



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea triennale in Ingegneria Biomedica

**VALUTAZIONE AUTOMATICA
DELL'ABLAZIONE CARDIACA NELLA
SINDROME DI BRUGADA**

Automatic evaluation of cardiac ablation in Brugada
syndrome

Relatore:

Prof.ssa Laura Burattini

Rapporto finale di:

Caterina Musi

Correlatore:

Dott. Agnese Sbrollini

Correlatore:

Dott. Emanuela Teresina Locati

Anno Accademico 2022/2023

ABSTRACT

Il cuore è un organo centrale del corpo umano ed in tale sistema svolge il ruolo fondamentale di pompa, permettendo e sostenendo il flusso sanguigno e quindi l'apporto di nutrienti e ossigeno a tutti i tessuti. Il ritmo cardiaco, determinato dagli eventi di contrazione e di rilassamento della muscolatura cardiaca, è regolato e generato da impulsi di natura elettrica che si propagano attraverso il miocardio grazie al particolare sistema di conduzione presente nel cuore. Tali impulsi risultano ritmici e caratterizzano quindi la funzione cardiaca e, conseguentemente, il battito cardiaco degli esseri viventi. Poiché la natura di tali eventi è ionica e dovuta ad una rapida inversione del potenziale elettrico a cavallo della membrana cellulare di alcune cellule (cellule eccitabili), l'attività elettrica del cuore genera delle correnti ioniche che determinano potenziali elettrici diversi in punti diversi della superficie corporea. Applicando degli elettrodi sulla superficie corporea è possibile registrare le differenze di potenziale dovute all'attività elettrica cardiaca, ottenendo conseguentemente il cosiddetto tracciato elettrocardiografico. Negli anni, per rendere confrontabili i tracciati relativi a pazienti diversi o allo stesso paziente in momenti diversi di acquisizione, sono state standardizzate le posizioni di applicazione degli elettrodi, le cosiddette derivazioni. Nonostante la variabilità del tracciato elettrocardiografico dovuta alla soggettività del singolo paziente e alle condizioni di acquisizione, tale segnale presenta delle caratteristiche, in termini di ampiezza e durata, comuni ad un funzionamento fisiologico del cuore. Le patologie che interessano il cuore risultano varie e di diversa natura: molte di queste alterano la conduzione elettrica cardiaca provocando quindi gravi problemi nel funzionamento del cuore sia dal punto di vista elettrico che dal punto di vista meccanico. Tra le varie patologie cardiache se ne riconoscono alcune, quali la fibrillazione atriale, l'ischemia e la sindrome di Brugada (BrS), che presentano, nella maggior parte dei casi, siti ectopici specifici che rilasciano gli impulsi, determinando quindi anomalie di conduzione elettrica che prendono il nome di aritmie. Comune a queste tre patologie cardiache vi è la possibilità di un trattamento, alternativo a quello farmacologico, detto ablazione cardiaca trans-catetere. Questa procedura miniminvasiva viene eseguita, previo studio elettrofisiologico dell'aritmia, inserendo, generalmente tramite un vaso sanguigno periferico, un particolare elettrocatetere detto ablatore. Tale catetere permette l'erogazione di energia sotto forma di radiofrequenza o microonde al fine di bruciare le cellule, o in alternativa può essere utilizzato per determinare la crioablazione del tessuto, ovvero il congelamento delle cellule. Viene quindi eliminata la possibilità di conduzione elettrica da parte delle cellule costituenti i siti ectopici, nel primo caso mediante necrosi coagulativa del tessuto, nel secondo caso mediante congelamento del liquido intracellulare e rottura delle proteine. In particolare, per quanto riguarda i pazienti affetti dalla sindrome di Brugada, questi presentano delle alterazioni riguardanti

principalmente due geni: SCN5A e CACN1Ac. Poiché questi geni hanno il ruolo di regolare i canali ionici presenti sulle membrane cellulari, una loro alterazione determina un'alterazione della conduzione elettrica cardiaca. Inoltre, una delle possibili problematiche relative alla sindrome di Brugada è la morte cardiaca improvvisa (SCD), riconducibile ad aritmie quali la tachicardia ventricolare e la fibrillazione ventricolare; conseguentemente è ragionevole considerare l'ablazione cardiaca trans-catetere dei substrati aritmici un'opzione terapeutica efficace. Mentre inizialmente la terapia ablativa veniva somministrata nella regione endocardica del ventricolo destro, recenti studi hanno dimostrato come il substrato aritmogeno della BrS sia localizzato solitamente nella regione epicardica del tratto di efflusso del ventricolo destro (RVOT) e della parete anteriore del RVOT. Sia per quanto concerne la diagnosi della sindrome, che ai fini di una valutazione dell'intervento di ablazione cardiaca, si osserva il tracciato elettrocardiografico del paziente in esame. Da tale segnale può risultare utile e significativo estrarre gli intervalli QT, definiti come l'intervallo temporale tra l'inizio del complesso QRS e la fine dell'onda T, al fine di valutare il loro andamento prima dell'intervento, dopo l'intervento e dopo un periodo di follow-up stabilito (sei mesi nello studio corrente). In questo studio sono stati analizzati i tracciati elettrocardiografici di 30 pazienti affetti da sindrome di Brugada e sottoposti ad intervento di ablazione cardiaca. In particolare, si è posta l'attenzione sugli intervalli QT stessi, e quindi sulla loro variazione nelle diverse fasi, e sulla dispersione del QT nelle 12 derivazioni acquisite. Confrontando statisticamente gli intervalli QT nelle diverse fasi di monitoraggio, e osservando le derivazioni V1, V2 e V3, elettive nella sindrome di Brugada, è risultata statisticamente significativa la differenza tra la fase precedente all'intervento e quella relativa a sei mesi dopo la procedura. Inoltre, tale differenza è accompagnata da una diminuzione dell'intervallo QT nella terza fase, portando quindi ad affermare l'efficacia della procedura di ablazione cardiaca per quanto concerne il QT. È stata inoltre osservata, inizialmente e poi statisticamente, una diminuzione della dispersione del QT nelle 12 derivazioni relativamente alle tre fasi, portando ulteriormente l'analisi verso la considerazione di efficacia dell'intervento. Osservando i risultati ottenuti in questo studio, per quanto concerne l'intervallo QT, è stata quindi riscontrata l'efficacia dell'intervento di ablazione cardiaca nella sindrome di Brugada, sia per quanto riguarda la durata dell'intervallo QT, sia in termini di dispersione di tale parametro.

INDICE

INTRODUZIONE	I
1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DELL'APPARATO CARDIOVASCOLARE	1
1.1 ANATOMIA.....	1
1.2 FISIOLOGIA ELETTRICA CARDIACA.....	6
1.2.1 IL POTENZIALE D'AZIONE.....	6
1.2.2 IL SISTEMA DI CONDUZIONE DELL'IMPULSO NEL CUORE	11
1.2.3 L'ELETTROCARDIOGRAMMA	14
1.2.3.1 LE DERIVAZIONI	15
1.2.3.2 L'ELETTROCARDIOGRAFO.....	20
1.2.3.3 IL TRACCIATO ELETTROCARDIOGRAFICO	22
1.3 FISIOLOGIA MECCANICA CARDIACA	28
2 L'ABLAZIONE CARDIACA.....	30
2.1 DEFINIZIONE DELL'ABLAZIONE TRANS-CATETERE.....	30
2.1.1 SCOPO DELLA PROCEDURA	32
2.2 STRUMENTAZIONE E METODI.....	33
2.2.1 STUDIO ELETTROFISIOLOGICO	35
2.2.2 L'ABLAZIONE A RADIOFREQUENZA	35
2.2.3 LA CRIOABLAZIONE.....	38
2.3 EFFICACIA E COMPLICANZE	39
2.4 PATOLOGIE CARDIACHE TRATTABILI TRAMITE ABLAZIONE	41
2.4.1 LA FIBRILLAZIONE ATRIALE.....	41
2.4.1.1 ABLAZIONE TRANS-CATETERE DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE	44
2.4.1.2 RELAZIONE TRA LA FIBRILLAZIONE ATRIALE E L'ISCHEMIA CEREBRALE	46
2.4.2 CARDIOPATIA ISCHEMICA.....	48
2.4.2.1 ABLAZIONE TRANS-CATETERE DELLA TACHICARDIA VENTRICOLARE ISCHEMICA	51
3 SINDROME DI BRUGADA	54
3.1 DEFINIZIONE	54
3.2 PREVALENZA E INCIDENZA	55
3.3 SINTOMATOLOGIA E DIAGNOSI	55
3.4 TERAPIE E TRATTAMENTI	57
4 STUDIO DELLA VARIAZIONE DELL'INTERVALLO QT IN SOGGETTI AFFETTI DALLA SINDROME DI BRUGADA IN SEGUITO ALL'INTERVENTO DI ABLAZIONE	61
4.1 OBIETTIVO DELLO STUDIO.....	61
4.2 PROTOCOLLO DI ACQUISIZIONE DEI DATI.....	61

4.3 ANALISI DEI SEGNALI ELETTROCARDIOGRAFICI.....	62
4.4 ANALISI STATISTICHE.....	67
4.5 RISULTATI.....	68
5 DISCUSSIONE	74
CONCLUSIONE.....	II
BIBLIOGRAFIA.....	III

INTRODUZIONE

Le patologie cardiache risultano tra le condizioni cliniche più frequenti nella popolazione occidentale e tra queste ne spiccano alcune quali la fibrillazione atriale, la Sindrome di Brugada e la cardiopatia ischemica. Accanto agli approcci farmacologici convenzionali, negli ultimi anni hanno preso largo piede tecniche terapeutiche mininvasive, come l'ablazione trans-catetere. La procedura di ablazione ha come scopo la rimozione delle fonti dell'aritmia, con approcci e in siti diversi in base al tipo di patologia. Nel caso della fibrillazione atriale si può determinare, mediante ablazione, l'isolamento delle vene polmonari. Per quanto concerne la Sindrome di Brugada, invece, si procede con l'ablazione del substrato aritmico, preferenzialmente localizzato nella regione epicardica del tratto di efflusso e della parete anteriore del ventricolo destro. Infine, le aritmie ventricolari associate ad un'ischemia miocardica acuta o all'infarto sono difficili da prevedere e trattare; in questo caso la procedura ablativa consiste nel determinare, tramite erogazione di energia, l'isolamento delle aree ad attivazione precoce e delle aree che circondano il tessuto ischemico. Valutare l'efficacia dell'intervento di ablazione cardiaca spesso risulta complicato, per la diversità dei parametri osservabili, di erogazione della terapia e di cure farmacologiche a cui possono essere sottoposti i pazienti.

