UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea in Ingegneria Biomedica

Stima dell'intervallo QT elettrocardiografico da registrazioni fonocardiografiche.

Electrocardiographic QT-interval estimation from phonocardiographic recordings.

Relatore:

Prof.ssa Laura Burattini

Correlatore:

Dott. Ing. Micaela Morettini

Dott. Agnese Sbrollini

Tesi di Laurea di:

Michela Pieragostini

A.A. 2019/2020

Abstract

Il monitoraggio dell'attività cardiaca è estremamente importante al fine di valutare il corretto funzionamento del cuore e la presenza di eventuali anomalie che potrebbero mettere a rischio la sopravvivenza dell'individuo. In questo studio si è scelto di prendere in esame l'intervallo QT elettrocardiografico, indice di rischio cardiaco la cui misurazione presenta particolari difficoltà. Si è inteso quindi elaborare un modello di misurazione indiretta del suddetto intervallo procedendo a partire dai suoni cardiaci fonocardiografici.

Il cuore è l'organo centrale dell'apparato circolatorio sanguifero, formato da quattro cavità, due atriali e due ventricolari. L'attività elettrica del cuore nasce dal miocardio specifico, apparato di genesi del ciclo elettrocardiografico, che garantisce la depolarizzazione e ripolarizzazione di atrii e ventricoli, grazie alla propagazione dei potenziali d'azione in tutta la superficie cardiaca. Ad un'attività elettrica del cuore corrisponde un'attività meccanica. Il ciclo meccanico è caratterizzato da un alternarsi di sistole e diastole di atrii e ventricoli, questo genera dalle variazioni di pressione all'interno delle quattro cavità che causano l'apertura e la chiusura delle quattro valvole cardiache.
L'elettrocardiogramma (ECG) è la registrazione dell'attività elettrica del cuore, effettuata con degli elettrodi opportunatamente posizionati su arti e torace. La sua acquisizione ed analisi è fortemente standardizzata. Le onde caratteristiche del segnale rappresentano la depolarizzazione e ripolarizzazione di atrii e ventricoli. È di particolare interesse l'intervallo QT elettrocardiografico che comprende il complesso QRS e l'onda T e rappresenta il tempo necessario per la depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare, il suo valore normale varia tra i 350 ms e i 450 ms. Una variazione importante di questo intervallo potrebbe essere legata a malattie quali sindrome del QT lungo e sindrome del QT corto, che comportano un rischio di morte cardiaca improvvisa, anche su soggetti giovani ed apparentemente sani.

Speculare allo studio dell'attività elettrica del cuore vi è la registrazione dell'attività meccanica che viene effettuata con un fonocardiogramma (PCG). Il PCG è la registrazione dei suoni cardiaci generati dalla chiusura delle valvole. In una normale PCG sono individuabili due toni cardiaci. Il primo, S1, generato dalla chiusura delle valvole atrio-ventricolari, il secondo, S2, generato dalla chiusura delle valvole semilunari. La registrazione di un PCG risulta essere notevolmente più facile dell'ECG in quanto è sufficiente l'utilizzo di uno stetoscopio elettronico. Inoltre, in presenza di rumore, risulta essere più affidabile. Tuttavia, a livello clinico, l'ECG è molto più utilizzato. Per questi motivi, in questo studio si è scelto di analizzare simultaneamente e di comparare i segnali registrati tramite elettrocardiogramma e fonocardiogramma. Si è proposto un modello di misura indiretta dell'intervallo QT elettrocardiografico dai suoni cardiaci fonocardiografici in soggetti sani

e patologici, con patologie meccaniche. Sono stati analizzati 405 PCG e 409 ECG acquisiti simultaneamente da soggetti sani e patologici. I segnali sono stati elaborati per ottenere battiti PCG ed ECG mediani. La durata del battito, l'inizio di S1 e l'inizio di S2 sono stati identificati dal battito PCG mediano, mentre l'intervallo QT è stato misurato dal battito ECG mediano. Quindi, è stato formulato un modello di regressione per ottenere la stima del QT basata su PCG ($\widehat{QT}$) e convalidato sia per i sani che per i patologici. È stato calcolato il coefficiente di correlazione (ρ) e l'errore di stima. $\widehat{QT}$ e QT non differivano in modo significativo nei soggetti sani (formulazione del modello: 362 ms vs 358 ms; validazione del modello: 360 ms vs 358 ms, rispettivamente; P> 0,5) ed erano significativamente correlati (formulazione del modello: ρ = 0,7; p <10^{-13}; convalida del modello: ρ = 0,6; p <10^{-10}); l'errore mediano era di 1 ms. Nei patologici $\widehat{QT}$ e QT differivano in modo significativo (validazione del modello: 366 ms vs 410 ms;$P = 8 \cdot 10^{-43}$), risultavano avere una correlazione molto bassa e statisticamente insignificante (ρ= -0.07; p=0.3); l'errore mediano era di 43 ms.

Pertanto, il modello proposto fornisce una stima affidabile dell'intervallo QT dai suoni cardiaci PCG solo in soggetti sani. Poiché i $\widehat{QT}$ risultano comunque avere valori accettabili anche nei patologici il modello non permette la distinzione tra soggetti sani e patologici.

Indice

Introduzione.....I

Capitolo 1 : Il cuore……..Pag. 1

1.1 Anatomia cardiaca……..Pag. 1

1.1.1 Conformazione esterna del cuore……Pag. 1

1.1.2 Conformazione interna del cuore……..Pag. 2

1.1.3 Organizzazione del miocardio e struttura del pericardio……..Pag. 6

1.2 Fisiologia elettrica cardiaca……..Pag. 8

1.2.1 Miocardio comune e miocardio specifico……..Pag. 8

1.2.2 Sistema di conduzione del cuore……..Pag. 9

1.2.3 I potenziali d'azione……..Pag. 11

1.2.4 Il ciclo elettrocardiografico……..Pag. 14

1.3 Fisiologia meccanica cardiaca……..Pag. 16

1.3.1 Contrazione del muscolo cardiaco……..Pag. 16

1.3.2 Ciclo meccanico cardiaco……..Pag. 16

1.3.3 Controllo del sistema nervoso sul cuore……..Pag. 19

1.4 Confronto tra attività elettrica e meccanica del cuore……..Pag. 20

Capitolo 2: L'elettrocardiografia……..Pag. 22_

2.1 L'elettrocardiogramma e la relazione con l'attività elettrica del cuore……..Pag. 22

2.2 Acquisizione dell'elettrocardiogramma……..Pag. 24

2.2.1 Asse elettrico istantaneo……..Pag. 24

2.2.2 Le 12 derivazioni……..Pag. 25

2.3 Analisi di un tipico elettrocardiogramma……..Pag. 31

2.3.1 Frequenza e regolarità……..Pag. 31

2.3.2 Morfologia dell'onda P e intervallo PR……..Pag. 32

2.3.3 Morfologia del complesso QRS……..Pag. 33

2.3.4 Segmento ST, morfologia dell'onda T e dell'onda U……..Pag. 34

2.3.5 L'intervallo QT……..Pag. 36

2.3.6 Il ritmo cardiaco……..Pag. 38

2.3.7 Banda e filtraggio del segnale……..Pag. 39

2.4 Anomalie dell'intervallo QT……..Pag. 42

2.4.1 Sindrome del QT lungo……..Pag. 42

2.4.2 Sindrome del QT corto……..Pag. 43

Capitolo 3: La fonocardiografia……..Pag. 45

3.1 La fonocardiografia e la relazione con l'attività meccanica del cuore……..Pag. 45

3.1.1 Auscultazione cardiaca……..Pag. 45

3.1.2 Relazione tra i suoni e l'attività meccanica del cuore……..Pag. 46

3.1.3 Relazione tra rumori cardiaci e anomalie cardiache……..Pag. 48

3.2 Acquisizione del fonocardiogramma……..Pag. 50

3.3 Analisi di un tipico fonocardiogramma……..Pag. 52

3.3.1 Analisi di un fonocardiogramma con riferimento all'elettrocardiogramma ed al polso carotideo……..Pag. 54

3.3.2 Analisi spettrale del PCG……..Pag. 56

3.3.3 Fasi del ciclo cardiaco esaminate con un PCG……..Pag. 58

3.3.4 Filtraggio del segnale……..Pag. 59

<u>Capitolo 4:</u> Correlazione tra elettrocardiografia e fonocardiografia……..Pag. 61

4.1 Legame tra elettrocardiografia e fonocardiografia……..Pag. 61

4.2 Analisi della letteratura……..Pag. 62

4.2.1 Studio 1: Boudoulas et al (1982) ……..Pag. 62

4.2.2 Studio 2: Caprio et al (1984) ……..Pag. 65

4.2.3 Studio 3: Boudoulas et al (1985) ……..Pag. 67

4.2.4 Studio 4: Sbrollini et al (2017) ……..Pag. 69

<u>Capitolo 5:</u> Sviluppo di un modello di misura indiretta dell'intervallo QT……..Pag. 72

5.1 Dati……..Pag. 72

5.2 Estrazione delle caratteristiche……..Pag. 73

5.3 Creazione e validazione del modello utilizzando soggetti sani……..Pag. 75

5.4 Validazione del modello su soggetti patologici……..Pag. 75

5.5 Risultati……..Pag. 76

5.5.1 Risultati del modello su soggetti sani……..Pag. 76

5.5.2 Risultati del modello su soggetti patologici……..Pag. 77

5.6 Discussione del lavoro……..Pag. 78

<u>Conclusione</u>……..III

<u>Bibliografia</u>……..V

Introduzione

Il monitoraggio dell'attività elettrica cardiaca viene comunemente effettuato tramite l'elettrocardiogramma (ECG), un metodo non invasivo che permette di registrare l'attività elettrica delle cellule cardiache. L'ECG viene tipicamente registrato tramite degli elettrodi cutanei il cui posizionamento è standardizzato. Dei tracciati elettrocardiografici è di particolare interesse l'intervallo QT in quanto rappresenta un indice clinico affidabile per la valutazione dell'attività elettrica cardiaca e del rischio di morte cardiaca improvvisa. L'intervallo QT è definito come l'intervallo di tempo a partire dall'inizio del complesso QRS fino alla fine dell'onda T, rappresenta quindi il tempo necessario affinché avvenga la depolarizzazione e la successiva ripolarizzazione ventricolare. Ancora oggi la misura corretta di questo intervallo risulta difficile da misurare, questo a causa delle difficoltà che si riscontrano nell'identificare il corretto inizio del complesso QRS ed in particolare l'esatta fine dell'onda T.

Un altro metodo, meno comune ma comunque non invasivo, di monitoraggio cardiaco è il fonocardiogramma (PCG). Il PCG permette di valutare l'attività meccanica cardiaca, non è altro che la registrazione dei suoni cardiaci generati dalla chiusura delle valvole, atrioventricolari e aortico-polmonari, durante il ciclo cardiaco. Queste registrazioni, meno standardizzate rispetto l'ECG, possono essere effettuate attraverso uno stetoscopio digitale oppure con dei sensori acustici posti sul torace. Normali PCG individuano due toni principali, il primo, (S1), rappresenta la chiusura delle valvole atrioventricolari, fisiologicamente rappresenta quindi l'inizio della sistole ventricolare. Il secondo, (S2), rappresenta la chiusura delle valvole aortico-polmonari, fisiologicamente rappresenta quindi l'inizio della diastole ventricolare.

In condizioni normali attività elettrica e meccanica sono strettamente collegate tra loro in quanto la prima guida la seconda. Per questo motivo risulta interessante utilizzare in maniera combinata l'ECG e il PCG, anche quest'ultimi infatti sono strettamente collegati poiché sono rappresentazioni diverse della stessa attività cardiaca. Confrontare due registrazioni, ECG e PCG, acquisite simultaneamente, può risultare vantaggioso nell'analisi dell'attività cardiaca. Entrambe le registrazioni avranno lo stesso numero di cicli cardiaci, i complessi QRS inoltre sembrano essere allineati con S1 e la fine delle onde T sembrano essere vicine nel tempo all'insorgenza di S2. Un importante vantaggio sta nel fatto che acquisire una registrazione fonocardiografica risulta essere molto più semplice rispetto ad una registrazione elettrocardiografica. Inoltre, il PCG è meno sensibile alla presenza di eventuali rumori, risulta quindi più facile identificarne le caratteristiche. L'ECG resta tuttavia il più utilizzato da un punto di vista clinico.

Lo scopo di questo studio è di riuscire a ricavare la misura dell'intervallo QT in soggetti sani e patologici, partendo dallo studio di registrazioni elettrocardiografiche e fonocardiografiche simultanee. Si vuole quindi unire la semplicità del PCG all'importanza clinica dell'ECG, utilizzando le caratteristiche dei suoni cardiaci al fine di stimare l'intervallo QT.

Capitolo 1

Il cuore

1.1 Anatomia cardiaca

Il cuore è l'organo centrale dell'apparato circolatorio sanguifero che garantisce la circolazione del sangue all'interno dei vasi sanguiferi con le sue contrazioni ritmiche. È un organo cavo, impari e di struttura prevalentemente muscolare, situato nella cavità toracica tra i due polmoni, più precisamente nel mediastino anteriore, sopra il diaframma, spostato per due terzi a sinistra. Ha la forma di un cono smussato con la base rivolta in alto, a destra e l'apice in basso, a sinistra e in avanti[1].

1.1.1 Conformazione esterna del cuore

Il cuore possiede al suo interno quattro cavità: due atrii, superiormente, e due ventricoli, inferiormente. In relazione alla sua forma si distinguono una faccia anteriore (Figura 1), che per i suoi rapporti è detta anche faccia sterno-costale, e una faccia posteriore o diaframmatica (Figura 2), in quanto poggia sul centro del diaframma[2].

La faccia sterno-costale ha una forma triangolare e in essa sono visibili solo i ventricoli in quanto gli atrii vengono coperti dai coni di emergenza dell'arteria polmonare e dell'aorta. A sinistra dell'emergenza dell'arteria polmonare vi è l'auricola sinistra, una propaggine dell'atrio sinistro. Anche l'emergenza dell'aorta è abbracciata da una propaggine dell'atrio destro, l'auricola destra. La faccia diaframmatica invece ha una forma triangolare e pianeggiante. Appartiene esclusivamente ai due atrii del cuore il cui confine è segnato da un solco, il solco interatriale. A destra del solco si trovano gli sbocchi delle vene cave, in alto quella della vena cava superiore, in basso quello della vena cava inferiore. A sinistra del solco interatriale, nella parte dell'atrio sinistro, sono presenti gli sbocchi delle quattro vene polmonari destre e sinistre. L'apice del cuore appartiene esclusivamente al ventricolo sinistro. La superficie esterna del cuore è percorsa da dei solchi che delimitano le cavità che lo costituiscono[3].

---

1 G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R. F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M. F. Marcello, A. M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P. Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo. *Anatomia dell'uomo*. Milano, Edi. Emes, 2010. P.163.

2 G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R. F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M. F. Marcello, A. M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P. Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo. *Anatomia dell'uomo*. Milano, Edi. Emes, 2010. P.163.

3 G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R. F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M. F. Marcello, A. M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P.

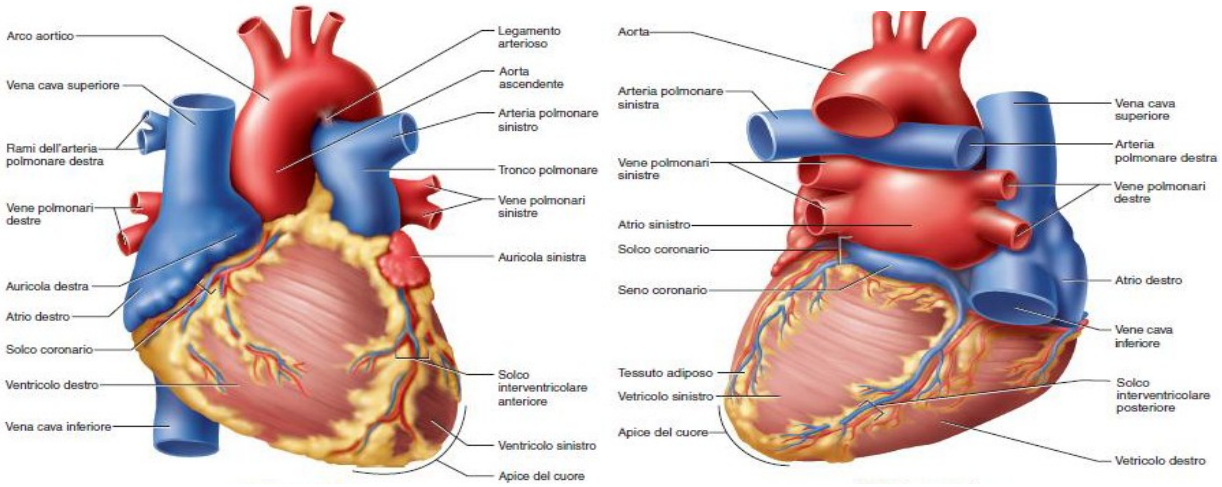

Figura 1 Conformazione esterna del cuore, visione anteriore. Figura 2. Conformazione esterna del cuore, visione posteriore.

Il solco coronario, o atrioventricolare, che decorre circolarmente segna il confine tra atrii e ventricoli. Dal solco coronario si estendono verso l'apice i solchi longitudinali, anteriore e posteriore, che dividono i due ventricoli. Il solco interatriale, infine, indica il limite tra i due atrii. In questi solchi si inseriscono vene e arterie che garantiscono lo scambio gassoso per le cellule cardiache.

1.1.2 Conformazione interna del cuore

Le quattro cavità cardiache sono costituite da: due atrii, rispettivamente sinistro e destro, e inferiormente due ventricoli, anch'essi distinti in sinistro e destro. Entrambi gli atrii comunicano con il ventricolo sottostante. La cavità dell'atrio e del ventricolo destro comunicano mediante un orifizio atrioventricolare munito di una valvola atrioventricolare detta valvola tricuspide. Analogamente le cavità sinistre del cuore comunicano per mezzo di un orifizio atrioventricolare che presenta una valvola denominata valvola bicuspide o valvola mitrale.

La metà destra e la metà sinistra non comunicano tra loro e sono nettamente separate da una parete continua in parte di natura fibrosa, ma principalmente di natura muscolare. La sua porzione superiore, denominata setto interatriale, divide gli atri, mentre la porzione inferiore, setto interventricolare, separa i ventricoli.

L'atrio destro riceve il sangue refluo della circolazione generale dalle due vene cave, vena cava inferiore e vena cava superiore, e dal seno coronario. L'orifizio della vena cava inferiore presenta la

Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo. *Anatomia dell'uomo*. Milano, Edi. Emes, 2010. P.164

valvola di Eustachio, incontinente, mentre quello del seno coronario presenta la valvola di Tebesio, anch'essa rudimentale[4]. Nella parete mediale è presente una depressione, la fossa ovale, che corrisponde alla zona dove, durante la vita intrauterina, è presente il forame ovale che mette in comunicazione i due atrii. Nella parete inferiore, che corrisponde al piano che divide atrii e ventricoli, è presente l'orifizio atrioventricolare provvisto della valvola tricuspide (Figura 3) che assicura la chiusura dell'orifizio durante la contrazione del ventricolo, impedendo il reflusso del sangue nell'atrio.

La valvola tricuspide aperta ha una forma ad imbuto, con apice sporgente nella cavità ventricolare; è costituita da tre lembi triangolari che con la loro base si fissano al contorno dell'orifizio e presentano, sul margine, l'attacco per le corde tendinee. Attraverso questo orifizio il sangue passa della parete atriale nel sottostante ventricolo.

La cavità del ventricolo destro ha la forma di una piramide triangolare le cui pareti si presentano con un aspetto irregolare dovuto alla presenza di numerose sporgenze muscolari, denominate trabecole carnee. Alcune di esse nascono dalla parete ventricolare per raggiungere con sottili tendini, le corde tendinee, i lembi della valvola tricuspide. Queste trabecole sono dette muscoli papillari. La base superiore del ventricolo, oltre all'orifizio atrioventricolare, presenta l'orifizio dell'arteria polmonare, Quest'ultimo è munito di tre valvole semilunari, ciascuna delle quali ha l'aspetto di una tasca a nido di rondine a concavità superiore, inserita sul contorno dell'orifizio

4 G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R. F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M. F. Marcello, A. M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P. Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo. *Anatomia dell'uomo*. Milano, Edi. Emes, 2010; p.165

arterioso[5].

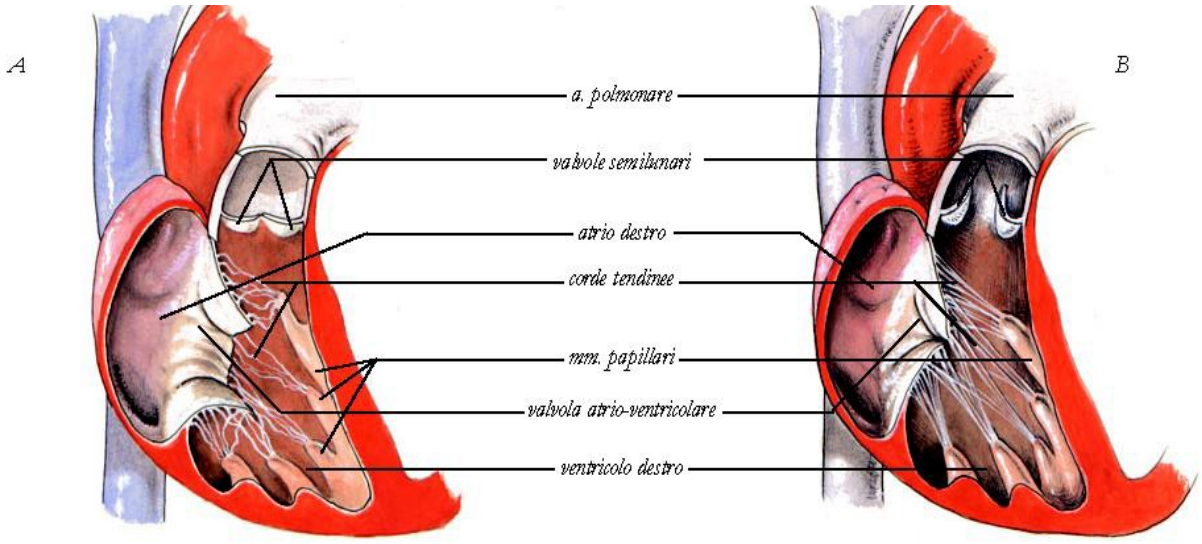

Figura 3. Valvola atrioventricolare destra: in A, aperta, in B, chiusa.

Il margine libero di ciascuna tasca presenta nel mezzo un piccolo ingrossamento fibroso, il nodulo di Morgagni, che permette la chiusura completa dell'orifizio durante la fase di riempimento del ventricolo[6]. Le valvole semilunari infatti, durante questa fase, si riempiono del sangue che tende a refluire dall'arteria polmonare e, addossando i loro margini liberi, chiudono completamente l'orifizio arterioso impedendo il ritorno di sangue dall'arteria al ventricolo. Durante il passaggio di sangue dal ventricolo all'arteria, viceversa, le tasche sono tenute adese alla parete dell'arteria dal flusso del sangue.

L'atrio sinistro riceve il sangue ricco di ossigeno di ritorno dai polmoni mediante le quattro vene polmonari. Nella parete corrispondente al setto interatriale è visibile la fossa ovale. Gli sbocchi delle vene polmonari, di circa 1.5 cm di diametro, sono sprovvisti di apparati valvolari[7]. Nella parete inferiore, atrioventricolare, è presente l'orifizio della valvola mitrale o bicuspide. Questa è

5 G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R. F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M. F. Marcello, A. M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P. Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo. *Anatomia dell'uomo*. Milano, Edi. Emes, 2010; p.165

6 G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R. F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M. F. Marcello, A. M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P. Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo. *Anatomia dell'uomo*. Milano, Edi. Emes, 2010; p.165

costituita da due lembi trapezoidali che, come per la valvola tricuspide, hanno un margine che si fissa al contorno dell'orifizio atrioventricolare e un margine libero rivolto verso la cavità sottostante, sul quale si inseriscono le corde tendinee dei muscoli papillari. Tale valvola permette al sangue di passare dall'atrio al ventricolo durante la sistole atriale, ma impedisce al sangue di effettuare il percorso opposto durante la sistole ventricolare.

La cavità del ventricolo sinistro ha la forma di un cono con pareti irregolari per la presenza di numerose trabecole carnee. Alcune di queste, come per il ventricolo destro, sono chiamate muscoli papillari e mandano le corde tendinee alle due cuspidi valvolari. La base superiore del ventricolo corrisponde al setto atrioventricolare e anch'esso presenta due orifizi: uno munito della valvola bicuspide, l'altro è l'orifizio aortico, che rappresenta l'origine dell'aorta ed è munito di tre valvole semilunari (Figura 4). Le tre valvole sono simili per morfologia e funzioni a quelle dell'orifizio dell'arteria polmonare.

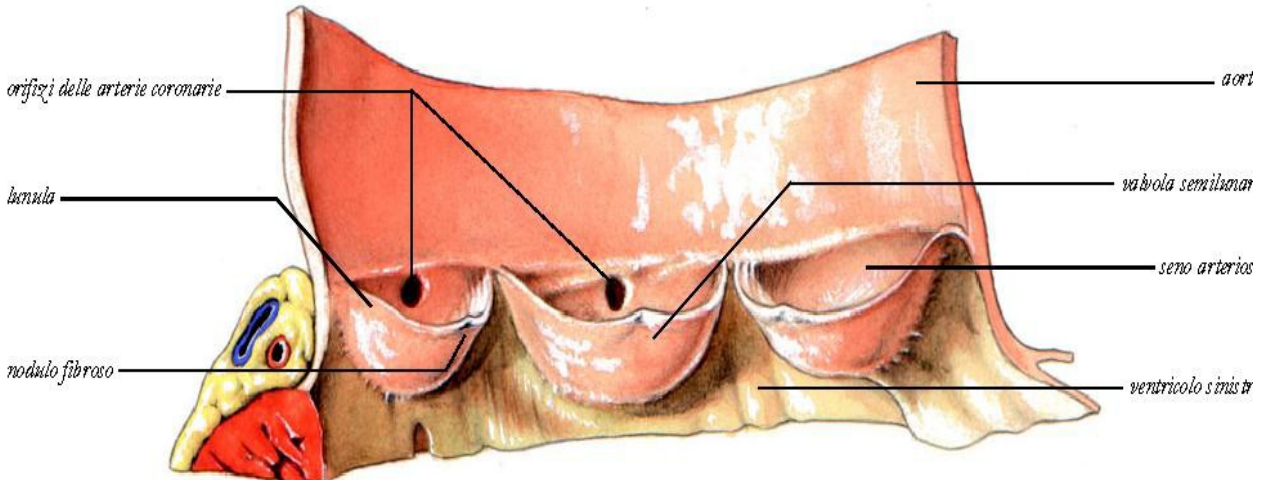

Figura 4. Valvola semilunare dell'aorta.

Nel cuore è individuabile uno scheletro fibroso (Figura 5), un insieme di formazioni connettivali fibrose disposte prevalentemente nel piano atrioventricolare. È costituito dai quattro anelli fibrosi che contornano gli orifizi atrio ventricolari e gli orifizi arteriosi[8]. Sulla loro superficie interna si vanno a fissare i lembi delle valvole mentre sulla superficie esterna danno attacco ai fasci

7 G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R. F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M. F. Marcello, A. M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P. Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo. *Anatomia dell'uomo*. Milano, Edi. Emes, 2010; p.166

8 G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R. F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M. F. Marcello, A. M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P. Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo. *Anatomia dell'uomo*. Milano, Edi. Emes, 2010; p.169

miocardici. I due anelli fibrosi degli orifizi atrioventricolari e l'anello dell'orifizio arterioso sinistro sono posti sullo stesso piano, l'anello arterioso destro invece si trova in un piano leggermente più elevato.

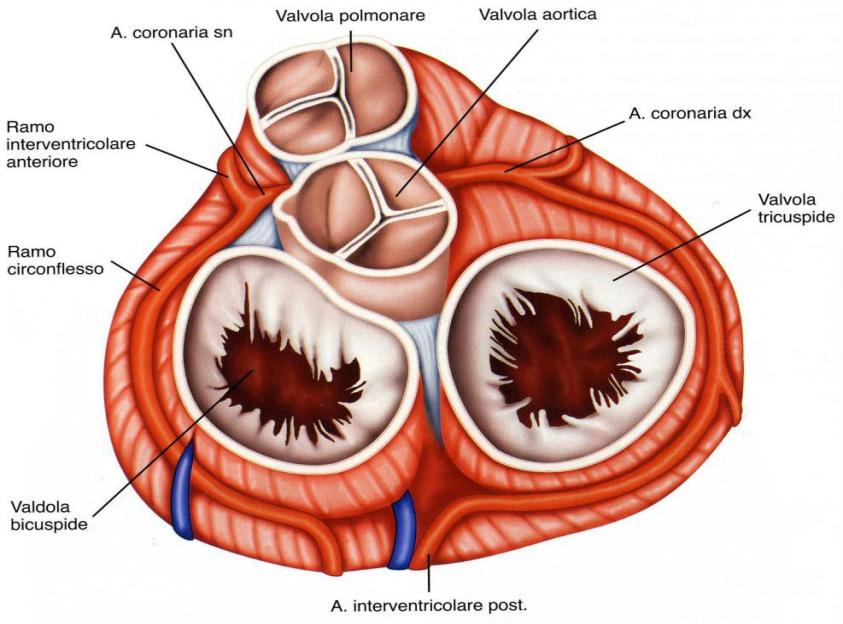

Figura5. Scheletro fibroso del cuore.

1.1.3 Organizzazione del miocardio e struttura del pericardio

Il cuore è contenuto in un sacco connettivale, il pericardio fibroso, rivestito internamente da una doppia membrana sierosa, il pericardio sieroso[9]. Il pericardio fibroso ricopre la parete del cuore la quale è formata da tre tonache sovrapposte che, dall'interno all'esterno, sono l'endocardio, il miocardio e l'epicardio. L'endocardio è una sottile membrana che riveste le cavità del cuore ed è formato da una lamina endoteliale disposta su un sottile strato di connettivo lasso, che diventa più spesso a livello delle cuspidi valvolari; quest'ultimo a sua volta poggia su uno strato di connettivo elastico.

Il miocardio costituisce la parte più spessa dalla parete del cuore, è organizzato in modo da formare due sistemi fra loro indipendenti, uno per gli atri e uno per i ventricoli, separati dall' interposizione dello scheletro fibroso del cuore[10]. In realtà il miocardio si divide in miocardio comune, che forma

9 G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R. F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M. F. Marcello, A. M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P. Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo. *Anatomia dell'uomo*. Milano, Edi. Emes, 2010; p.166

10 G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R. F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M. F. Marcello, A. M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P. Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo. *Anatomia dell'uomo*. Milano, Edi. Emes, 2010; p. 168

le pareti del cuore, e miocardio specifico, specializzato nel sistema di conduzione degli impulsi contrattili.

L'epicardio è il foglietto viscerale del pericardio sieroso, una sottile lamina connettivale che aderisce esternamente al miocardio.

