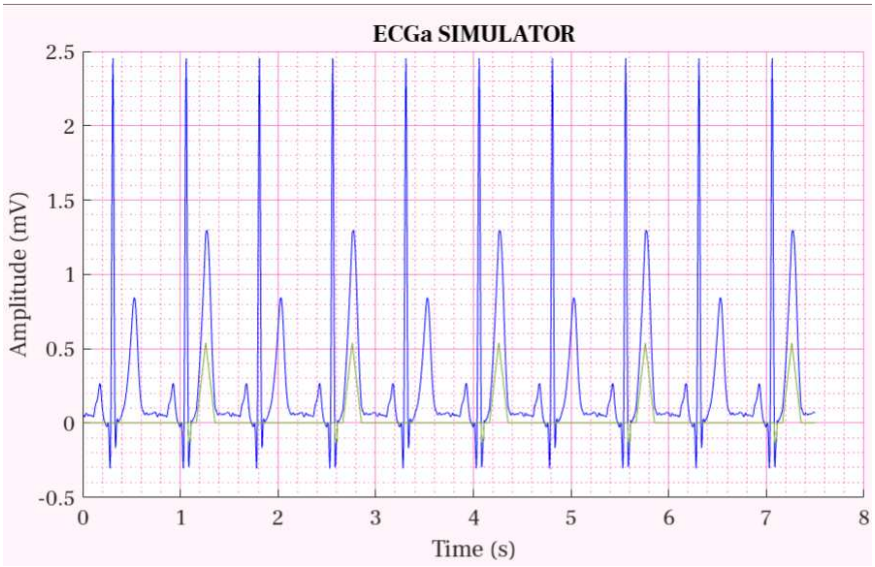


Fig. 28 Grafico ECGA

È possibile, attraverso il menù a tendina "Color setting" posto in alto a sinistra dell'applicazione, cambiare il colore di ogni grafico così da poterlo rendere personalizzato ed avere una buona visione del tracciato desiderato *(Fig.29);* la funzione utilizzata per far sì che possa esser scelto qualunque tonalità è "uisetcolor".

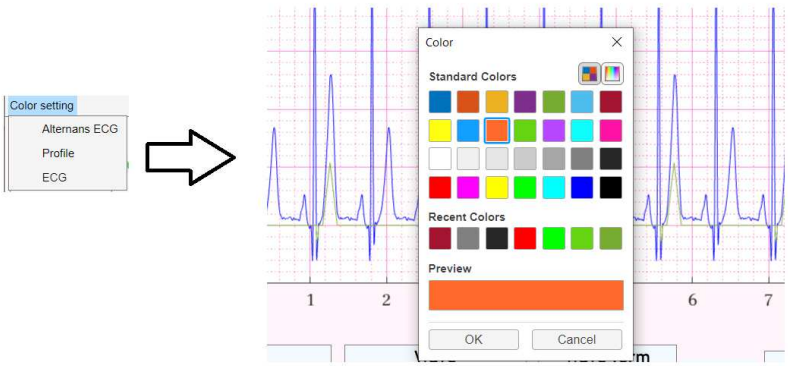


Fig. 29 Color setting

Il pannello "Data save" dà la possibilità di poter salvare i dati in formato ".mat" di ECGA, ECG clean, profilo delle onde selezionate e asse del tempo, così da poter utilizzare i dati e apportare le modifiche o gli studi attraverso l'utilizzo di Matlab.*(Fig.30)*



Fig. 30 Data Save

È anche possibile salvare il grafico in formato ".png" o ".jpg" tramite l'ausilio del bottone "Save Figure". Infine, il pulsante "Restart" riavvia l'applicazione, quello "Home" ci farà tornare all'applicazione iniziale, mentre "Exit" chiuderà l'applicazione.*(Fig.31)*



Fig. 31 Save Figure, Home, Restart, Exit

Discussione e conclusioni

L'ECGA SIMULATOR può essere uno strumento utile per validare e confrontare metodi di identificazione delle onde alternate dell'ECG generandole da segnali ECG simulati senza alcun rumore o interferenza. Si possono, quindi, generare delle alternanze controllate e si possono definire sia macroscopicamente che in modo microscopico; inoltre, si possono selezionare quattro tipi diversi di profili per l'alternanza quali: triangolare, rettangolare, gaussiano e browniano. L'implementazione dell'ECGA Simulator come GUI fornisce un'interazione intelligente con l'utente. L'uso dei simulatori è sempre più diffuso in diversi ambiti, come la ricerca, la formazione e l'industria. Tale diffusione è dovuta a diversi fattori, tra cui la versatilità dei simulatori, che possono essere utilizzati per simulare una vasta gamma di sistemi e scenari, e la loro capacità di favorire e velocizzare il processo di validazione.