Lo scopo di questo lavoro di tesi è quello di descrivere gli aspetti fisiologici e fisiopatologici della sindrome di Brugada e ricavare dai segnali elettrocardiografici acquisiti alcune caratteristiche che possano permettere la valutazione dell'efficacia dell'ablazione cardiaca.

1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DELL'APPARATO CARDIOVASCOLARE

1.1 ANATOMIA

L'apparato cardiovascolare è un sistema chiuso costituito dal cuore e dai vasi sanguigni nei quali scorre il sangue, un tessuto connettivo fluido costituito da acqua, soluti e cellule. Il cuore, in questo sistema, svolge il ruolo di pompa, ovvero permette e sostiene il flusso sanguigno all'interno del corpo tramite le sue contrazioni ritmiche [1]. Quest'organo è situato nella cavità toracica, tra le due logge pleuropolmonari, in uno spazio centrale denominato mediastino; inoltre, non risulta perfettamente mediano, in quanto spostato per due terzi a sinistra [2]. È contenuto nel pericardio, una sacca fibrosierosa, che lo fissa al diaframma e lo isola dagli altri organi. Sia il cuore che l'origine dei grossi vasi, quindi, sono avvolti da tale sacco, costituito da due porzioni intimamente connesse: una porzione esterna formata da uno strato fibroso superficiale e una interna costituita da uno strato sieroso più profondo (pericardio sieroso); in quest'ultimo strato si distinguono due foglietti: uno parietale che riveste la superficie interna del pericardio fibroso e uno viscerale, detto epicardio, che riveste la superficie esterna del cuore (epicardio viscerale) [3]. Le pareti del cuore (Figura 1) sono costituite da tre strati: epicardio, endocardio e miocardio.

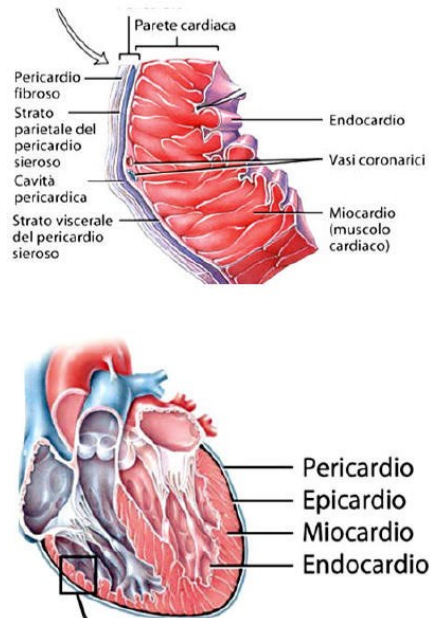


Figura 1. Parete cardiaca

L'epicardio, come precedentemente introdotto, è una membrana sierosa che ricopre la superficie esterna del cuore; l'endocardio, invece, risulta una membrana sottile che riveste la superficie interna delle camere cardiache, così come la superficie interna dei vasi e le valvole; il miocardio, infine, costituente le pareti del cuore, è composto da cellule muscolari cardiache, si trova tra l'epicardio e l'endocardio ed il suo spessore varia a seconda del lavoro destinato a ciascuna camera cardiaca [4].

Dal punto di vista anatomico, il cuore è un organo cavo suddiviso in una metà destra ed una metà sinistra, le quali non sono comunicanti tra loro poiché separate da un setto, denominato setto interatriale. La metà destra contiene sangue venoso, ricco di anidride carbonica, mentre la metà sinistra contiene sangue arterioso, ricco di ossigeno [2]. Ogni metà del cuore è costituita da due camere: un atrio, che risulta la camera superiore ed è di forma cubica, ed un ventricolo, che costituisce invece la camera inferiore ed è di forma conica. I due ventricoli, destro e sinistro, sono separati da una parete muscolare, detta setto interventricolare; a separare gli atri e i ventricoli, invece, vi sono le cosiddette valvole atrioventricolari (valvole AV) che permettono il flusso unidirezionale del sangue dagli atri ai ventricoli, impedendone perciò il reflusso (Figura 2). Queste risultano essere la valvola tricuspidale, ovvero la valvola AV destra, così denominata poiché presenta tre margini fibrosi (cuspidi), e la valvola bicuspidale o mitrale, ovvero la valvola AV sinistra, così denominata poiché presenta due margini fibrosi. Per evitare il loro prollasso, ovvero l'apertura delle valvole atrioventricolari verso gli atri, queste sono collegate tramite le corde tendinee, ovvero fasci fibrosi, a proiezioni muscolari delle pareti dei ventricoli. Questi muscoli, detti muscoli papillari, non intervengono nell'apertura e nella chiusura delle valvole, bensì, come affermato, prevengono il reflusso di sangue all'interno degli atri.

Anche la comunicazione del ventricolo destro con l'arteria polmonare e del ventricolo sinistro con l'aorta è caratterizzata e regolata dalla presenza di valvole cardiache: la valvola polmonare e la valvola aortica. Queste valvole sono denominate valvole semilunari per la forma caratteristica a mezza luna delle loro cuspidi. Inoltre, queste strutture cardiache si inseriscono sui bordi dei rispettivi orifizi a livello di anelli fibrosi, che nel loro insieme formano lo scheletro fibroso del cuore [2].

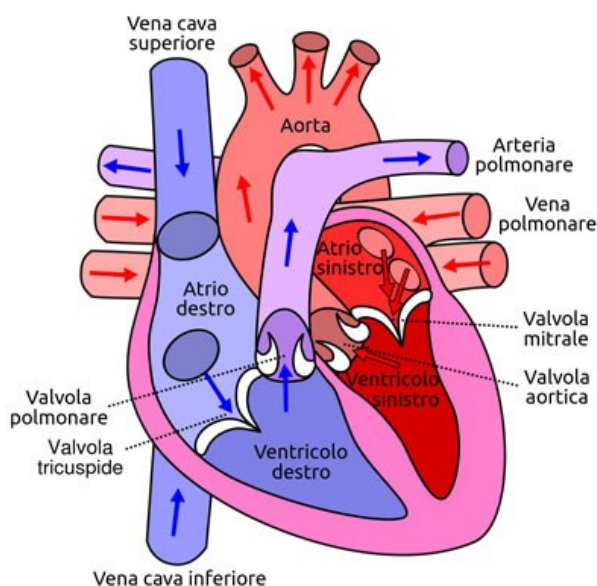


Figura 2. Sezione del cuore. Le frecce indicano la direzione del flusso sanguigno.

Il sistema circolatorio costituisce quindi un circuito chiuso in cui si possono riconoscere due circolazioni (Figura 3): la circolazione polmonare, anche nota come piccola circolazione, che comprende il sangue che dal ventricolo destro, tramite l'arteria polmonare, raggiunge i polmoni per poi confluire nell'atrio sinistro. Ha inizio nel ventricolo destro del cuore tramite il tronco polmonare che, biforcandosi in arteria polmonare destra e sinistra, trasporta il sangue ai polmoni. Ciascuna arteria polmonare si sviluppa in una rete capillare che permette lo scambio gassoso di anidride carbonica e ossigeno a livello alveolare; il sangue arterioso (ossigenato) ritorna perciò, tramite le 4 vene polmonari, 2 per ciascun lato, nell'atrio sinistro, in cui termina la piccola circolazione. La circolazione sistemica, spesso denominata grande circolazione, comprende invece il percorso del sangue che dal ventricolo sinistro viene pompato a tutti gli organi e i tessuti del corpo, compreso il cuore stesso, per poi ritornare nell'atrio destro. Ha quindi inizio nel ventricolo sinistro del cuore con l'aorta; i rami di questo grande vaso, all'interno dei singoli organi, si diramano nei capillari tramite i quali avviene lo scambio di ossigeno, anidride carbonica, metaboliti e cataboliti a livello cellulare. Dai capillari, perciò, il sangue ora venoso confluisce in vasi di diametro sempre maggiore fino alla vena cava superiore e alla vena cava inferiore; queste vene sboccano nell'atrio destro, cavità in cui termina la grande circolazione [2].

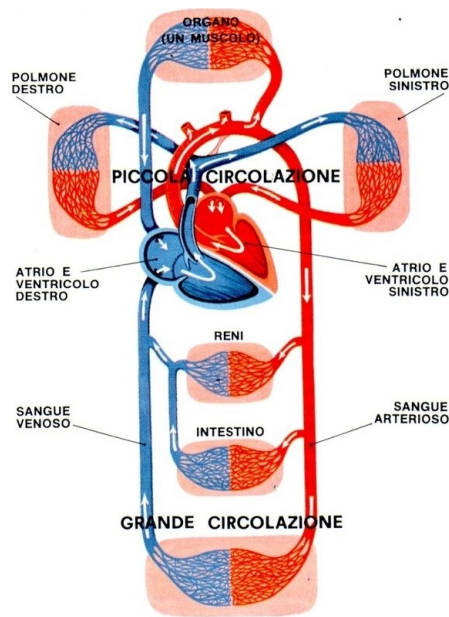


Figura 3. Circolazione sistemica e polmonare

I vasi nei quali scorre il sangue si distinguono in arterie, arteriole, vene, venule e capillari. Le arterie sono i vasi che allontanano il sangue dal cuore e, tra queste, l'aorta e le arterie sistemiche presentano pareti spesse e ricche di tessuto elastico. Vengono spesso denominate “vasi di resistenza” poiché la loro struttura tissutale permette la resistenza alle elevate pressioni a cui sono sottoposte. Le arteriole, che derivano dalla ramificazione delle arterie di calibro minore, hanno la funzione di garantire un flusso di sangue relativo per i vari organi. Le vene, invece, sono i vasi che riportano il sangue proveniente dai tessuti e dagli organi al cuore e sono caratterizzate da pareti più sottili rispetto alle arterie. Vengono considerate “vasi di capacità” poiché si dilatano facilmente a ospitare un maggiore volume di sangue. Dalla loro ramificazione hanno luogo le venule. Alcune vene, soprattutto in corrispondenza degli arti inferiori, presentano particolari valvole che impediscono il reflusso sanguigno. Infine, i capillari, composti unicamente da un singolo strato liscio di cellule endoteliali, detto endotelio, espletano la funzione principale del sistema circolatorio, ovvero lo scambio di nutrienti, scarti metabolici e secrezioni a livello cellulare.