La muscolatura degli atrii si divide in fasci muscolari propri e fasci muscolari comuni. I fasci muscolari propri circondano ciascun atrio e si trovano al di sotto dei fasci muscolari comuni che, viceversa, circondano ambedue gli atrii. La muscolatura dei ventricoli è notevolmente più robusta e spessa di quella degli atrii. Come per gli atrii è formata da fasci muscolari propri e comuni, i primi circondano il singolo ventricolo i secondi entrambi i ventricoli.

Più esternamente il pericardio isola il cuore dagli organi vicini, è formato da due parti: una esterna, connettivale, detta pericardio fibroso, l'altra interna, sierosa, denominato pericardio sieroso. Quest'ultimo è formato da un foglietto parietale, che aderisce alla superficie interna del pericardio fibroso, e da un foglietto viscerale, che si applica al miocardio e forma la tonaca più esterna delle pareti del cuore, l'epicardio. Il pericardio fibroso prende quindi il nome di epicardio se considerato come parte esterna della parete del cuore, di pericardio viscerale se, viceversa, è considerato come parte del pericardio.

Il pericardio fibroso ha la forma di un cono tronco con base inferiore. La base aderisce al centro frenico del diaframma; l'apice rivolto in alto, circonda i grossi vasi annessi alla base del cuore[11]. La faccia anteriore è in rapporto con lo sterno e le cartilagini costali e in alto, fino all'età giovanile, con il timo; le due facce laterali, destra e sinistra, aderiscono alle rispettive pleure mediastiniche; la faccia posteriore prende rapporto con gli organi del mediastino posteriore, in particolare con l'esofago. Il pericardio fibroso è collegato alle formazioni circostanti per mezzo dei legamenti del pericardio, piccoli cordoni fibrosi, che contribuiscono a mantenere la sua superficie esterna distesa[12].

Il pericardio sieroso è la membrana sierosa propria del cuore la quale, dopo aver rivestito il miocardio con il nome di epicardio, arriva a ricoprire il tratto iniziale delle arterie e quello terminale delle vene annesse alla base del cuore, per poi flettersi e continuare con il foglietto parietale. Tra i

11 G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R. F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M. F. Marcello, A. M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P. Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo. *Anatomia dell'uomo*. Milano, Edi. Emes, 2010; p. 171

12 G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R. F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M. F. Marcello, A. M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P. Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo. *Anatomia dell'uomo*. Milano, Edi. Emes, 2010; p.171

due fogli è presente la cavità pericardica, nella quale il cuore sporge libero, bagnato da una piccola quantità di liquido pericardico, il quale aiuta a ridurre l'attrito che si genera tre cuore e pericardio dovuto ai movimenti del cuore.

1.2 Fisiologia elettrica cardiaca

1.2.1 Miocardio comune e miocardio specifico

La tonaca media della parete del cuore, il miocardio, si distingue in miocardio comune e miocardio specifico. Il primo forma il tessuto muscolare striato cardiaco, è costituito da singole fibrocellule, o cardiomiociti, cilindriche collegate le une con le altre per mezzo di particolari giunzioni intercellulari, dette dischi intercalari, dove sono presenti desmosomi e giunzioni comunicanti che permettono la trasmissione da una cellula all'altra degli stimoli per la contrazione. I cardiomiociti hanno un singolo nucleo, solo in rari casi due, situato centralmente e si presentano ramificati ''a Y'' alle estremità[13]. Le fibrocellule possono essere suddivise in elementi successivi, detti sarcomeri, formati da un'alternanza di filamenti sottili e di filamenti spessi, perlopiù costituiti da molecole di miosina. Una singola molecola di miosina consiste in due catene polipeptidiche avvolte tra loro a formare un complesso molecolare costituito da una coda filamentosa e una doppia testa globosa. Un filamento spesso è formato da un numero elevato di molecole di miosina raggruppate a fascio, con le teste che si proiettano all'esterno con andamento elicoidale. Un filamento sottile, invece, è formato da due catene di molecole di actina G associate, da più piccole molecole di tropomiosina e

13 G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R. F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M. F. Marcello, A. M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P. Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo. *Anatomia dell'uomo*. Milano, Edi. Emes, 2010; p.71

da una proteina legante il calcio chiamata troponina, connessa con la tropomiosina. Tali filamenti sono responsabili della contrazione muscolare, inoltre la loro organizzazione rende visibile nel miocardio delle striature trasversali caratteristiche. Si possono identificare alle estremità di un sarcomero delle linee, linee Z, una sorta di ponti trasversali che permettono l'unione dei filamenti sottili dei sarcomeri consecutivi. Nei cardiomiociti si osserva inoltre un reticolo plasmatico particolarmente sviluppato che contiene un'elevata concentrazione di ioni $Ca^{2+¿¿}$. In continuità con il reticolo sarcoplasmatico, a livello delle linee Z delle fibrocellule, sono presenti i tuboli T, che rappresentano delle estensioni della membrana plasmatica. Durante la contrazione muscolare i tubuli T fanno entrare dal fluido extracellulare ulteriori ioni calcio, in parte responsabili della fase di contrazione.

Le cellule del muscolo cardiaco sono legate le une con le altre da giunzioni specializzate, i dischi intercalari. Le membrane dei dischi intercalari hanno delle pieghe, così da permettere a cellule adiacenti di incastrarsi e incrementare la loro superficie di contatto. Nel disco intercalare sono presenti diverse strutture specializzate: i desmosomi, giunzioni meccaniche che mantengono le cellule unite, e le gap junctions, che sono delle aree a bassa resistenza elettrica che permettono il passaggio dei potenziali d'azione da una cellula alla cellula adiacente.

Il miocardio specifico invece è formato da cellule miocardiche che hanno perso le loro proprietà contrattili acquisendo in modo specifico funzioni di conducibilità. Queste cellule hanno caratteristiche diverse da quelle del miocardio comune e sono: cellule P, cellule di transizione, cellule di Purkinje. Sono cellule prevalentemente globose o poliedriche raggruppate a formare nodi in due punti precisi del cuore, oppure disposte a costituire fasci più o meno cospicui che si ramificano tra le cellule del miocardio comune[14]. Contengono pochi fasci di miofibrille, non sono striate e appaiono più chiare rispetto le fibrocellule del miocardio comune. Il miocardio specifico possiede velocità di conduzione elevata e frequenza spontanea. Il tessuto miocardico, infatti, si contrae involontariamente, senza l'intervento del sistema nervoso. Il suo ritmo viene invece controllato dal sistema nervoso autonomo. Tale tessuto non ha nessuna capacità rigenerativa, una sua lesione produce una cicatrice connettivale che rende la parete del cuore meno resistente e meno efficiente. Il miocardio specifico forma il sistema di conduzione del cuore. [15]

1.2.2 Il sistema di conduzione del cuore

14 G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R. F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M. F. Marcello, A. M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P. Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo. *Anatomia dell'uomo*. Milano, Edi. Emes, 2010; p.72

15 R. Seeley, T. Stephens , P. Tate. *Anatomy and Physiology,* Sixth Edition. The McGraw−Hill Companies, 2004; p. 276; pp.679-680.

Il sistema di conduzione trasmette i potenziali d'azione in tutto il tessuto cardiaco, è formato da due settori: il sistema senoatriale e il sistema atrioventricolare (Figura 6). Il primo ha inizio con il nodo senoatriale (SA), un piccolo ammasso di cellule miocardiche specifiche poste in posizione settoepicardica, si trova nella parete superiore dell'atrio destro, in vicinanza dello sbocco della vena cava superiore. Il nodo SA è definito pacemaker (segna passi) perché in esso originano automaticamente gli stimoli per la contrazione del cuore. Questi stimoli si propagano lungo fasci di cellule miocardiche specifiche che dal nodo senoatriale si estendono nel miocardio comune delle pareti atriali. In tal modo i due atri si possono contrarre simultaneamente. Dal nodo senoatriale si dipartono anche fasci internodali che portano gli stimoli che inducono la contrazione al sistema atrioventricolare[16].

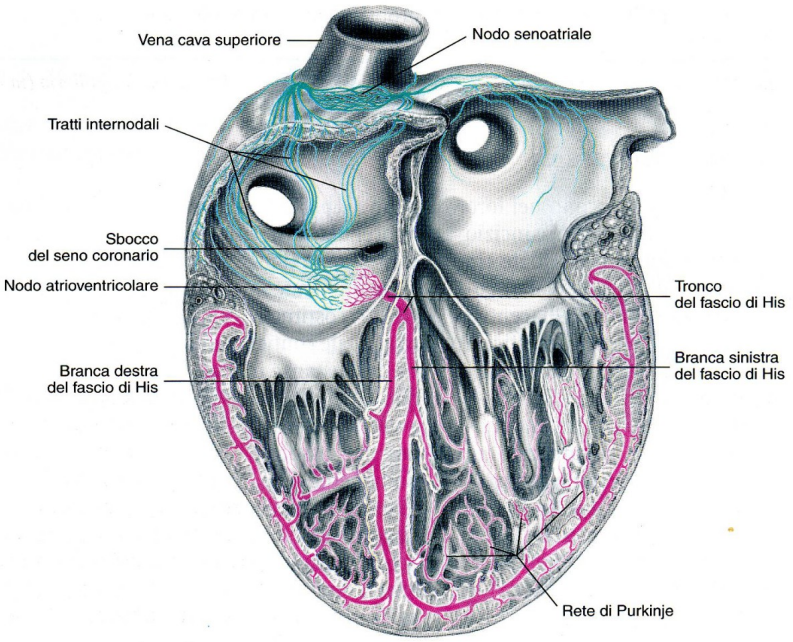

Figura 6. Immagine del cuore in sezione con rappresentazione dell'apparato di genesi dell'impulso cardiaco. G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R. F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M. F. Marcello, A. M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P. Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo. Anatomia dell'uomo. MIilano, Edi. Emes, 2010; p.170.

Il sistema atrioventricolare ha inizio con il nodo atrioventricolare (AV), un piccolo ammasso di cellule miocardiche specifiche che si trova nella parte mediale dell'atrio destro, vicino allo sbocco del seno coronario. Dal nodo si diparte un fascio di fibrocellule specifiche, il tronco comune o

16 G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R. F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M. F. Marcello, A. M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P. Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo. *Anatomia dell'uomo*. MIilano, Edi. Emes, 2010; p.171

fascio di His, che attraversa il trigono fibroso destro, raggiunge il setto interventricolare nella sua posizione membranacea e giunto nella parte muscolare del setto si divide in due branche, destra e sinistra[17]. Ciascuna branca decorre nel setto interventricolare verso l'apice per poi risalire nei muscoli papillari. Alla base di questi, però, le branche del sistema atrioventricolare si risolvono anche in una serie di piccoli fasci che, intrecciandosi fra loro, risalgono verso la base dei ventricoli, formando le reti di Purkinje, una per ventricolo. Per mezzo delle reti di Purkinje gli stimoli si propagano al miocardio comune ventricolare permettendone la contrazione.

Le fibrocellule miocardiche che formano l'apparato di conduzione sono di due tipi diversi: le fibre nodali, caratterizzate da abbondante sarcoplasma e scarse miofibrille, costituiscono i nodi senoatriali e atrioventricolari e il tronco comune del sistema atrioventricolare; le fibre giganti o fibre di Purkinje, molto più voluminose e con abbondante quantità di glicogeno nel sarcoplasma, formano i rami, destro e sinistro, de sistema atrioventricolare e le reti di Purkinje[18].

Approssimativamente i tempi di conduzione del potenziale d'azione dal nodo senoatriale al nodo atrioventricolare è di circa 0.04 s. Il potenziale d'azione dal nodo atrioventricolare si propaga più lentamente, si verifica infatti un ritardo di 0.11 s tra l'istante di arrivo del potenziale d'azione al nodo atrioventricolare e quello in cui passa al fascio di His. In tutto si ha un ritardo di 0.15 s tra la fine della contrazione atriale e l'inizio della contrazione ventricolare.[19]

1.2.3 I potenziali d'azione

Le cellule del muscolo cardiaco sono caratterizzate da un potenziale di membrana a riposo di circa -80 mV. Questo dipende dalla bassa permeabilità della membrana plasmatica al sodio ($Na^{+¿¿}$) e calcio ($Ca^{2+¿¿}$) e ad una più alta permeabilità al potassio ($K^{+¿¿}$). Quando le cellule del muscolo cardiaco sono parzialmente depolarizzate da uno stimolo esterno e raggiungono una soglia del potenziale, allora si sviluppa il potenziale d'azione. Nei muscoli cardiaci il potenziale d'azione (Figura 7) consiste in una rapida fase di depolarizzazione, fase 0, seguita da una rapida, ma parziale, fase di ripolarizzazione, fase 1. Successivamente si verifica un prolungato periodo di lenta

17 G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R. F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M. F. Marcello, A. M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P. Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo. *Anatomia dell'uomo*. Milano, Edi. Emes, 2010; p. 171

18 G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R. F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M. F. Marcello, A. M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P. Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo. *Anatomia dell'uomo*. Milano, Edi. Emes, 2010; p.171

19 R. Seeley, T. Stephens , P. Tate. *Anatomy and Physiology,* Sixth Edition. The McGraw−Hill Companies, 2004; p. 681

ripolarizzazione, fase 2 e infine una rapida fase, fase3, di ripolarizzazione dopo la quale la membrana ritorna al potenziale di riposo, fase 4. Ad ogni potenziale d'azione è associato un periodo refrattario. Durante il periodo di refrattarietà assoluta il muscolo cardiaco è completamente insensibile ad altri stimoli, durante il periodo di refrattarietà relativa le cellule mostrano una ridotta sensibilità ad ulteriori stimolazioni. I canali ionici che si trovano sulla membrana sono sensibili alla variazione del potenziale, si definiscono voltaggio-dipendenti, ovvero la loro apertura e chiusura dipende dal potenziale della membrana stessa. Questi canali sono responsabili del cambiamento della permeabilità di membrana ai rispettivi ioni e quindi responsabili dello sviluppo del potenziale dazione.

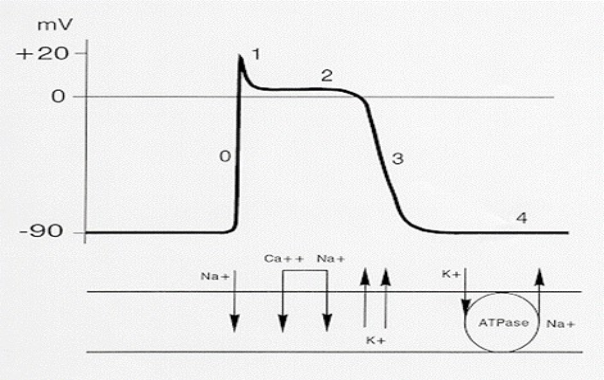

Figura 7. Variazione del potenziale di membrana di una fibra del miocardio nel tempo. Sono rappresentati i canali ionici aperti nelle rispettive fasi.

All'arrivo di uno stimolo esterno alla cellula i canali del $Na^{+¿¿}$voltaggio-dipendenti si aprono determinando, se viene raggiunto il potenziale di soglia, la fase di depolarizzazione del potenziale d'azione. All'apertura dei canali gli ioni $Na^{+¿¿}$ entrano all'interno della cellula aumentando significativamente il potenziale di membrana che raggiunge il valore di circa +20 mV. La variazione del potenziale di membrana ha effetti anche su altri canali ionici, i canali $K^{+¿¿}$ voltaggio-dipendenti e i canali $Ca^{2+¿¿}$ voltaggio-dipendenti, che regolano la permeabilità della membrana al rispettivo ione. Durante la fase 0 quindi i canali $Na^{+¿¿}$ si aprono, i canali $K^{+¿¿}$ sono chiusi e i canali $Ca^{2+¿¿}$si stanno aprendo. Alla chiusura dei canali $Na^{+¿¿}$ inizia una prima ripolarizzazione, fase1, dovuta anche all'apertura di alcuni dei canali del $K^{+¿¿}$ che causano un'uscita di cariche positive dalla cellula. Vi è poi una fase di plateau, fase 2, in cui la totale apertura dei canali $Ca^{2+¿¿}$ fa sì che ioni positivi entrino nella cellula frenando la ripolarizzazione. L'importanza di questa fase è legata al fatto che allunga la durata del potenziale d'azione e quindi del periodo refrattario assoluto, garantendo che dopo una contrazione cardiaca le fibre muscolari si rilassino completamente prima

che un nuovo potenziale d'azione possa generarsi. Questo impedisce, nel miocardio, lo sviluppo di una contrazione tetanica. Nella penultima fase del potenziale d'azione, fase 3, i canali $Ca^{2+¿¿}$ vengono chiusi, restano aperti soltanto i canali $K^{+¿¿}$. L'uscita di ioni $K^{+¿¿}$ dalla cellula fa sì che il potenziale d'azione diminuisca fino a far riacquistare al potenziale di membrana il suo valore di potenziale a riposo, fase 4. Il potenziale d'azione viene trasmesso a cascata di cellula in cellula, l'inversione della polarità della membrana di una cellula infatti genera nelle cellule adiacenti uno stimolo che permette la propagazione del potenziale d'azione su tutto il muscolo cardiaco. Il periodo di refrattarietà assicura che la propagazione avvenga nella direzione corretta, ovvero che il potenziale d'azione non torni indietro a cellule già stimolate.

La capacità del cuore di auto-stimolarsi, contraendosi ad intervalli regolari, dipende dal nodo senoatriale. Le cellule 'pacemaker' infatti generano potenziali d'azione spontaneamente e ad intervalli regolari (Figura 8). Questi potenziali si diffondono, attraverso il sistema di conduzione del cuore, alle altre cellule del muscolo cardiaco, causando l'apertura dei canali sodio e quindi lo sviluppo del potenziale d'azione. Il potenziale spontaneo locale, o pre-potenziale, generato dalle cellule del nodo senoatriale fa raggiungere alla membrana il livello di potenziale soglia permettendo lo sviluppo del potenziale d'azione. Il processo di apertura e chiusura dei canali voltaggio dipendenti è il medesimo delle fibre del miocardio. Nella fase di pre-potenziale, o potenziale pacemaker, sono aperti solo un piccolo numero di canali $Na^{+¿¿}$. Raggiunta la soglia si sviluppa il potenziale d'azione, nella prima fase, fase di depolarizzazione vengo aperti i canali $Ca^{2+¿¿}$, nella seconda fase, fase di ripolarizzazione, si aprono i canali $K^{+¿¿}$mentre i canali $Ca^{2+¿¿}$ e i canali$Na^{+¿¿}$ sono chiusi. In realtà anche altre cellule cardiache sono in grado di generare un potenziale spontaneo ma è solo il nodo SA ad essere in grado di controllare il ritmo del cuore, questo perché le cellule pacemaker generano potenziali spontanei a ritmo più veloce delle altre cellule, 70/80 battiti al minuto. [20]

20 R. Seeley, T. Stephens , P. Tate. *Anatomy and Physiology,* Sixth Edition. The McGraw−Hill Companies, 2004; pp.681-683.

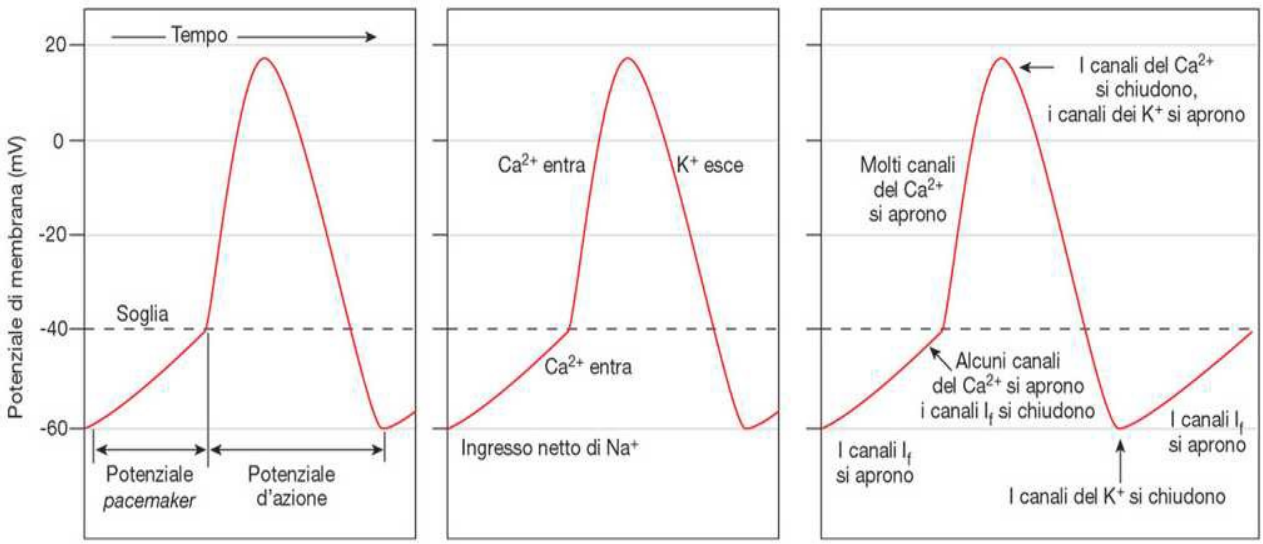

Figura 8. Le tre immagini rappresentano il potenziale d'azione di una cellula del nodo SA. Nella prima viene individuato il potenziale pacemaker e il potenziale d'azione. Nella seconda sono segnalati i flussi ionici durante i due potenziali. Nella terza lo stato funzionale dei canali ionici della membrana cellulare.

1.2.4 Il ciclo elettrocardiografico

La rappresentazione del potenziale d'azione nel tempo ha forma differente per cellule di zone diverse del cuore (Figura 9). È possibile identificare per ogni zona cardiaca potenziali d'azione caratteristici. In realtà per controllare l'attività cardiaca è di maggior interesse studiarne il pattern, ovvero la somma integrale dei vari potenziali nel tempo, rappresentato nella Figura 9 con l'onda dell'elettrocardiogramma (ECG). La somma di questi potenziali d'azione genera delle correnti elettriche che possono essere misurate sulla superficie corporea attraverso un ECG, grazie a degli elettrodi opportunamente posizionati, ogni deflessione della curva registrata è correlata ad un evento elettrico preciso all'interno del cuore. Un normale ECG di un ciclo cardiaco è formato un'onda P, da un complesso QRS e da un'onda T.

L'onda P indica il passaggio dell'impulso dal nodo SA agli atrii, è quindi il risultato dei potenziali d'azione che causano la depolarizzazione del miocardio atriale. Il complesso QRS è composto da tre diverse onde: l'onda Q, l'onda R e l'onda S. Queste onde sono il risultato della depolarizzazione dei ventricoli. L'onda T rappresenta invece la ripolarizzazione dei ventricoli. Non è visibile nell'ECG un'onda che rappresenti la ripolarizzazione degli atrii, poiché tale ripolarizzazione avviane durante il complesso QRS ed è nascosta da quest'ultimo.

È particolare interesse nello studio dell'ECG la misurazione degli intervalli di tempo che separano le varie onde, in particolare: l'intervallo PR, ST e QT. Il tempo trascorso tra l'inizio dell'onda P e l'inizio del complesso QRS è l'intervallo PQ, solitamente chiamato intervallo PR poiché l'onda Q di solito

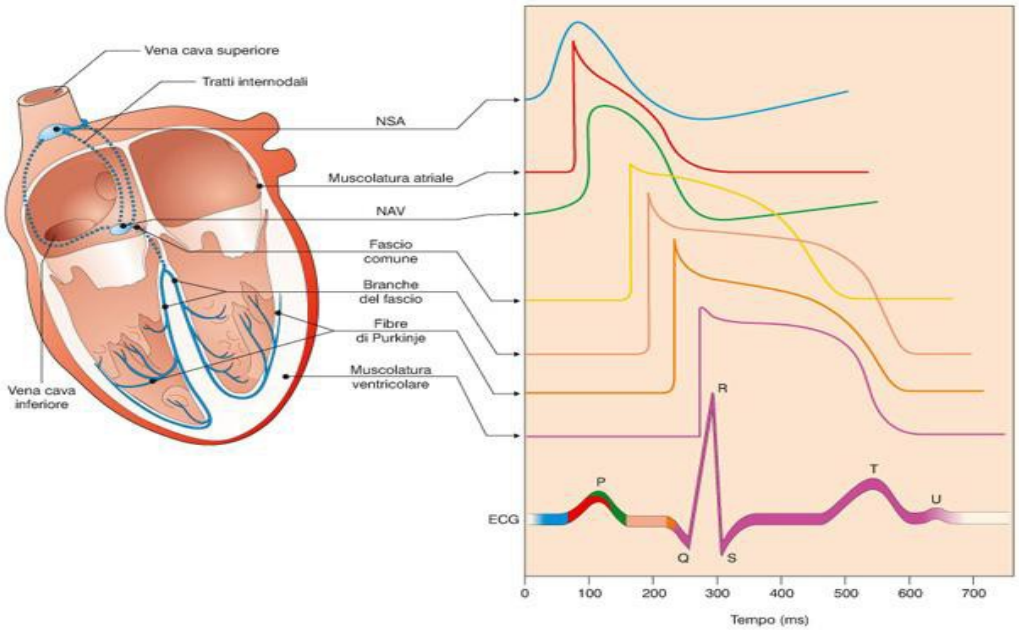

Figura 9. Potenziali d'azione caratteristici delle cellule del miocardio nelle diverse zone del cuore.

molto br ɔulso dal nodo SA al sistema AV, nodo AV, fascio di His e sue branche. Alla fine dell'intervallo PR i ventricoli iniziano a depolarizzarsi. L'intervallo ST indica il tempo che intercorre tra la fine della propagazione dell'impulso e il rilassamento dei ventricoli[21]. L'intervallo QT si estende dall'inizio del complesso QRS fino alla fine dell'onda T, dura approssimativamente 0.36 s, rappresenta il tempo necessario ai ventricoli per depolarizzarsi. [22]

21 G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R. F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M. F. Marcello, A. M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P. Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo. *Anatomia dell'uomo*. Milano, Edi. Emes, 2010; p.171

22 R. Seeley, T. Stephens , P. Tate. *Anatomy and Physiology,* Sixth Edition. The McGraw−Hill Companies, 2004; p.685

1.3 Fisiologia meccanica cardiaca

1.3.1 Contrazione del muscolo cardiaco

La contrazione delle fibre muscolari cardiache dipende dall'incremento di $Ca^{2+¿¿}$ intracellulare determinato sia dallo sviluppo del potenziale d'azione che dalla liberazione, da parte del reticolo sarcoplasmatico, di ulteriori ioni $Ca^{2+¿¿}$ attraverso dei recettori-canali. Questi ioni si legano alla subunità C della troponina cambiandone la conformazione molecolare e permettendo alla miosina di legarsi con l'actina. La contrazione muscolare infatti si verifica grazie ad uno scorrimento dei filamenti sottili lungo quelli spessi attraverso degli eventi di legame e rilascio resi possibili dall'idrolisi dell'ATP. Le molecole di miosina sono in permanenza combinate con una molecola di ATP. Quando, grazie al $Ca^{2+¿¿}$, l'actina interagisce con la miosina, l'ATP viene scissa in adenosindifosfato (ADP) liberando energia di legame. Tale energia permette la rotazione della testa della miosina e quindi uno spostamento reciproco dei due filamenti. La forza di contrazione del miocardio dipende dalla concentrazione di $Ca^{2+¿¿}$ intracellulare, che regola la contrattilità.[23]

1.3.2 Ciclo meccanico cardiaco

23 R. Seeley, T. Stephens , P. Tate. *Anatomy and Physiology,* Sixth Edition. The McGraw−Hill Companies, 2004; p.286.

Il cuore può essere considerato come formato da due pompe che lavorano insieme, cuore destro e cuore sinistro. Ciascuna pompa è formata da un atrio e da un ventricolo. Entrambi gli atri pompano il sangue nei ventricoli riempiendoli ed i ventricoli pompano il sangue nelle arterie polmonari e nelle arterie sistematiche. Il termine ciclo cardiaco si riferisce al ripetitivo processo di pompaggio che parte con l'inizio della contrazione del muscolo cardiaco e finisce con l'inizio della successiva contrazione. I cambiamenti di pressione all'interno delle camere del cuore, prodotti come risultato della contrazione del muscolo cardiaco, sono responsabili del movimento del sangue in quanto il sangue si muove da aree a pressione maggiore ad aree a pressione minore. La durata del ciclo cardiaco varia al variare dell'individuo e delle attività che esso sta svolgendo. Un normale ciclo cardiaco dura 0.7-0.8 s ma dipende anche dalla capacità del muscolo cardiaco di contrarsi e dal corretto funzionamento del sistema di conduzione.

Durante un ciclo cardiaco si ha una regolare alternanza di sistole e di diastole delle cavità del cuore. Con il termine sistole si intende la contrazione e con diastole la dilatazione. La sistole atriale è quindi la contrazione del miocardio atriale e la diastole atriale il rilassamento del medesimo. Allo stesso modo la sistole e la diastole ventricolare rappresentano rispettivamente la contrazione e il rilassamento del miocardio ventricolare. Il ciclo è organizzato in modo da far corrispondere ad una sistole atriale una diastole ventricolare e viceversa, questa coordinazione permette il corretto scorrimento del sangue.

Per studiare in modo completo le dinamiche di un ciclo cardiaco è interessante associare alle diverse fasi del ciclo le rispettive variazioni di volume e di pressione nelle cavità, nonché i toni cardiaci. Nella Figura 10 sono riportate le variazioni di pressione dell'atrio e ventricolo sinistro e dell'aorta, le variazioni di volume del ventricolo sinistro, i primi tre toni cardiaci; è presente anche una registrazione elettrica del ciclo effettuata con un ECG.

Quando inizia la contrazione ventricolare, la pressione nei ventricoli aumenta velocemente causando la chiusura delle valvole AV. Nel momento che precede la diastole ventricolare i ventricoli hanno al loro interno circa 120-130 mL di sangue. Il volume ventricolare non cambia durante il periodo della contrazione in quanto tutte le valvole del cuore sono chiuse in questo istante. Non appena la pressione ventricolare raggiunge la pressione dell'aorta e del tronco polmonare, le valvole semilunari si aprono. La valvola semilunare aortica si apre approssimativamente quando la pressione ventricolare sinistra raggiunge gli 80 mmHg, mentre la valvola semilunare polmonare quando la pressione ventricolare destra raggiunge gli 8 mmHg. Anche se le pressioni sono differenti entrambe le valvole si aprono nello stesso momento. Mentre il sangue fuoriesce dai ventricoli la pressione continua a salire, nel ventricolo sinistro raggiunge i 120

mmHg, nel ventricolo destro invece aumenta circa fino a 25 mmHg. Il ventricolo sinistro lavora a pressioni maggiori poiché il sangue deve raggiungere parti del corpo più distanti (circolazione sistematica). Il ventricolo destro invece manda il sangue nei polmoni, percorrendo distanze minori (circolazione polmonare). Non ostante queste differenze il volume di sangue pompato dai ventricoli è circa lo stesso. Durante la prima parte dell'eiezione il sangue fluisce rapidamente fuori dai ventricoli. Verso la fine dell'eiezione il flusso di sangue diminuisce notevolmente, questo causa la diminuzione della pressione ventricolare non ostante la contrazione ventricolare continui. Il volume alla fine dell'eiezione è di circa 50-60 mL.