Inoltre, i simulatori possono essere utilizzati per generare dati realistici che possono essere utilizzati per addestrare modelli di intelligenza artificiale, ciò può aiutare a migliorare le prestazioni dei modelli e a ridurre il rischio di bias.

La simulazione dell'ECGA può aiutare a prevenire meglio i meccanismi delle aritmie e a sviluppare nuovi trattamenti, ciò può aprire un varco per lo studio del P wave alternans, Q wave alternans, R wave alternans, S wave alternans ed anche il complesso QRS.

L'interfaccia grafica ECGA Simulator mira quindi ad un utilizzo più intuitivo ed efficace delle simulazioni di alternanze elettrocardiografiche, favorendo l'utilizzo al personale medico e di

ricerca per sviluppare nuovi sistemi che possano essere implementati ad ECG acquisiti e poter aiutare, rimanendo di facile intuizione, nella lettura e diagnosi del tracciato.

Bibliografia

[1] Frederic H. Martini, Robert B. Tallitsch, Judi L. Nath, Maria Luisa Arcari, Pasquale Bandiera, Vincenzo Bandiera, Vincenzo Benagiano, Guido Cavaletti, Ermanno Ciccone, Maria Gabriella Cusella De Angelis, Velia D'Agata, Raffaele De Caro, Antonio De Luca, Claudia Dolci, Nicoletta Gagliano, Giuliana Gobbi, Marco Marchisio, Piero Micheletti, Michele Papa, Filippo Renò, Rita Rezzani, Luigi Rodella, Cristiano Rumio, Amelia Toesca, Michela Cristina Turci, Sandra Zecchi. Anatomia Umana, VII edizione, 2019.

[2] Francesco P. Branca, Giuseppe M. Cannella. Fondamenti di Ingegneria Clinica volume 1. Springer, 2000.

[3] Azzam Taktak, Paul Ganney, Dave Long, Paul White. Clinical Engineering. A Handbook for Clinical and Biomedical Engineers, First edition 2014.

[4] Maurizio Marzegalli, Roberta Bertona, Testo-atlante di elettrocardiografia pratica. Approccio clinico ragionato all'elettrocardiogramma. Springer, 2009.

[5] Marcello Costantino, L'elettrpcardiogramma, Dalle basi fisiologiche alla facile interpretazione, terza edizione. McGraw-Hill.

[6] Glauco Ambrosi, Paolo Castano, Dario Cantino, Loredana D'Este, Silvia Correr, Rosario F. Donato, Giuseppe Familiari, Francesco Fornai, Massimo Gulisano, Annalisa Iannello, Ludovico Magaudda, Maria F. Marcello, Alberto M. Martelli, Paolo Pacini, Mario Rende, Pellegrino Rossi, Chiarella Sforza, Carlo Tacchetti, Roberto Toni, Giovanni Zummo – Anatomia dell'uomo, Edi-Ermes, 2001-2006, seconda edizione.

[7] D. A. Morton, K. Bo Foreman, K. H. Albertine. Anatomia umana. Una panoramica. Piccin-Nuova Libraria. 2020.

[8] Antonis A. Armoundas, Gordon F. Tomaselli, Hans D. Esperer, Pathophysiological basis and clinical application of T-wave alternans, Journal of the American College of Cardiology (2002).

[9] Other ECG Patterns of Risk, Clinical Arrhythmology, First Edition. Antoni Bayés de Luna. © 2011 John Wiley & Sons Ltd. Published 2011 by John Wiley & Sons Ltd

[10] I. Marcantoni, D. Calabrese, G. Chiriatti, R. Melchionda, B. Pambianco, G. Rafaiani, E. Scardecchia, A. Sbrollini, M. Morettini, L. Burattini. Electrocardiographic Alternans: A New Approach. XV Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing – MEDICON 2019. 2020.