Le pareti delle arterie e delle vene sono costituite da tre strati caratteristici, chiamati tonache (Figura 4): la tonaca intima, la tonaca media e la tonaca avventizia. La tonaca intima riveste internamente i vasi e risulta quindi in contatto con il sangue. È costituita da un epitelio squamoso semplice chiamato endotelio, posto a ricoprire una membrana basale e uno strato di tessuto connettivo lasso. La tonaca media presenta spessore maggiore ed è composta da tessuto muscolare liscio, collagene e tessuto elastico; il rapporto tra tessuto muscolare e tessuto elastico dipende dai vasi, in particolare che si tratti

di arterie o vene. Ha il ruolo di rinforzare i vasi e permettere i meccanismi di vasodilatazione e vasocostrizione. Infine, la tonaca avventizia, ovvero lo strato più esterno dei vasi sanguigni, è costituita da tessuto connettivo lasso [4].

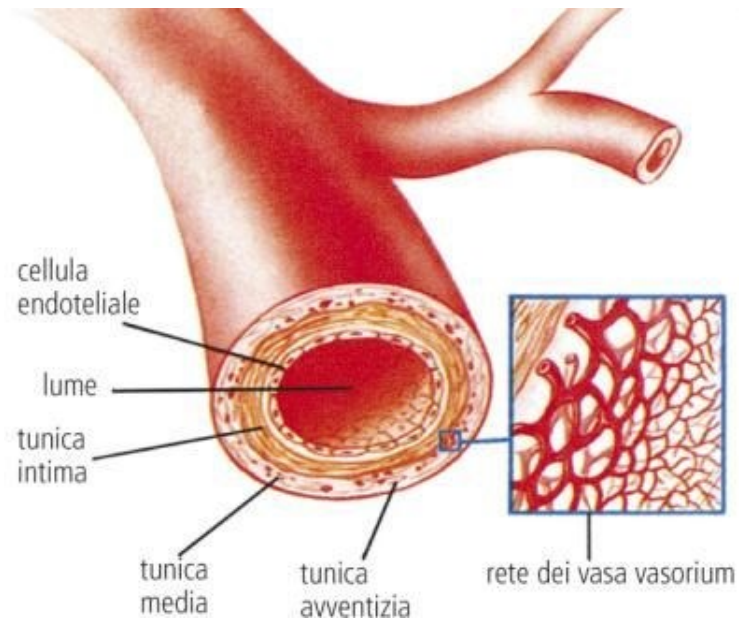


Figura 4. Tonache dei vasi sanguigni

1.2 FISOLOGIA ELETTRICA CARDIACA

La corretta attività del cuore come pompa è determinata dalle contrazioni ritmiche dell'organo stesso, comandate dalla generazione di impulsi elettrici a livello delle membrane cellulari, ovvero dalla generazione di potenziali d'azione. Questi fenomeni elettrici rivestono un ruolo fondamentale nell'integrazione dei segnali e nella comunicazione intercellulare.

1.2.1 IL POTENZIALE D'AZIONE

L'attività elettrica cellulare è determinata dalla presenza di una membrana cellulare semipermeabile che separa due soluzioni acquose: il liquido extracellulare, ricco di ioni sodio e di ioni cloro, ed il liquido intracellulare, ricco di ioni potassio. In corrispondenza di questa membrana plasmatica, costituita da un doppio strato fosfolipidico e proteine, si verificano particolari fenomeni elettrici conseguenti alla distribuzione di ioni Na^+ , K^+ e Cl^- all'esterno e all'interno della cellula (Tabella 1). La membrana cellulare riveste quindi due ruoli: il primo di separatore del liquido intracellulare da quello extracellulare, il secondo di collegamento selettivo tra il liquido intracellulare e quello extracellulare. A riposo l'interno della cellula risulta carico negativamente rispetto all'esterno, dando luogo ad un potenziale di membrana a riposo (mV) negativo (equazione 1); l'entità di tale potenziale di riposo è generalmente compresa tra -60 e -90 mV e la cellula viene definita polarizzata. Questo potenziale è dovuto, quindi, ad un eccesso di ioni negativi all'interno della cellula e di ioni positivi all'esterno (Figura 5).

$$V_m = \phi_i - \phi_e \quad (1)$$

Tabella 1. Concentrazioni (mM) intracellulari ed extracellulari degli ioni

IONE	Concentrazione interna	Concentrazione esterna
Na^+	18 mM	145 mM
K^+	135 mM	3 mM
Cl^-	7 mM	120 mM
Ca^{2+}	100 nM	1.2 mM

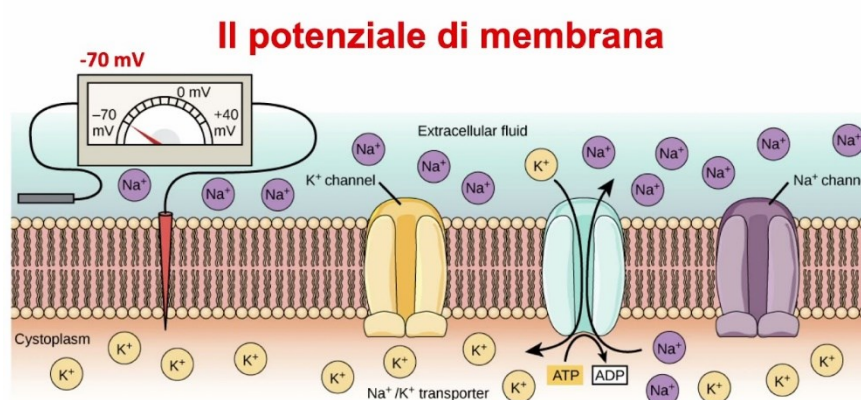


Figura 5. Membrana cellulare. Il potenziale di membrana

Gli ioni che possono diffondere attraverso la membrana e influire quindi sul potenziale elettrico sono principalmente gli ioni sodio, cloro e potassio e la permeabilità della membrana a ciascuno di essi è determinata in maniera indipendente. Come si può notare (Tabella 1) le concentrazioni di ioni sodio e cloro risultano maggiori all'esterno della cellula, a differenza degli ioni potassio che hanno maggior concentrazione all'interno. Le differenze di concentrazione tra ioni sodio e potassio sono mantenute da un meccanismo di trasporto attivo, ovvero tramite dispendio energetico, noto come pompa ionica sodio-potassio (Figura 5), che determina l'uscita di ioni sodio e l'ingresso di ioni potassio. L'ampiezza del potenziale di membrana a riposo dipenderà dunque da due fattori principali:

- Le differenze nelle concentrazioni degli ioni nei liquidi intracellulare ed extracellulare;
- Le differenze nelle permeabilità della membrana a ioni diversi, ovvero il numero di canali aperti per le varie specie ioniche.

I meccanismi di trasporto cellulare mediante i quali le sostanze attraversano la membrana si dividono in:

- Diffusione: un trasporto passivo delle sostanze dovuto a gradienti di concentrazione (diffusione libera) o di potenziale (diffusione ionica) che non determina alcun dispendio energetico da parte della cellula;
- Trasporto attivo: effettuato contro gradiente di energia e perciò caratterizzato da un dispendio energetico da parte della cellula.

In condizioni di riposo i canali ionici presenti sulla membrana permettono un movimento netto sia di ioni sodio, dall'esterno all'interno, sia di ioni potassio dall'interno verso l'esterno. Si noti che, come precedentemente affermato, la concentrazione intracellulare di ioni sodio e potassio non cambia grazie all'azione della pompa sodio-potassio; poiché quindi i gradienti di concentrazione rimangono stabili e le permeabilità ioniche della membrana non cambiano, il potenziale elettrico transmembrana a riposo rimarrà pressoché costante. In particolare, quando i flussi relativi al gradiente di concentrazione e al gradiente di potenziale si bilanciano, questi risultano opposti e uguali determinando un flusso netto di ioni nullo. Il potenziale in questa condizione è detto potenziale di equilibrio.

L'equazione di Nernst (equazione 2) permette la definizione del potenziale di equilibrio per ogni specie ionica, cioè il potenziale di equilibrio ipotizzando unicamente la presenza di tale ione (p):

$$V_{m,eq} = -\frac{RT}{ZpF} \ln \left(\frac{[Cp]_i}{[Cp]_e} \right) \quad (2)$$

dove $R = 8.314 \text{ J/K mol}$ è la costante dei gas, $F = 96.487 \text{ C/mol}$ è la costante di Faraday, Zp è la valenza dello ione p e $T(^{\circ}\text{K})$ la temperatura assoluta.

In realtà, sulla membrana, sono contemporaneamente aperti canali per più di un tipo di ione; perciò, nel calcolo del potenziale di membrana, è necessario tenere conto delle permeabilità e dei gradienti di concentrazione di tutti gli ioni coinvolti. Il potenziale a riposo di una membrana può essere calcolato tramite l'equazione di Goldman-Hodgkin-Katz (GHK) (equazione 3):

$$V_{m,eq} = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{P_K[K^+]_e + P_{Na}[Na^+]_e + P_{Cl}[Cl^-]_i}{P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_e} \right) \quad (3)$$

dove P_K , P_{Na} , P_{Cl} sono le permeabilità di K^+ , Na^+ , Cl^- . Tale equazione risulta una versione estesa dell'equazione di Nernst, in quanto tiene conto delle permeabilità ioniche individuali di ciascuno ione che contribuisce al potenziale di membrana. In particolare, i gradienti di concentrazione degli ioni

determinano i loro potenziali di equilibrio e la permeabilità relativa determina quanto il potenziale di membrana a riposo sia influenzato da tali potenziali.

Alcune cellule, inoltre, possiedono un gruppo di canali ionici “gated”, ovvero dotati di una porta che può essere aperta o chiusa, i quali conferiscono alla cellula la capacità di produrre segnali elettrici. Queste cellule vengono definite eccitabili e tra esse si riconoscono i neuroni e le cellule muscolari. I potenziali d'azione, sviluppabili da tali cellule, sono sostanzialmente ampie alterazioni del potenziale di membrana (anche fino a 100 mV) e risultano fenomeni molto rapidi (fino a 1-4 ms). La generazione di tali impulsi è determinata quindi dalla presenza di canali ionici voltaggio-dipendenti che permettono modificazioni transitorie della permeabilità di membrana, determinando quindi lo spostamento degli ioni sodio e potassio lungo i loro gradienti elettrochimici. Durante questo fenomeno la cellula attraversa diversi stadi:

- A riposo la cellula viene definita polarizzata, poiché l'esterno e l'interno della cellula hanno una carica netta differente.
- La cellula è depolarizzata quando il suo potenziale diventa meno negativo rispetto al valore di riposo, in seguito ad uno stimolo depolarizzante.
- Quando il potenziale di membrana, da valori positivi, ritorna al suo valore di riposo (negativo) la cellula si definisce ripolarizzata.
- La membrana risulta iperpolarizzata quando il suo potenziale è più negativo di quello di riposo.