Durante il rilassamento ventricolare la pressione ventricolare continua a diminuire velocemente, raggiunto un valore minore della pressione aortica e dell'arteria polmonare si ha un contraccolpo delle pareti elastiche delle arterie, che durante il periodo di eiezione sono tese, tale da forzare il sangue a tornare indietro verso i ventricoli. Il ritorno di sangue va a chiudere le valvole semilunari. Il volume ventricolare non cambia durante il periodo di rilassamento perché tutte le valvole sono chiuse.

Mentre avviene la sistole e il periodo di rilassamento ventricolare, gli atrii rilassati si riempiono di sangue. Quando la pressione ventricolare scende al di sotto della pressione atriale la valvola AV si apre e il sangue passa dagli atrii, dove c'è una pressione maggiore, ai ventricoli, dove la pressione è

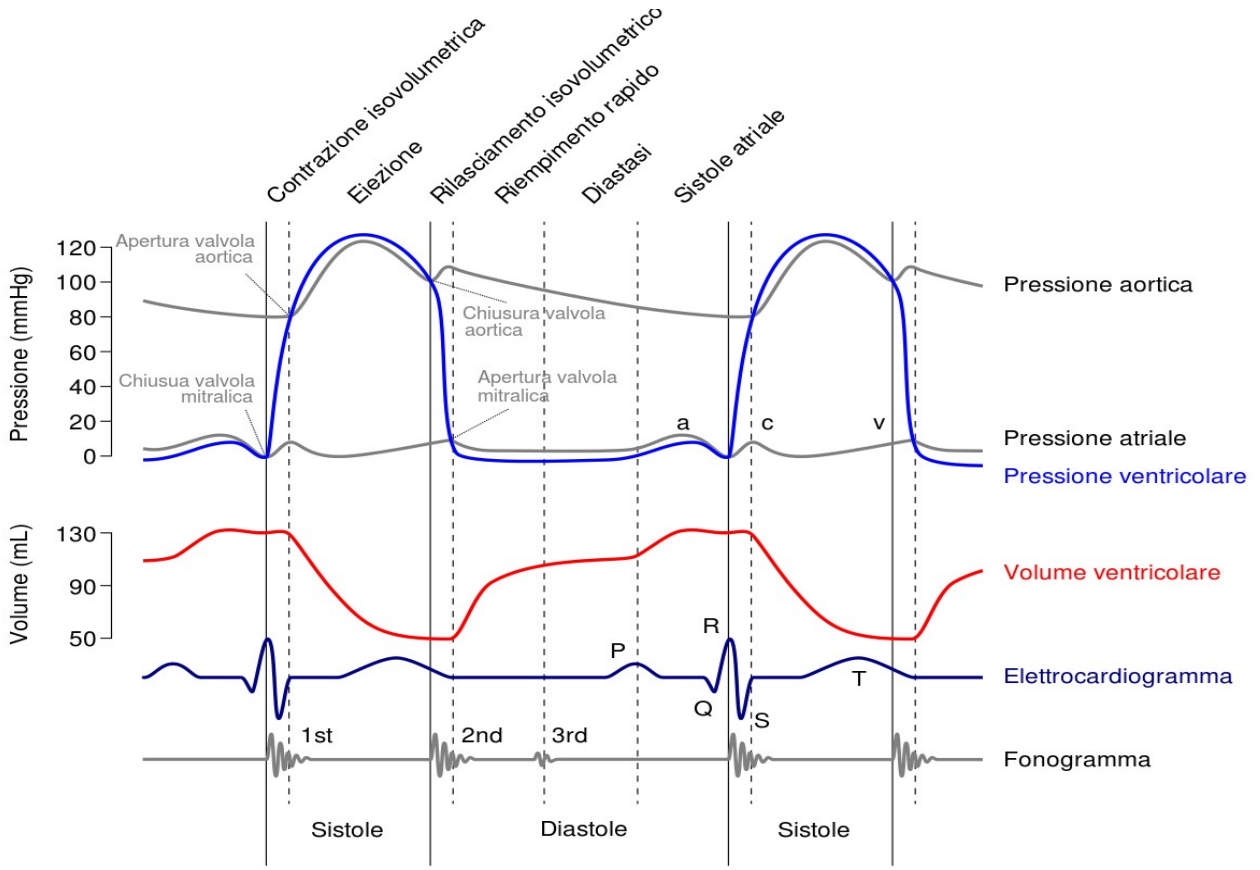

Figura 10. Rappresentazione nel tempo della pressione aortica, del ventricolo e dell'atrio sinistro, della variazione del volume ventricolare e della registrazione dei tre toni cardiaci, tutti riferiti ad un ciclo cardiaco registrato con l'elettrocardiogramma.

minore. La maggior parte del sangue fluisce nei ventricoli durante la diastole ventricolare. Alla fine della fase di riempimento passivo i ventricoli sono pieni al 70%.

La contrazione degli atrii si svolge durante l'ultimo terzo della diastole ventricolare e completa il riempimento dei ventricoli. La funzione primaria degli atrii è quella di serbatoio, mentre dei ventricoli di poter pompare sufficientemente sangue da poter mantenere l'omeostasi anche se gli atrii non si contraggono del tutto. Durante particolari attività, tuttavia, il cuore pompa il 300%-400% di sangue in più rispetto normali condizioni, è in questi casi che l'azione di pompaggio degli atrii diventa importante per garantire l'efficienza del cuore.[24] [25]

Il cuore durante il suo ciclo genera dei suoni caratteristici, è possibile individuare quattro toni cardiaci, registrabili tramite un fonocardiogramma. Il primo tono del cuore è generato dalla vibrazione delle valvole atrioventricolari e del fluido circostante quando la valvola si chiude

24 R. Seeley, T. Stephens , P. Tate. *Anatomy and Physiology,* Sixth Edition. The McGraw−Hill Companies, 2004; pp. 686-689.
25 K.S Saladin. *Human Anatomy*. The McGraw−Hill Companies, 2004; p. 568.

all'inizio della sistole ventricolare. Il secondo tono cardiaco è il risultato della chiusura delle valvole semilunari, aortica e polmonare, all'inizio della diastole ventricolare. La sistole, pertanto, si svolge all'incirca tra il primo e il secondo suono cardiaco. La diastole, che invece dura di più, si sviluppa tra il secondo e il primo suono cardiaco successivo. In alcuni casi è possibile ascoltare anche un terzo tono cardiaco, generato dal moto turbolento del sangue che entra nei ventricoli, può essere individuato tra la fine del primo terzo della diastole ventricolare. Ancora più raramente un quarto suono. Il terzo e il quarto tono cardiaco sono in realtà anomali, solitamente collegati ad una disfunzione ventricolare. Il terzo tono è più debole rispetto ai primi due, è' causato dalla variazione delle proprietà fisiche del ventricolo o da l'aumento del flusso e del volume di sangue che scorre durante la fase di diastole ventricolare. È generalmente rilevato in pazienti di giovane età, se auscultato negli adulti è associato ad una disfunzione cardiaca. Il quarto tono cardiaco è generato alla fine del periodo di diastole, appena prima del primo tono. La presenza di questo tono è dovuta ad una contrazione degli atrii verificatasi con eccessiva forza a causa di un'insolita rigidezza o ipertensione ventricolare. Il quarto tono è facile da individuare nei casi in cui si ha un prolungato intervallo PR, collegabile ad un'ischemia o infarto del miocardio. [26] [27] [28]

1.3.3 Controllo del sistema nervoso sul cuore

La variabilità cardiaca è la capacità del cuore di adattare la frequenza del battito all'attività che il corpo sta svolgendo, il numero di battiti effettuati in un minuto, ad esempio, aumentano se si è sotto sforzo e diminuiscono in caso di riposo.

La capacità di adattamento è in parte intrinseca del cuore, ma per lo più è controllata dal sistema nervoso autonomo e da ormoni.

La capacità di adattamento intrinseca del cuore si basa sulla legge di Starling, che definisce la relazione tra forza di contrazione sviluppata dalle fibre cardiache durante la sistole, e quindi la quantità di sangue espulsa dal ventricolo, e lunghezza iniziale delle fibre, che dipende dal ritorno venoso. Da sola la regolazione intrinseca non garantisce un'efficiente variabilità cardiaca.

Il cuore è innervato sia da fibre nervose parasimpatiche che simpatiche. Queste influenzano l'azione di pompaggio del cuore con effetti sia sulla frequenza cardiaca che sul volume sistolico. In realtà

26 R. Seeley, T. Stephens , P. Tate. *Anatomy and Physiology,* Sixth Edition. The McGraw−Hill Companies, 2004. Pp. 686-689.
27 K.S Saladin. *Human Anatomy*. The McGraw−Hill Companies, 2004; p. 568.

28 Yi-Li Tseng, Pin-Yu ko, Fu-Shan Jaw. *Detection of the third and fourth heart sounds using Hilbert-Huang transform.* Biomed Eng Online. 2012; vol. (11); p.8.

l'azione del simpatico è più significativa del parasimpatico in quanto riesce ad incrementare la gittata cardiaca del 50%-100% mentre il parasimpatico a diminuirla solo del 10%-20%. La regolazione estrinseca del cuore permette di mantenere la pressione sanguigna, il livello di ossigeno nel sangue, il livello di anidride carbonica nel sangue e il livello di ph entro i normali intervalli di lavoro.

Le fibre dei nervi parasimpatici si estendono al nodo SA, al nodo AV, alle coronarie e al miocardio atriale. La stimolazione del parasimpatico funge da inibitore della frequenza cardiaca, durante le condizioni di riposo inibisce in piccola parte l'azione del cuore. Un aumento del flusso sanguigno durante particolari attività è in parte dovuto ad una diminuzione della stimolazione del parasimpatico. La frequenza cardiaca può essere portata a 20-30 bpm ma si hanno pochi effetti sul volume sistolico; infatti se il ritorno venoso resta costante mentre il cuore è inibito dall'azione del parasimpatico, il volume sistolico può aumentare. Un tempo più lungo tra i battiti permette al cuore di riempire con maggiore capacità la quale aumenta il volume sistolico.

L'acetilcolina, un neurotrasmettitore prodotto dai neuroni del parasimpatico, si lega a dei canali ionici regolati dal ligando aprendoli, questo porta la membrana plasmatica cardiaca a diventare più permeabile al K^{+}¿¿. Come conseguenza la membrana è iperpolarizzata, il valore del potenziale viene allontanato dallo zero, e la frequenza del battito cardiaco diminuisce perché la membrana richiede più tempo per depolarizzare e generare il potenziale d'azione.

Le fibre del sistema simpatico innervano i nodi SA e AV, le coronarie e il miocardio ventricolare. Queste fibre aumentano sia la frequenza cardiaca che la forza di contrazione muscolare. In risposta ad una stimolazione del simpatico il cuore può raggiungere i 250 bpm, in alcuni casi anche 300 bpm. Una contrazione più forte, inoltre, può aumentare il volume sistolico. L'aumento della forza di contrazione dovuta alla stimolazione del sistema simpatico causa un volume sistolico finale inferiore, ovvero il cuore si svuota di più.

Esistono dei limiti nella relazione tre l'aumento della frequenza cardiaca e la gittata cardiaca. Se la velocità del cuore diventa troppo elevata, la diastole non è abbastanza lunga da permettere il completo riempimento dei ventricoli, il volume diastolico finale diminuisce e anche il volume sistolico. Inoltre, se la frequenza cardiaca aumenta superando un livello critico la forza di contrazione diminuisce, probabilmente per l'accumulazione di metaboliti nelle cellule del muscolo cardiaco. Il cuore può quindi aumentare fino ad un massimo di 170-250 bpm in risposta alla stimolazione del simpatico.

La stimolazione del parasimpatico gioca un ruolo importante nella regolazione della forza di contrazione durante condizioni di riposo. Permette di mantenere la forza di contrazione dei ventricoli superiore di circa il 20% rispetto a come sarebbe se non ci fosse la stimolazione simpatica.

La norepinefrina, un neurotrasmettitore, aumenta la frequenza di depolarizzazione del muscolo cardiaco, così da aumentare sia la frequenza che l'ampiezza del potenziale d'azione. Questo è possibile grazie all'associazione tra la norepinefrina con dei recettori che si trovano sulla superficie cellulare. Questa combinazione infatti aumenta la permeabilità della membrana al $Ca^{2+¿¿}$ grazie all'apertura di canali calcio. Il battito cardiaco è in realtà controllato anche da alcuni ormoni, l'adrenalina e la noradrenalina. Queste hanno lo stesso effetto sul battito cardiaco del quale aumentano la frequenza e la forza di contrazione. La loro secrezione è controllata dalla stimolazione del sistema nervoso simpatico.[29]

29 R. Seeley, T. Stephens , P. Tate. *Anatomy and Physiology,* Sixth Edition. The McGraw−Hill Companies, 2004; pp. 694-695.

Capitolo 2

L'elettrocardiografia

2.1 L'elettrocardiogramma e la relazione con l'attività elettrica del cuore

Un elettrocardiogramma (ECG) è la registrazione dell'attività elettrica delle cellule del cuore che raggiunge la superficie del corpo[30]. Questa attività può essere registrata con elettrodi posti in posizioni opportune sulla superficie del paziente. Gli elettrodi costituiscono un'interfaccia adeguata tra corpo umano e strumento di misura che permette di tradurre la corrente ionica, generata in questo caso dal cuore, in corrente elettrica trasferita alla strumentazione di misura. La registrazione di un ECG traccia la tensione, espressa in millivolt (mV) nell'asse delle ordinate, in funzione del tempo, espresso in secondi (s) sull'asse delle ascisse. La tensione rappresenta la 'somma' dell'attività elettrica di tutte le cellule del cuore. L'ECG è un importante mezzo diagnostico per valutare la funzionalità cardiaca[31] e consiste in un complesso di onde denominate PQRST, ciascuna delle quali corrisponde and una ben precisa funzione elettrica del cuore. In assenza di segnali elettrici la registrazione si colloca su una linea di riferimento, definita isoelettrica, corrispondente a 0 mV.

È possibile quindi approfondire la relazione tra attività elettrica del cuore ed ECG tramite lo studio delle onde e degli intervalli caratteristici di quest'ultimo. Nella Figura 11 è rappresentato un esempio di ECG standard. Quando il nodo SA genera il PA l'attività elettrica si propaga attraverso la muscolatura atriale causando la lenta depolarizzazione degli atrii. Il risultato di questa depolarizzazione è l'onda P nell'ECG. Poiché il nodo SA si trova nell'atrio destro la prima parte dell'onda rappresenta l'attivazione di questa camera. L'apice dell'onda rappresenta la fine dell'attivazione atriale destra e l'inizio dell'attivazione atriale sinistra. La sezione finale dell'onda P rappresenta il completamento dell'attivazione atriale sinistra. L'attivazione del nodo AV inizia a metà onda P e procede lentamente durante la seconda parte dell'onda. L'onda di eccitazione subisce quindi un ritardo di propagazione nel nodo AV, questo ritardo si traduce normalmente in un segmento isoelettrico di 60-80 ms successivo all'onda P, noto come l'intervallo PQ. Il fascio di His e le branche vengono attivate durante il segmento PR ma non producono forme d'onda nell'ECG. Attraverso il fascio di His e le fibre di Purkinje l'onda di depolarizzazione viene trasmessa al miocardio ventricolare. In questo caso l'onda si diffonde velocemente causando una rapida e simultanea depolarizzazione dei ventricoli. Ciò si traduce nel complesso QRS dell'ECG, un'onda

30 Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014; p. 26.
31 L. Mainardi. *Fondamenti di analisi dei segnali biomedici*. Pisa University Press srl, 2013; p. 18.

bifasica o trifasica. Le cellule muscolari ventricolari possiedono un PA della durata di 300-350 ms, questo genera in un normale tracciato ECG un intervallo isoelettrico di 100-120 ms, successivo al complesso QRS, noto come segmento ST. L'intervallo ST quindi rappresenta il tempo tra la fine dell'attivazione e l'inizio del recupero ventricolare. La ripolarizzazione nei ventricoli si verifica prima per le cellule dell'epicardio e poi per le cellule endocardiche e genera nell'ECG una lenta onda T. L'onda T a volte è seguita da un'altra piccola onda, l'onda U, la cui fonte è incerta. Tre sono le possibili teorie sulla sua origine: la ripolarizzazione tardiva delle fibre di Purkinje, ripolarizzazione tardiva del miocardio medio ('cellule M'), post potenziali derivanti dalle forze meccaniche nella parete ventricolare. [3233]

Altri intervalli d'interesse dell'ECG sono l'intervallo PR e l'intervallo QT. Il primo è misurato dall'inizio dell'onda P all'inizio del complesso QRS. È una misura del tempo di conduzione atrio-ventricolare, rappresenta il tempo necessario affinché l'impulso viaggi dagli atrii verso il nodo AV, il fascio di His, le fibre di Purkinje e infine al miocardio ventricolare. L'intervallo QT viene misurato dall'inizio del complesso QRS alla fine dell'onda T. Rappresenta l'intervallo tra l'inizio dell'attivazione ventricolare e la fine del recupero ventricolare. Poiché l'intervallo QT varia con la frequenza cardiaca viene studiato clinicamente l'intervallo QTc, calcolato dall'intervallo QT e dalla frequenza cardiaca.[34]

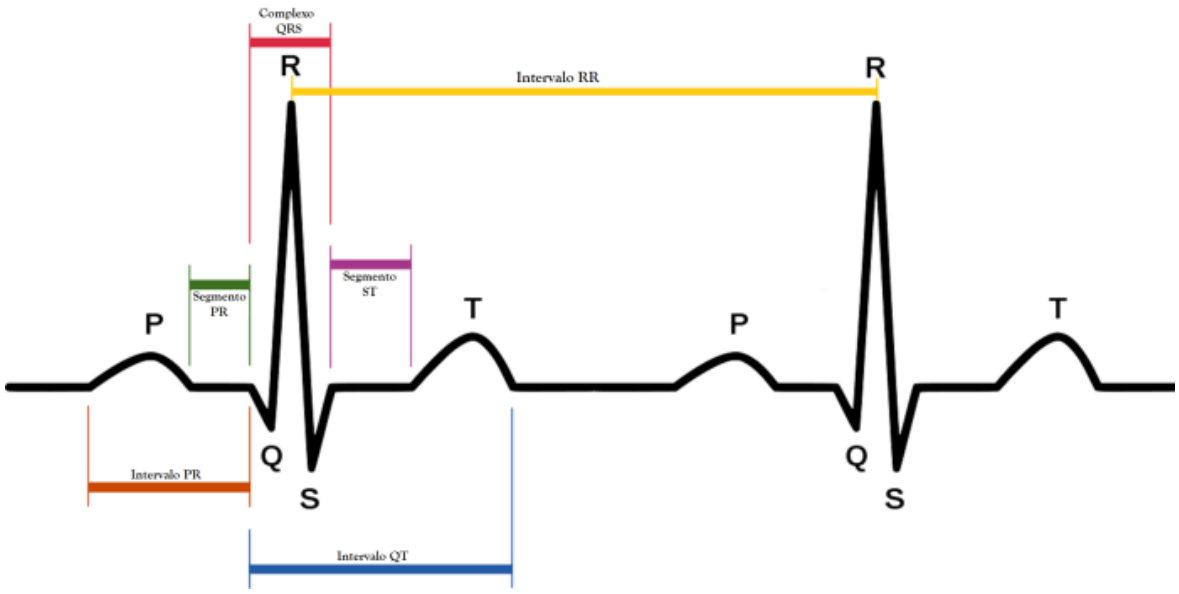

Figura 11. Seconda derivazione di un ECG standard con le onde e i segmenti caratteristici.

32 Rangaraj M. Rangayyan. *Biomedical signal analysis: a case-study approach*. IEEE Press, New York, N.Y. 2002; p. 19.
33 Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014; pp. 36-38.
34 Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014; p. 39.

2.2 Acquisizione dell'elettrocardiogramma

Il muscolo cardiaco è una sorgente di cariche elettriche che viaggiano in un conduttore che è il torace. È possibile considerare l'effetto di un certo numero di cariche elettriche come se tutte le cariche fossero concentrate nel loro centro di carica e quindi rappresentare in ogni istante tutte le cariche positive del cuore come un'unica carica positiva posta in un certo punto interno al cuore. Allo stesso modo tutte le cariche negative possono essere rappresentate con un'unica carica negativa posta in un altro punto del cuore. Si può quindi immaginare la presenza di un dipolo elettrico che dipende dalla quantità di carica elettrica, dalla distanza tra le cariche e dall'orientamento della linea congiungente le due cariche, ovvero l'asse elettrico istantaneo del cuore. Il dipolo elettrico è rappresentato da un vettore cardiaco, H, che risulta espressione di tutte le attività cardiache e le cui proiezioni su determinati piani sono rilevabili in intensità e verso attraverso misurazioni della differenza di potenziale (ddp). Il campo elettrico prodotto da queste cariche in movimento infatti affiora sulla superficie del torace creando delle linee equipotenziali che variano continuamente insieme alle cariche. A livello della superficie toracica è quindi possibile misurare una ddp per mezzo di almeno due elettrodi posti in punti non equipotenziali. Prima di posizionare gli elettrodi è bene che venga effettuata sulla pelle una pulizia e una leggera abrasione per ridurre il rumore e aumentare la qualità del segnale registrato. La ddp registrata dipende dalla posizione degli elettrodi, al fine diagnostico è quindi essenziale che i siti di misurazione e il numero di elettrodi utilizzati siano normalizzati. Il numero di elettrodi solitamente utilizzati sono dieci, opportunatamente posizionati e connessi tra di loro secondo un sistema di 12 derivazioni. [35]

2.2.1 Asse elettrico istantaneo

Per asse elettrico si intende l'orientamento spaziale del vettore medio delle varie componenti dell'ECG, principalmente dell'onda P e del complesso QRS, risultanti della somma di tutti i singoli vettori. Grazie all'utilizzo delle 12 derivazioni è possibile studiare il vettore medio sul piano fontale e sul piano trasversale. È d'interesse clinico studiare gli assi elettrici medi della depolarizzazione atriale e ventricolare, identificati rispettivamente come asse dell'onda P e del QRS. Determinare la direzione dell'asse elettrico medio consente di comprendere meglio le morfologie presenti nelle derivazioni degli arti e di identificare determinati quadri elettrocardiografici, quali ad esempio gli

35 P Kligfield, LS Gettes, JJ Bailey, *et al. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part I: the electrocardiogram and its technology a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology*. J. Am Coll Cardiol, 49 (2007); pp. 1111-1115.

emiblocchi. Nel calcolare l'asse elettrico di un vettore devono essere considerati due elementi fondamentali:

1. ogni vettore che si avvicina all'elettrodo esplorante produce una deflessione positiva e viceversa;
2. un vettore disposto perpendicolarmente rispetto all'elettrodo esplorante produce o nessuna deflessione, cioè una linea isoelettrica, o due deflessioni successive, una positiva seguita da una negativa o viceversa (isodifasismo).

Per il calcolo dell'asse elettrico si deve quindi identificare la derivazione in cui si registra la maggiore positività del vettore, la derivazione in cui si registra la maggiore negatività e quella in cui si registra
un complesso isodifasico.[36]

2.2.2 Le 12 derivazioni

Nella pratica l'ECG a 12 derivazioni è ottenuto utilizzando quattro elettrodi posizionati negli arti e sei elettrodi posizionati sul torace, esse si dividono in tre derivazioni fondamentali, tre derivazioni aumentate ed infine sei derivazioni precordiali. Le prime sei offrono una visione dell'attività elettrica sul piano frontale del corpo, mentre le restanti sei forniscono una visione sul piano trasversale. Ogni derivazione permette di ottenere una visione dell'attività elettrica del cuore grazie alla registrazione della ddp tra un polo positivo ed uno negativo. Gli elettrodi posizionati negli arti sono rispettivamente: elettrodo braccio destro (RA), braccio sinistro (LA), gamba sinistra (LL) e gamba destra (RL). Vengono utilizzati per le tre derivazioni fondamentali, I, II e III. Le derivazioni fondamentali sono state proposte per la prima volta dal fisiologo olandese Willem Einthoven più di cento anni fa, che posizionò gli elettrodi negli arti effettuando le prime registrazioni. La I derivazione misura la ddp tra gli elettrodi RA e LA, dove l'elettrodo braccio sinistro costituisce il polo positivo mentre l'elettrodo braccio destro costituisce il polo negativo. Nella II derivazione la ddp è misurata tra RA e LL, dove l'elettrodo positivo è quello della gamba sinistra e il negativo è quello del braccio destro. La III derivazione, infine, misura la ddp tra LA e LL, dove l'elettrodo positivo è quello dalla gamba sinistra mentre il negativo è quello del braccio sinistro. L'elettrodo RL è utilizzato invece come elettrodo di riferimento, importante per l'eliminazione di eventuali correnti di disturbo presenti durante la registrazione del segnale. Le tre derivazioni fondamentali formano un triangolo equilatero, noto come triangolo di Einthoven (Figura 12). Dalla legge di Kirchhoff si ha che la somma delle ddp in un circuito chiuso è uguale a zero, da questa si deduce

36 Massimo Romanò. *Testo-atlante di elettrocardiografia pratica. Approccio clinico ragionato all'elettrocardiogramma*. Springer 2009; pp. 13-14.

che la somma delle tre derivazioni in ogni istante è pari a zero. Tale legge è nota come la legge di Einthoven (1). [37] [38]

$$II = I + III \quad (1)$$

Se si considerano le tre derivazioni in modo che si intersecano al centro dell'attività elettrica del cuore mantenendo il loro orientamento nello spazio, esse costituiscono un sistema di riferimento triassiale per la visualizzazione dell'attività elettrica. Queste derivazioni vengono solitamente chiamate 'derivazioni bipolari' in quanto la ddp è misurata direttamente tra due elettrodi.

Le derivazioni aumentate sfruttano gli stessi tre elettrodi dalle derivazioni fondamentali ma vengono solitamente definite unipolari, va specificato che esse misurano comunque una ddp ma non tra due

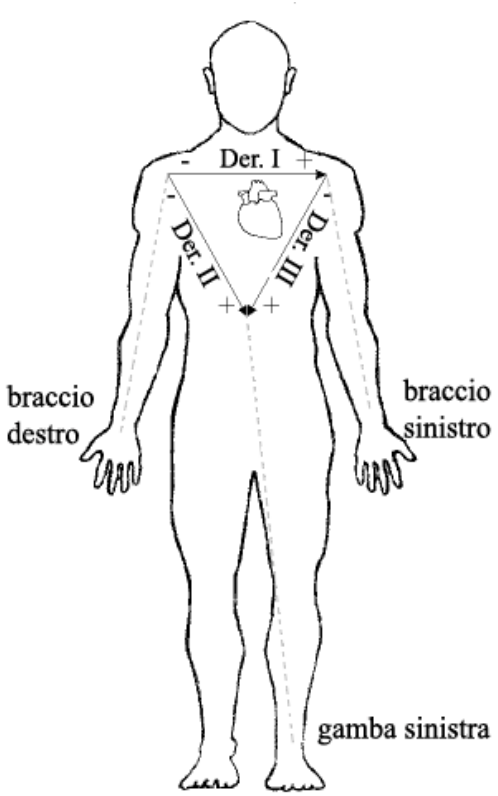

Figura 12. Triangolo di Einthoven formato dalla I, II e III derivazione, sono evidenziati i poli positivi e la posizione degli elettrodi.

37 Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014; pp. 46-47.

38 P Kligfield, LS Gettes, JJ Bailey, *et al. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part I: the electrocardiogram and its technology a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology*. J. Am Coll Cardiol, 49 (2007); p. 1117.

elettrodi degli arti bensì tra un elettrodo degli arti ed un potenziale di riferimento, chiamato centro terminale, che funge da polo negativo. È stato proposto per la prima volta da G. A. Wilson insieme a dei suoi collaboratori nel 1994, i quali ricavarono il centro terminale dai tre elettrodi degli arti. Il centro terminale di Wilson (WCT) è ottenuto come potenziale medio degli elettrodi RA, LA, LL collegati insieme attraverso una resistenza R, di uguale valore, (Figura 13).[39] In questo modo però le derivazioni avevano valori relativamente bassi. Successivamente Goldberger ha considerato il centro terminale di Wilson eliminando di volta in volta un elettrodo, creando così le derivazioni aumentate il cui nome deriva dal fatto che hanno un'ampiezza del 50% superiore rispetto alle registrazioni con il centro terminale di Wilson. In questo caso il potenziale del braccio destro viene misurato utilizzando come riferimento il potenziale ottenuto dal braccio sinistro e gamba sinistra. Il potenziale braccio sinistro è invece misurato utilizzando come riferimento quello ottenuto da braccio destro e gamba sinistra. Il potenziale gamba sinistra, infine, è misurato utilizzando come riferimento quello ottenuto dal braccio destro e da quello sinistro. Le tre derivazioni aumentate sono note come aVR, aVL e aVF, 'a' sta per 'augmented', aumentate, 'V 'per 'vector', vettore, 'R', 'L', 'F' rispettivamente per 'right', 'left' e 'foot', ovvero riferite a braccio destro, braccio sinistro e piede sinistro. Anche le derivazioni aumentate permettono lo studio dell'attività elettrica sul piano frontale. Nella Figura 14 sono presentate sia le derivazioni fondamentali che le aumentate, insieme formano il sistema esassiale per

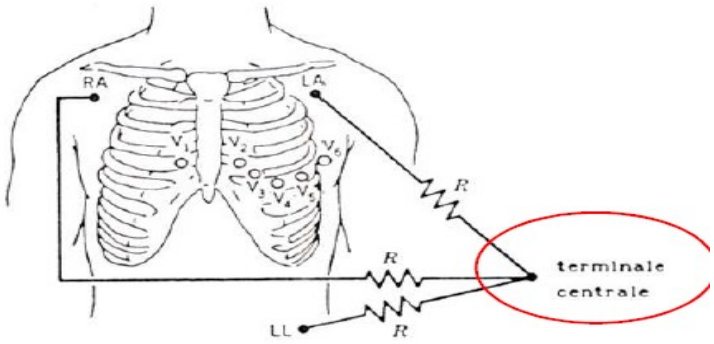

Figura 13. Centro terminale di Wilson, ottenuto congiungendo i tre elettrodi RA, LL e LA con una resistenza (R).