[11] Giovanni Quarta, Laura Marino, Jasmine Passerini, Valentina Francione, Francesco Paneni, Camillo Autore, The Microvolt T-Wave Alternans Test An Emerging Tool for Risk Stratification of Sudden Cardiac Death.

[12] Raja J. Selvaraj, MD, Adrian Suszko, BSc, Anandaraja Subramanian, MD, Susanna Mak, MD, PhD, FRCPC, Rodrigo Wainstein, MD, Vijay S. Chauhan, MD, FRCPC, Microscopic systolic pressure alternans in human cardiomyopathy: Noninvasive evaluation of a novel risk marker and correlation with microvolt T-wave alternans.

[13] Vincent Floré & Rik Willems (2012) T-wave alternans and beat-to-beat variability of repolarization: pathophysiological backgrounds and clinical relevance, Acta Cardiologica, 67:6, 713-718, DOI: 10.1080/AC.67.6.2184675

[14] I. Marcantoni, A. Sbrollini, M. Morettini, C. A. Swenne, L. Burattini. Enhanced adaptive matched filter for automated identification and measurement of electrocardiographic alternans. Biomedical Signal Processing and Control. 2021. Vol. 68.

[15] Micaela Morettini, Lorenzo Marchesini, Luca Alberto Pettinari, Andrea Tigrini, Ilaria Marcantoni, Agnese Sbrollini, Laura Burattini, TWA Simulator: a Graphical User Interface for T-wave Alternans.

[16] Laura Burattini, Silvia Bini, Roberto Burattini. Correlation method versus enhanced modified moving average method for automatic detection of T-wave alternans.

[17] Aapo L. Aro, Tuomas V. Kenttä, Heikki V. Huikuri, Microvolt T-wave Alternans: Where Are We Now?, Arrhytmia & Electrophysiology Review (2016)

[18] Massimo Romanò, Roberta Bertona, Maurizio Margalli, Testo-atlante di elettrocardiografia pratica, Approccio clinico ragionato all'elettrocardiogramma; Springer (2009).

[19] P. A. C. Fernandes, J. P. Oliveira, J. F. Costa, M. A. Vieira, P. C. Pinto, Alternation analysis of ECG signals: a review of current techniques and applications; Biomedical Signal Processing and Control(2022).

Ringraziamenti

Inizio i ringraziamenti non ringraziando qualcuno in particolare, ma ringraziando una città, Ancona; proprio lei che mi ha accolto nel momento in cui non sapevo realmente chi fossi e come fossi. Ancona mi ha ridato quel minimo di fiducia ed è riuscita a farmi rialzare; mi ha fatto capire che da soli non si va da nessuna parte. Determinanti sono stati proprio i miei coinquilini: Luca, Paolo ed Andrea, tre amici che mi hanno accolto come se fossi uno di loro sin dal primo giorno; ma anche Elisa con cui ho condiviso un solo anno ma è stata colei che ogni giorno in cui tornavo dall'università mi stava vicino con un semplice "come è andata oggi in facoltà?", insomma ero il piccolo di casa.

Voglio ringraziare i miei cari amici, inizio con coloro che più di tutti sono stati e sono al mio fianco "i fichi della galassia": Filippo, l'amico silenzioso e dal cuore apparentemente gelido, eppure non c'è voluto molto a trovarci bene insieme e diventare grandi amici; Marianna, nonché mia nuova coinquilina, l'amica tanto tanto dolce e senza alcun dubbio troppo buona, una ragazza fantastica insomma; Maria Rita, l'amica apparentemente tosta con tutti, invece è una di quelle persone vere e che tutti vorrebbero come amica. Ovviamente come posso che non ringraziare i miei amici "Muah" (+2)? Younes, Leonardo, Tommaso e Mattia, la nostra classifica parla da sé, dei ragazzi d'oro e sempre disponibili; Martina, Clara ed Alice, che mi hanno sopportato con il mio "essere femmina" e quando le stressavo con il mio modo di essere; Gianmarco e Riccardo, la coppia in cui mi ci son dovuto per forza mettere in mezzo; Marco ed Antonino per aver condiviso con

me questo percorso; Fabio e "Cima", con il primo solo insulti, ma in realtà lo sappiamo entrambi che è amore; il secondo invece è il mio cucciolo.