La generazione del potenziale d'azione prevede i seguenti stadi (Figura 6):

1. Inizialmente il potenziale di membrana a riposo risulta essere prossimo al potenziale di equilibrio del potassio poiché risultano aperti più canali potassio che canali sodio.
2. Il potenziale d'azione effettivo è determinato da uno stimolo depolarizzante che determina l'apertura di alcuni canali sodio voltaggio-dipendenti. L'entrata di ioni sodio all'interno della cellula aumenta ulteriormente la depolarizzazione della membrana. Quando il potenziale raggiunge un valore di soglia (c.a. -55 mV), detto potenziale soglia critico, la depolarizzazione determina un aumento dell'entrata di ioni sodio, che rende ulteriormente positivo il potenziale di membrana, causando quindi un maggiore flusso di tali ioni (meccanismo a feedback positivo).
3. Quando il potenziale di membrana raggiunge il suo picco (c.a. +30 mV) la permeabilità agli ioni sodio declina improvvisamente lasciando spazio all'apertura dei canali voltaggio-dipendenti del potassio. Il flusso di ioni potassio all'esterno della cellula determina la

ripolarizzazione della membrana, che perciò ristabilisce il potenziale a valori negativi. Conseguentemente i canali sodio passano dallo stato inattivato allo stato di chiusura e i canali potassio tornano allo stato di chiusura.

4. Poiché i canali potassio si chiudono piuttosto lentamente, dopo la generazione del potenziale d'azione vi è un'iperpolarizzazione della membrana, che tende al potenziale di equilibrio del potassio (più negativo del potenziale di riposo della membrana) [1].

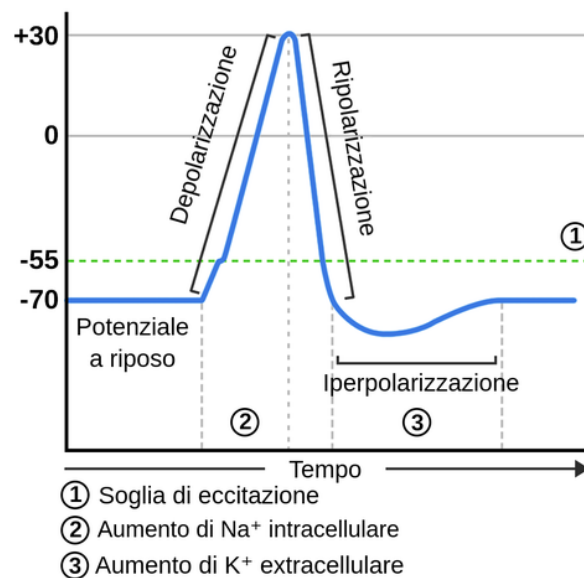


Figura 6. Il potenziale d'azione

Si noti che stimoli inferiori al potenziale di soglia non determinano la generazione del potenziale d'azione, poiché non permettono il meccanismo a feedback positivo, caratterizzante l'entrata degli ioni sodio, che depolarizza la cellula. Proprio per questo motivo i potenziali d'azione seguono il principio del tutto-o-nulla, ovvero si verificano al massimo del livello o non si verificano affatto. L'unidirezionalità caratteristica della propagazione del potenziale d'azione, invece, è determinata dalla presenza dei cosiddetti periodi di refrattarietà: durante la generazione del potenziale d'azione un secondo stimolo, di qualsiasi intensità, non produce un secondo impulso elettrico. Il meccanismo di trasmissione dello stimolo si basa, infatti, sul fatto che il potenziale d'azione produce correnti locali che depolarizzano le regioni adiacenti, generando un ulteriore potenziale d'azione nella sede prossima e inducendo quindi la propagazione dell'impulso lungo la membrana. Poiché l'area di membrana che è stata appena interessata dal potenziale d'azione risulta refrattaria, l'unica direzione di propagazione possibile è quella che si allontana dalla sede precedentemente attivata.

1.2.2 IL SISTEMA DI CONDUZIONE DELL'IMPULSO NEL CUORE

La funzione di pompaggio del cuore prevede una prima contrazione degli atri seguita quasi immediatamente dalla contrazione dei ventricoli. La contrazione del muscolo cardiaco, analogamente a quella che si verifica negli altri muscoli, è innescata dalla depolarizzazione delle cellule che lo compongono. Quindi l'eccitazione elettrica del cuore e la contrazione del muscolo cardiaco risultano essere fenomeni accoppiati [1].

La depolarizzazione origina da un piccolo gruppo di cellule denominato nodo senoatriale (SA), situato in prossimità dello sbocco della vena cava superiore nell'atrio destro (Figura 7). Il nodo senoatriale è il "pacemaker naturale" del cuore poiché costituito da cellule nodali in grado di generare gli impulsi elettrici necessari alla contrazione in modo autonomo, ad una frequenza compresa tra 60 e 100 bpm. Il potenziale d'azione generato dal nodo SA si propaga attraverso il miocardio grazie alla presenza di giunzioni comunicanti: la depolarizzazione si propaga prima attraverso i cardiomiociti atriali, con una velocità tale da determinare la contrazione di atrio destro e atrio sinistro praticamente allo stesso tempo. In seguito, il passaggio della depolarizzazione dagli atri ai ventricoli è reso possibile da un sistema di conduzione detto nodo atrioventricolare (AV), che consiste in cellule cardiache modificate che conducono i potenziali d'azione con bassa resistenza; la trasmissione dell'impulso dal nodo SA al nodo AV è dovuta alla presenza delle vie internodali. La propagazione attraverso il nodo AV risulta particolarmente lenta, permettendo quindi la completa contrazione degli atri prima della contrazione ventricolare. Successivamente il potenziale d'azione si propaga attraverso il setto interventricolare caratterizzato da fibre di conduzione chiamate, nel complesso, fascio di His (o fascio atrioventricolare); il fascio di His si suddivide in branca destra e branca sinistra che si ramificano in corrispondenza dell'apice cardiaco nelle fibre del Purkinje a rapida conduzione. Proprio per la localizzazione di tali fibre, la depolarizzazione e la contrazione dei ventricoli si manifestano leggermente prima in corrispondenza dell'apice del cuore per poi interessare la parte superiore. Questa caratteristica garantisce un'efficace propulsione del sangue verso le valvole polmonare e aortica [1].



Figura 7. Conduzione elettrica nel cuore

Risulta importante notare che, in base al loro ruolo nella conduzione dell'impulso elettrico nel cuore, le cellule cardiache possono dare origine a potenziali d'azione di forma diversa (Figura 8): la forma caratteristica dell'impulso è da ricondursi alle combinazioni di canali ionici presenti sulla membrana.

- Potenziali d'azione delle cellule ventricolari: in modo analogo a quanto avviene nella maggior parte delle cellule, la fase di depolarizzazione è dovuta all'apertura dei canali sodio e tale aumento di permeabilità risulta transitorio. A differenza di quanto avviene nelle altre cellule, però, una volta raggiunto il picco di depolarizzazione, la riduzione della permeabilità al sodio non è immediatamente seguita dalla ripolarizzazione della membrana: si ha infatti una ripolarizzazione parziale dovuta all'apertura di canali potassio, seguita da una fase di plateau a c.a. 0 mV (Figura 8, in alto). Questo plateau caratteristico delle cellule ventricolari (assente nelle cellule nodali e poco visibile nelle cellule atriali) è dovuto ad un notevole aumento della permeabilità della membrana agli ioni calcio. Il flusso di cationi di calcio all'interno della cellula bilancia l'uscita di ioni potassio e quindi mantiene il potenziale di membrana ad un valore costante nell'intorno, per l'appunto, di 0 mV. La presenza di questo plateau ha un ruolo fondamentale nel garantire la corretta e completa contrazione ventricolare.
- Potenziali d'azione delle cellule nodali: le cellule del nodo SA non presentano un potenziale di riposo stabile ma sono caratterizzate da una lenta e graduale depolarizzazione che porta il potenziale di membrana fino alla soglia, garantendo la generazione di un nuovo potenziale d'azione. Tale fase, detta potenziale pacemaker, è determinata principalmente da tre meccanismi:
 1. Progressiva riduzione della permeabilità al potassio;

2. Presenza di particolari canali (“funny” o canali di tipo F) che si aprono a valori di potenziale negativi determinando una corrente depolarizzante entrante di sodio;
3. Canali calcio, aperti transitoriamente e per un breve periodo, che determinano una corrente entrante di ioni calcio, quindi un’ulteriore depolarizzazione.

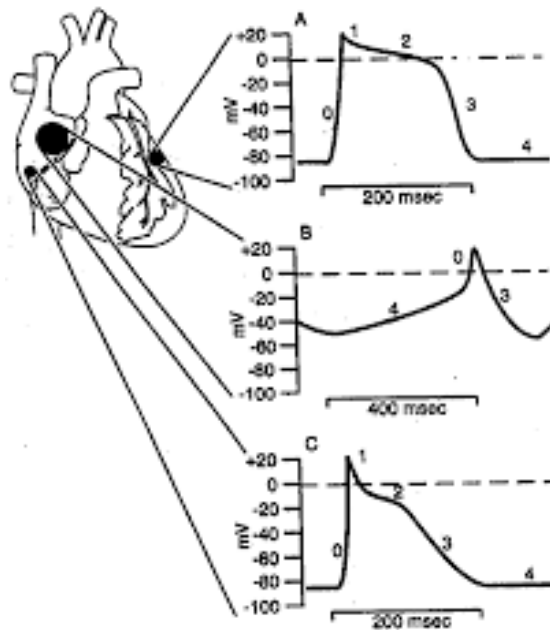


Figura 8. Potenziali d'azione cardiaci

1.2.3 L'ELETTROCARDIOGRAMMA

L'integrazione spazio-temporale dei potenziali d'azione generati dalle singole cellule cardiache, che, come visto precedentemente, hanno morfologia diversa, dà luogo al segnale elettrocardiografico (ECG). L'ECG (Figura 9) è lo strumento principale utilizzato nella valutazione degli eventi elettrici che caratterizzano il funzionamento del cuore. L'elettrocardiogramma rappresenta l'attività elettrica del cuore ed è stato analizzato ed utilizzato per vari scopi, quali la misura della frequenza cardiaca, la diagnosi di possibili anomalie cardiache e l'identificazione biometrica [5]. L'analisi di tale tracciato risulta quindi di primaria importanza nella diagnostica cardiologica. L'acquisizione della continua modificazione dei potenziali d'azione durante il ciclo cardiaco può essere rilevata grazie alla presenza dei fluidi corporei conduttivi che determinano la propagazione delle correnti fino alla superficie corporea, permettendone quindi la registrazione tramite elettrodi superficiali.