39 P Kligfield, LS Gettes, JJ Bailey, *et al. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part I: the electrocardiogram and its technology a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology*. J. Am Coll Cardiol, 49 (2007); pp. 1117.

la visualizzazione dell'attività elettrica cardiaca sul piano frontale. Cinque delle sei derivazioni sono separate da angoli di 30°, fa eccezione la derivazione aVR che è orientata a −150°. Ciò fornisce una visione completa a 360° del piano frontale. La I derivazione è utilizzata come riferimento e posta a 0°, la II derivazione si trova a +60°, aVF a +90° e la III a +120°. Le derivazioni aVL e aVR si trovano rispettivamente a -30° e -150°. I moderni elettrocardiografi registrano solo le derivazioni fondamentali ottenendo quelle aumentate dalla legge di Einthoven, dalla quale si ricavano le seguenti leggi (2) (3) (4)[40]:

$$aVR = \frac{-1}{2}(I + II) \quad (2)$$

$$aVL = I - \frac{1}{2} II \quad (3)$$

$$aVF = II - \frac{1}{2} I \quad (4)$$

Inoltre, in qualsiasi punto del ciclo cardiaco vale la seguente equazione (5)[41]:

$$aVR + aVL + aVF = 0 \quad (5)$$

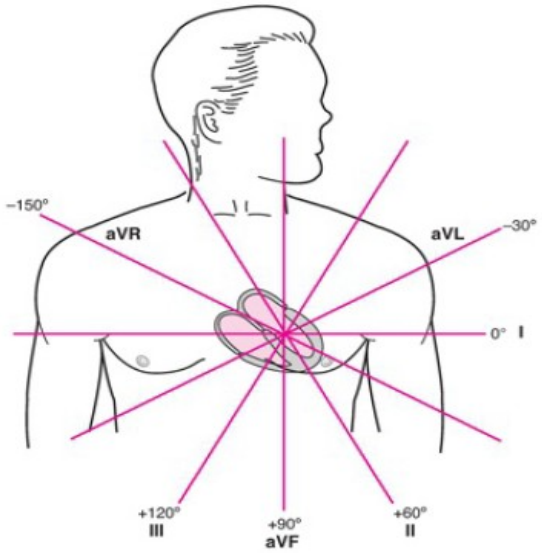

Figura 14. Rappresentazione delle sei derivazioni del piano frontale nominate rispetto la posizione degli elettrodi positivi.

40 Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014; pp. 48-49.
41 Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014; pp. 48-49.

Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014; p. 49.

Gli altri sei elettrodi posti sul torace sono nominati rispettivamente V1, V2, V3, V4, V5 e V6 ed hanno delle posizioni anatomiche ben precise (Figura 15). V1 e V2 sono collocati al quarto spazio intercostale, rispettivamente appena a destra e a sinistra dello sterno. V4 deve essere posizionato al quinto spazio intercostale, V3 a metà strada tra V2 e V4. Gli elettrodi V5 e V6 si trovano sullo stesso livello di V4 ma nella parte anteriore, V5 sulla linea ascellare anteriore, V6 sulla linea ascellare. Questi elettrodi permettono di ricavare le rispettive sei derivazioni precordiali, il cui nome deriva dal fatto che gli elettrodi sono posti difronte al cuore. Le precordiali come le aumentate sono dette derivazioni unipolari ed utilizzano come potenziale di riferimento il terminale centrale di Wilson. Esso costituisce il polo negativo delle derivazioni mentre i sei elettrodi toracici costituiscono il polo positivo. Le derivazioni precordiali permettono la visualizzazione dell'attività elettrica in un piano a sezione trasversale. V5 e V6 in particolare sono più sensibili all'attività ventricolare sinistra, V3 e V4 raffigurano principalmente l'attività settica, V1 e V2 invece riflettono bene l'attività della metà destra del cuore. La Figura 16 mostra l'orientamento delle sei derivazioni toraciche sul piano trasversale, da ogni rispettivo elettrodo attraverso il centro dell'attività elettrica cardiaca. Gli angoli tra le derivazioni del piano trasversale sono approssimativamente gli stessi 30° del piano frontale.

Non ostante sia ridondante, il sistema a 12 derivazioni, funge da base dello standard dell'ECG clinico. Nella Figura 17 è possibile osservare un singolo ciclo cardiaco rappresentato in ciascuna delle 12 derivazioni di un ECG standard di un individuo sano, registrato con i dieci elettrodi posizionati correttamente. Un'accurata interpretazione elettrocardiografica è possibile solo se la registrazione è effettuata con gli elettrodi posizionati correttamente sulla superficie del corpo.

Ci sono molti errori sul posizionamento dei 10 elettrodi che possono portare ad una scorretta acquisizione dell'ECG, ad esempio invertendogli elettrodi LA e RA, oppure V1 e V2, che può comportare una riduzione dell'ampiezza dell'onda R nelle precordiali. Un altro errore comune si incontra nel posizionamento di V5 e V6 che può alterare le grandezze utilizzate nelle diagnosi di ipertrofia ventricolare.

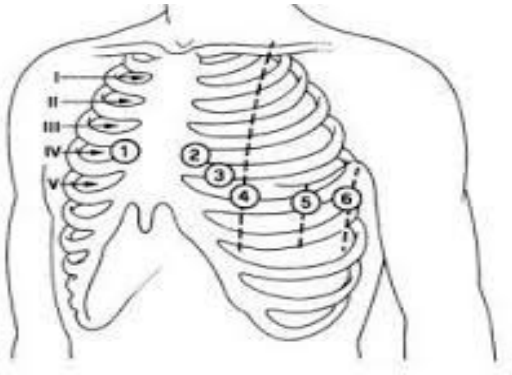

Figura 15. Punti di riferimento anatomici per la posizione degli elettrodi di riferimento toracici.

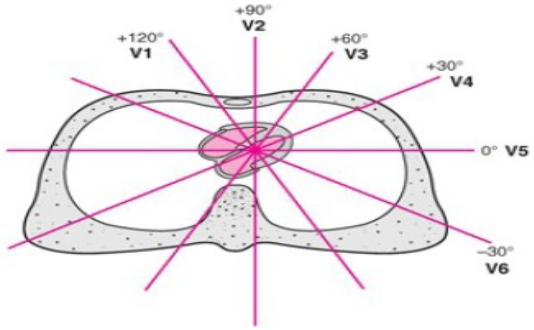

Figura 16. Rappresentazione dall'alto delle derivazioni degli elettrodi toracici. Le linee rappresentano le sei derivazioni precordiali il cui nome dipende dalla posizione degli elettrodi positivi.

Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014; p. 52.

Una precisa identificazione dei punti di riferimento ossei per il corretto posizionamento degli elettrodi può risultare difficoltosa nelle donne, in individui obesi o in persone con deformità della parete toracica. L'alterazione della posizione di questi elettrodi, anche se lieve, può distorcere notevolmente l'aspetto delle forme d'onda cardiache, è fondamentale dunque limitarne gli errori. [42] [43]

42 Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014; pp. 50-54.

43 P Kligfield, LS Gettes, JJ Bailey, *et al. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part I: the electrocardiogram and its technology a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology*. J. Am Coll Cardiol, 49 (2007); pp. 1116-1117.

Figura 17 Ciclo cardiaco rappresentato nelle 12 derivazioni di ECG standard.

Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014; p. 53.

2.3 Analisi di un tipico elettrocardiogramma

Ogni ECG (Figura 18) ha diverse caratteristiche da esaminare: frequenza e regolarità, morfologia dell'onda P, l'intervallo PR, la morfologia del complesso QRS, il segmento ST, la morfologia dell'onda T, la morfologia dell'onda U, se presente, l'intervallo QTc e il ritmo cardiaco. Prima di determinare queste caratteristiche è necessario definire le proprietà della carta su cui generalmente viene rappresentato l'ECG. La carta presenta linee sottili ogni 1 mm, e linee spesse ogni 5 mm. Le linee orizzontali facilitano le misurazioni degli intervalli e della frequenza cardiaca. Le linee verticali invece facilitano la misurazione delle ampiezze delle onde. La velocità standard della carta è di 25 mm/s, dove ogni millimetro (mm) corrisponde a 40 ms. Le linee sottili si trovano quindi ogni 0.04 s mentre quelle spesse si verificano ogni 0.2 s. Per la taratura dell'ECG viene generato un impulso di taratura di 1 mV di ampiezza e 200 ms di durata, applicato per produrre sul grafico di carta un impulso di 1 cm di altezza. La calibrazione standard è quindi di 10 mm per 1 mV. [44]

2.3.1 Frequenza e regolarità

Il ritmo cardiaco è molto raramente perfettamente regolare. Anche quando l'attività elettrica inizia regolarmente dal nodo SA, la velocità viene influenzata dal sistema nervoso autonomo. Quando un individuo è a riposo piccole variazioni possono essere prodotte dalle fasi del ciclo respiratorio. Normalmente ci sono onde P e complessi QRS in ugual numero ed è possibile utilizzare uno di questi

44 Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014; p. 67.

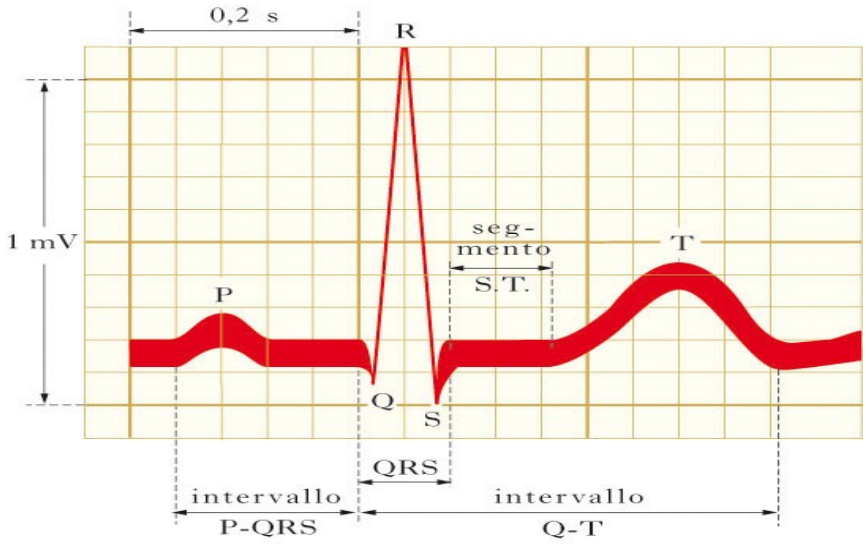

Figura 48. Esempio di un tipico tracciato ECG standard ottenuto dalla II derivazione.

per determinare frequenza e regolarità cardiaca. Quando, in presenza di determinati ritmi cardiaci anomali, il numero di onde P e complessi QRS non sono gli stessi le frequenze atriali e ventricolari così come la regolarità devono essere determinate separatamente. Se c'è una regolarità nel ritmo cardiaco la frequenza può essere facilmente determinata calcolando la distanza sulla carta tra due cicli e conoscendo la corrispondenza in secondi (s). Una volta che si è a conoscenza del tempo T, e quindi dei secondi (s) impiegati, si può facilmente calcolare la frequenza cardiaca secondo l'equazione (6).

$$f = \frac{1}{T} \quad (6)$$

Se c'è un'irregolarità della frequenza, è necessario invece considerare un numero di cicli in un determinato intervallo di tempo per poi calcolare la frequenza cardiaca media. [45]

2.3.2 Morfologia dell'onda P e intervallo PR

Ad una frequenza cardiaca lenta o normale l'onda P è chiaramente visibile prima del complesso QRS. Nel caso di ritmi più rapidi tuttavia l'onda P può fondersi con l'onda T precedente e diventa difficile da identificare. Tranne per le derivazioni V1 e V2, nelle quali è bifasica, l'onda P risulta essere totalmente positiva o totalmente negativa. Ha una forma arrotondata e una durata normalmente minore di 0.12 s. La sua ampiezza massima normalmente non è superiore a 0.2 mV nelle derivazioni del piano frontale e non supera gli 0.1 mV nelle derivazioni del piano trasversale. La depolarizzazione atriale avviene dall'alto in basso e da destra verso sinistra pertanto l'asse

45 Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014; pp. 68-69.

elettrico medio sul piano frontale è orientato da 0° a 75° (Figura 19) mentre nel piano trasversale è compreso tra 75° e -60° (Figura20).[46]

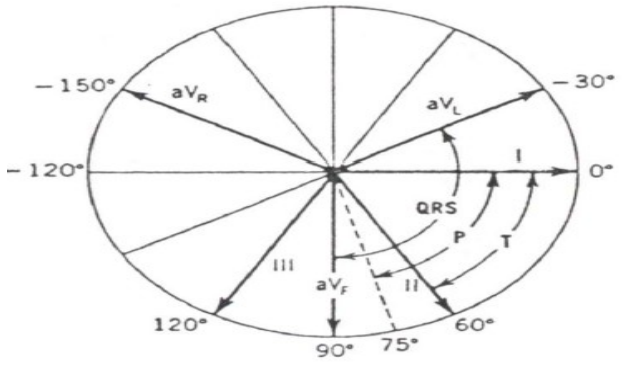

Figura 19. Rappresentazione sul piano fontale delle derivazioni fondamentali e aumentate e degli assi delle onde di un ECG standard.

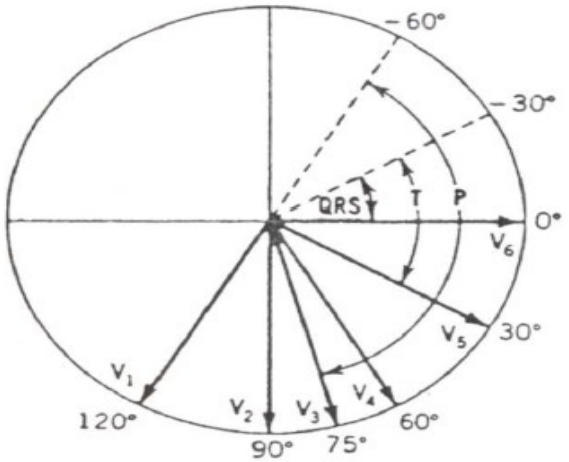

Figura 20. Rappresentazione sul piano trasversale delle derivazioni precordiali e degli assi delle onde di un ECG standard.

L'intervallo PR misura il tempo necessario affinché un impulso elettrico viaggi dal miocardio atriale al miocardio ventricolare. È misurato dall'inizio dell'onda P all'inizio dell'onda Q e la durata è normalmente compresa tra 0.10 s e 0.21 s. Una parte importante dell'intervallo riflette la conduzione dell'impulso attraverso il nodo AV, il quale è controllato grazie all' equilibrio tra sistema nervoso autonomo simpatico e parasimpatico. L'intervallo PR per tanto varia con la frequenza cardiaca, è più breve a frequenze più veloci, ovvero quando predomina la componente simpatica, e viceversa. L'intervallo PR tende a variare anche con l'età essendo compreso tra i 0.10 s

46 Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014; pp. 71

e i 0.12 s nei bambini, tra i 0.12 s e i 0.16 s negli adolescenti ed infine tra i 0.14 s e i 0.21 s negli adulti.[47]

2.3.3 Morfologia del complesso QRS

Il complesso QRS è composto da segnali e frequenza più alta rispetto alle onde T e P, questo fa sì che il suo contorno sia più appuntito che arrotondato.

Nelle derivazioni V1, V2 e V3 la presenza dell'onda Q dovrebbe essere considerata anomala, mentre in tutte le altre derivazioni l'onda Q 'normale' è molto piccola, eccezione fatta per le derivazioni III e aVR dove l'onda Q può essere di qualsiasi dimensione. Le onde Q possono essere ingrandite da situazioni anomale quali infarto, ipertrofia o dilatazione del miocardio ventricolare, o a causa di anomalie della conduzione ventricolare.

Poiché le derivazioni precordiali forniscono una visione dell'attività elettrica cardiaca che progredisce dal ventricolo destro più sottile al ventricolo sinistro più spesso, l'onda R, positiva, aumenta normalmente in ampiezza e durata dalla derivazione V1 alla derivazione V4 o V5. L'inversione di questa progressione, con onde R più grandi quindi nelle derivazioni V1 e V2, può essere causata da un'ipertrofia ventricolare destra. Un'accentuazione di questa progressione con onde R maggiori in V5 e V6, può essere prodotta da un'ipertrofia ventricolare sinistra. La perdita di una normale progressione dell'onda R da V1 e V4 può essere causata da un infarto miocardico.

Anche l'onda S ha normalmente una progressione nelle derivazioni precordiali, dovrebbe essere grande in V1, maggiore in V2 e quindi progressivamente più piccola da V3 a V6, come l'onda R questa sequenza potrebbe essere modificata dall'ipertrofia di uno dei ventricoli o da un infarto del miocardio.

La durata complessiva del complesso QRS varia normalmente da 0.07 s a 0.11 s, tendendo ad essere leggermente più lungo nei maschi piuttosto che nelle femmine. L'inizio del complesso è generalmente sempre visibile in tutte le derivazioni ma la sua fine è spesso indistinta in particolare nelle derivazioni precordiali. L'intervallo QRS non ha limiti inferiori che indichino un'anomalia ma un suo prolungamento potrebbe essere causato da un'ipertrofia ventricolare sinistra o da un'anomalia nella conduzione dell'impulso intraventricolare.

L'ampiezza del complesso QRS ha ampi limiti normali, varia con l'età, aumentando fino all'età di circa trent'anni per poi diminuire, e con il sesso. È difficile impostare un limite superiore per la tensione normale del complesso, occasionalmente si osservano ampiezze fino a 4 mV in individui

47 Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014; pp. 72

normali, fattori che contribuiscono a maggiori ampiezze possono essere: giovane età, corporatura, forma fisica, anomalie della conduzione intraventricolare. L'ampiezza viene definita anormalmente bassa quando non supera gli 0.5 mV in nessuna delle derivazioni degli arti e non è più alta di 1 mV in una qualsiasi delle derivazioni precordiali. L'ampiezza del complesso QRS inoltre viene ridotta da qualsiasi condizione che aumenta la distanza tra elettrodo di registrazione e miocardio, come una spessa parete toracica. L'asse QRS rappresenta la media della forza totale prodotta dalla depolarizzazione dei ventricoli destro e sinistro. L'asse nel piano frontale è compreso tra i -30° e +90° (Figura 19). L'asse del complesso QRS nel piano trasversale nell'adulto è tipicamente tra 0° e −60° gradi (Figura 20).[48]

2.3.4 Segmento ST, morfologia dell'onda T e dell'onda U

Il segmento ST va dalla fine dell'onda S all'inizio dell'onda T e rappresenta il periodo durante il quale il miocardio ventricolare procede attraverso le due fasi di ripolarizzazione. Nel punto di giunzione con il complesso QRS il segmento ST forma tipicamente un angolo distinto con la pendenza discendente dell'onda R o la corsa ascendente dell'onda S per poi proseguire quasi orizzontalmente fino a curvare dolcemente nell'onda T. La giunzione tra complesso QRS e segmento ST e noto come punto J. La prima sezione del segmento ST si trova normalmente allo stesso livello della linea isoelettrica. Può capitare però una variante normale con una leggera depressione in salita, discesa o in orizzontale. Un'altra variante normale può verificarsi quando c'è una ripolarizzazione precoce alterata all'interno dei ventricoli, questo infatti provoca uno spostamento del segmento ST fino a 0.1 mV in direzione della conseguente onda T. L'aspetto del segmento può anche essere alterato quando c'è un complesso QRS prolungato in modo anormale. [49]

L'onda T, simile sia per forma che per asse all'onda P, è un'onda liscia, arrotondata e positiva in tutte le derivazioni, eccezione fatta per aVR dove assume solo valori negativi e V1 dove invece è bifasica, inizialmente positiva ed infine negativa. La durata dell'onda T non viene solitamente studiata in quanto viene inclusa con l'intervallo QT. L'ampiezza dell'onda T ha ampi limiti normali, essa tende a diminuire con l'età ed è maggiore nei maschi rispetto che nelle femmine. L'ampiezza dell'onda T tende al variare con il complesso QRS e deve essere sempre maggiore dell'onda U, nel

48 Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014; pp. 73-76.
49 Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014; pp. 79-80.

caso quest'ultima sia presente. Le onde T normalmente non superano gli 0.5 mV per tutte le derivazioni degli arti e gli 1.5 mV nelle derivazioni precordiali. In realtà nelle femmine i limiti superiori sono circa due terzi dei valori appena indicati. L'ampiezza dell'onda tende ad essere minore dei limiti indicati, nelle derivazioni aVL e III non supera normalmente gli 0.3 mV, nelle derivazioni V1 e V6 gli 0.5 mV. Ha una durata generalmente di 0.12- 0.16 s.

L'asse dell'onda T deve essere valutato in corrispondenza all'asse QRS. Nel piano frontale (Figura 19) l'asse T tende a rimanere costante durante la vita, l'angolo QRS-T normalmente non supera i 45°. Nel piano trasversale (Figura 20) invece l'angolo QRS-T nell'adulto non supera i 60° normalmente.[50]

L'onda U è normalmente assente nell'ECG e se presente è una piccola onda arrotondata che segue l'onda T. Normalmente è orientata nella stessa direzione dell'onda T ed ha un'ampiezza pari al 10% di quest'ultima, è solitamente più prominente nelle derivazioni V2 e V3. Risulta essere più grande se i battiti sono più lenti e viceversa. Sia l'onda U che l'onda T diminuiscono di dimensione e si fondono con la seguente onda P a frequenze cardiache più elevate. L'onda U è solitamente separata dall'onda T, tuttavia potrebbe esserci una fusione delle due onde rendendo più difficile la misurazione dell'intervallo QT. [51]

2.3.5 L'intervallo QT

L'intervallo QT misura il tempo necessario al miocardio ventricolare per depolarizzarsi e ripolarizzarsi. Calcolare la durata di questo intervallo è più complesso di quanto sembri. Sebbene sistemi di analisi e interpretazione computerizzata dell'intervallo QT siano ampliamente disponibili, questi potrebbero sovrastimare o sottostimare l'intervallo. Allo stesso modo anche una valutazione manuale sembra essere difficile per molti medici. Uno dei più grandi problemi è ricavare la fine dell'onda T e quindi dell'intervallo. Attualmente il metodo più utilizzato è il metodo tangenziale (Figura 21). Consiste nel ricavare la tangente della parte finale e più ripida dell'onda T, definendo la fine dell'intervallo come il punto d'intersezione della tangente con la linea isoelettrica. In realtà oggi esistono numerosi algoritmi che permettono di determinare la fine dell'onta T con i quali però si possono ottenere risultati diversi, esistono inoltre metodi alternativi specifici per determinate valutazioni i cui risultati però è bene che non vengano usati per scopi di confronto. La determinazione della vera fine dell'onda T è difficile se non impossibile[52]. L'intervallo QT inoltre varia inversamente

50 Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014; pp. 81.
51 Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014; pp. 83.

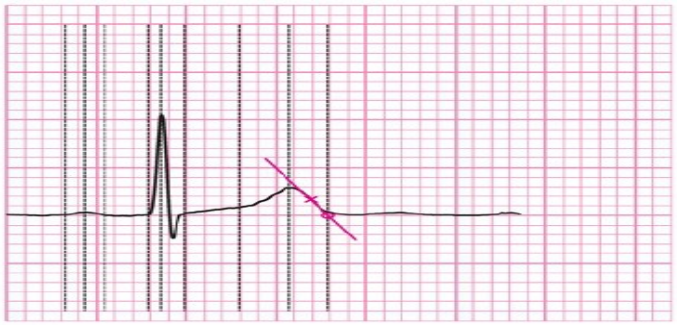

Figura 21. Metodo tangenziale per il calcolo della fine dell'onda T, applicato ad una derivazione II dell'ECG.

Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014; p. 84

alla frequenza cardiaca. Questo è dovuto al fatto che per garantire il completo recupero da un ciclo cardiaco, prima che inizi il successivo, la durata del recupero, deve diminuire con l'aumentare della velocità di attivazione, quindi anche l'intervallo QT. Per questo motivo la normale durata dell'intervallo QT deve essere corretta con la frequenza cardiaca. L'intervallo QT corretto è indicato come intervallo QTc, ed è fondamentale nell'analisi di un ECG standard. Bettez ha sviluppato una formula (7)[53] per effettuare la correzione, ottenendo l'intervallo QTc come rapporto tra QT e la radice

quadrata della frequenza e permettendo il confronto degli intervalli QT a diverse frequenze cardiache.[54]

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}} \quad (7)$$

RR rappresenta infatti l'intervallo misurato in secondi tra due picchi R consecutivi. Questa equazione tuttavia funziona a frequenze comprese tra i 60 bpm e i 100 bpm, mentre può portare a risultati errati a frequenze più lente e più veloci. Framingham ricavò una nuova formula (8)[55], permettendo una correzione dell'intervallo QT su una gamma più ampia di frequenze cardiache.

$$QTc = QT + 0.154(1 - RR) (8)$$

52 Pieter G Postema, Arthur A.M Wilde. *The Measurement of the QT Interval.* Curr Cardiol Rev. Agosto 2014; vol. 10 (3).

53 Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014; pp. 84.

54 Pieter G Postema, Arthur A.M Wilde. *The Measurement of the QT Interval.* Curr Cardiol Rev. Agosto 2014; vol. 10 (3).

55 Pieter G Postema, Arthur A.M Wilde. *The Measurement of the QT Interval.* Curr Cardiol Rev. Agosto 2014; vol. 10 (3).

Sottoponendo il paziente ad uno sforzo durante l'ECG è possibile quindi studiare l'intervallo, la sua durata e la sua variazione. L'intervallo QT deve essere preferibilmente misurato durante un ritmo sinusale stabile e determinato dalla media di tre battiti consecutivi. Questo tuttavia non è sempre possibile ad esempio in caso di aritmie sinusali o fibrillazioni ventricolari. Nell'aritmia gli intervalli RR possono variare molto, nelle fibrillazioni sono molto più brevi, questo può portare ad un'analisi scorretta dell'intervallo QTc, è importante quindi prestare molta attenzione. [56]

Sottili differenze nella morfologia delle onde o nella durata deli intervalli dell'ECG rappresentano generalmente variazioni benigne della popolazione, tuttavia in alcuni casi queste variazioni sono degli indizi diagnostici per identificare malattie ereditarie rare associate ad un aumento del rischio di morte cardiaca improvvisa. I limiti dell'intervallo QTc per gli uomini è compreso tra 350 e 450 ms, è leggermente diverso nelle femmine adulte, compreso tra 360 e 460 ms, e tende ad aumentare con l'età.[57] [58]

2.3.6 Il ritmo cardiaco

Il normale ritmo cardiaco è chiamato sinusale in quanto è prodotto da impulsi elettrici generati dal nodo SA. La frequenza del ritmo sinusale è normalmente compresa tra i 60 bpm e i 100 bpm, durante la veglia e a riposo. Quando la frequenza è minore di 60 bpm il ritmo è chiamato brachicardia sinusale mentre quando è maggiore di 100 bpm si parla di tachicardia sinusale. Per definire il concetto di normalità tuttavia è importante considerare il livello di attività dell'individuo. Una brachicardia sinusale con frequenza pari a 40 bpm può essere normale durante il sonno mentre una tachicardia sinusale con frequenza fino a 200 bpm si può considerare normale durante l'esercizio fisico. Frequenze sinusali nell'intervallo bradicardico possono essere considerate normali durante la veglia, specialmente in atleti ben allenati il cui ritmo cardiaco a riposo arriva a 30 bpm e nei quali è minore di 60 bpm anche sotto sforzo moderato.

Il ritmo cardiaco non è assolutamente regolare grazie alla continua variazione dell'equilibrio tra sistema nervoso autonomo simpatico e parasimpatico. Può esserci però una perdita della normale variabilità della frequenza cardiaca associata a significative anomalie. Il termine aritmia sinusale descrive la normale variazione della frequenza cardiaca con le fasi della respirazione, la frequenza sinusale accelera con l'ispirazione e rallenta con l'espirazione. Alcune irregolarità della frequenza

56 Pieter G Postema, Arthur A.M Wilde. *The Measurement of the QT Interval.* Curr Cardiol Rev. Agosto 2014; vol. 10 (3

57 Pieter G Postema, Arthur A.M Wilde. *The Measurement of the QT Interval.* Curr Cardiol Rev. Agosto 2014; vol. 10 (3).

58 Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014; pp. 83-84.

cardiaca, della morfologia dell'onda P e dell'intervallo PR possono indicare delle anomalie nel ritmo cardiaco e certe irregolarità delle restanti onde e intervalli elettrocardiografici possono indicare un potenziale sviluppo di anomalie nel ritmo cardiaco.

L'alterazione dell'asse P nel piano frontale a valori minori di +30° o maggiori di +75° possono indicare che il ritmo cardiaco venga avviato da cellule che si trovano nella parte bassa dell'atrio destro, dal nodo AV o dall'atrio sinistro e non dal nodo SA. Un asse dell'onda P anormale è spesso accompagnato da un intervallo PR molto breve in quanto il sito di origine dell'impulso si è spostato dal nodo SA ad una posizione più vicina al nodo AV. Un breve intervallo PR con un normale asse P suggerisce invece una via di conduzione anormalmente rapida del nodo AV. Questa non è di per sé un'anomalia del ritmo cardiaco ma produce comunque una tachiaritmia. Un intervallo PR anormalmente lungo in presenza di un asse P normale rappresenta l'origine dell'impulso cardiaco dai ventricoli piuttosto che dagli atri. Quando invece l'intervallo PR non può essere determinato a causa della mancanza dell'onda P c'è un'evidente anomalia del ritmo cardiaco. Una durata del complesso QRS prolungata in assenza di un'onda P precedente suggerisce che il ritmo cardiaco sia generato dai ventricoli piuttosto che dagli atri. L'asse normale dell'onda P con un intervallo PR anormalmente breve è accompagnato da una morfologia normale del complesso QRS quando il potenziale non passa nel nodo AV ma direttamente nel miocardio ventricolare. Questa 'pre-eccitazione' ventricolare elimina il segmento PR isoelettrico e crea una fusione tra l'onda P e il complesso QRS. L'onda Q o R, inizia lentamente, prolungando la durata del complesso QRS. Una lentezza anomala nella conduzione degli impulsi all'interno della normale conduzione intraventricolare produce anche anomalie della morfologia del complesso QRS. Il ritmo cardiaco rimane normale quando l'anomalia della conduzione è limitata ad uno dei rami del fascio destro o sinistro. Tuttavia, se il processo responsabile della lentezza della conduzione si diffonde all'altro ramo del fascio, potrebbe verificarsi improvvisamente una grave anomalia del ritmo o addirittura il fallimento totale della conduzione AV.

Un segmento ST in rilievo, un aumento o una diminuzione dell'ampiezza dell'onda T, un prolungato intervallo QTc o un aumento dell'ampiezza dell'onda U possono indicare una condizione di cardiopatia che può portare a gravi anomalie del ritmo cardiaco.

2.3.7 Banda e filtraggio del segnale

Gli elettrocardiografi preponderanti fino agli anni '70 erano quelli a scrittura diretta, essi registravano sagnali analogici, ossia continui. Quasi tutti gli ECG di generazione attuale convertono il segnale analogico in digitale attraverso un campionamento iniziale ad una frequenza specifica. L'ECG digitale successivamente deve eliminare il rumore a bassa frequenza in quanto esso causa

una variazione della linea isoelettrica, tali rumori sono generalmente associabili a movimenti e alla respirazione. È necessario eliminare i rumori anche ad alte frequenze, generalmente causati da artefatti muscolari o interferenze elettromagnetiche. [59]

L'ECG clinico è solitamente analizzato nelle frequenze relativa alla banda 0.05-100 Hz[60]. I limiti inferiori delle frequenze in Hertz (Hz) dipendono dalla frequenza cardiaca espressa in battiti al minuto (bpm). Nella pratica è improbabile che sia inferiore a 0.5 Hz, la cui frequenza cardiaca sarebbe di 30 bpm, infatti una frequenza cardiaca inferiore a 60 bpm, corrispondente a 0.67 Hz, sono molto rare. In passato era ampliamente utilizzato un taglio delle basse frequenze a 0.5 Hz che poteva causare tuttavia una distorsione del segmento ST e del segnale in generale in quanto eliminava insieme al rumore componenti in frequenza dell'ECG importanti. Le raccomandazioni dell'American Heart Association (AHA) del 1975 includono un taglio alle basse frequenze a 0.05 Hz per l'elettrocardiografia diagnostica. Questa raccomandazione risolve il problema della distorsione del segmento ST ma non quello della variazione della linea isoelettrica. Un successivo documento dell'AHA del 1990 suggerisce un taglio a basse frequenze a 0.05 Hz per i filtraggi di routine che poteva però essere ampliato a 0.67 Hz in caso di distorsione dell'isoelettrica. [61]

La frequenza di campionamento digitale determina invece il limite superiore della frequenza del segnale. Secondo il teorema di Nyquist il campionamento digitale deve essere eseguito al doppio della frequenza di taglio. Poiché questo teorema è valido a livello teorico un documento dell'AHA del 1990 raccomanda una frequenza di campionamento due o tre volte superiore al limite teorico. Diversi studi hanno constatato che sono necessari almeno 500 campioni al secondo (s) per consentire il taglio digitale ad alte frequenze a 150 Hz, necessario per indurre l'errore di misurazione negli adulti all' 1%. Più alte sono le frequenze contenute nel segnale filtrato infatti più accurate saranno le informazioni tratte dall'ECG. Le componenti ad alta frequenza dell'ECG sono importanti per lo studio delle variazioni rapide del segnale, come per il complesso QRS. È stato

59 P Kligfield, LS Gettes, JJ Bailey, *et al. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part I: the electrocardiogram and its technology a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology*. J. Am Coll Cardiol, 49 (2007); p. 1111.