Grazie soprattutto ai miei amici più fraterni; grazie Matteo con cui ho sempre il piacere di rivedermi e di sentire, un'amicizia che è nata casualmente, ma un'amicizia sincera perché sappiamo entrambi che ci si fa affidamento l'un l'altro. Grazie Salvatore che ogni volta che ci rivediamo il tuo "Scaricaa" ed il tuo abbraccio son speciali per me. Grazie Giacomo, per il tuo modo di essere e per la tua sincerità, sei un amico fidato e dall'animo puro. Grazie Lorenza, okay, siamo amici "solo" dalla seconda media, tu sai, ci siamo sempre capiti con un solo sguardo e voglio ringraziarti con tutto il mio cuore, così come a Giacomo ed Elisabetta, per quella faticosa estate del 2020; dove non trovavo pace, non riuscivo a prendere una decisione; tuttavia, proprio grazie a voi ho avuto il coraggio di prendere quella decisione.

Un sentito grazie alla mia relatrice, Laura Burattini, per la sua disponibilità e tempestività ad ogni mia richiesta; ringrazio la dottoressa Ilaria Marcantoni, la quale mi ha guidato nel finale del mio percorso accademico ed ha saputo rispondere ad ognuna delle mie tante domande, grazie di vero cuore per la disponibilità e l'impegno.

Grazie nonno, per tutti i "ti voglio bene", per tutte le volte che mi hai chiamato dicendomi "dai che ti aspetto da casa", per tutte le tue domande su quello che faccio e ciò che voglio fare in futuro; ti voglio bene anche io.

Mamma e papà, con questo piccolo gesto vorrei dirvi grazie per tutto quello che fate per me, so che non sono di molte parole e soprattutto troppo poco speso di parole dolci. Però siete il mio punto di riferimento per come mi state accanto e per come mi avete supporto specie nei momenti più difficili; dal mio "non ce la faccio più, faccio la rinuncia agli studi", all'esame che non passavo, ai miei silenzi in chiamata, al mio essere scorbutico, fino ad arrivare a questo momento, poiché questo traguardo è grazie a voi che è arrivato, lo dedico tutto a voi. Ma non solo, anche a Luca, mio fratello che mi ha supportato sempre, dato consigli su come muovermi per gli esami e non facendomi uscire fuori di testa; il tuo "Fe non sei stupido, non è che se non è andato bene fino ad adesso, vuol dire che non ci riesci, anzi…"; il supporto a distanza, poiché ormai sono 7 anni che viviamo distanti, eppure è come se ti avessi sempre accanto; così come Marika che sin da subito mi ha supportato ed anzi mi ha dato consigli su come e cosa migliorare per andare bene.

Un ringraziamento speciale anche a Gregorio e Fabiola che sono ormai come una seconda famiglia; ricordo ancora quando vi ho detto che volessi cambiare facoltà e delle paure che mi affliggevano perché non volevo deludere i miei; eravamo seduti lì a tavola e le vostre parole sono state di grande supporto: "non potrai mai deludere mamma e papà, loro vorranno sempre il massimo per te e ti comprendono, lo abbiamo capito anche noi che sei un ragazzo con la testa sulle spalle e siamo convinti che ce la farai".

Infine, tutti scriverebbero "ma non come importanza", io invece questo non lo dico; scusami però devo un po' smorzare questi

ringraziamenti perché sennò non riesco nemmeno io. Ricomincio… Infine, grazie a te, Elisabetta che mi hai supportato sin dalle prime volte in cui capivi dai semplici messaggi che qualcosa non andasse in me; mi chiedevi come stessi ed io mi innervosivo, non perché fosse una domanda stupida, ma perché sapevo che capivi che qualcosa non andasse e mi dava tremendamente fastidio il fatto che tu riuscissi a leggere tra le righe i miei stati d'animo. Mi sei stata vicina sempre, anche se a 900 km, poi 600; le attraversate in pullman di 14 ore per stare insieme, la prima volta in aereo… Son tutte cose che io ho notato, ma non ho mai detto grazie. Ci sarebbero tante, ma tante, ma tante altre cose che potrei scrivere; ma la più importante che mi viene da dire è "grazie e spero che tu stia ancora al mio fianco" e soprattutto "Non si è mai abbastanza lontani per ritrovarsi"; sei la mia metà e la mia meta preferita.