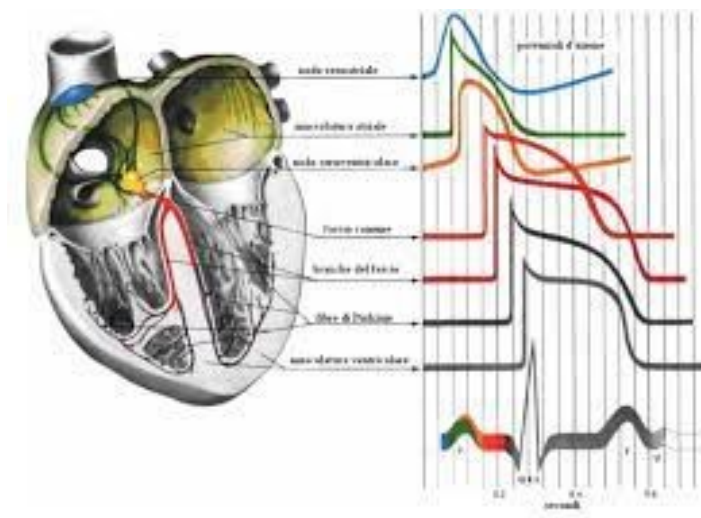


Figura 9. Elettrocardiogramma come integrazione dei potenziali d'azione nei vari siti cardiaci

1.2.3.1 LE DERIVAZIONI

Nel problema elettrocardiografico il cuore è considerato un generatore elettrico equivalente. Comunemente si assume che, in ogni istante del ciclo cardiaco, l'attività elettrica del cuore possa essere rappresentata da un dipolo equivalente collocato in un punto del cuore, denominato il centro elettrico del cuore, situato all'interno dei confini anatomici dell'organo. Poiché la grandezza e l'orientazione del dipolo variano durante il ciclo cardiaco, si potranno registrare tali variazioni al fine di valutare e monitorare l'attività elettrica cardiaca [6].

La propagazione dell'impulso elettrico nel cuore può essere quindi rappresentata tramite dipoli i quali, per semplicità, possono essere ricondotti a vettori [7]. Infatti, in ogni istante del ciclo cardiaco, tutte le cariche positive del cuore possono essere rappresentate da un'unica carica positiva, di valore pari alla somma delle cariche esistenti e posta in un punto specifico del cuore. Analogamente può essere fatto per tutte le cariche negative. Poiché il centro di tutte le cariche positive non risulta coincidente con il centro di tutte le cariche negative, è possibile rappresentare questa situazione tramite un dipolo elettrico: la linea congiungente le due cariche viene definita asse del dipolo o asse elettrico istantaneo del cuore; l'asse elettrico medio del cuore è la sommatoria di tutti i vettori presenti in un ciclo cardiaco. Le proiezioni di tale vettore cardiaco su determinati piani sono rilevabili in intensità e verso tramite misurazioni di differenze di potenziale sulla superficie corporea. Come precedentemente affermato, il corpo contiene dei fluidi ionici che consentono la conduzione elettrica, permettendo quindi di misurare l'attività elettrica cardiaca attraverso la superficie del corpo. La misura viene effettuata tramite elettrodi di superficie, i quali possono essere posti sul tronco, sulle braccia e sulle gambe; quest'ultime possono essere considerate elettricamente come estensioni dei punti nel torso, garantendo quindi che le misure di gamba possano essere approssimate a misure di inguine e le misure di braccio a quelle di spalla.

Nelle misure elettrocardiografiche vengono coinvolti tre piani (Figura 10): piano sagittale, piano trasverso e piano frontale, sui quali vengono proiettate le componenti del vettore cardiaco.

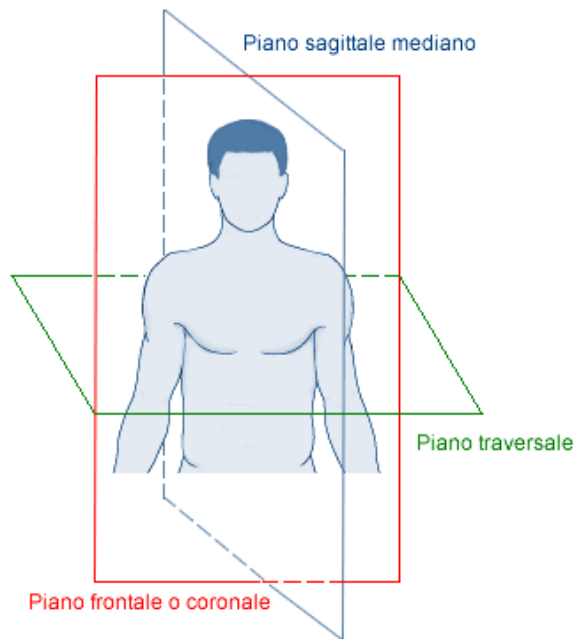


Figura 10. Piani principali del corpo

Con il termine “derivazione” si fa riferimento alle posizioni spaziali di due elettrodi applicati sul corpo. Le differenze di potenziale che vengono registrate, infatti, dipendono dal particolare posizionamento degli elettrodi sulla superficie cutanea e l’ampiezza può essere misurata tra due punti della superficie corporea o tra un punto ed un determinato potenziale di riferimento.

Poiché in clinica risulta fondamentale il confronto dei tracciati elettrocardiografici eseguiti su individui diversi oppure in tempi diversi sul medesimo individuo, è di primaria importanza che il posizionamento degli elettrodi sia standardizzato. Tipicamente l’acquisizione dell’ECG viene effettuata seguendo uno schema a 12 derivazioni (Figura 11):

- 6 derivazioni agli arti (di Einthoven e di Goldberg) che misurano l’attività elettrica sul piano frontale;
- 6 derivazioni precordiali (di Wilson) che misurano l’attività elettrica sul piano orizzontale.



Figura 11. Le 12 derivazioni

Le derivazioni di uso comune si distinguono in derivazioni bipolari ed unipolari. Le derivazioni bipolari prevedono l'utilizzo di due elettrodi, uno positivo e uno negativo, posizionati in punti diversi del corpo e la registrazione consiste nella misura della differenza di potenziale tra essi; in particolare, se l'elettrodo positivo presenta un potenziale maggiore dell'elettrodo negativo, l'elettrocardiografo registra una deflessione verso l'alto. Le derivazioni unipolari, invece, prevedono che uno dei due elettrodi funga da riferimento, mantenendo il suo potenziale all'incirca costante lungo tutto il ciclo cardiaco; questo elettrodo viene denominato "indifferente", mentre il secondo "esplorante".

Le derivazioni bipolari degli arti di Einthoven sono basate sul triangolo di Einthoven, una configurazione a tre derivazioni che fornisce le componenti del vettore cardiaco lungo tre direzioni giacenti sul piano frontale. Vengono definite derivazioni fondamentali le seguenti:

- Derivazione I: differenza di potenziale misurata tra braccio destro (RA) (-) e braccio sinistro (LA) (+);
- Derivazione II: differenza di potenziale misurata tra braccio destro (RA) (-) e gamba sinistra (LL) (+);
- Derivazione III: differenza di potenziale misurata tra braccio sinistro (LA) (-) e gamba sinistra (LL) (+) [8];

Le tre derivazioni, se collegate fra loro, formano un triangolo, detto triangolo di Einthoven, al cui centro è idealmente posto il cuore (Figura 12).

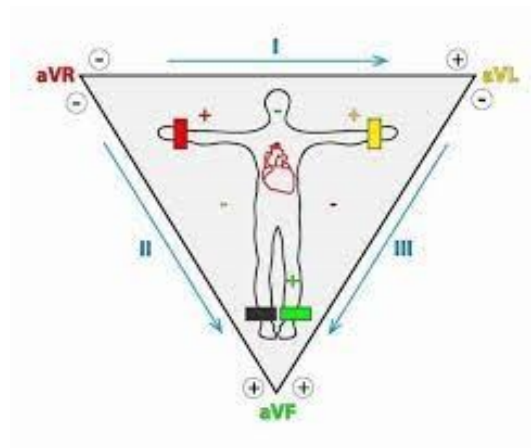


Figura 12. Derivazioni di Einthoven. Triangolo di Einthoven

Le derivazioni unipolari degli arti di Goldberg (aVR, aVL, aVF) vengono definite derivazioni aumentate ed utilizzano gli stessi punti di prelievo del segnale delle derivazioni fondamentali, ovvero RA, LA e LL. Queste tre derivazioni risultano unipolari poiché la differenza di potenziale viene determinata rispetto ad un potenziale di riferimento, ottenuto mediante due dei tre elettrodi implicati. Sono definite aumentate poiché, rispetto alle altre derivazioni, la differenza di potenziale rilevabile tra il polo di riferimento e il corrispondente arto è incrementata di circa il 50%. Inoltre, dal punto di vista diagnostico, risultano utili poiché consentono di effettuare una proiezione del vettore cardiaco sui lati di un triangolo equilatero ruotato di 30 gradi in senso antiorario rispetto a quello di Einthoven. Esistono inoltre le seguenti relazioni tra le derivazioni fondamentali ed aumentate (equazioni 4,5,6):

$$aVR = -1/2(I+II) \quad (4)$$

$$aVL = 1/2(I-III) \quad (5)$$

$$aVF = 1/2(II+III) \quad (6)$$

Le derivazioni unipolari precordiali di Wilson vengono registrate ponendo l'elettrodo denominato "esplorante" in punti convenzionali del torace (Figura 13), mentre il potenziale di riferimento, ottenuto dai tre elettrodi coinvolti nelle derivazioni fondamentali, è denominato terminale centrale di Wilson (CT). Le derivazioni toraciche sono sei e gli elettrodi sono posti nei seguenti punti anatomici:

- V1: l'elettrodo è posto nel IV spazio intercostale parasternale destro;
- V2: l'elettrodo è posto nel IV spazio intercostale parasternale sinistro;
- V3: l'elettrodo è posto in posizione intermedia tra V2 e V4;
- V4: l'elettrodo è posto nel V spazio intercostale sull'emiclaveare sinistra;

- V5: l'elettrodo è posto nel V spazio intercostale sull'ascellare anteriore sinistra;
- V6: l'elettrodo è posto nel V spazio intercostale sull'ascellare media sinistra [7].