60 L. Mainardi. *Fondamenti di analisi dei segnali biomedici*. Pisa University Press srl, 2013; p. 18.

61 P Kligfield, LS Gettes, JJ Bailey, *et al. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part I: the electrocardiogram and its technology a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology*. J. Am Coll Cardiol, 49 (2007); p. 1112.

riconosciuto che per effettuare un ECG accurato negli adulti, adolescenti e bambini è necessario un taglio della frequenza superiore almeno a 150 Hz. Aumentare la frequenza di taglio senza motivi validi diminuirebbe l'efficacia di eliminazione dei rumori, non verrebbe quindi effettuata una corretta acquisizione del segnale.[62] In caso di ECG per il monitoraggio della frequenza cardiaca si può utilizzare una banda ridotta 0.5-50 Hz. L'ECG ad alta risoluzione richiede invece una larghezza di banda maggiore, 0.05-500 Hz. [63]

62 P Kligfield, LS Gettes, JJ Bailey, *et al. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part I: the electrocardiogram and its technology a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology*. J. Am Coll Cardiol, 49 (2007); p. 1113.

63 Rangaraj M. Rangayyan. *Biomedical signal analysis: a case-study approach*. IEEE Press, New York, N.Y. 2002; p. 25

2.4 Anomalie dell'intervallo QT

La valutazione di un ECG deve includere lo studio dell'intervallo QT, o meglio del QTc, in quanto permette di valutare il rischio di malattie benigne e morte cardiaca improvvisa. Una variazione dell'intervallo QT si ha quando i canali ionici delle cellule del miocardio ventricolare hanno un guadagno o una perdita di funzione, ciò si rifletterà nell'intensità di corrente e nel potenziale d'azione causando cambiamenti sulla durata dell'intervallo QT.[64]

2.4.1 Sindrome del QT lungo

La sindrome del QT lungo (LQTS) è caratterizzata da un intervallo QT anormalmente prolungato ed indica un'anomalia sulla ripolarizzazione miocardica, porta ad eventi di torsioni di punta, sincope, convulsioni e morte cardiaca improvvisa (SCD), in individui apparentemente sani, giovani e con un cuore normale. È stata descritta per la prima volta da Jarvell e Langel-Nielsen nel 1957, i quali effettuarono degli studi su una famiglia con sordità congenita, con un intervallo QT prolungato nell'ECG e morte improvvisa. Qualche anno dopo sono stati studiati casi di LQTS anche in individui non affetti da sordità congenita. Le ripolarizzazioni anomale infatti possono portare allo sviluppo di aritmie ventricolari fatali. Tale condizione può essere ereditata, spesso coinvolge la mutazione di un gene o una condizione acquisita derivante da utilizzi di farmaci, alterazioni elettrolitiche o da un'ischemia del miocardio. L'aritmia che caratterizza questa sindrome e una tachicardia ventricolare a tipo torsione di punta (TdP) che determina soventi episodi sincopali, ma può anche portare a morte improvvisa in età infantile o giovanile.

Un intervallo QTc prolungato non dovrebbe essere utilizzato come unico criterio diagnostico poiché almeno il 2,5% della popolazione avrà un QTc prolungato, maggiore di 0.450 s negli uomini e maggiore di 0.460 s nelle donne. In generale gli intervalli QTc maggiori di 0.5 s sono associati ad un aumento del rischio di morte cardiaca improvvisa. Poiché l'intervallo QTc varia al variare delle condizioni fisiologiche per lo studio del rischio deve essere utilizzato l'intervallo QTc più lungo.

64 P.J. Schwartz1, A.C. Altamura. *Farmaci antidepressivi, intervallo QT e rischio cardiovascolare. Timori fondati?* Journal of Psychopathology 2012; vol. 18; pp. 183-191.

Attualmente sono stati individuati 13 geni la cui mutazione è causa del QT lungo congenito, tuttavia ve ne sono tre principali che rappresentano il 75% dei casi. I tre geni principali sono KCNQ1, KCNH2 e SCN5A, il cui nome dell'LQTS corrispondente è LQTS1, LQTS2 e LQTS2. Ciascuno di questi tre generano anche piccole differenze caratteristiche nella morfologia dell'onda T (Figura 22). LQTS1 è il risultato della mutazione con perdita di funzione del gene KCNQ1. L'ECG in questo caso è caratterizzato da un'onda T con un esordio precoce e a base ampia. L'evento aritmico insorge dopo

Figura 22. Tre derivazioni dell'ECG di soggetti con LQTS. La colonna di sinistra rappresenta un LQTS1, l'onda T è precoce e a base ampia. L colonna al centro rappresenta un LQTS2, l'onda T è bassa e a volte bifasica. La colonna di destra rappresenta un LQTS3, con un'onda T tardiva.

lo sforzo. LQTS2 è invece il risultato della mutazione del gene KCNH2, si presenta con un'onda T bifasica e di bassa ampiezza. L'evento aritmico può insorgere dopo uno stress emotivo o anche a riposo. LQT3, infine, è il risultato della perdita di funzione e della mutazione del gene SCN5A, l'ECG mostra un lungo intervallo isoelettrico ST e un'onda T tardiva. L'evento aritmico può insorgere durante il sonno o a riposo.[65] [66] [67]

2.4.2 Sindrome del QT corto

Un'altra sindrome riferita all'intervallo QT è la sindrome del QT corto (SQTS) (Figura 23), una malattia elettrica primaria del cuore ereditabile, scoperta nel 1999 su una donna di 17 anni. Anche questa sindrome è collegata ad un disturbo della ripolarizzazione del miocardio, in questo caso

65 David J. Tester, Michael J. Ackerman. *Genetics of long QT syndrome.* Methodist Debakey Cardiovasc J. Gennaio- marzo 2014; vol.10 (1).
66 Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014; pp. 165-166.
67 Massimo Romanò. *Testo-atlante di elettrocardiografia pratica. Approccio clinico ragionato all'elettrocardiogramma*. Springer 2009; pp. 103-104.

associata ad una ripolarizzazione più rapida e quindi ad un intervallo QT più breve. Anche questa condizione può essere congenita o acquisita. Le causa del SQTS acquisito includono ipertermia, iperkaliemia, ipercalcemia, acidosi e alterazioni del tono autonomo. La sindrome del QT corto congenita invece è molto più rara, meno di cento casi presenti in tutto il mondo. Questa sindrome è caratterizzata da un intervallo QT anormalmente breve, minore di 0.3 s, e da una propensione alla fibrillazione atriale e a SCD. I geni attualmente associati al QT corto sono coinvolti nella fase di ripolarizzazione cardiaca. Queste mutazioni portano ad un aumento del flusso di potassio fuoriuscente dalla cellula durante la fase di ripolarizzazione e quindi ad un accorciamento del potenziale d'azione e del periodo di refrattarietà. Come per il QT lungo nella popolazione ci sono molti pazienti 'normali' con un intervallo QT breve, minore di 0.360 s. Pazienti con intervalli QT molto brevi, minori di 0.330 s nei maschi e minori di 0.340 s nelle femmine, dovrebbero essere comunque considerati con la sindrome del QT corto anche se sono asintomatici in quanto intervalli così brevi sono piuttosto rari. La maggior parte dei pazienti affetti da tale sindrome hanno un intervallo ST praticamente assente, l'onda T inizia subito dopo l'onda S. L'onda T inoltre appare spesso con un picco e stretta.[68] [69]

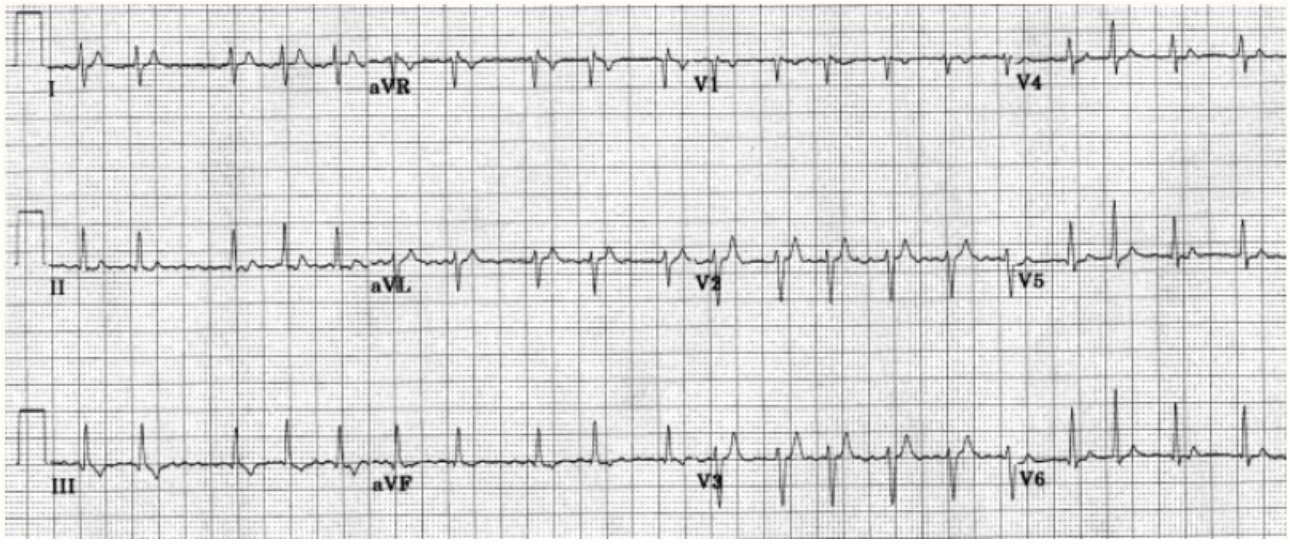

Figura 23. ECG a 12 derivazioni di una donna di 17 anni con fibrillazione atriale e SQTS.

68 Preben Bjerregaard, Ihor Gussak. *Short QT Syndrome.* Ann Noninvasive Electrocardiol. Ottobre 2005; vol. 10 (4).

69 Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014; pp 167-168.

Preben Bjerregaard, Ihor Gussak. *Short QT Syndrome*. Ann Noninvasive Electrocardiol. Ottobre 2005; vol. 10 (4).

Capitolo 3

La fonocardiografia

3.1 La fonocardiografia e la relazione con l'attività meccanica del cuore

3.1.1 Auscultazione cardiaca

I suoni cardiaci sono il risultato degli eventi dinamici associati all'attività meccanica del cuore, quindi alla contrazione e rilassamento degli atrii e dei ventricoli, ai movimenti delle valvole e al flusso sanguigno. Un suono cardiaco è un complesso di successive derivazioni, positive e negative, alternate rispetto la linea di base, preceduto e seguito da una pausa.[70] Tali suoni possono essere ascoltati quando l'orecchio è posizionato sulla parete toracica di una persona, sono tuttavia deboli rispetto ad altri suoni fisiologici in quanto il loro contenuto in frequenza è compreso tra 20 Hz e 1000 Hz, dove 20 Hz è il limite inferiore di udibilità dell'udito umano. L'esame dei suoni cardiovascolari a scopo diagnostico attraverso l'udito umano è noto come auscultazione. L'unica tecnologia coinvolta è lo stetoscopio, dispositivo comunemente utilizzato per il controllo e la diagnosi in primaria assistenza sanitaria. L'auscultazione cardiaca è uno dei mezzi più antichi per valutare le condizioni cardiache, in particolare il funzionamento delle valvole. Tuttavia, l'auscultazione tradizionale implica un giudizio soggettivo da parte di clinici, che introduce variabilità nella percezione e interpretazione dei suoni, in modo da influenzare l'accuratezza della diagnosi. Il metodo convenzionale di analisi dei suoni cardiaci è noto come fonocardiogramma (PCG) con il quale è possibile registrare il corrispondente segnale biomedico, averne una rappresentazione grafica e valutare le proprietà acustiche dei suoni cardiaci, ovvero l'intensità, la frequenza, la durata, il numero e la qualità dei suoni in maniera oggettiva. Il PCG è usato clinicamente per studiare le malformazioni cardiache sulla base delle variazioni d'intensità, separazione dei diversi complessi acustici, contenuto frequenziale di ciascun complesso.[71] Le

70 Abbas K. Abbas, Rasha Bassam. *Phonocardiography Signal Processing*. JohnD. Enderle, University of Connecticut. 2009; p. 21.
71 L. Mainardi. *Fondamenti di analisi dei segnali biomedici*. Pisa University Press srl, 2013; p. 19.

valutazioni che possono essere eseguite vanno dalla semplice tempistica accurata dei fenomeni all'avanzata analisi della forma d'onda e confronto dei risultati registrati con le forme d'onda delle banche dati. [72]

Laennec (1781-1826) è stato il primo ad ascoltare i suoni del cuore, non più con l'orecchio poggiato al petto, ma attraverso la sua invenzione, lo stetoscopio, che ha fornito la base dell'auscultazione contemporanea. La prima trasduzione dei suoni cardiaci è stata effettuata da Huerthle (1895), il quale collegò un microfono a un tessuto nervoso-muscolare di una rana. Einthoven (1907) fu invece il primo a registrare fonocardiogrammi con l'ausilio di un microfono a carbone e un galvanometro per la registrazione delle vibrazioni acustiche muscolari. Ulteriori miglioramenti nella microelettronica analogica e digitale negli ultimi decenni hanno portato allo sviluppo dello stetoscopio elettronico portatile che permette ai medici di effettuare sia l'auscultazione che la fonocardiografia, il PCG può essere ottenuto anche con dei sensori acustici posti sul torace, ne sono un esempio i sensori indossabili.[73]

3.1.2 Relazione tra i suoni e l'attività meccanica del cuore

Normalmente in un ciclo cardiaco vengono generati due suoni cardiaci, anche se in alcuni casi i toni riconosciuti possono arrivare a quattro. Il primo (S1) e il secondo (S2) tono cardiaco possono essere facilmente udibili in un cuore normale attraverso uno stetoscopio posizionato saldamente contro la pelle, tra il secondo o il terzo spazio intercostale lungo il bordo sternale sinistro.

Il terzo tono cardiaco (S3) normalmente è udibile nei bambini e negli adolescenti ma non nella maggior parte degli adulti. Il quarto tono cardiaco (S4) è raramente udibile in individui normali attraverso i convenzionali stetoscopi meccanici ma può essere rilevato da sensori ad alta sensibilità, come da stetoscopi elettronici e sistemi di fonocardiografia. Suoni diversi da questi quattro sono suoni anomali derivanti da problemi alle valvole o suoni prodotti da pacemaker artificiali o protesi valvolari. Nella Figura 24 è rappresentato un PCG standard che in condizioni normali è composto dalla ripetizione dei soli primi due toni cardiaci.

S1 si verifica all'inizio della contrazione ventricolare. Sebbene esistano controversie in merito alla sua origine, la prova più convincente indica che le quattro componenti del suono derivano rispettivamente dalla chiusura delle valvole mitrale e tricuspide, dalle vibrazioni predisposte nelle cuspidi valvolari, nei muscoli e nelle pareti ventricolari prima dell'eiezione aortica.[74] Più

72 Abbas K. Abbas, Rasha Bassam. *Phonocardiography Signal Processing*. JohnD. Enderle, University of Connecticut. 2009; p. 29.

73 Abbas K. Abbas, Rasha Bassam. *Phonocardiography Signal Processing*. JohnD. Enderle, University of Connecticut. 2009; p. 32

74 Abbas K. Abbas, Rasha Bassam. *Phonocardiography Signal Processing*. JohnD. Enderle, University of Connecticut. 2009; pp. 13-14.

specificamente, le vibrazioni iniziali in S1 si verificano con le prime contrazioni del miocardio ventricolare le quali muovono il sangue verso gli atrii chiudendo le valvole atrioventricolari. La seconda componente di S1 si origina con la brusca tensione delle valvole AV chiuse, che genera un rallentamento del sangue. Successivamente le valvole semilunari si aprono e il sangue viene espulso dai ventricoli. La terza componente di S1 sembrerebbe essere generata dall'oscillazione del sangue tra l'origine dell'aorta e le pareti ventricolari. Vi è poi la quarta componente di S1 che sembrerebbe essere generata dalle vibrazioni causate dalla turbolenza nel flusso sanguigno espulso rapidamente attraverso l'aorta ascendente e l'arteria polmonare. Le onde acustiche di S1 sono in grado di rivelare

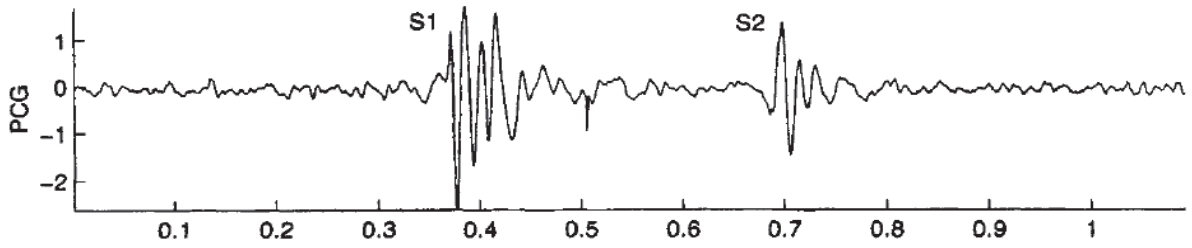

Figura 24. Esempio di un PCG standard di un adulto sano, è rappresentata l'ampiezza del suono registrato che varia nel tempo, secondi (s)

Rangaraj M. Rangayyan. Biomedical signal analysis: a case-study approach. IEEE Press, New York, N.Y. 2002; p. 35

la forza della sistole miocardica e lo stato della funzione delle valvole atrioventricolari. [75]

All'inizio della diastole ventricolare, l'espulsione sistolica nell'aorta e nell'arteria polmonare diminuisce e la pressione in aumento in questi vasi supera la pressione nei rispettivi ventricoli, invertendo così il flusso e provocando la chiusura delle loro valvole.

Dopo la pausa sistolica, nel PGC di un normale ciclo cardiaco, si ha S2 che si verifica entro un breve periodo dall'inizio della diastole ventricolare. S2 è costituito da due componenti ad alta frequenza, una generata dalla chiusura della valvola aortica (A2) e l'altra generata dalla chiusura della valvola polmonare (P2). Come conseguenza della maggiore pressione nell'aorta rispetto all'arteria polmonare, la valvola aortica tende a chiudersi prima della valvola polmonare, quindi A2 precede P2 di qualche millisecondo (ms). Alcune condizioni patologiche potrebbero far aumentare questo divario o addirittura invertire l'ordine delle due componenti. Il divario tra A2 e P2 aumenta

75 Rangaraj M. Rangayyan. *Biomedical signal analysis: a case-study approach*. IEEE Press, New York, N.Y. 2002; pp. 34-35

anche in individui sani durante l'ispirazione. S2 di solito ha componenti in frequenza più alte rispetto al primo suono del cuore.

In alcuni casi è possibile riconosce anche S3 che si verifica nel primo periodo di riempimento rapido della diastole. È prodotto dalle vibrazioni delle pareti ventricolari quando vengono improvvisamente dilatate dall'afflusso di sangue risultante dalla differenza di pressione tra ventricoli e atri. Poiché i ventricoli sono pieni di sangue e le loro pareti sono rilassate durante questa parte della diastole, le vibrazioni di S3 sono a frequenze molto più basse.

Nella tarda diastole a volte può essere riconosciuto anche S4 che si verifica appena prima di S1. È prodotto dalle contrazioni del miocardio atriale che spinge il sangue nei ventricoli distesi. S4 si sente raramente in un cuore normale in quanto la sua udibilità è il risultato dalla ridotta distensibilità di uno o entrambi i ventricoli. Come risultato della rigidità dei ventricoli infatti si ha un aumento della forza di contrazione atriale che causa un brusco movimento della parete ventricolare e l'emissione di un prominente S4. [76] [77]

3.1.3 Relazione tra rumori cardiaci e anomalie cardiache

Fenomeni acustici originati dal cuore sono classificati in due categorie: suoni cardiaci e soffi cardiaci. Sebbene la distinzione tra loro non sia rigorosa, si può affermare che i suoni del cuore hanno a carattere più transitorio, musicale e di breve durata, mentre la maggior parte dei mormorii hanno un carattere prevalentemente rumoroso e generalmente una durata maggiore. [78]

È possibile dunque che negli intervalli S1 - S2 e S2 - S1 del successivo ciclo, che sono normalmente silenziosi, siano presenti dei mormorii causati da alcuni difetti o da malattie cardiovascolari. I mormorii sono suoni ad alta frequenza, simili a rumori che sorgono quando la velocità del sangue diventa alta a causa del passaggio del fluido attraverso un'irregolarità.

Condizioni tipiche del sistema cardiovascolare che causano turbolenze nel flusso sanguigno sono la stenosi e l'insufficienza valvolare. Una valvola si dice stenosante quando, a causa del deposito di calcio o per altri motivi, è irrigidita e non si apre completamente, causando così un'ostruzione o una deflessione del percorso del sangue che viene espulso. Si dice che una valvola sia insufficiente invece quando non può chiudersi efficacemente e si genera un'apertura stretta così d'avere una fuoriuscita inversa o il rigurgito di sangue.

---

76 Rangaraj M. Rangayyan. *Biomedical signal analysis: a case-study approach*. IEEE Press, New York, N.Y. 2002; pp. 35-36

77 Abbas K. Abbas, Rasha Bassam. *Phonocardiography Signal Processing*. JohnD. Enderle, University of Connecticut. 2009; pp. 14-15.

78 Abbas K. Abbas, Rasha Bassam. *Phonocardiography Signal Processing*. JohnD. Enderle, University of Connecticut. 2009; p. 21

I soffi sistolici sono causati da condizioni come il difetto del setto ventricolare, stenosi aortica, stenosi polmonare, insufficienza mitralica e insufficienza tricuspide.

I soffi diastolici sono causati da condizioni come insufficienza aortica o polmonare e stenosi mitralica o tricuspidale. Altre condizioni che causano soffi sono difetto del setto interatriale, dotto arterioso pervio, così come alcune condizioni fisiologiche o funzionali che causano un aumento cardiaco dell'uscita o della velocità del sangue.

Caratteristiche dei suoni cardiaci e dei mormorii, come intensità, contenuto di frequenza e i tempi, sono influenzati da molti fattori fisici e fisiologici come il sito di registrazione sul torace, strutture toraciche intervenute, contrattilità ventricolare sinistra, posizione delle valvole cardiache all'inizio della sistole, il grado del difetto presente, la frequenza cardiaca e velocità del sangue. Ad esempio, S1 è forte e ritardato nella stenosi mitralica; il blocco di branca destra provoca un'ampia divisione di S2; risultati del blocco di branca sinistra nella divisione inversa di S2; l'infarto miocardico acuto causa un S3 patologico; e grave rigurgito mitralico porta ad un aumento di S4. Sebbene i mormorii siano eventi simili al rumore, le loro caratteristiche aiutano a distinguerli. [79]

79 Rangaraj M. Rangayyan. *Biomedical signal analysis: a case-study approach*. IEEE Press, New York, N.Y. 2002; pp. 34-35

3.2 Acquisizione del fonocardiogramma

La procedura standard per la registrazione dei fonocardiogrammi richiede una stanza acusticamente silenziosa. Gli stetoscopi elettronici moderni sono più compatti, resistenti al rumore, immuni al disturbo e molto più efficaci per uso diagnostico rispetto ai più vecchi fonocardiografi. Consentono una registrazione digitale dei suoni cardiaci, e quindi permettono ai medici di eseguire l'analisi del fonocardiogramma su un computer.[80]

Il PCG può essere acquisito con due metodi: la misura invasiva può essere effettuata inserendo un microfono all'interno del cuore o in un vaso; nella misura non invasiva, la più comune, invece il microfono viene posto sulla superficie del torace, in questo ultimo caso la registrazione dipende dalla posizione della sorgente rispetto al microfono, dall'intensità e dalle proprietà acustiche del suono interposto. [81]

I quattro toni cardiaci possono essere acquisiti con gli appositi sensori posizionati nei quattro siti toracici specifici (Figura 25) rispettivamente in corrispondenza dell'aree della valvola aortica, polmonare, tricuspide e mitrale. S1 viene quindi meglio registrato ponendo il sensore tra il terzo e quarto spazio intercostale. S2 invece a livello della base del cuore, nel primo spazio intercostale, nei due siti a destra e sinistra dello sterno. S3 e S4 sono meglio registrati in basso, a livello dell'apice del cuore.[82]

80 Abbas K. Abbas, Rasha Bassam. *Phonocardiography Signal Processing*. JohnD. Enderle, University of Connecticut. 2009; p. 53.
81 L. Mainardi. *Fondamenti di analisi dei segnali biomedici*. Pisa University Press srl, 2013; p. 19.
82 Abbas K. Abbas, Rasha Bassam. *Phonocardiography Signal Processing*. JohnD. Enderle, University of Connecticut. 2009; p. 47.

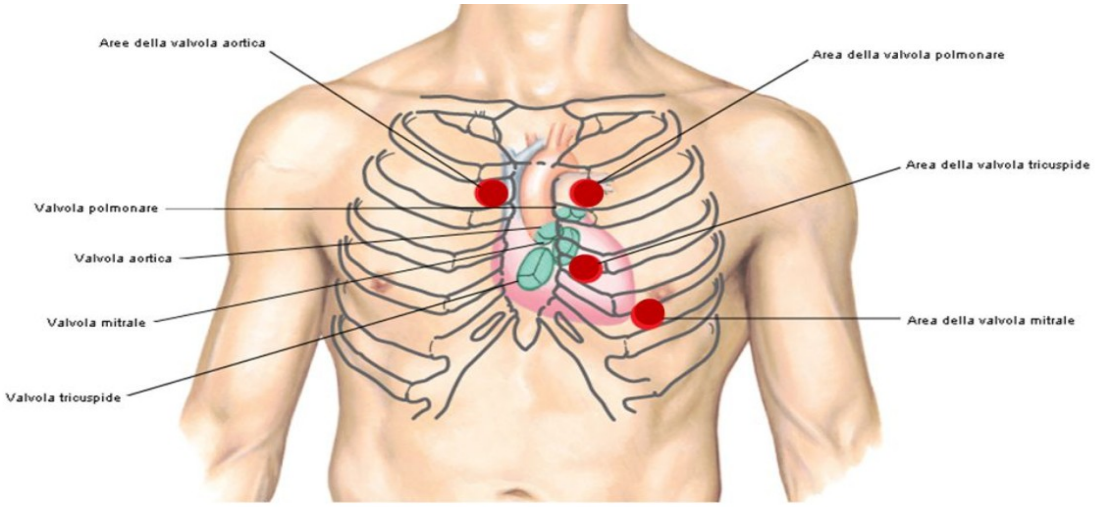

Figura 25. Nell'immagine sono rappresentati in rosso i siti di auscultazione dei toni cardiaci.

I sensori misurano lo spostamento della parete toracica sull'area pericardica, tale spostamento rappresenta un'onda periodica e complessa, che è il risultato della sovrapposizione di onde sinusoidali pure di diverse frequenze e varie ampiezze. Da questa definizione si capisce la fonocardiografia non è la semplice registrazione di vibrazioni clinicamente udibili. Il metodo di registrazione dovrebbe in realtà essere chiamato vibrocardiografia ma il nome fonocardiografia viene mantenuto, in parte per tradizione e in parte perché il suono è un fenomeno fisico, udibile o meno.[83]

Nella misura il trasduttore viene posizionato nel sito toracico specifico. La registrazione è normalmente eseguita in una stanza tranquilla, con il paziente in posizione supina con la testa appoggiata su un cuscino. Esistono in realtà diversi tipi di microfoni adatti a captare i suoni del corpo, o meglio la pressione sonora, questi includono i seguenti:

- Microfoni a condensatore, dove la vibrazione generata dalla pressione sonora è indotta in un film di mylar metallizzato, che forma una delle piastre del condensatore. La vibrazione varia la distanza tra la prima piastra e la piastra fissa, varia quindi anche la capacità generando così una variazione di tensione misurabile e dipendente dalla pressione sonora.
- Microfoni a cristallo o piezoelettrici, in cui la pressione sonora fa vibrare un cristallo piezoelettrico generando così una carica proporzionale alla variazione di pressione e misurabile in uscita dal cristallo.
- I microfoni electret sono simili ai sensori a condensatore ma in questi la piastra fissa ha una carica permanente, mentre il piatto mobile, messo in vibrazione dalla pressione sonora

83 Abbas K. Abbas, Rasha Bassam. *Phonocardiography Signal Processing*. JohnD. Enderle, University of Connecticut. 2009; p. 34.

varia la capacità e quindi la tensione. I microfoni electret sono di piccole dimensioni e si trovano in apparecchi acustici, registratori, computer, ecc.

I microfoni hanno generalmente una risposta ad alta frequenza abbastanza adeguata allo studio dei suoni del corpo. È la loro risposta a bassa frequenza che può mancare, per questo motivo per registrare i suoni del corpo i microfoni piezoelettrici sono leggermente modificati, in modo da essere ottimali anche per le basse frequenze. [84]

3.3 Analisi di un tipico fonocardiogramma

Il PCG non è un segnale stazionario, la quantità di sangue in ciascuna camera cardiaca e lo stato di contrazione dei muscoli cambiano continuamente ad ogni ciclo cardiaco, inoltre è tipicamente influenzato da un'ampia gamma di artefatti. Durante la respirazione cambiano anche le caratteristiche di trasmissione della parete toracica. Per queste ragioni anche se è un segnale estremamente facile nell'acquisizione, il PCG presenta nell'analisi difficoltà maggiori rispetto ad altri segnali biomedici.[85]

La capacità di segmentare il suono cardiaco in cicli cardiaci e di distinguere le fasi cardiache, rilevando opportunamente S1 e S2 e analizzandole, è utile poiché può essere utilizzata per calcolare la frequenza cardiaca ma anche per lo studio di anomalie cardiache.[86]

La segmentazione del suono cardiaco è ancora un compito impegnativo dal punto di vista tecnico vi è una limitazione di approcci all'avanguardia. Ancora oggi nessuna tecnica è ancora comunemente in uso nella pratica clinica. Le tecniche di elaborazione per la segmentazione dei segnali PCG possono essere suddivise in due categorie: in primo luogo, quelle che utilizzano la controparte elettrica, ovvero l'ECG, come riferimento per la sincronizzazione dei cicli cardiaci; in secondo luogo, quelle che si basano esclusivamente sul segnale PCG senza alcun riferimento. Quest'ultimo

84 Abbas K. Abbas, Rasha Bassam. *Phonocardiography Signal Processing*. JohnD. Enderle, University of Connecticut. 2009; p. 48.

85 Rangaraj M. Rangayyan. *Biomedical signal analysis: a case-study approach*. IEEE Press, New York, N.Y. 2002; p. 301.

86 Noemi Giordano, Marco Knaflitz. *A Novel Method for Measuring the Timing of Heart Sound Components through Digital Phonocardiography*. Sensors (Basel). Aprile 2019; vol. 19(8).

approccio è appropriato per i dispositivi indossabili poiché si basa su un numero inferiore di sensori.[87]

Il fonocardiogramma da solo potrebbe avere in futuro un'importanza diagnostica ancora maggiore grazie ad opportuni miglioramenti della tecnologia di misurazione elettronica e agli algoritmi di elaborazione del segnale. Questi algoritmi possono aiutare a rappresentare il suono del cuore come un insieme di componenti caratteristici del segnale. Gran parte dello sforzo di ricerca è stato dedicato all'esplorazione di metodi di elaborazione del segnale con ridotta sensibilità al rumore registrato e migliore identificazione dei punti esatti di inizio e fine dei principali suoni cardiaci, S1, S2 e mormorii. [88]

Gli algoritmi di segmentazione del suono cardiaco possono essere raggruppati in quattro categorie principali [89]:

- metodi basati su ECG e, o riferimento del polso carotideo (CP).
- metodi basati su parametri spettrali-temporali
- metodi basati sull'analisi tempo-frequenza
- metodi basati su l'inviluppo

Nei metodi basati sull'ECG e sull'eventuale segnale CP, si utilizzano due segnali come riferimento per determinare le posizioni di S1 e S2.

Nei metodi basati sui parametri temporale-spettrale le caratteristiche nel dominio del tempo e della frequenza dei suoni cardiaci, dei soffi e del rumore vengono sfruttate per determinare i confini dei suoni cardiaci e delle proporzioni del periodo sistolico e diastolico. In passato era il metodo più diffuso per rappresentare i componenti del suono cardiaco. Sono state sviluppate numerose tecniche per analizzare il contenuto in frequenza del suono cardiaco. Prima gli studi hanno utilizzato tecniche di stima spettrale per estrarre caratteristiche nel dominio della frequenza. I metodi classici per la stima della densità spettrale di potenza utilizzano varie finestre e funzioni di media per migliorare la stabilità statistica dello spettro ottenuto dalle trasformate di Fourier (FFT). I tracciati delle vibrazioni della parete toracica possono essere registrati contemporaneamente nelle bande di

87Guangwei Chen, Syed Anas Imtiaz, Eduardo Aguilar–Pelaez, Esther Rodriguez–Villegas. *Algorithm for heart rate extraction in a novel wearable acoustic sensor.* Healthc Technol Lett. Febbraio 2015; vol. 2(1).

88 Abbas K. Abbas, Rasha Bassam. *Phonocardiography Signal Processing*. JohnD. Enderle, University of Connecticut. 2009; p. 53.

89 Varghees V.N., Ramachandran K.I. A novel heart sound activity detection framework for automated heart sound analysis. Biomedical Signal Process. 2014; vol. (13); pp. 174–188.

frequenza bassa, media o alta. Le varie fasi del ciclo cardiaco possono essere riesaminate sulla base dei dati clinici forniti attraverso un PGC. [90]

Nei metodi di segmentazione PCG con l'analisi tempo-frequenza basati su wavelet la decomposizione del segnale wavelet viene adottata per enfatizzare i suoni cardiaci e sopprimere l'effetto dei soffi cardiaci e dei rumori. La maggior parte degli studi sulla segmentazione utilizzano approcci di frequenza- tempo.

Nei metodi di segmentazione basati su inviluppo, i principali eventi acustici nel ciclo cardio vengono identificati analizzando l'inviluppo del segnale PCG elaborato.

Il vantaggio principale degli approcci basati sull'inviluppo risiede nella loro capacità di migliorare l'identificabilità dei suoni cardiaci convertendoli in una forma più adatta per la loro localizzazione nel tempo. Per questo motivo questi approcci sono molto utilizzati per la segmentazione del segnale PCG. Nello specifico, l'energia di Shannon è particolarmente apprezzata come tecnica per calcolare gli inviluppi, grazie alla sua caratteristica di enfatizzare i segnali di media intensità mentre attenua l'effetto delle componenti di bassa intensità.

L'applicazione dell'energia di Shannon è stata proposta per la prima volta nel 1997 da Liang e collaboratori. La loro soluzione, raggiungendo una sensibilità media del 94%, è ancora considerata un gold standard nel panorama della segmentazione del suono cardiaco. Gli stessi autori hanno successivamente proposto un miglioramento dell'algoritmo utilizzando la decomposizione e la ricostruzione discreta wavelet, ottenendo così una sensibilità media più elevata (97%) su un insieme di battiti cardiaci selezionati. [91]

3.3.1 Analisi di un fonocardiogramma con riferimento all'elettrocardiogramma ed al polso carotideo

Il PCG è un segnale più complesso rispetto l'ECG. Le sue forme d'onda non possono essere analizzate visivamente tranne che per l'identificazione di caratteristiche grossolane come la presenza di mormorii e ritardi. L'ECG, essendo una semplice registrazione di differenze di potenziale elettrico, è stato facilmente standardizzato mentre la fonocardiografia non ha raggiunto lo stesso livello di standardizzazione. [92]

90 Abbas K. Abbas, Rasha Bassam. *Phonocardiography Signal Processing*. JohnD. Enderle, University of Connecticut. 2009; p. 53.

91 Varghees V.N., Ramachandran K.I. A novel heart sound activity detection framework for automated heart sound analysis. Biomedical Signal Process. 2014; vol (13); pp. 174–188.

92 Rangaraj M. Rangayyan. *Biomedical signal analysis: a case-study approach*. IEEE Press, New York, N.Y. 2002; p. 62.

Data la natura aspecifica dei segnali di vibrazione e delle varie possibilità nella trasmissione dei suoni cardiaci al sito di registrazione sul petto, il rilevamento di S1 da solo è un problema difficile, mentre rilevare il complesso QRS solitamente risulta più semplice. Per identificare l'inizio di S1 è possibile quindi sfruttare la registrazione ECG dello stesso ciclo. El-Segaier ed altri collaboratori nel 2005 riportarono un algoritmo di rilevamento dell'onda R e dell'onda T del segnale ECG. Questo metodo richiede una registrazione simultanea dell'ECG e o del CP e del segnale PCG. L'onda QRS nell'ECG è direttamente correlata alla contrazione ventricolare, poiché rappresenta la sommatoria dei potenziali d'azione delle cellule muscolari ventricolari. Quando i ventricoli si contraggono, la tensione nelle corde tendinee e la pressione del flusso retrogrado di sangue verso gli atri chiude le valvole AV, provocando così le vibrazioni iniziali di S1. Quindi S1 inizia subito dopo il complesso QRS. Il complesso QRS nell'ECG è quindi un indicatore affidabile dell'inizio di S1 e può essere utilizzato per segmentare un record PCG in singoli cicli cardiaci: dall'inizio di un QRS, e quindi di S1, all'inizio del successivo QRS, S1. Questo metodo può essere applicato visivamente o tramite tecniche di elaborazione del segnale.

La sistole ventricolare termina con la chiusura della valvola aortica e polmonare, componenti di S2. La fine della contrazione è indicata anche dall'onda T nell'ECG e S2 appare leggermente dopo la fine dell'onda T. S2 può essere considerata la fine della sistole e l'inizio di rilassamento ventricolare o diastole. Tuttavia, come nel caso di S1, anche S2 è un'onda vibratoria aspecifica che non può essere prontamente identificato, soprattutto quando sono presenti mormorii. Data la relazione temporale tra l'onda T e S2, potrebbe sembrare che il primo possa essere utilizzato per identificare il secondo. Ciò, tuttavia, non è sempre possibile poiché l'onda T è spesso un'onda di bassa ampiezza e a volte non viene neanche registrata affatto, inoltre la sua fine risulta in ogni caso molto difficile da ricavare. Pertanto, l'onda T non è un indicatore affidabile per l'identificazione di S2. Viceversa, degli studi hanno rilevato la possibilità di utilizzare S2 per individuare la fine dell'onda T.[93]

È possibile però sfruttare il segnale della pressione aortica che può essere osservato dal polso carotideo e registrato dal collo. La chiusura della valvola aortica è accompagnata dalla decelerazione e inversione del flusso sanguigno nell'aorta. Ciò causa un improvviso calo della pressione sanguigna all'interno dell'aorta. La tacca dicrotica D nel segnale del polso carotideo sopporterà un ritardo rispetto alla corrispondente tacca nel segnale di pressione aortica, ma ha il vantaggio di essere accessibile in modo non invasivo. La tacca dicrotica può quindi essere utilizzata come indicatore affidabile della fine della sistole o inizio della diastole, ovvero di S2.

93 Agnese Sbrollini, Marta Beghella Bartoli, Angela Agostinelli, Micaela Morettini, Francesco Di Nardo, Sandro Fioretti, Laura Burattini. *Second Heart Sound Onset to Identify T-Wave Offset*. Computing in Cardiology 2017; Vol. (44)

L’utilizzo dell’ECG e del CP in alcuni scenari può risultare poco efficace a causa della sincronizzazione tra le attività elettriche e meccaniche del cuore che possono variare in larga misura. Inoltre, la determinazione della posizione precisa dell'onda R e dell'onda T è un compito impegnativo in caso di ECG con complessi QRS di bassa ampiezza, cambiamenti improvvisi negli intervalli RR, cambiamenti improvvisi nelle ampiezze e nelle morfologie QRS, onde T di bassa ampiezza e vari tipi di artefatti e rumore. Un altro svantaggio è che questi metodi richiedono molto spazio aggiuntivo di memoria e un processore ad alta velocità per l'elaborazione di più segnali cardiaci e quindi aumentano il costo computazionale e il consumo energetico. [94]

3.3.2 Analisi spettrale del PCG

Per la localizzazione dei componenti del suono cardiaco è insolito l’uso di approcci basati sull'inviluppo energetico di Shannon poiché la maggior parte delle tecniche di segmentazione del suono cardiaco si concentra sul suono del cuore nel suo complesso e quindi utilizza finestre scorrevoli, che nascondono la presenza di componenti.[95]

Sakai e collaboratori hanno elaborato segnali di suoni cardiaci registrati utilizzando filtri passa-banda sintonizzabili, con una larghezza di banda di 20 Hz, sintonizzati sulla gamma da 20-40 Hz a 400-420 Hz, e hanno stimato le distribuzioni in frequenza di S1 e S2. Hanno scoperto che gli spettri del suono cardiaco erano massimi nella banda 20-40 Hz, quello S1 aveva la tendenza a mostrare picchi a frequenze inferiori rispetto S2 e che S2 ha mostrato un "leggero picco" tra 60 Hz e 220 Hz.

Con gli studi di Yoganathan e collaboratori è stato riscontrato che lo spettro di frequenza di S1 contiene picchi in una gamma di bassa frequenza (10-50 Hz) e una gamma di media frequenza (50-140 Hz). In uno studio simile, è stato osservato che lo spettro di S2 contiene picchi a bassa frequenza (10-80 Hz), media frequenza (80-220 Hz) e alta frequenza (220 - 400 Hz). Adolph e collaboratori hanno scoperto che una ridotta elasticità, che può essere dovuta ad un infarto del miocardio, riduce il contenuto relativo di potenza di S1 vicino a 40 Hz. Hanno quindi scoperto che l'analisi della frequenza di S1 era utile per la differenziazione embolia polmonare acuta da infarto miocardico acuto. [96]

94 Rangaraj M. Rangayyan. *Biomedical signal analysis: a case-study approach*. IEEE Press, New York, N.Y. 2002; p. 38.

95 Noemi Giordano, Marco Knaflitz. *A Novel Method for Measuring the Timing of Heart Sound Components through Digital Phonocardiography*. Sensors (Basel). Aprile 2019; vol. 19(8).

Analizzando nello specifico il segnale si ha che nelle bande di vibrazioni ad alta frequenza (500-1000 Hz e 1000-2000 Hz) le componenti possono essere registrate solo attraverso una grande amplificazione e solo in soggetti giovani con una parete toracica sottile o piatta. Il fatto che S1 e S2 siano tipicamente composti da componenti a bassa frequenza è dovuto alla natura elastica e alla presenza di liquido del sistema cardiaco. La banda più alta, in particolare, è registrata solo eccezionalmente. Una fascia intermedia (750 HZ-1500 Hz) invece può essere studiata in un maggior numero di individui. In corrispondenza dell'apice del cuore, e talvolta anche nel 3° spazio intercostale sinistro, è possibile registrare una o anche due grandi vibrazioni. Queste vibrazioni ad alta frequenza e di bassa ampiezza si spiegano in quanto coincidenti con gli eventi del cuore sinistro (chiusura mitralica-apertura aortica). Se il tracciato viene registrato in corrispondenza della base cardiaca solitamente la componente aortica viene rivelata da una grande vibrazione mentre la componente polmonare, se rivelata, è rivelata da una piccola vibrazione. In caso di grave ipertensione polmonare, la componente polmonare è spesso più grande di quella aortica e può anche essere la sola registrata. All'apice di solito si può registrare solo la vibrazione corrispondente alla chiusura mitralica, S1, e in alcuni casi anche quella della chiusura aortica, S2.
Il tracciato a bassa frequenza invece presenta normalmente un tratto discendente in corrispondenza della chiusura della valvola aortica fino a raggiungere il punto più basso del tracciato che indica l'apertura della valvola tricuspide, se il tracciato è registrato all'epigastrio, o l'apertura mitralica, se registrato all'apice.
La chiusura della valvola aortica è accompagnata da un complesso, KLM, dove il picco M coincide con l'apertura delle valvole AV. Durante questa fase, il tracciato sale dal punto più basso a una posizione alta, segnando il massimo di riempimento e coincide con S3. Questa parte del tracciamento è la più comunemente riproducibile e, quindi, la più utile per identificare un terzo suono, se presente.
Un complesso OP si verifica durante la fase di diastasi, se questa fase non è abbreviata da tachicardia.

Il tracciato della banda medio-bassa (60-120 Hz) di solito rivela il complesso del secondo tono cardiaco con grandi vibrazioni, da due a quattro. Spesso, due componenti più grandi possono essere riconosciute all'interno della parte centrale di questo tono (chiusura della valvola aortica e polmonare). L'apertura della valvola mitrale non è rivelata da questo tracciato in soggetti normali.

96 Rangaraj M. Rangayyan. *Biomedical signal analysis: a case-study approach*. IEEE Press, New York, N.Y. 2002; p. 279.

In questa fase può verificarsi una piccola vibrazione in coincidenza con S3. Può essere molto più grande nei casi con aumento della pressione degli atrii (ritmi tripli o galoppi) e può essere diviso, simulando così il verificarsi di un quinto suono.
Nelle bande di frequenza medio-alta (120-240 HZ e 240-480 Hz) emergono due grandi vibrazioni all'interno del secondo tono cardiaco, i vari ricercatori identificano il primo con la chiusura della valvola aortica, e il secondo con la chiusura della valvola polmonare. Il posto migliore per registrarli entrambi è il terzo spazio intercostale a sinistra. Di solito la prima componente viene trasmessa al secondo spazio intercostale di destra e verso l'apice mentre la seconda componente può farlo nei casi di ipertensione polmonare.
Un ritardo nella componente polmonare si verifica in caso di ipertensione polmonare, stenosi polmonare, e blocco della branca destra. Un ritardo nella componente aortica, d'altra parte, si verifica nella stenosi aortica o nel blocco della branca sinistra. Il suono dell'apertura mitrale si registra meglio in queste bande. È spesso un tono acuto e di piccola ampiezza.
In soggetti normali, non vengono registrate vibrazioni. Nei casi con ritmi tripli patologici, S3 di solito è meglio registrato nella banda 120-240 Hz ma, in alcuni casi, è ben registrato sopra i 500 Hz e può raggiungere frequenze ancora più alte. Ciò evidenzia la difficoltà di una differenziazione assoluta tra un suono e l'apertura della valvola mitrale sulla base della sola frequenza.
Il suono di apertura della valvola mitrale è mostrato meglio nelle bande di 120-240 Hz o 240-480 Hz ed è ancora registrato come una piccola contrazione a frequenze superiori a 750 Hz e anche sopra i 1000 Hz. Pertanto, c'è una sovrapposizione delle bande in cui sono registrati meglio altri elementi, questo deve essere tenuto in considerazione per la diagnosi differenziale.[97]

3.3.3 Fasi del ciclo cardiaco esaminate con un PCG

Durante la presistole il tracciamento a frequenza ultra-bassa rileva la presenza di un'onda bifasica, nell'apice del cuore, e un'onda positiva o bifasica nell'epigastrio. Secondo alcuni ricercatori la prima fase è stata causata dall'attività atriale destra e la seconda dall'attività dell'atrio sinistro.
Il fonocardiogramma nella gamma di bassa frequenza (30-60 Hz) rivela una lenta onda bifasica o trifasica. Occasionalmente si possono registrare tre o quattro piccole vibrazioni.
Lo studio della sistole ventricolare a frequenze ultra-basse con il sensore applicato all'apice del cuore rivela spesso due onde distinte, una durante la fase d'ingresso del sangue e un'altra durante la

97 Abbas K. Abbas, Rasha Bassam. *Phonocardiography Signal Processing*. JohnD. Enderle, University of Connecticut. 2009; pp. 39-46.

fase di rapido riempimento dei ventricoli. La fine della sistole è contrassegnata da un'onda o tacca positiva.

I tracciati dell'accelerazione a bassa frequenza mostrano un complesso ABC durante il complesso RS dell'ECG. Questo coincide con la prima lenta vibrazione del primo suono. Un secondo complesso CDE si verifica durante l'onda S e il segmento ST, coincide con il primo gruppo di grandi vibrazioni del primo suono. Un terzo complesso EFG si verifica durante la corsa ascendente del tracciato carotideo e coincide con il secondo principale gruppo di vibrazioni del primo suono. Successivamente, c'è un complesso GHI che coincide con l'aumento dell'onda T e un complesso IJK allo scoppio di T, che termina con le vibrazioni iniziali del secondo suono.

Il fonocardiogramma nel range medio-basso (60-120 Hz) mostra una piccola vibrazione iniziale di frequenza e ampiezza estremamente basse durante l'intervallo di riempimento meccanico-acustico. Quindi mostra una fase centrale di quattro grandi vibrazioni bifasiche che spesso possono essere divise in due gruppi principali coincidenti con gli eventi valvolari del cuore. Questi sono separati nell'adulto da un intervallo di 0,04-0,05 s. È stato dimostrato che i picchi di queste grandi vibrazioni possono essere identificati attraverso il cateterismo cardiaco destro e sinistro e possono essere mostrati coincidere con i quattro eventi valvolari. Questi, come noto, si susseguono nella seguente sequenza: chiusura valvola mitralica, chiusura valvola tricuspide, apertura valvola polmonare, apertura valvola aortica.

In realtà non in tutte le persone si può fare una distinzione così netta. È ovvio che, se sia le chiusure valvolari che le aperture valvolari sono accompagnate da vibrazioni, l'interpretazione del meccanismo di produzione del primo tono cardiaco richiederà una revisione. Successivamente all'apertura della valvola aortica, il tracciato a frequenza medio-bassa presenta spesso da uno a tre vibrazioni decrescenti che sembrano essere collegate alla fase iniziale di espulsione e che normalmente terminano con il picco del polso aortico. La seconda metà della sistole è solitamente priva di vibrazioni, ma potrebbe esserci una o due piccole vibrazioni durante la sistole centrale.

Nelle bande di vibrazioni a frequenza medio-alta (120-240 Hz e 240-480 Hz) si verifica un modello unitario abbastanza buono. Il primo tono cardiaco spesso è suddiviso in due fasi, separate da un intervallo di 0,04-0,05 sec, oppure si possono individuare due vibrazioni maggiori all'interno di una serie di 3-5 vibrazioni minori. La prima vibrazione, la più grande, deriva dalla chiusura della valvola mitralica, mentre la seconda sembrerebbe generata dell'apertura della valvola aortica.[98]

3.3.4 Filtraggio del segnale

98 Abbas K. Abbas, Rasha Bassam. *Phonocardiography Signal Processing*. JohnD. Enderle, University of Connecticut. 2009; pp. 39-45.

Uno dei principali problemi con la registrazione dei suoni cardiaci sono gli effetti causati dal rumore. La causa del rumore può dipendere dalla strumentazione, dal rumore ambientale, dal rumore respiratorio, dal rumore muscolare, dal rumore dell'intestino e suoni del respiro fetale se il soggetto è incinta. Il contributo di ciascuna fonte può variare notevolmente a seconda delle caratteristiche tecniche della strumentazione di registrazione, della larghezza di banda di rilevamento del sensore, dell'ambiente di registrazione, e lo stato fisiologico del soggetto. Attualmente non esiste alcun modo per sapere a priori quale è la componente del rumore o per determinare la componente del rumore una volta che le misurazioni sono state effettuate.

Una soluzione ragionevole alla riduzione del rumore può essere realizzata in primo luogo cercando di ridurre al minimo i rumori nelle vicinanze del paziente durante la registrazione, poi attraverso l'utilizzo di metodi di elaborazione, come il filtraggio e la decomposizione wavelet.[99] Per quanto riguarda il filtraggio, poiché il contenuto in frequenza dei principali suoni cardiaci non è ancora universalmente concordato in letteratura, è opportuno che venga fatta attenzione nell'effettuarlo per non rischiare di perdere informazioni importanti del segnale.

Inoltre, nella registrazione dei suoni cardiaci si deve considerare il fatto che le frequenze più basse dei suoni mostrano intensità più alte, mentre la maggior parte delle informazioni presenti nel suono sono alle frequenze più alte. Poiché i fonocardiografi utilizzano filtri passa-alto diversi il risultato è che i suoni cardiaci registrati dai vari apparecchi mostrano immagini abbastanza diverse. Questa varietà è uno delle cause che ostacolano lo scambio dei dati fonocardiografici. Per poter raggiungere una forma di standardizzazione è stata istituita l'organizzazione nazionale per la ricerca sanitaria T.N.O., che ha sviluppato uno strumento grazie al quale è possibile studiare l'influenza dell'ampiezza caratteristica del fonocardiografo sul segnale. Questo strumento permette di studiare 60 fonocardiogrammi dello stesso ciclo cardiaco ogni volta filtrato in modo diverso, consentendo quindi lo studio dell'influenza del filtraggio sul suono registrato e permettendo di valutare come la frequenza di taglio e la pendenza del filtro possano cambiare l'immagine fonocardiografica. [100]

Oggi sono stati sviluppati tre diversi metodi per lo studio delle componenti ad alta frequenza nascoste dalle componenti a bassa frequenza:

• L'uso di un equalizzatore;

• Utilizzo di filtri passa-alto;

• L'uso di un filtro passa banda.

99 Abbas K. Abbas, Rasha Bassam. *Phonocardiography Signal Processing*. JohnD. Enderle, University of Connecticut. 2009; p. 55.

100 D. H. Bekkering, J. Weber. *Standardization of phonocardiography: efforts in the netherlands*. Am. Heart J. Agosto 1957; vol. 54(2); pp. 316-7.

Gli equalizzatori sono stati preferiti da alcune aziende per questioni economiche. Il loro utilizzo permette di ottenere un quadro complessivo dello spettro vibratorio. Tuttavia, l'uso di un equalizzatore è equivalente all'applicazione di un filtro passa-alto fisso con pendenza inadeguata e perciò si presta alla scansione dello spettro e allo studio delle migliori bande di frequenza. L'uso dei filtri passa-alto si basa sul principio che le vibrazioni al di sotto della frequenza di taglio vengono attenuate dal dispositivo mentre quelli al di sopra della frequenza di taglio sono attenuate dalla normale (fisica e fisiologica) pendenza di attenuazione. Si ottiene così una curva triangolare.
Un filtro passa-banda è una combinazione di un filtro passa-alto con un filtro passa-basso. Il suo uso è preferito in quanto garantisce un'attenuazione delle alte vibrazioni e contribuisce alla chiarezza della linea di base escludendo vibrazioni estrinseche generate nella stanza, nel paziente o dall'apparato.[101]

Capitolo 4

Correlazione tra elettrocardiografia e fonocardiografia

4.1 Legame tra elettrocardiografia e fonocardiografia

La funzione a cui è preposto il cuore, cioè di mantenere i livelli di pressione del sangue ad opportuni valori nei diversi organi, è basata sull'attività meccanica ed elettrica del medesimo. Ad un'attività meccanica corrisponde un'attività elettrica[102]. L'elettrocardiogramma e il fonocardiogramma infatti registrano lo stesso fenomeno cardiaco (Figura 26) con la differenza che il primo fornisce informazioni riguardanti l'attività elettrica, il secondo riguardanti l'attività meccanica. L'ECG tuttavia, pur non essendo una misura diretta degli eventi meccanici del cuore, permette di correlare a ciascuna deflessione della sua curva i successivi eventi meccanici. L'onda P segna l'inizio della contrazione degli atrii, mentre il complesso QRS l'inizio della contrazione ventricolare. L'onda T anticipa il rilassamento ventricolare. Durante l'intervallo PR gli atrii si contraggono e iniziano a rilassarsi. L'intervallo QT invece rappresenta il tempo necessario ai ventricoli per contrarsi ed iniziare a rilassarsi. L'ECG e il PCG sono due tecniche non invasive tra le più popolari per il monitoraggio dell'attività cardiaca. Registrare l'attività cardiaca con questi due metodi contemporaneamente permette di trarre maggiori informazioni.

101 Abbas K. Abbas, Rasha Bassam. *Phonocardiography Signal Processing*. JohnD. Enderle, University of Connecticut. 2009; p. 37.
102 L. Mainardi. *Fondamenti di analisi dei segnali biomedici*. Pisa University Press srl, 2013; p. 13.

Nel confronto tra PCG ed ECG il primo tono cardiaco viene associato al complesso QRS dell'ECG in quanto quest'ultimo rappresenta la depolarizzazione ventricolare che precede la sistole ventricolare e quindi la chiusura delle valvole AV, corrispondenti ovvero a S1. Il secondo suono cardiaco invece viene associato all'onda T in quanto quest'ultima rappresenta la ripolarizzazione dei ventricoli dopo la quale, a causa del reflusso del sangue nell'aorta e nell'arteria polmonare, si verifica la chiusura delle valvole semilunari, corrispondenti ovvero a S2. Se presente il terzo tono cardiaco viene generato nel periodo di riempimento dei ventricoli ovvero nel periodo dell'isoelettrica prima della depolarizzazione atriale, ovvero dell'onda P. S4 invece potrebbe essere registrata durante la contrazione atriale ovvero in corrispondenza dell'onda P.[103]

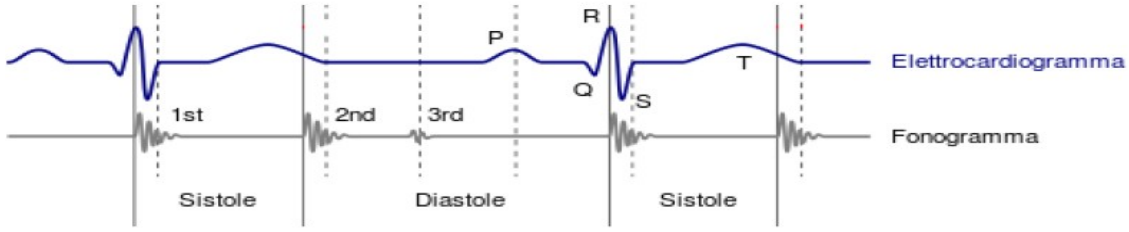

Figura 26. Registrazione elettrocardiografica e fonocardiografica simultanea dell'attività cardiaca.

103 Rangaraj M. Rangayyan. *Biomedical signal analysis: a case-study approach*. IEEE Press, New York, N.Y. 2002; p. 62.

4.2 Analisi della letteratura

Le principali anomalie dell'intervallo QT sono la sindrome del QT lungo (LQTS) e la sindrome del QT corto (SQTS). Queste due sindromi sono molto pericolose, in quanto possono portare a morte cardiaca improvvisa, ma allo stesso tempo difficili da studiare date le poche nozioni che si hanno sull'intervallo QT, o meglio su come calcolare la sua vera fine.

I seguenti studi hanno cercato di sfruttare queste due tecniche speculari, fonocardiografia ed elettrocardiografia, per indagare sull'intervallo della sistole elettromeccanica (QS2). In particolare, per individuare il rapporto tra la fine dell'onda T (Toff) e l'inizio di S2 (S2on) e per poter ricavare la vera fine, e quindi la durata, dell'intervallo QT. In tutti gli studi l'intervallo QT è stato misurato dall'inizio dell'onda Q alla fine dell'onda T. Quando la fine dell'onda non era delineata con precisione, è stata ricavata con il metodo della tangente. L'intervallo QS2 invece è stato misurato dall'inizio dell'onda Q alla prima vibrazione ad alta frequenza della componente aortica di S2.

4.2.1 Studio 1: Boudoulas et al (1982)

Questo studio intende dimostrare l'ipotesi che la durata dell'intervallo QT possa essere legata fisiologicamente più all'intervallo della sistole elettromeccanica (QS2), che alla frequenza cardiaca. QT riferito a QS2 può essere un indicatore prognostico più potente rispetto al QT relazionato con la frequenza cardiaca, in particolare per effettuare misure più sensibili dell'intervallo QT prolungato.

Lo studio è stato portato avanti in 100 pazienti con malattia coronarica che hanno avuto, in media 14 mesi prima, un infarto del miocardio. Le registrazioni non invasive sono state ottenute mentre i pazienti erano a riposo in posizione supina. La durata della sistole elettrica (QT) ed

elettromeccanica (QS2) sono state ottenute dalla registrazione simultanea di un ECG e un PCG registrati ad una velocità della carta di 100 mm/s.

Un microfono è stato posizionato sul secondo spazio intercostale sinistro nell'area parasternale in modo che le componenti del secondo tono (S2) potessero essere chiaramente distinte. Sono stati registrati 10 cicli cardiaci e quindi ottenuti i valori di QT e QS2 mediati. Da quest'ultimi sono stati calcolati i valori di (QT-QS2). È stato considerato qualsiasi valore di QT – QS2> 0 anormale. 20 soggetti su 100 hanno riscontrato un QT allungato rispetto QS2. Il QT è stato poi corretto con la frequenza cardiaca ottenendo il QTc. Qualsiasi valore di QTc è stato considerato anormale se maggiore di 0,430 s nei maschi o di 0,455 s nelle femmine. Dei 20 pazienti 13 avevano un QTc lungo. L'intervallo QS2 è stato corretto con la frequenza cardiaca (QS2I) con l'equazione (9) per i soggetti maschi:

$$QS21 = QS2 + 2.1\ RR \quad (9)$$

Con la (10) per le pazienti femmina:

$$QS2I = QS2 + 2.0\ RR \quad (10)$$

La gamma normale di QS2I e stata considerata nella II derivazione. Un QS2I inferiore a 518 ms per i soggetti maschi e inferiore a 520 ms per soggetti di sesso femminile è stato considerato abbreviato in modo anomalo. Il rapporto del periodo di pre-eiezione (PEP) e il tempo di eiezione ventricolare sinistra (LVET) è stato impiegato nella definizione della prestazione ventricolare sinistra. Un PEP / LVET di 0,42 era è considerato il limite superiore della norma per entrambi i sessi.