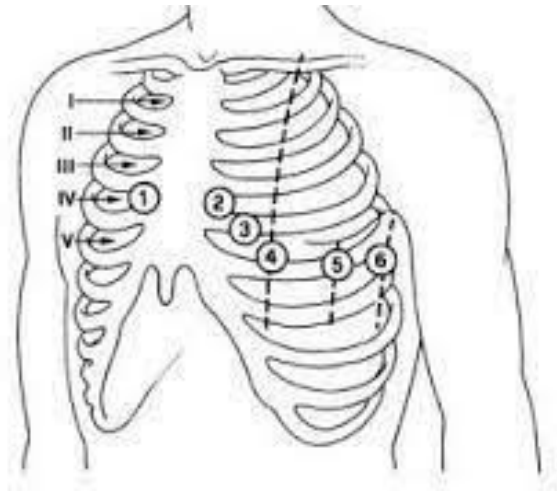


Figura 13. Derivazioni precordiali di Wilson

1.2.3.2 L'ELETTROCARDIOGRAFO

L'elettrocardiografo (Figura 14) è un galvanometro tarato in modo che, generalmente, una deflessione di 10 mm di ampiezza corrisponda a 1 mV di voltaggio. La registrazione cartacea dell'ECG prevede l'utilizzo di carta millimetrata con velocità di scorrimento di 25 mm/s. Conseguentemente, prima di effettuare la misura, è necessaria una procedura di taratura dello strumento per verificarne il corretto funzionamento [7]. Internazionalmente la taratura delle ampiezze (mV) prevede che a 1mV in ampiezza corrispondano 10 mm sulla carta millimetrata: in questo caso si parla di taratura intera; ulteriormente possono esistere una doppia taratura, dove 1 mV corrisponde a 20 mm di deflessione, e una mezza taratura, dove 1 mV corrisponde a 5 mm di deflessione. La doppia e la mezza taratura rendono possibili e più accurate le acquisizioni anche in pazienti con ECG di ampiezza ridotta, o con ECG di ampiezza maggiore (per esempio, rispettivamente, nel caso di bambini o atleti). È prevista, ovviamente, anche una taratura dell'asse delle ascisse del tracciato elettrocardiografico, in cui compare il tempo (ms): generalmente la carta millimetrata può scorrere con velocità di 25 mm/s, in cui ogni mm corrisponde a 40 ms, o con velocità di 50 e 10 mm/s, corrispondenti rispettivamente a 1 mm ogni 20 e 100 ms.

Un elettrocardiografo elementare monocanale, ovvero fornito di una sola penna scrivente, può essere schematizzato mediante uno schema a blocchi funzionali (Figura 15). In questo caso, per registrare le 12 derivazioni, viene ruotata la manopola di un commutatore tramite il quale le derivazioni vengono selezionate. Per quanto riguarda le derivazioni precordiali, l'elettrodo esplorante è unico, solitamente a ventosa, e viene spostato dall'operatore nei punti anatomici prestabiliti al fine di permettere l'acquisizione in sequenza dei vari tracciati.



Figura 14. Elettrocardiografo a 12 canali

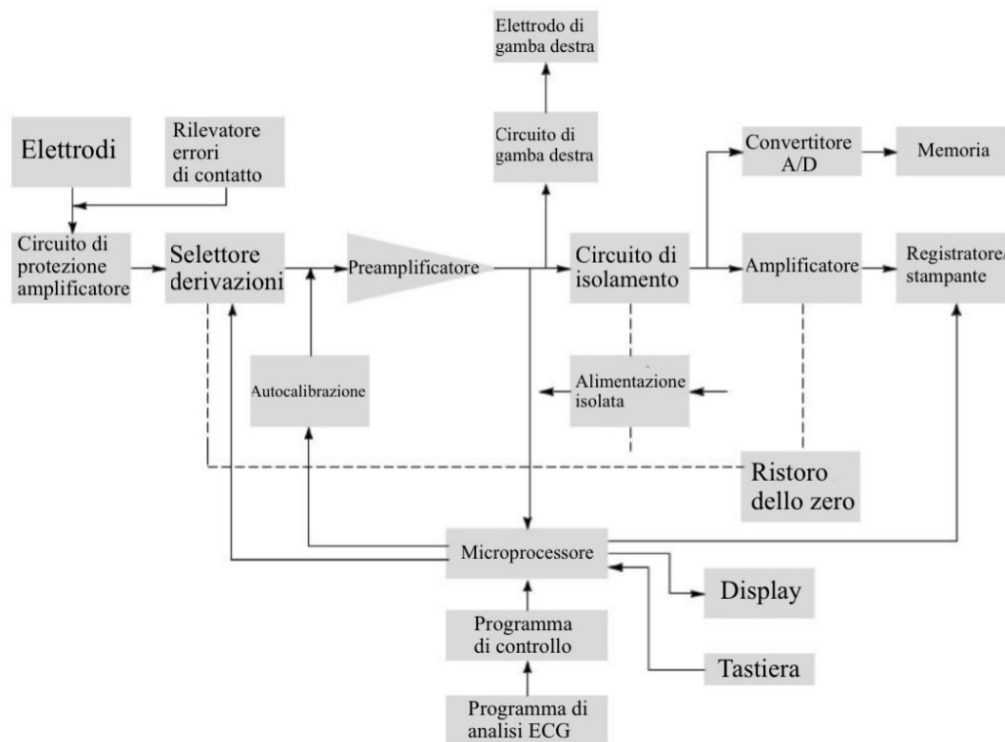


Figura 15. Schema a blocchi elettrocardiografo

L'elettrocardiografo monocanale è costituito dai seguenti blocchi:

- Il cavo paziente, costituito da un insieme di conduttori destinati a trasportare il segnale dagli elettrodi, disposti sulla superficie corporea, all'ingresso di una rete di resistori;
- Una rete di resistori destinata a realizzare i potenziali di riferimento per le derivazioni aumentate e precordiali; inoltre, vi è un circuito idoneo fornire la tensione di calibrazione di 1 mV;
- Preamplificatori e filtri, che prelevano il segnale proveniente dal cavo paziente, lo ripuliscono di eventuali disturbi e lo presentano in ingresso ad un amplificatore di potenza;
- Un amplificatore di potenza idoneo a pilotare il galvanometro registratore che traccia sulla carta millimetrata le variazioni delle differenze di potenziale prelevate dagli elettrodi;
- Il galvanometro registratore;
- Il gruppo motore che permette il movimento della carta alle velocità possibili di 25 mm/s, 50 mm/s e 10 mm/s;

- Un alimentatore in corrente alternata e/o continua [9].

1.2.3.3 IL TRACCIATO ELETTROCARDIOGRAFICO

L'elettrocardiografia è una metodica non invasiva che permette la registrazione, sulla superficie corporea, dei potenziali del campo elettrico originati dal cuore durante il ciclo cardiaco. Il tracciato ottenuto da questa registrazione è l'elettrocardiogramma [10]. L'ECG è costituito da una successione di onde, chiamate “deflessioni” (Figura 16). In presenza di ritmo sinusale, ovvero di una conduzione fisiologica del segnale elettrico che ha origine nel nodo SA, si osservano l'onda P, il complesso QRS e l'onda T, separati da due tratti isoelettrici, l'intervallo PR e il tratto ST. Le caratteristiche significative nell'analisi del tracciato ECG risultano essere:

1. La presenza delle singole onde (P, Q, R, S, T);
2. La durata delle deflessioni;
3. La durata degli intervalli specifici (intervalli P-R, S-T, Q-T) [6].

Dunque, un'ECG normale presenta le seguenti deflessioni ed i seguenti tratti isoelettrici:

- Onda P: rappresenta la depolarizzazione degli atri, ha una durata che varia tra 60 e 120 ms ed un'ampiezza massima di 2,5 mm. L'onda P risulta positiva nella maggior parte delle derivazioni e negativa in aVR. La fase di ripolarizzazione atriale, invece, non compare nell'ECG di superficie poiché nascosta dal complesso QRS.
- Intervallo P-R: è una linea isoelettrica che rappresenta il tempo di conduzione atrioventricolare ed ha una durata variabile dai 120 ai 200 ms. È impiegato come riferimento per la linea isoelettrica.
- Complesso QRS: rappresenta la depolarizzazione ventricolare, ha una durata variabile da 60 a 100 ms [7].
- Tratto S-T: è definito a partire dalla fine dell'onda S all'inizio dell'onda T; i ventricoli, in questo tratto, risultano completamente depolarizzati, non determinando la rilevazione di movimenti elettrici. Analogamente per quanto riguarda l'intervallo P-R, questo risulta solitamente a potenziale nullo. Il tratto S-T ha durata media relativa al plateau delle singole cellule ventricolari [6].
- Onda T: rappresenta la ripolarizzazione ventricolare.
- Intervallo Q-T: rappresenta la sistole elettrica, ovvero il tempo di depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare; ha durata variabile tra i 350 e i 440 ms.

- Onda U: è una piccola onda addizionale che talvolta può essere registrata successivamente all'onda T; non è sempre presente e si pensa sia il risultato di una lenta ripolarizzazione dei muscoli papillari ventricolari.

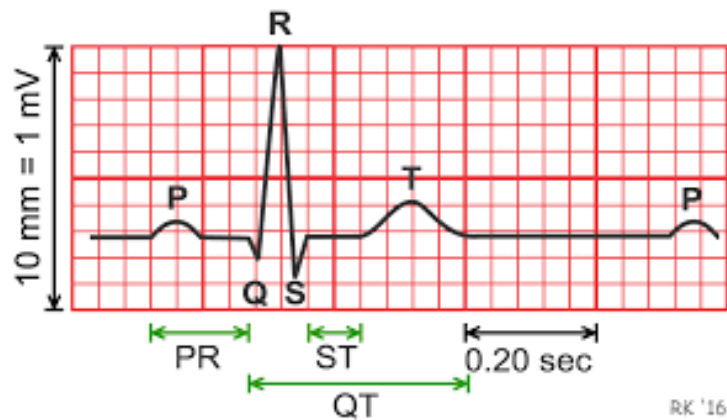


Figura 16. Tracciato elettrocardiografico

L'elaborazione del segnale ECG prevede una serie di fasi, ciascuna delle quali deve rispettare specifici standard metodologici; tra queste si individuano l'acquisizione e il filtraggio del segnale, la trasformazione dei dati, il riconoscimento delle deflessioni caratteristiche, l'estrazione dei parametri di interesse, tra cui l'ampiezza e la durata delle onde, ed infine la classificazione diagnostica. Negli anni '70 fu introdotto il processamento digitale dei segnali, portando oggi la maggioranza dei segnali ECG ad essere processati digitalmente. Il processamento digitale dell'ECG prevede il campionamento del segnale analogico proveniente dagli elettrodi superficiali. La frequenza di campionamento iniziale, durante la conversione analogico-digitale, è maggiore di quella utilizzata successivamente nell'elaborazione del segnale, ovvero si effettua un sovracampionamento. Il sovracampionamento, in particolare, venne introdotto per rilevare e rappresentare gli stimoli provenienti dal pacemaker, di durata in genere minore di 0.5 ms, non rilevabili a 500-1000 Hz. Secondo le linee guida fornite dalla American Heart Association (AHA) [11], si raccomanda un sovracampionamento con frequenza di campionamento data da un multiplo elevato del massimo della banda del segnale (Hz), in modo da ottenere uno spettro in frequenza adeguato e diagnostico. La frequenza di campionamento determina, infatti, il limite superiore della banda del segnale che può essere rappresentata fedelmente. Questa deve essere scelta, secondo le linee guida, nel rispetto del Teorema di Nyquist, che impone una frequenza di campionamento pari ad almeno due volte la banda del segnale, ovvero il doppio della frequenza di cut-off superiore desiderata. Poiché questo teorema risulta definito per un intervallo di campionamento infinito, nel 1990 la AHA raccomandò l'utilizzo di frequenze di campionamento pari a 2 o 3 volte la frequenza minima data dal teorema. Maggiore è

la frequenza massima del segnale filtrato, più accurata sarà la ricostruzione dei picchi e delle onde di piccola durata.

La larghezza della banda utile del segnale elettrocardiografico dipende dall'applicazione: nell'ECG da monitoraggio solitamente si analizza una banda compresa tra 0.5 e 40 Hz, in modo da rimuovere dall'acquisizione l'interferenza dovuta alla respirazione (0.3-0.4 Hz) ed il rumore di rete (50 Hz). Infatti, poiché si suppone che il cuore non batta con frequenza minore di 30 bpm, la frequenza più bassa dell'ECG può essere considerata, in prima battuta, 0.5 Hz; nonostante questo si è osservato, tramite analisi di Fourier delle onde caratteristiche del segnale, che alcune componenti del segnale presentano la maggior parte dell'energia a 1 Hz (onda T) o a 10-30 Hz (complesso QRS). Di conseguenza, un filtraggio passa alto con frequenza di cut-off 0.5 Hz può introdurre distorsioni nelle componenti a bassa frequenza, quali il segmento S-T e l'onda T, andando a compromettere il contenuto diagnostico dello spettro del segnale [12]. Viceversa, un filtraggio a 0.05 minimizza la distorsione del segnale. Come precedentemente evidenziato, la maggior parte del contenuto informativo risiede al di sotto dei 30 Hz: un filtraggio passa basso a 40 Hz risulterebbe ottimale ai fini dell'eliminazione di disturbi ad alta frequenza. Nonostante questo, tale frequenza di cut-off, a relativamente bassa frequenza, potrebbe introdurre una distorsione in termini di riduzione dell'ampiezza del complesso QRS e diminuzione o eliminazione dell'onda Q. L'applicazione di un filtro passa-banda tra 1 e 30 Hz permette quindi di ottenere un segnale ECG ripulito da artefatti, migliorando quindi l'apparenza visiva, ma con lunghezza di banda inaccettabile dal punto di vista diagnostico, proprio per le distorsioni prodotte sia alle basse che alle alte frequenze. A fronte di ciò, nelle applicazioni diagnostiche si analizza tutta la banda del segnale, da 0.05 Hz a 150-200 Hz. Nel 1975, secondo la AHA, un filtro passa-basso con frequenza di cut-off a 100 Hz veniva considerato sufficiente a mantenere l'accuratezza diagnostica; nonostante questo, data la presenza di contenuto diagnostico relativo al complesso QRS alle alte frequenze, nelle misure di routine in soggetti adulti e adolescenti è richiesta una frequenza di cut-off di almeno 150 Hz; nell'analisi elettrocardiografica infantile è invece più appropriata una frequenza di almeno 250 Hz.

Il numero di armoniche sufficienti a rappresentare un segnale biologico in frequenza dipende dalla natura del segnale stesso e dalla sua banda a contenuto informativo, e viene determinato per via sperimentale. Nel caso dell'ECG risultano sufficienti 20-25 armoniche.

I segnali acquisiti mediante elettrocardiografo, come accennato, possono presentare disturbi sovrapposti di varia natura (Figura 18), come ad esempio la respirazione, eventuali artefatti da movimento, i disturbi dovuti a variazioni di impedenza degli elettrodi ed il rumore di rete. Il filtraggio digitale viene perciò applicato sui segnali acquisiti al fine di attenuare le componenti in frequenza di

non interesse, a vantaggio dell'informazione che si vuole preservare. I filtri applicati sono reali, presentando dunque una banda di transizione di pendenza non infinita e una banda passante non piatta, bensì caratterizzata da oscillazioni (ripple) (Figura 17).

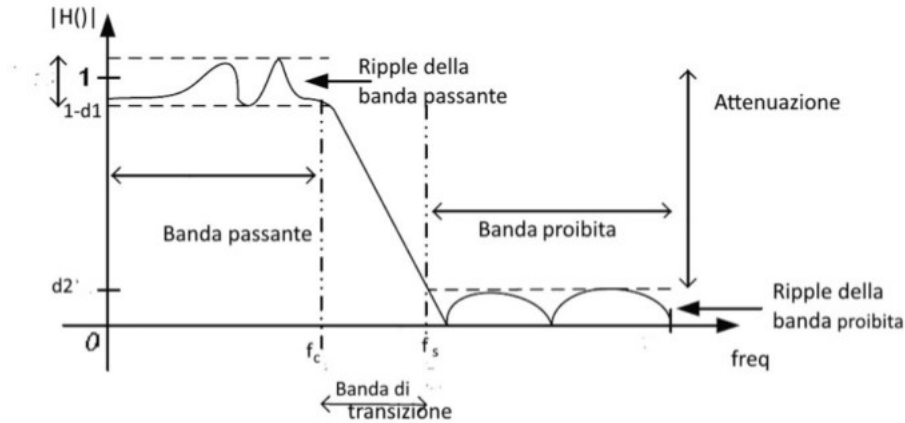


Figura 17. Filtro passabasso reale

Per ottenere una banda di transizione più stretta, è necessario aumentare la complessità del filtro, ovvero il suo ordine (numero di poli della funzione di trasferimento del filtro). I filtri digitali, in particolare, possono essere considerati come processi lineari discreti e la loro progettazione passa quindi attraverso la determinazione dei coefficienti della funzione di trasferimento, $a(m)$ e $b(k)$. La funzione di trasferimento di un sistema lineare a tempo discreto $H(z)$, ovvero la trasformata zeta della risposta impulsiva $h(n)$, risulta essere:

$$H(z) = \frac{Y(z)}{X(z)} = \frac{b_0 + b_1 z^{-1} + \dots + b_N z^{-N}}{1 + a_1 z^{-1} + a_2 z^{-2} + \dots + a_D z^{-D}} \quad (7)$$

dove numeratore e denominatore sono polinomi in z di grado N e D . Lo spettro di $H(z)$ può essere ottenuto dall'equazione del filtro ponendo $z = e^{j\omega}$ nell'equazione precedente:

$$H(i) = \frac{\sum_{k=0}^N b(k) e^{-2\pi i k / N}}{\sum_{m=0}^D a(m) e^{-2\pi m i / N}} = \frac{fft(b(k))}{fft(a(m))} \quad (8)$$

dove fft indica la Fast Fourier Transform, implementazione della trasformata discreta di Fourier.

I filtri digitali si classificano in filtri a risposta impulsiva finita (FIR) e filtri a risposta impulsiva infinita (IIR). I filtri FIR presentano il vantaggio di essere sempre stabili, a shift di fase lineare e ricorsivi (ovvero dall'ingresso $x(n)$ si può determinare ricorsivamente l'uscita $y(n)$ considerando via via campioni dell'ingresso ad istanti precedenti). I filtri IIR, invece, garantiscono una banda di

transizione più stretta rispetto ai filtri FIR a parità di ordine, presentano coefficienti non interi e hanno una risposta in fase non lineare.

Per quanto riguarda i segnali biologici, come nel caso di questa trattazione, si suggerisce l'applicazione di un particolare filtro IIR (infinite impulsive response): il filtro Butterworth. Viene scelto l'utilizzo di questo filtro poiché non presenta le tipiche oscillazioni (ripple) in banda passante, evidenti nei filtri reali. Una problematica introdotta da questo tipo di filtraggio IIR è il ritardo di gruppo precedentemente citato. Proprio per questo motivo, nell'applicazione del filtro (in Matlab) non si utilizza la funzione `filter`, bensì la funzione `filtfilt`, ovvero si applica un filtraggio bidirezionale. Risulta infatti necessario questo filtraggio bidirezionale poiché differenti componenti in frequenza sono ritardati e ciò causa distorsione; viene dunque applicato il filtro due volte, una in avanti e una indietro, per cancellare gli effetti sulla fase e riportare il ritardo a zero. L'ordine del filtro, invece, può essere scelto sulla base della conoscenza del segnale o tramite funzioni che lo definiscono in relazione alle caratteristiche in frequenza desiderate. Nel caso del filtro Butterworth può essere utilizzata la funzione `butterd`: per la creazione del filtro Butterworth stesso si utilizza la funzione `butter`, che definisce il filtro fornendo in uscita i coefficienti del numeratore e del denominatore.

Per quanto riguarda la frequenza di cut-off del filtro, questa è scelta sulla base del contenuto in frequenza del disturbo da eliminare, ricordando che la banda stessa del filtro non è netta, ovvero non ha una forma tipica gradino, e di conseguenza è necessario mantenersi "larghi" nella scelta delle frequenze di cut-off stesse. Per quanto riguarda la respirazione, esempio di interferenza a bassa frequenza, può essere scelta una frequenza di taglio di 0.4 Hz; relativamente invece al rumore di rete, tipico disturbo ad alta frequenza, può essere scelta una frequenza di taglio di 45 Hz (Figura 19).