In tutti i pazienti è stata eseguita una coronarografia selettiva impiegando la tecnica Sones o Judkins. Le curve cumulative di sopravvivenza a 5 anni sono state calcolate in gruppi divisi in base alla presenza o assenza di un QT> QS2, di prolungamento del QTc e di un accorciamento di QS2I. I pazienti con e senza QT> QS2 sono stati ulteriormente suddivisi in quelli con e senza prestazione ventricolare sinistra normale. Inoltre, si è tenuto conto della presenza o meno di malattie dell'estensione delle arterie occlusive per i pazienti divisi in sottogruppi a seconda alla presenza o assenza di QT> QS2. La causa di morte in ogni paziente è stata determinata dall'intervista di parenti e medici e dalla revisione delle cartelle cliniche.

I fattori di rischio e descrittori clinici sottoposti ad analisi erano l'età, il sesso, la pressione arteriosa, colesterolo, storie di fumo, storia familiare di malattia coronarica, storie di diabete, storie d'infarto miocardico prima dell'infarto di riferimento, classe della New York Heart Association per dispnea, classe della New York Heart Association per l'angina pectoris, presenza di S4, presenza di S3. È stata analizzata la somministrazione dei seguenti farmaci: diuretici, agenti beta-bloccanti, nitrati e agenti antiaritmici.

È stato utilizzato per l'analisi dei rischi il modello lineare sviluppato da Mantel, Peto, e Harris. La strategia di questa analisi consente l'identificazione dei fattori predittivi di sopravvivenza avendo tenuto conto degli effetti di altri fattori di rischio e quindi offrire un approccio all'analisi del contributo delle variabili di rischio associate alla potenza prognostica del QT> QS2, nello stesso gruppo di pazienti.

Tra i non sopravvissuti l'incidenza di QT> QS2, il 65%, è stata significativamente maggiore di quella dei sopravvissuti, 9%. Tra i non sopravvissuti l'incidenza del QTc lungo ,20%, non differiva in modo significativo da quello tra i sopravvissuti ,11%. La sopravvivenza globale per il gruppo era dell'80%, corrispondente a un tasso cumulativo di mortalità del 20%. Il cumulativo di sopravvivenza a 5 anni per i pazienti con QT> QS2, 35%, era significativamente diminuita rispetto a quella dei pazienti con QT≤$QS2$, 91%. La sopravvivenza nei pazienti con un QTc anomalo era leggermente aumentata ma non significativamente inferiore a quella dei pazienti con QTc normale. La sopravvivenza nei pazienti con riduzione del QS2I è stata leggermente, ma non significativamente inferiore, a quella di pazienti con QS2I normale. Quindi, sebbene la determinazione di QT> QS2, ha diviso i pazienti in 2 distinti modelli di sopravvivenza, né il QTc né il QS2I da soli potrebbe distinguere in modo significativo i pazienti con alto o basso rischio di mortalità.
Le 2 variabili che hanno mantenuto differenze significative nel 2 gruppi sono state PEP / LVET e il numero medio di arterie coronarie con restringimento maggiore del 70%. Indipendente dall'analisi di sopravvivenza per ciascuno di questi fattori di rischio e descrittori clinici hanno dimostrato che le due variabili oltre a QT> QS2 avevano una significativa indipendenza come valore prognostico.
Tra i 53 pazienti con anormale PEP /LVET la sopravvivenza cumulativa a 5 anni di pazienti con PEP / LVET anormali e QT> QS2, era significativamente inferiore rispetto a quella dei pazienti con PEP / LVET anormale in assenza di QT> QS2.

È stato dimostrato che la misurazione degli intervalli di tempo sistolici consente la classificazione dei pazienti con precedente infarto del miocardico in gruppi di sopravvivenza molto divergenti.
L'attuale studio documenta che la presenza di QT > QS2 costituisce un fattore di rischio significativo nei 100 pazienti.
È stato documentato che l'uso del QS2 come riferimento normativo fornisce un prognostico più sensibile di quello fornito dalle equazioni che correggono l'intervallo QT con la frequenza cardiaca in quanto permettono di sottrarre la durata dell'intervallo QRS, una costante sia in QT che in QS2.
Solo 2 variabili si sono rivelate significativamente diverse tra i pazienti con e senza un QT> QS2, il caso di una malattia coronarica occlusiva e presenza di una disfunzione del ventricolo sinistro.

Entrambe si sono rivelate discriminatori di rischio indipendenti anche sull'analisi della sopravvivenza cumulativa a cinque anni.
La presenza di QT> QS2, tra i pazienti in questo studio era relativo alla coesistenza di un allungamento relativo del QT e un accorciamento di QS2. Poiché l'aumentato dell'attività adrenergica tende ad accorciare selettivamente l'intervallo QS2 con poca influenza sul QT, sembra che da sola l'attività adrenergica cardiaca non sia in grado di spiegare la presenza di un QT> QS2.
Tra gli altri meccanismi che possono spiegare il prolungamento della sistole elettrica localizzata o un ritardo generale nella ripolarizzazione intra-miocardica deve essere presa in considerazione anche la terapia farmacologica. Per quanto riguarda terapie con antiaritmici, non vi era alcuna differenza significativa in tale terapia tra i pazienti con e quelli senza QT>QS2.
In sintesi, le osservazioni di questo studio dimostrano che un rilevamento di un prolungamento dell'intervallo QT impiegando come standard di riferimento QS2, definisce clinicamente un gruppo di pazienti con precedente infarto miocardico a rischio di morte. La potenza prognostica migliorata dell'intervallo QT corretto per QS2 molto probabilmente riflette un collegamento fisiologico più diretto tra ripolarizzazione elettrica ed eventi meccanici del ciclo cardiaco.

4.2.2 Studio 2: Caprio et al (1984)

Un'azione del sistema nervoso simpatico potenziata è stata associata ad un aumento del rischio di gravi aritmie ventricolari e di morte improvvisa. Il rapporto QT / QS2 rappresenta un indice affidabile delle conseguenze generate dal sistema nervoso simpatico nel cuore, come suggerito in studi precedenti nei quali la stimolazione farmacologica con isoprenalina comporta una riduzione della durata del QS2 e un relativo prolungamento dell'intervallo QT. Questo studio valuta gli effetti sul rapporto QT/QS2 di diversi stimoli fisiologici che modificano la scarica nervosa autonoma.

Lo studio è stato portato avanti su dieci volontari maschi, dai 21 ai 24 anni, normali e asintomatici, che non assumevano farmaci. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a cicloergometro, eseguito al mattino dopo un digiuno notturno. La mattina dopo tutti hanno eseguito un tilt test. Quando le misurazioni dell'emodinamica sono tornate ai valori basali, in tutti i soggetti è stata generata una diminuzione della pressione transmurale carotidea. Infine, quando lo stato basale è stato raggiunto di nuovo, ogni soggetto ha ricevuto un'iniezione endovenosa di fenilefrina. Durante la prova da sforzo la frequenza cardiaca è stata continuamente monitorata dall'ECG e anche la pressione sanguigna era misurata simultaneamente. Il PCG è stato registrato simultaneamente all'ECG. Dell'ECG è stata studiata la derivazione V5 per meglio identificare il complesso QRS. La carta su cui entrambi i segnali erano registrati scorreva ad una velocità di 100 mm/s. Successivamente al test

di sforzo ai soggetti è stata misurata la pressione sanguigna, sono state effettuate registrazioni elettrocardiografiche e fonocardiografiche durante un periodo di riposo di due ore, poi nuovamente dopo tre minuti che il paziente si trovava in piedi. Quando tutte le variabili emodinamiche erano tornate ai valori basali, una variazione positiva della pressione con la tecnica della camera del collo è stata rapidamente applicata in circa 1 secondo e mantenuta per 2 minuti. Sono stati quindi misurati pressione sanguigna, frequenza cardiaca, QT e QS2 nelle varie fasi. Dopo che la pressione sanguigna e la frequenza cardiaca sono tornati ai loro valori basali sono stati valutati gli effetti della fenilefrina sulla pressione sanguigna, sulla frequenza cardiaca, su QT e QS2. Sono stati misurati dieci intervalli QS2 consecutivi alla cieca e i risultati sono stati mediati. L'intervallo QT è stato ottenuto calcolando la media di durata dell'intervallo QT di dieci battiti successivi. È stata poi eseguita un'analisi statistica e un test d'inclinazione.

Il test sotto sforzo ha indotto un aumento significativo nella frequenza cardiaca e della pressione sanguigna. I valori sono tornati ai livelli basali alla fine dell'esercizio. QT e QS2 sono diminuiti in modo significativo e progressivo durante l'esercizio tornando al valore basale nel periodo di recupero. All'aumentare della frequenza cardiaca con l'esercizio, sia QS2 che QT sono stati accorciati, ma l'intervallo QS2 è stato accorciato più del QT. Quindi, il rapporto QT/QS2, che è inferiore a 1 a riposo, è aumentato progressivamente ed è diventato maggiore di 1 al picco dell'esercizio. Inoltre, durante lo sforzo la relazione tra QT e la frequenza cardiaca è risultata avere valori più alti rispetto alla relazione tra QT e QS2.
Nel test d'inclinazione, in posizione eretta, la frequenza cardiaca e la pressione sanguigna sistolica, erano significativamente maggiori rispetto alla posizione supina. Inoltre, sia QT che QS2 sono risultati significativamente ridotti da questa manovra. Tuttavia, la diminuzione del QT era meno pronunciata di quella osservata in QS2, quindi il rapporto QT / QS2 è aumentato da 0,90 a 0,99.
Durante la procedura della camera del collo c'è stato un aumento significativo della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna sistolica e diastolica. Contemporaneamente, non è stato generato alcun cambiamento significativo nel QT, mentre il QS2 è diminuito in modo significativo. Pertanto, l'aumento dell'attività simpatica ha indotto un aumento significativo del QT / QS2.
L'iniezione di fenilefrina, somministrata per via endovenosa, ha indotto un aumento significativo della pressione sanguigna e una corrispondente diminuzione della frequenza cardiaca. Sia il QT che il QS2 sono aumentati a causa di questo stimolo, ma QS2 più di QT. Pertanto, il rapporto QT / QS2 è risultato significativamente ridotto, da 0,92 a 0,86.

I risultati del nostro studio supportano l'ipotesi che i cambiamenti nel rapporto QT/QS2 riflettono le variazioni dell'attività nervosa autonoma. Tutte le manovre eseguite per indurre una stimolazione adrenergica hanno causato cambiamenti significativi nella relazione QT/QS2. Tuttavia, è il test da sforzo ad aver indotto le più importanti modifiche in questo indice. Il fatto che la somministrazione di fenilefrina, che inibisce riflessivamente il tono simpatico, ha indotto una significativa riduzione del rapporto QT/QS2 fornisce un ulteriore supporto alla tesi di questo studio. Il meccanismo di variazione del rapporto QT / QS2 indotto dal tono simpatico non è ancora noto. Queste variazioni potrebbero essere dovute a una modifica del solo QT o del solo QS2 o a modifiche in entrambe le variabili. In questo studio si è osservato che i cambiamenti nella frequenza cardiaca erano sempre associati a modifiche sia in QS2 che in QT. Tuttavia, le variazioni della frequenza cardiaca non sono sempre associate a cambiamenti nell'intervallo QT.
In conclusione, i risultati indicano che il rapporto QT/QS2 può rappresentare un indice affidabile del tono simpatico cardiaco, anche quando quest'ultimo varia nell'intervallo fisiologico, in modo che i cambiamenti nel rapporto QT/QS2 potrebbero essere usati come indice dei cambiamenti nel tono simpatico.

4.2.3 Studio 3: Boudoulas et al (1985)

Questo articolo presenta uno studio sui cambiamenti istologici nell'aneurisma del ventricolo sinistro (LV) in quanto questo può risultare in una lenta o dissincrona depolarizzazione-ripolarizzazione e può portare quindi ad un prolungamento del QT o ad un QT > QS2.

Lo studio è stato effettuato su 1000 pazienti con malattia coronarica (CAD) di cui123 pazienti con aneurisma del ventricolo sinistro. Le misurazioni non invasive sono state ottenute entro 48 ore di cateterismo cardiaco diagnostico. La durata di QT e QS2 è stata misurata simultaneamente con un PCG ed un ECG registrati a una velocità della carta di 100 mm/s. È stato posto un microfono sopra il secondo spazio intercostale sinistro in modo da registrare al meglio S2.
Il QT e QS2 sono stati corretti per la frequenza cardiaca (QTI), (QS2I). Sono stati esclusi pazienti con blocco della branca sinistra, con significativo difetto di conduzione intraventricolare sinistro, quelli sottoposti a terapia con farmaci antiaritmici e infarti del miocardio recente. Pazienti trattati con farmaci P-bloccanti non sono stati esclusi dallo studio. La valutazione statistica è stata eseguita utilizzando il Test t Student, analisi della varianza e analisi del chi quadrato.

Un prolungamento del QTI e un QT > QS2, sono risultati più comuni nei pazienti con aneurisma del ventricolo sinistro, mentre l'incidenza dell'abbreviazione QS2I non era statisticamente diverso

tra i pazienti. L'incidenza di QT> QS2, era del 71% tra i pazienti con aneurisma del LV, 22% tra i pazienti con precedente infarto del miocardio acuto (AMI) senza aneurisma del LV e 20% tra i pazienti con coronaropatia (CAD) senza precedente AMI o aneurisma LV.
L'incidenza del prolungamento del QTI è stata del 54% tra i pazienti con aneurisma del LV, del 7% tra i pazienti con precedente AM1 e del 6% tra i pazienti con CAD senza un precedente AMI.
L'incidenza dell'abbreviazione del QTI è stata del 5% tra pazienti con aneurisma del LV, del 9% tra i pazienti con precedente AMI e il 13% tra i pazienti con CAD ma nessuna precedente AMI. Nei pazienti con aneurisma LV la durata del QRS non era statisticamente diversa in quelli con QT> QS2 rispetto a pazienti con QT≤QS2; allo stesso modo, la durata del QRS misurata dall'elettrocardiogramma a una velocità di carta di 100 mm/s non è stato statisticamente differente in quelli con prolungamento del QTI rispetto ai pazienti senza prolungamento del QTI.
Nei pazienti con precedenti AMI, la durata del QRS non era statisticamente diversa in quelli con QT>QS2 rispetto ai pazienti con QT≤QS2. Allo stesso modo, nei pazienti con angina ma senza precedenti AMI la durata del QRS non era statisticamente diversa in quelli con QT> QS2 da quelli con QT≤ QS2. L'incidenza di QT> QS2 era leggermente ma non significativamente maggiore nei pazienti con aneurisma anteriore rispetto ai pazienti con aneurisma inferiore. Allo stesso modo l'incidenza del QTI prolungato era leggermente ma insignificante maggiore nei pazienti con aneurisma anteriore rispetto a in pazienti con aneurisma inferiore. Nei pazienti con precedente AMI l'incidenza di QT> QS2 non era statisticamente diverso in quelli con aneurisma anteriore rispetto a quelli con aneurisma posteriore.
L'incidenza del QT>QS2 in pazienti con aneurisma del ventricolo sinistro e terapia con digossina era dell'89%. L'incidenza di QT> QS2 era del 65% nei pazienti con precedente AMI e terapia con digossina.

I risultati di questo studio mostrano che l'incidenza di QT> QS2 e il prolungamento QTI è maggiore nei pazienti con aneurisma LV dovuto ad un precedente AMI rispetto a pazienti con un precedente AMI senza aneurisma o CAD senza un precedente AMI.
Tessuto eterogeneo nella zona aneurismatica si ipotizza essere la causa del frazionamento della forma d'onda elettrica, che si traduce in una conduzione a lenta velocità, circuiti di rientro e aritmie ventricolari. Questo tessuto eterogeneo può produrre depolarizzazione e ripolarizzazione ritardate. Un prolungamento ventricolare può essere presente anche per la durata del potenziale d'azione nelle aree di infarto. Un QT> QS2 suggerisce che l'attività elettrica persiste dopo la fine dell'attività meccanica del LV, o alla minima chiusura della valvola aortica.

Un aumento dell'intervallo QT se normalizzato per QS2 produce un'espressione più diretta del prolungamento della fase di ripolarizzazione della sistole elettrica che può essere derivata dalle determinazioni dell'intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca. Nel calcolo della differenza tra le durate degli intervalli QT e QS2 nella stessa battuta, la durata dell'intervallo QRS, è una costante in entrambe le misure e può essere sottratta. Mentre la normalizzazione con la frequenza cardiaca è limitata dall'inclusione della durata dell'intervallo di depolarizzazione (QRS) nel calcolo.

L'incidenza di QT> QS2 e il prolungamento QTI è risultato leggermente ma insignificantemente maggiore nei pazienti con aneurisma anteriore rispetto all'aneurisma del ventricolo sinistro posteriore. L'incidenza di QT> QS2 e il prolungamento QTI è stato significativamente maggiore nei pazienti con aneurisma del LV rispetto ai pazienti con AMI anteriore e nei pazienti con aneurisma del LV inferiore rispetto ai pazienti con infarto LV inferiore. Pertanto, la posizione dell'AMI di per sé non spiega la maggiore incidenza di QT> QS2 e il prolungamento del QT nei pazienti con aneurisma del LV.

È stata scelta la regressione lineare per correggere il QT in quanto l'equazione di regressione è risultata più affidabile in tutta la gamma della frequenza cardiaca.

Un QT< QS2 potrebbe essere causato dall'accorciamento del QS2 rispetto al QT, tale accorciamento può essere causato anche dalla digossina. La presenza di QT> QS2 tra i pazienti con aneurisma LV in questo studio era correlato sia al prolungamento assoluto del QT che alla coesistenza di un allungamento relativo di QT e di un accorciamento relativo di QS2. La spiegazione più probabile per un QT> QS2 e prolungamento QT nei pazienti con aneurisma LV è una ripolarizzazione intra-miocardica localizzata e ritardata nella zona aneurismatica o di confine. Questo ritardo può produrre sia QT> QS2 che un prolungamento del QT. L'incidenza di QT> QS2 era maggiore nei pazienti con precedente AMI senza aneurisma che sono stati trattati con la digossina. Alla luce di studi recenti si suggerisce che anche la terapia con la digossina è un indicatore prognostico indipendente in pazienti che hanno recuperato un IMA.

4.2.4 Studio 4: Sbrollini et al (2017)

Lo scopo di questo studio è quello di indagare se, in condizioni normali, l'inizio del secondo tono cardiaco (S2on) corrisponde nel tempo alla fine dell'onda T (Toff). Questo potrebbe permettere d'identificare Toff utilizzando S2on. Toff e S2on sono infatti rappresentazioni diverse dello stesso fenomeno fisiologico. Studi precedenti hanno valutato il rapporto QT/QS2 che è risultato una caratteristica distintiva tra segnali normali e patologici, con QT / QS2 = 1 in condizioni normali. Questo risultato suggerisce che S2on può essere utilizzato come misura indiretta di Toff.

A tal fine sono stati analizzati 99 coppie di brevi registrazioni simultanee di PCG ed ECG relativi a soggetti normali, poi elaborati per poter identificare Toff e S2on. Per estrarre Toff e S2on è stata effettuata una preelaborazione dei due segnali. Il PCG è stato filtrato con un filtro passa-basso in modo da ottenere il suo inviluppo (ePCG). L'ECG è stato filtrato con un filtro passa-banda, poi sono stati ricavati i picchi R mediante l'applicazione dell'algoritmo di Pan-Tompkins. Utilizzando le posizioni dei picchi R come riferimento l'ePCG e l'ECG erano entrambi segmentati in N cicli, da questi segmenti sono stati calcolati i valori mediati, median_ePCG_beat e median_ECG_beat.
S2on è stato identificato con lo sviluppo di un nuovo algoritmo basato sulla soglia. Questo nuovo metodo è stato ispirato dall'algoritmo di De Luca per l'identificazione della superficie di attivazione muscolare da segnali elettromiografici. Tra le diverse tecniche disponibili in letteratura per l'identificazione di Toff, è stato scelto Laguna e l'algoritmo di Thakor poiché molto popolare e particolarmente affidabile. S2on è stato quantificato come intervallo di tempo da median_ePCG_beat che inizia all'insorgenza di S2. Analogamente, Toff è stato quantificato come intervallo di tempo da median_ECG_beat che inizia alla fine di T. È stato poi quantificato il disallineamento tra S2on e Toff in base alla distanza temporale tra S2on e Toff. La significatività statistica della differenza tra S2on e Toff (δt) è stata fissata a 0,05 in tutti i casi.
Le distribuzioni di S2on e Toff erano caratterizzate da valori mediani non statisticamente differenti, tuttavia, il valore mediano di δt era statisticamente maggiore di zero. Inoltre, S2on e Toff sono stati associati dalla correlazione di 0,61 e la linea di regressione è risultata essere $S2on = 0,6 \cdot Toff + 200$.

La distribuzione di S2on-Toff è risultata avere a valore mediano pari a 5 ms. Attualmente, il significato della distanza temporale tra S2on e Toff rimane sconosciuto. Nonostante questo ritardo però S2on può essere utilizzato come misura indiretta di Toff, anche senza sottrarre sistematicamente 5 ms dalla sua misura. Infatti, un errore medio di 5 ms è nel range di accettabilità della variabilità dell'identificazione di Toff. Questo permetterà di ricavare caratteristiche cliniche fondamentali per individuare condizioni normali e patologiche.

Capitolo 5

Sviluppo di un modello di misura indiretta dell'intervallo QT

5.1 Dati

I dati di questo studio sono stati ripresi dalla sfida PhysioNet / CinC 2016[104], proposta per incoraggiare lo sviluppo di algoritmi per la classificazione delle registrazioni dei suoni cardiaci. Lo scopo era di identificare, da una singola e breve registrazione e da una singola posizione precordiale, se il soggetto della registrazione debba essere sottoposto ad una diagnosi esperta. Questo grazie ad una classificazione accurata dei suoni cardiaci normali e anomali.

La sfida fornisce la più ampia raccolta pubblica di registrazioni PCG ottenute da diversi collaboratori in tutto il mondo, raccolte in un ambiente clinico o non clinico, sia da soggetti sani che da pazienti patologici. Il database utilizzato in questo studio, il set A dell'intero database di Physionet, contiene 409 registrazioni elettrocardiografiche e 405 fonocardiografiche, della durata dai 5 s a poco più di 120 s. Le registrazioni dei suoni cardiaci sono state raccolte da diverse posizioni del corpo. Le quattro posizioni tipiche sono l'area aortica, l'area polmonare, l'area tricuspide e l'area mitrale, ma potrebbero essere state ottenute anche da una diversa posizione.

---

104 Classification of Heart Sound Recordings - The PhysioNet Computing in Cardiology Challenge 2016https://physionet.org/content/challenge-2016/1.0.0/. 4 marzo 2016. Physionet.

Le registrazioni dei suoni cardiaci sono di due tipi: registrazioni dei suoni cardiaci normali e anormali. Le registrazioni normali provenivano da soggetti sani e quelle anormali da pazienti con diagnosi cardiaca confermata. I pazienti possono soffrire di una varietà di malattie, generalmente si tratta di difetti delle valvole cardiache e di pazienti con malattia coronarica. I difetti delle valvole cardiache includono prolasso della valvola mitrale, rigurgito mitralico, stenosi aortica e chirurgia valvolare. Il numero di registrazioni normali (117) non è uguale a quello di registrazioni anomale (292).

Sia i soggetti sani che i pazienti patologici includono bambini e adulti. Ogni soggetto / paziente può aver contribuito da una a sei registrazioni di suoni cardiaci. Tutte le registrazioni sono state campionate a 2000 Hz e sono state fornite in formato '.wav'. Le registrazioni ECG, effettuate in ciascun paziente simultaneamente al PCG, sono invece state campionate a 1000 Hz.

A causa dell'ambiente incontrollato molte delle registrazioni sono danneggiate da varie fonti di rumore, dovute ad esempio al parlato, al movimento dello stetoscopio, alla respirazione o a suoni intestinali. Una parte delle registrazioni risultano difficili o addirittura impossibili da classificare come normali o anormali.

Alcuni segnali sono stati esclusi dallo studio per le seguenti motivazioni: in caso di mancanza del corrispondente segnale PCG; in caso di impossibilità di individuare i picchi R elettrocardiografici; quando il QT risultava avere un valore maggiore di 800 ms, in quanto non credibile e probabilmente dovuto ad un problema con l'algoritmo Laguna utilizzato.

5.2 Estrazione delle caratteristiche

Entrambi i segnali, ECG e PCG, delle restanti coppie sono stati ricampionati a 200 Hz in modo da avere la stessa frequenza di campionamento. I segnali ECG sono stati filtrati utilizzando un filtro passa-banda Butterworth bidirezionale del terzo ordine, con frequenze di taglio di 0,5 Hz e 40 Hz. Inoltre, sono state estratte le posizioni dei picchi R elettrocardiografici utilizzando l'algoritmo di Pan-Tompkins. [105]

Da ciascuna coppia di segnali acquisiti contemporaneamente sono stati calcolati i battiti mediani dell'ECG e del PCG. Le posizioni del picco R elettrocardiografico sono state prese come riferimento e utilizzate per calcolare il numero di battiti cardiaci (N) inclusi in ciascuna coppia di segnali e la lunghezza media del battito cardiaco (L) in millisecondi (ms).

105 J. Pan, and W. J. Tompkins. *A real-time QRS detection algorithm.* IEEE Trans. Biomed. Eng. Marzo, 1985. vol. 32, no. 3; pp. 230–236.

Entrambi i segnali cardiaci sono stati segmentati in N battiti cardiaci, gli N battiti sono stati poi utilizzati per ricavare la lunghezza media, L. Ogni battito è stato identificato come il segmento del segnale compreso tra 150 ms prima della posizione di picco R e L-150 ms dopo la stessa posizione di picco R. Tutti i battiti cardiaci segmentati sull'ECG sono stati utilizzati per calcolare il battito ECG mediano. Analogamente, tutti i battiti cardiaci segmentati nel PCG sono stati utilizzati per calcolare il battito PCG mediano (Figura27).

Dai battiti mediani sono stati estratti quattro punti di riferimento dell'onda: dal battito ECG mediano è stata estratta l'inizio del complesso QRS e la fine dell'onda T (Tend), dal battito PCG mediano l'inizio di S1 (S1on) e l'inizio di S2 (S2on). L'inizio del complesso QRS e Tend sono stati identificati mediante l'applicazione del noto algoritmo di Laguna e Thakor al battito ECG mediano. [106] S1on e S2on sono stati identificati applicando l'algoritmo basato sulla soglia al battito PCG mediano. [107]

Per evitare errori di identificazione, la distanza temporale tra la fine di S1 e l'inizio di S2 doveva essere inferiore a 450 ms e superiore a 60 ms. Se questa condizione veniva soddisfatta, l'inizio di S1 e l'inizio di S2 venivano confermate per lo studio.

Utilizzando questi quattro punti di riferimento sono state calcolate le seguenti caratteristiche: QT (ms), quantificato dal battito ECG mediano come l'intervallo di tempo dall'inizio del complesso QRS a Tend; S1on (ms), quantificato come l'intervallo di tempo dall'inizio del battito PCG mediano all'inizio di S1; e S2on (ms), quantificato come l'intervallo di tempo dall'inizio del battito PCG mediano all'insorgenza di S2. Tali caratteristiche sono messe in evidenza nella Figura 27.

106 P. Laguna, N. V. Thakor, P. Caminal, R. Jané, H. R. Yoon, A. Bayés de Luna, V. Marti, and J. Guindo, *New algorithm for QT interval analysis in 24-hour Holter ECG: performance and applications.* Med. Biol. Eng. Comput. Gennaio 1990. Vol. 28, no. 1; pp. 67–73.

107 Agnese Sbrollini, Marta Beghella Bartoli, Angela Agostinelli, Micaela Morettini, Francesco Di Nardo, Sandro Fioretti, Laura Burattini. *Second Heart Sound Onset to Identify T-Wave Offset*. Computing in Cardiology 2017; vol. 44

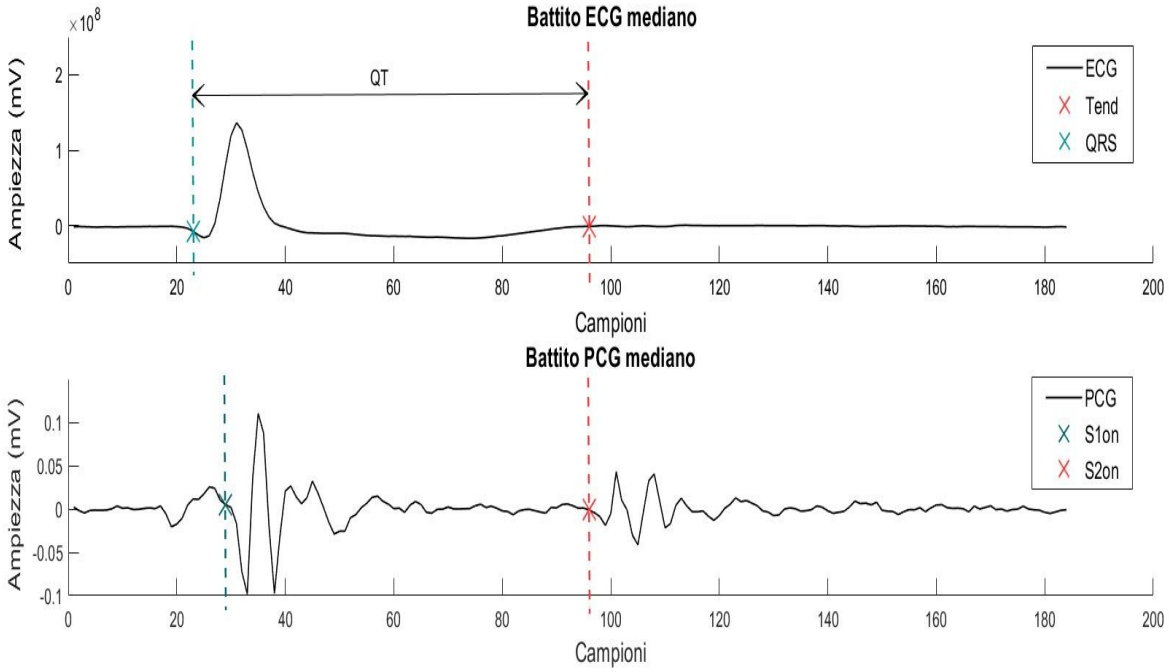

Figura 27. Calcolo dell'intervallo QT dal battito ECG mediano, in verde è rappresentato l'inizio del complesso QRS, in rosso la fine dell'onda T (Tend). Dal battito PCG mediano sono stati calcolati l'inizio di S1 (S1on), in verde, e l'inizio di S2 (S2on), in rosso.

5.3 Creazione e validazione del modello utilizzando soggetti sani

La normalità delle distribuzioni delle caratteristiche è stata valutata mediante il test di Lilliefors. Le distribuzioni non normali sono state riportate in termini di 50° (valore mediano) [25°;75°] percentile.

Al fine di ottenere una stima del QT basata su PCG ($\widehat{QT}$), S1on, S2on e L sono stati considerati come input del modello di regressione riportato nell'equazione (11), QT è stato considerato come riferimento.

$$\widehat{QT} = p1 \cdot S1on + p2 \cdot S2on + p3 \cdot L + p4 \cdot S1on \cdot S2on + p5 \quad (11)$$

dove p1, p2 e p3 sono adimensionali, p4 è espresso all'inverso di millisecondi $(ms^{(-1)})$e p5 è in millisecondi (ms).

Il modello è stato formulato eseguendo un'analisi di regressione tra $\widehat{QT}$ e l'intervallo QT di riferimento, al fine di identificare i valori numerici dei cinque coefficienti di regressione, da p1 a p5.

Inoltre, il modello è stato convalidato utilizzando l'algoritmo di validazione incrociata leave-one-out[108]. Sia per la formulazione del modello che per la convalida, i valori $\widehat{QT}$ e QT sono stati confrontati utilizzando il test Wilcoxon ranksum per mediane uguali. Inoltre, è stato calcolato l'errore assoluto (ε) in millisecondi (ms) tra $\widehat{QT}$ eQT. Infine, è stata eseguita l'analisi di correlazione di Pearson calcolando il coefficiente di correlazione (ρ) e la linea di regressione (12) tra $\widehat{QT}$ e QT.

$$QT = m \cdot \widehat{QT} + q \quad (12)$$

5.4 Validazione del modello su soggetti patologici

Anche per lo studio dei soggetti patologici è stato stimato l'intervallo QT ($\widehat{QT}$) dalle caratteristiche meccaniche, ovvero da S1on, S2on e da L, utilizzando l'equazione (11). Per la convalida del modello è stato effettuato come primo test il Wilcoxon ranksum test per mediane uguali ed è stata calcolata la probabilità (P) di osservare il risultato dato casualmente se l'ipotesi nulla è vera, ovvero se le mediane sono uguali. Come secondo test è stato calcolato l'errore assoluto (ε) in secondi (s) tra $\widehat{QT}$e il QT nei soggetti patologici. Le distribuzioni sono state riportate in termini di 50° (valore mediano) [25°; 75°] percentile. Infine, è stata eseguita l'analisi di correlazione tra $\widehat{QT}$ e QT.

5.5 Risultati

Nello studio sono stati esclusi il 17% dei segnali per mancanza del corrispondente segnale PCG, per impossibilità di ricavare i picchi R o per un risultato del QT nei patologici non credibile, maggiore di 800 ms.

5.5.1 Risultati del modello su soggetti sani

108 M. Morettini, F. Di Nardo, L. Burattini, S. Fioretti, C. Göbl, A. Kautzky-Willer, G. Panici, and A. Tura. *Assessment of glucose effectiveness from short IVGTT in individuals with different degrees of glucose tolerance.* Acta Diabetologica. Giugno 2018; vol. 55, no. 10; pp. 1011–1018.

Le distribuzioni di S1on, S2on e L dei soggetti sani sono state rispettivamente di 243 [233; 250] ms, 595 [575; 615] ms e 858 [796; 961] ms. I valori dei coefficienti di regressione, ottenuti con la formulazione del modello, erano p1 = -3,3, p2 = -0,9, p3 = 0,1, p4 = 5,4 (ms^{-1}) e p5 = 825 (ms).
Le distribuzioni di QT e $\hat{QT}$ sia per la formulazione del modello che per la validazione sono riportate nella Tabella 1, insieme ad ε.
Nelle distribuzioni di QT e $\widehat{QT}$, sia per la formulazione del modello che per la validazione, il valore mediano del $\widehat{QT}$ non era statisticamente diverso dal valore mediano del QT (P = 0,61 e P = 0,84 rispettivamente per la formulazione e la convalida del modello). I valori ε mediani erano sempre 1 ms. Infine, $\widehat{QT}$ e QT risultavano significativamente correlati sia nella formulazione del modello (ρ = 0,7; p $<10^{-13}$) che nella convalida (ρ = 0,6; p $<10^{-10}$).

	Formulazione del modello	**Validazione del modello**
QT (ms)	358 [345; 377]	358 [345;377]
$\widehat{QT}$ **(ms)**	362 [347; 373]	360 [350; 373]
ε (ms)	1 [-12; 15]	-1 [-15; 16]

Tabella 1. Valori dell'intervallo QT di riferimento, intervallo $\widehat{QT}$ stimato e l'errore assoluto per la formulazione e per la validazione del modello nei soggetti sani.

5.5.2 Risultati del modello su soggetti patologici

Le distribuzioni di S1on, S2on e L dei soggetti patologici sono state rispettivamente di 165 [155; 180] ms, 493 [460; 520] ms e 843 [754; 953] ms.
Nei restanti segnali studiati, nelle distribuzioni di QT e $\widehat{QT}$ è risulto che la stima non funziona in quanto statisticamente le misure differiscono ($P = 8 \cdot 10^{-43}$). Il valore ε mediano inoltre risulta essere molto elevato, 43 ms. Infine, $\widehat{QT}$ e QT risultano avere una correlazione molto bassa e

statisticamente insignificante (ρ= -0.07; p=0.3) (Figura 28). I valori QT, $\widehat{QT}$ e ε, espressi in 50° (valore mediano) [25°;75°] percentile, sono visibili nella Tabella 2.

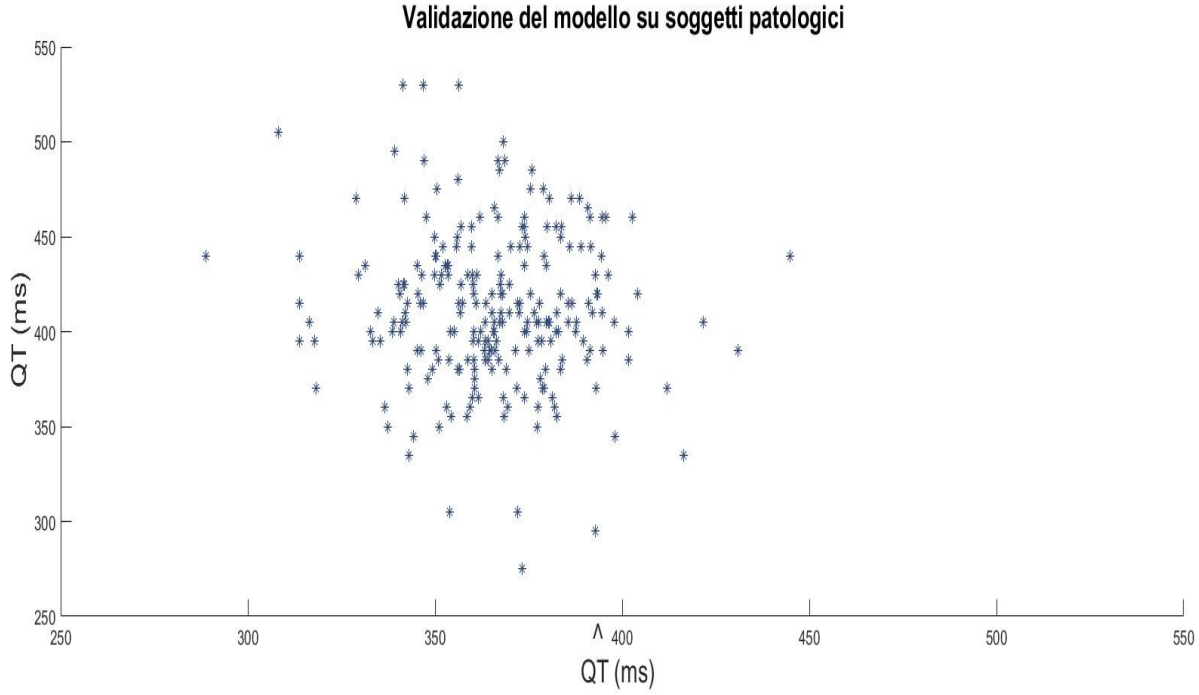

Figura 28. Grafico della stima della correlazione tra $\widehat{QT}$ stimato e il QT di riferimento per la validazione del modello in soggetti patologici.

	Validazione del modello
QT (ms)	410 [390; 435]
$\widehat{QT}$ (ms)	366 [353; 380]
ε (ms)	43 [18; 75]

Tabella 2. Valori dell'intervallo QT di riferimento, dell'intervallo $\widehat{QT}$ stimato e dell'errore assoluto per la validazione del modello nei soggetti patologici.

5.6 Discussione

Questo studio ha proposto l'utilizzo di un modello di stima dell'intervallo QT elettrocardiografico dai suoni cardiaci fonocardiografici per misurare l'intervallo sia su soggetti sani che su soggetti patologici, con patologie meccaniche. Le misurazioni indirette dell'intervallo QT dal PCG sono di grande interesse poiché in diversi casi, come durante l'esercizio e quando si utilizzano sensori

indossabili, le registrazioni fonocardiografiche sono più affidabili delle registrazioni ECG, inoltre, la misura diretta dell'intervallo risulta essere un compito difficile. Le misurazioni ECG restano tuttavia più popolari a livello clinico. La combinazione dei due segnali risulta quindi essere semplice e pratica allo stesso tempo. Il modello proposto è un modello di regressione che utilizza come input la lunghezza media del battito e i punti di riferimento fonocardiografici, che identificano l'inizio del suono S1 e S2. Lo scopo è quello di indagare sulla validità di tale modello nei casi patologici e non, e se sia in grado di distinguere un soggetto sano da un patologico.

I segnali utilizzati non sono equilibrati in quanto i soggetti patologici sono in numero molto maggiore rispetto ai soggetti sani, 292 contro i 117 sani. Inoltre, i soggetti patologici comprendono esclusivamente patologie meccaniche, questo ha impedito di ampliare lo studio su soggetti con patologie elettriche, come ad esempio LQTS e SQTS. Molti segnali sono stati esclusi dallo studio per mancanza del segnale fonocardiografico o per impossibilità di riconoscimento dei picchi R. Ulteriori segnali sono stati esclusi poiché risultavano avere un QT maggiore di 800 ms, valore fisiologicamente impossibile, probabilmente dovuto a degli errori legati all'algoritmo Laguna utilizzato. Per effettuare uno studio più accurato sarebbe interessante utilizzare un algoritmo più affidabile o far esaminare ad un cardiologo i vari segnali.

Il modello proposto ha fornito buoni risultati nella stima del QT nei soggetti sani, le stime risultano infatti non statisticamente differenti e statisticamente correlate con i valori dell'intervallo QT di riferimento ottenuti da una misura diretta dall'ECG. I piccoli errori tra l'intervallo QT misurato e quello stimato (in media $\varepsilon = 1$ms) sono molto inferiori all'intervallo di variabilità standard (ordine di 10 ms) accettata nella misurazione di questo intervallo.

Nel caso di soggetti patologici, con patologie meccaniche, i risultati ottenuti mostrano che il modello risulta non funzionare. Le misure sono statisticamente differenti e non correlate. L'errore tra l'intervallo QT e l'intervallo QT stimato risulta essere importante (in media $\varepsilon = 43$ ms). L'utilizzo di questo modello in situazioni patologiche porta, oltre che ad una stima sbagliata dell'intervallo QT, ad una stima credibile. Tale metodo quindi non permette di misurare l'intervallo in casi patologici, né di distinguere un individuo sano da un patologico in quanto i valori ottenuti sono in entrambi i casi accettabili, resta quindi valido soltanto per soggetti sani.

Continuando a sfruttare l'approccio combinato dell'elettrocardiografia e della fonocardiografia, possibili studi futuri avranno l'obbiettivo di testare questo metodo nei casi in cui le anomalie siano di tipo elettrico, sfruttando anche l'ispezione visiva di un cardiologo. Sarà inoltre obbiettivo futuro formulare e valutare un nuovo metodo valido per casi patologici.

Conclusione

Il monitoraggio dell'attività cardiaca è di grande importanza per valutare il suo corretto funzionamento. La presenza di eventuali anomalie nell'attività elettro-meccanica può essere collegata a patologie più o meno importanti, che possono avere conseguenze serie nella salute dell'individuo. Un intervallo d'interesse da questo punto di vista risulta essere l'intervallo QT elettrocardiografico. Questo intervallo rappresenta il periodo di tempo necessario affinché avvenga la depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare. Una sua variazione può essere legata ad anomalie, quali la sindrome del QT lungo o la sindrome del QT corto, difficili da rilevare senza opportune analisi e che possono essere la causa di morte cardiaca improvvisa, anche su soggetti giovani ed apparentemente sani. Ancora oggi, tuttavia, effettuare una misura corretta di questo intervallo è un compito difficile. Al fine si studiare il QT e di ottenerne una misura indiretta sono stati utilizzati segnali elettrocardiografici e fonocardiografici registrati simultaneamente. I primi permettono un'analisi dell'attività elettrica del cuore. L'ECG è il segnale più utilizzato in ambiente clinico, tuttavia, la sua acquisizione risulta essere estremamente dispendiosa, richiede l'utilizzo di un alto numero di elettrodi, che devono essere posizionati con estrema precisione nei siti standardizzati, e, per avere un'analisi completa, devono essere utilizzate le 12 derivazioni. I segnali PCG risultano particolarmente apprezzati in ambito di ricerca poiché sono di facile acquisizione e sono meno sensibili al rumore. È sufficiente l'utilizzo di uno stetoscopio elettronico, correttamente posizionato nei siti toracici, per registrare i suoni cardiaci e la presenza di eventuali soffi o mormorii. La combinazione di questi due segnali permette dunque un'analisi semplice nell'acquisizione, grazie all'PCG, ma anche completa dell'attività cardiaca.

Con l'analisi combinata dei due segnali in questo studio si è cercato di superare il limite di misurazione dell'intervallo QT. È stato creato e valutato un modello che, a partire dalle registrazioni simultanee elettrocardiografiche e fonocardiografiche, fosse in grado di stimare la lunghezza dell'intervallo QT elettrocardiografico sia in soggetti sani che in soggetti patologici, con patologie meccaniche.

I risultati ottenuti mostrano il corretto funzionamento del modello nei soggetti sani. L'errore medio calcolato era di circa 1 ms, valore minore dell'intervallo di variabilità standard (ordine di 10 ms) accettata nella misurazione di questo intervallo. La stima era quindi accettabile. Il QT stimato ($\widehat{QT}$ ¿ nei sani, inoltre, non era statisticamente differente, $p=10^{-10}$, ed è risultato statisticamente correlato, $\rho = 0.6$, al QT ottenuto misurato direttamente dall'ECG. Nei soggetti patologici il modello è invece risultato non essere valido. $\widehat{QT}$ e QT erano statisticamente differenti, $p=0.3$, e non correlati, $\rho=$ -

0.07, l'errore medio è risultato essere pari a 43 ms quindi non accettabile per la stima. I risultati ottenuti nei soggetti patologici, inoltre, risultano avere valori accettabili per questo motivo il modello non risulta essere utilizzabile neppure per distinguere i soggetti sani dai patologici.

Bibliografia

[1] G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R. F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M. F. Marcello, A. M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P. Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo. *Anatomia dell'uomo*. Milano, Edi. Emes, 2010.

[2] G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R. F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M. F. Marcello, A. M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P. Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo. *Anatomia dell'uomo*. Milano, Edi. Emes, 2010.

[3] G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R. F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M. F. Marcello, A. M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P. Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo. *Anatomia dell'uomo*. Milano, Edi. Emes, 2010.

[4] G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R. F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M. F. Marcello, A. M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P. Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo. *Anatomia dell'uomo*. Milano, Edi. Emes, 2010.

[5] G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R. F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M. F. Marcello, A. M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P. Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo. *Anatomia dell'uomo*. Milano, Edi. Emes, 2010.

[6] G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R. F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M. F. Marcello, A. M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P. Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo. *Anatomia dell'uomo*. Milano, Edi. Emes, 2010.

[7] G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R. F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M. F. Marcello, A. M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P.

Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo. *Anatomia dell'uomo*. Milano, Edi. Emes, 2010.

[8] G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R. F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M. F. Marcello, A. M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P. Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo. *Anatomia dell'uomo*. Milano, Edi. Emes, 2010.

[9] G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R. F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M. F. Marcello, A. M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P. Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo. *Anatomia dell'uomo*. Milano, Edi. Emes, 2010.

[10] G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R. F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M. F. Marcello, A. M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P. Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo. *Anatomia dell'uomo*. Milano, Edi. Emes, 2010.

[11] G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R. F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M. F. Marcello, A. M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P. Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo. *Anatomia dell'uomo*. Milano, Edi. Emes, 2010.

[12] G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R. F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M. F. Marcello, A. M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P. Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo. *Anatomia dell'uomo*. Milano, Edi. Emes, 2010.

[13] G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R. F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M. F. Marcello, A. M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P. Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo. *Anatomia dell'uomo*. Milano, Edi. Emes, 2010.

[14] G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R. F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M. F. Marcello, A. M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P. Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo. *Anatomia dell'uomo*. Milano, Edi. Emes, 2010.

[15] R. Seeley, T. Stephens , P. Tate. *Anatomy and Physiology,* Sixth Edition. The McGraw−Hill Companies, 2004.

[16] G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R. F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M. F. Marcello, A. M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P. Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo. *Anatomia dell'uomo*. Milano, Edi. Emes, 2010.

[17] G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R. F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M. F. Marcello, A. M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P. Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo. *Anatomia dell'uomo*. Milano, Edi. Emes, 2010.

[18] G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R. F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M. F. Marcello, A. M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P. Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo. *Anatomia dell'uomo*. Milano, Edi. Emes, 2010.

[19] R. Seeley, T. Stephens , P. Tate. *Anatomy and Physiology,* Sixth Edition. The McGraw−Hill Companies, 2004.

[20] R. Seeley, T. Stephens , P. Tate. *Anatomy and Physiology,* Sixth Edition. The McGraw−Hill Companies, 2004.

[21] G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R. F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M. F. Marcello, A. M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P. Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo. *Anatomia dell'uomo*. Milano, Edi. Emes, 2010.

[22] R. Seeley, T. Stephens , P. Tate. *Anatomy and Physiology,* Sixth Edition. The McGraw−Hill Companies, 2004.

[23] R. Seeley, T. Stephens , P. Tate. *Anatomy and Physiology,* Sixth Edition. The McGraw−Hill Companies, 2004.

[24] R. Seeley, T. Stephens , P. Tate. *Anatomy and Physiology,* Sixth Edition. The McGraw−Hill Companies, 2004.

[25] Kenneth S. Saladin. *Human Anatomy*. McGraw-Hill Higher Education. 2004.

[26] R. Seeley, T. Stephens , P. Tate. *Anatomy and Physiology,* Sixth Edition. The McGraw−Hill Companies, 2004.

[27] Kenneth S. Saladin. *Human Anatomy*. McGraw-Hill Higher Education. 2004.

[28] Yi-Li Tseng, Pin-Yu ko, Fu-Shan Jaw. *Detection of the third and fourth heart sounds using Hilbert-Huang transform.* Biomed Eng Online. 2012; vol. (11); p. 8.

[29] R. Seeley, T. Stephens , P. Tate. *Anatomy and Physiology,* Sixth Edition. The McGraw−Hill Companies, 2004.

[30] Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014.

[31] L. Mainardi. *Fondamenti di analisi dei segnali biomedici*. Pisa University Press srl, 2013.

[32] Rangaraj M. Rangayyan. *Biomedical signal analysis: a case-study approach*. IEEE Press, New York, N.Y. 2002.

[33] Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014.

[34] Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014.

[35] P Kligfield, LS Gettes, JJ Bailey, *et al. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part I: the electrocardiogram and its technology a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology*. J. Am Coll Cardiol, 49 (2007); pp. 1111-1117.

[36] Massimo Romanò. *Testo-atlante di elettrocardiografia pratica. Approccio clinico ragionato all'elettrocardiogramma*. Springer 2009.

[37] Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014.

[38] P Kligfield, LS Gettes, JJ Bailey, *et al. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part I: the electrocardiogram and its technology a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology*. J. Am Coll Cardiol, 49 (2007); pp. 1111-1117.

[39] P Kligfield, LS Gettes, JJ Bailey, *et al. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part I: the electrocardiogram and its technology a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology*. J. Am Coll Cardiol, 49 (2007); pp. 1111-1117.

[40] Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014.

[41] Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014.

[42] Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014.

[43] P Kligfield, LS Gettes, JJ Bailey, *et al. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part I: the electrocardiogram and its technology a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology*. J. Am Coll Cardiol, 49 (2007); pp. 1111-1117.

[44] Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014.

[45] Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014.

[46] Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014.

[47] Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014.

[48] Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014.

[49] Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014.

[50] Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014.

[51] Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014.

[52] Pieter G Postema, Arthur A.M Wilde. *The Measurement of the QT Interval.* Curr Cardiol Rev. Agosto 2014; vol. 10 (3).

[53] Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014.

[54] Pieter G Postema, Arthur A.M Wilde. *The Measurement of the QT Interval.* Curr Cardiol Rev. Agosto 2014; vol. 10 (3).

[55] Pieter G Postema, Arthur A.M Wilde. *The Measurement of the QT Interval.* Curr Cardiol Rev. Agosto 2014; vol. 10 (3).

[56] Pieter G Postema, Arthur A.M Wilde. *The Measurement of the QT Interval.* Curr Cardiol Rev. Agosto 2014; vol. 10 (3).

[57] Pieter G Postema, Arthur A.M Wilde. *The Measurement of the QT Interval.* Curr Cardiol Rev. Agosto 2014; vol. 10 (3).

[58] Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014.

[59] P Kligfield, LS Gettes, JJ Bailey, *et al. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part I: the electrocardiogram and its technology a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology*. J. Am Coll Cardiol, 49 (2007); pp. 1111-1117.

[60] L. Mainardi. *Fondamenti di analisi dei segnali biomedici*. Pisa University Press srl, 2013.

[61] P Kligfield, LS Gettes, JJ Bailey, *et al. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part I: the electrocardiogram and its technology a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology*. J. Am Coll Cardiol, 49 (2007); pp. 1111-1117.

[62] P Kligfield, LS Gettes, JJ Bailey, *et al. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part I: the electrocardiogram and its technology a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology*. J. Am Coll Cardiol, 49 (2007); pp. 1111-1117.

[63] Rangaraj M. Rangayyan. *Biomedical signal analysis: a case-study approach*. IEEE Press, New York, N.Y. 2002.

[64] P.J. Schwartz1, A.C. Altamura. *Farmaci antidepressivi, intervallo QT e rischio cardiovascolare. Timori fondati?* Journal of Psychopathology 2012; vol. (18); pp. 183-191.

[65] David J. Tester, Michael J. Ackerman. *Genetics of long QT syndrome.* Methodist Debakey Cardiovasc J. Gennaio- marzo 2014; vol. 10 (1).

[66] Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014.

[67] Massimo Romanò. *Testo-atlante di elettrocardiografia pratica. Approccio clinico ragionato all'elettrocardiogramma*. Springer 2009.

[68] Preben Bjerregaard, Ihor Gussak. *Short QT Syndrome.* Ann Noninvasive Electrocardiol. Ottobre 2005; vol. 10 (4).

[69] Galen S. Wagner, David G. Strauss. *Marriott's Practical Electrocardiography.* Lippincotton Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business, 2014.

[70] Abbas K. Abbas, Rasha Bassam. *Phonocardiography Signal Processing*. JohnD. Enderle, University of Connecticut. 2009.

[71] L. Mainardi. *Fondamenti di analisi dei segnali biomedici*. Pisa University Press srl, 2013.

[72] Abbas K. Abbas, Rasha Bassam. *Phonocardiography Signal Processing*. JohnD. Enderle, University of Connecticut. 2009.

[73] Abbas K. Abbas, Rasha Bassam. *Phonocardiography Signal Processing*. JohnD. Enderle, University of Connecticut. 2009.

[74] Abbas K. Abbas, Rasha Bassam. *Phonocardiography Signal Processing*. JohnD. Enderle, University of Connecticut. 2009.

[75] Rangaraj M. Rangayyan. *Biomedical signal analysis: a case-study approach*. IEEE Press, New York, N.Y. 2002.

[76] Rangaraj M. Rangayyan. *Biomedical signal analysis: a case-study approach*. IEEE Press, New York, N.Y. 2002.

[77] Abbas K. Abbas, Rasha Bassam. *Phonocardiography Signal Processing*. JohnD. Enderle, University of Connecticut. 2009.

[78] Abbas K. Abbas, Rasha Bassam. *Phonocardiography Signal Processing*. JohnD. Enderle, University of Connecticut. 2009.

[79] Rangaraj M. Rangayyan. *Biomedical signal analysis: a case-study approach*. IEEE Press, New York, N.Y. 2002.

[80] Abbas K. Abbas, Rasha Bassam. *Phonocardiography Signal Processing*. JohnD. Enderle, University of Connecticut. 2009.

[81] L. Mainardi. *Fondamenti di analisi dei segnali biomedici*. Pisa University Press srl, 2013.

[82] Abbas K. Abbas, Rasha Bassam. *Phonocardiography Signal Processing*. JohnD. Enderle, University of Connecticut. 2009.

[83] Abbas K. Abbas, Rasha Bassam. *Phonocardiography Signal Processing*. JohnD. Enderle, University of Connecticut. 2009.

[84] Abbas K. Abbas, Rasha Bassam. *Phonocardiography Signal Processing*. JohnD. Enderle, University of Connecticut. 2009.

[85] Rangaraj M. Rangayyan. *Biomedical signal analysis: a case-study approach*. IEEE Press, New York, N.Y. 2002.

[86] Noemi Giordano, Marco Knaflitz. *A Novel Method for Measuring the Timing of Heart Sound Components through Digital Phonocardiography*. Sensors (Basel). Aprile 2019; vol. 19(8).

[87] Guangwei Chen, Syed Anas Imtiaz, Eduardo Aguilar–Pelaez, Esther Rodriguez–Villegas. *Algorithm for heart rate extraction in a novel wearable acoustic sensor.* Healthc Technol Lett. Febbraio 2015; vol. 2(1).

[88] Abbas K. Abbas, Rasha Bassam. *Phonocardiography Signal Processing*. JohnD. Enderle, University of Connecticut. 2009.

[89] Varghees V.N., Ramachandran K.I. A novel heart sound activity detection framework for automated heart sound analysis. Biomedical Signal Process. 2014; vol. (13); pp. 174–188.

[90] Abbas K. Abbas, Rasha Bassam. *Phonocardiography Signal Processing*. JohnD. Enderle, University of Connecticut. 2009.

[91] Varghees V.N., Ramachandran K.I. A novel heart sound activity detection framework for automated heart sound analysis. Biomedical Signal Process. 2014; vol. (13); pp. 174–188.

[92] Rangaraj M. Rangayyan. *Biomedical signal analysis: a case-study approach*. IEEE Press, New York, N.Y. 2002.

[93] Agnese Sbrollini, Marta Beghella Bartoli, Angela Agostinelli, Micaela Morettini, Francesco Di Nardo, Sandro Fioretti, Laura Burattini. *Second Heart Sound Onset to Identify T-Wave Offset*. Computing in Cardiology 2017; vol. (44).

[94] Rangaraj M. Rangayyan. *Biomedical signal analysis: a case-study approach*. IEEE Press, New York, N.Y. 2002.

[95] Noemi Giordano, Marco Knaflitz. *A Novel Method for Measuring the Timing of Heart Sound Components through Digital Phonocardiography*. Sensors (Basel). Aprile 2019; vol. 19(8).

[96] Rangaraj M. Rangayyan. *Biomedical signal analysis: a case-study approach*. IEEE Press, New York, N.Y. 2002.

[97] Abbas K. Abbas, Rasha Bassam. *Phonocardiography Signal Processing*. JohnD. Enderle, University of Connecticut. 2009.

[98] Abbas K. Abbas, Rasha Bassam. *Phonocardiography Signal Processing*. JohnD. Enderle, University of Connecticut. 2009.

[99] Abbas K. Abbas, Rasha Bassam. *Phonocardiography Signal Processing*. JohnD. Enderle, University of Connecticut. 2009.

[100] D. H. Bekkering, J. Weber. *Standardization of phonocardiography: efforts in the netherlands*. Am. Heart J. Agosto, 1957; vol. 54(2); pp. 316-7.

[101] Abbas K. Abbas, Rasha Bassam. *Phonocardiography Signal Processing*. JohnD. Enderle, University of Connecticut. 2009.

[102] L. Mainardi. *Fondamenti di analisi dei segnali biomedici*. Pisa University Press srl, 2013.

[103] Rangaraj M. Rangayyan. *Biomedical signal analysis: a case-study approach*. IEEE Press, New York, N.Y. 2002.

[104] Classification of Heart Sound Recordings - The PhysioNet Computing in Cardiology Challenge 2016. https://physionet.org/content/challenge-2016/1.0.0/. 4 marzo 2016. Physionet.

[105] J. Pan, and W. J. Tompkins, *A real-time QRS detection algorithm*, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* Marzo, 1985; vol. 32, no. 3; pp. 230–236

[106] P. Laguna, N. V. Thakor, P. Caminal, R. Jané, H. R. Yoon, A. Bayés de Luna, V. Marti, and J. Guindo, *New algorithm for QT interval analysis in 24-hour Holter ECG: performance and applications*, Med. Biol. Eng. Comput. Gennaio 1990; vol. 28, no. 1; pp. 67–73.

[107] Agnese Sbrollini, Marta Beghella Bartoli, Angela Agostinelli, Micaela Morettini, Francesco Di Nardo, Sandro Fioretti, Laura Burattini. *Second Heart Sound Onset to Identify T-Wave Offset*. Computing in Cardiology 2017; vol. 44

[108] M. Morettini, F. Di Nardo, L. Burattini, S. Fioretti, C. Göbl, A. Kautzky-Willer, G. Panici, and A. Tura. *Assessment of glucose effectiveness from short IVGTT in individuals with different degrees of glucose tolerance.* Acta Diabetologica. Giugno 2018; vol. 55, no. 10; pp. 1011–1018.

[109] Harisios Boudoulas, Young Ho Sohn, William O'Neill, Roger Brown, Arnold M. Weissler. *The QT >QS2 Syndrome: A New Mortality Risk Indicator in Coronary Artery Disease*. The American Journal of Cardiology. Dicembre 1982; vol. (50).

[110] Lorenzo D. Caprio, Giuseppe Ferro, Sergio Cuomo, Massimo Volpe, Domenico Artico, Nicola De Luca, Bruno Ricciardelli. *QT/QS2 Ratio as an Index of Autonomic Tone Changes*. Am J Cardiol 1984; vol. (53); pp. 818-822.

[111] Harisios Boudoulas, Charles A. Bush, Stephen F. Schall, Carl V. Leier, Richard P. Lewis. *Prolonged Electrical Systole and QT > QS2 Secondary to Coronary Artery Disease*. The american journal of cardiology. Aprile 1985; vol. (55); pp. 915-919.