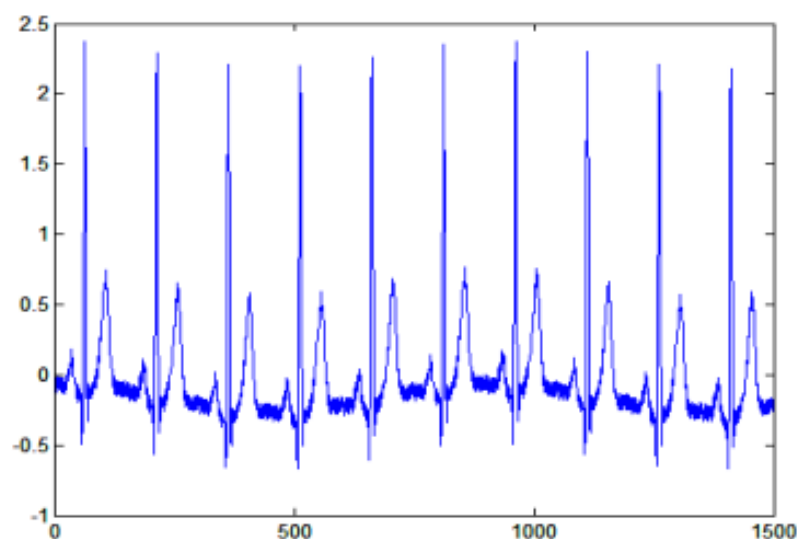


Figura 18. ECG con sovrapposti respirazione e rumore di rete

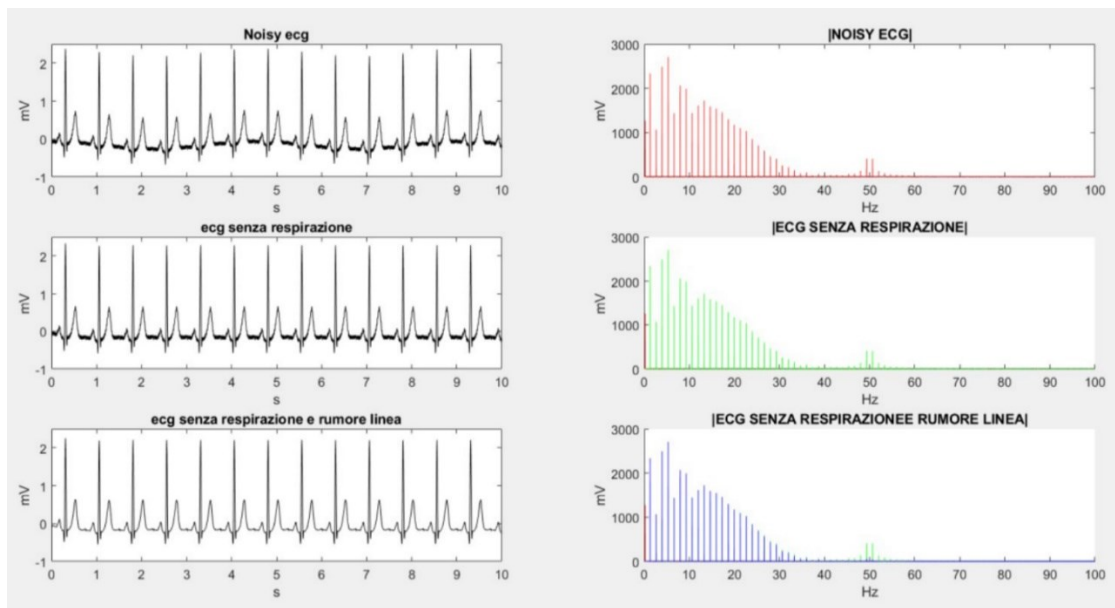


Figura 19. Filtraggio segnale ECG dalla respirazione e dal rumore di rete

1.3 FISILOGIA MECCANICA CARDIACA

Per ciclo cardiaco o rivoluzione cardiaca si intende la successione di eventi meccanici che caratterizza l'attività ritmica del cuore [20]. Come precedentemente introdotto, il cuore ha il ruolo di pompa emodinamica del sistema circolatorio; la funzione di pompaggio è principalmente espletata dai ventricoli, mentre gli atri risultano sostanzialmente anticamere volte a raccogliere il sangue durante la contrazione delle camere inferiori (Figura 20).

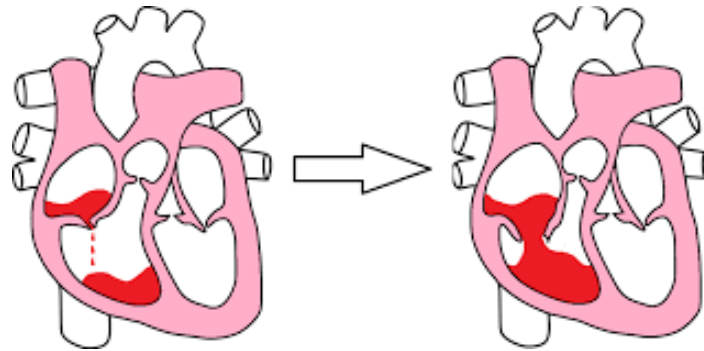


Figura 20. Focus su atri e ventricoli

In particolare, il periodo di riposo o di riempimento cardiaci sono denominati diastole; le fasi di contrazione e di pompaggio, invece, prendono il nome di sistole [6]. Con il termine ciclo cardiaco ci si riferisce quindi ad un ciclo completo di contrazione e di rilassamento, ovvero di sistole e diastole [4]:

- La sistole permette l'eiezione del sangue dalle cavità;
- La diastole permette il riempimento delle cavità stesse.

Durante il ciclo cardiaco l'attività elettrica cardiaca e l'attività contrattile sono correlate percorrendo le seguenti fasi (Figura 21):

1. Inizialmente le quattro cavità risultano distese, in condizione diastolica; le valvole AV sono aperte ed il sangue riempie parzialmente i ventricoli;
2. All'attivazione, autonoma e ritmica, del nodo SA, viene eccitato il miocardio atriale, dando luogo alla sistole atriale e quindi all'onda P dell'ECG. La contrazione degli atri determina il completo riempimento dei ventricoli.
3. All'attivazione del nodo AV, l'eccitazione elettrica viene propagata verso l'apice cardiaco tramite il fascio di His e successivamente, tramite le fibre del Purkinje, all'intero miocardio ventricolare. La sistole ventricolare, individuata nell'ECG dal complesso QRS, determina la chiusura delle valvole AV e l'apertura delle valvole semilunari. Così avviene l'eiezione del sangue nell'aorta (dal ventricolo sinistro)

e nell'arteria polmonare (dal ventricolo destro). In questa fase gli atri risultano rilassati, ovvero nella loro fase diastolica;

4. La ripolarizzazione ventricolare, ovvero il rilassamento dei ventricoli, è rappresentato dall'onda T elettrocardiografica; tutte e quattro le cavità si trovano nuovamente in fase diastolica, le valvole semilunari si chiudono e le valvole atrioventricolari si riaprono, dando inizio ad un nuovo ciclo cardiaco [4].

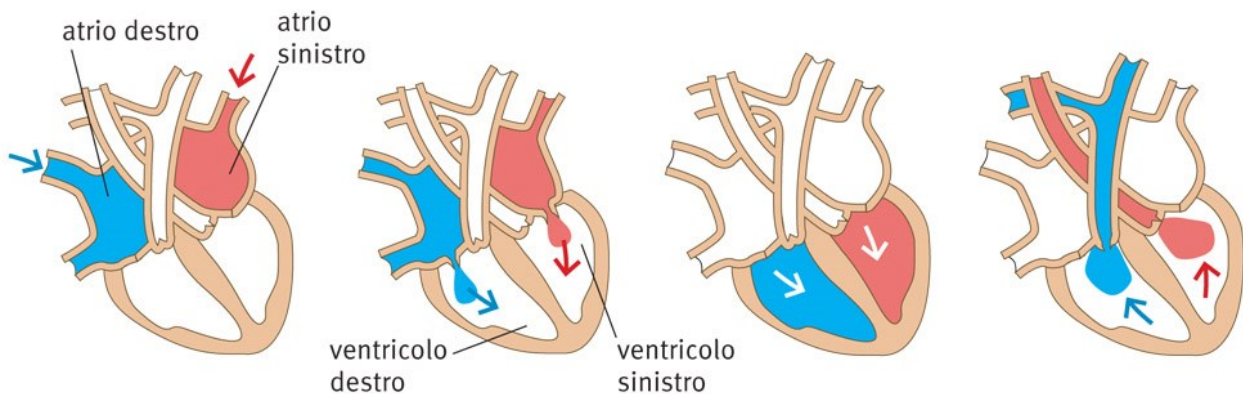


Figura 21. Ciclo cardiaco

Perciò il ciclo cardiaco ha inizio con la contrazione degli atri (sistole atriale), della durata di 0.1 s e seguita dal rilassamento degli atri (diastole atriale). Durante quest'ultima fase ha inizio la contrazione ventricolare (sistole ventricolare) della durata di c.a. 0.3 s. Il completamento del ciclo, infine, avviene con il rilassamento dei ventricoli (diastole ventricolare). Il periodo in cui sia gli atri che i ventricoli sono in fase diastolica dura circa 0.4 s [13].

2 L'ABLAZIONE CARDIACA

2.1 DEFINIZIONE DELL'ABLAZIONE TRANS-CATETERE

L'ablazione trans-catetere (ATC) (Figura 22) è una procedura mininvasiva utilizzata da diversi anni per il trattamento di aritmie cardiache, come tachicardie sopraventricolari e ventricolari, e nella cura di altre condizioni come, per esempio, la sindrome di Brugada [14]. Risulta, inoltre, particolarmente indicata nella fase iniziale della fibrillazione atriale, denominata fibrillazione atriale parossistica, quando ancora questa non si è sincronizzata [15].

L'ATC può risultare efficace nel trattamento di numerose aritmie cardiache poiché si basa sulla rimozione definitiva della causa che genera l'aritmia, ovvero il substrato aritmico. Questa terapia viene solitamente effettuata quando l'aritmia non è controllabile mediante terapia farmacologica: spesso si fa ricorso a terapie antiaritmiche dirette, comprendenti la somministrazione di farmaci antiaritmici ed anche, eventualmente, all'introduzione di un pacemaker o di un defibrillatore cardiaco, anche se questi trattamenti possono non risultare sufficienti all'eliminazione della problematica.

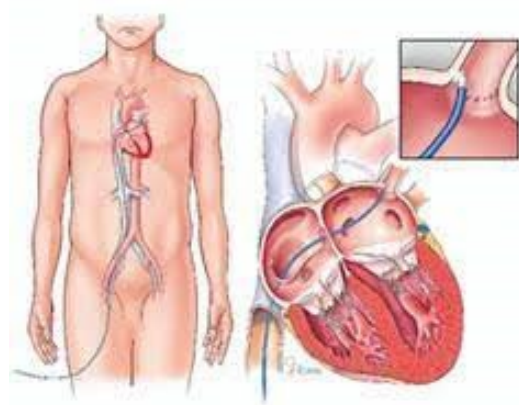


Figura 22. Ablazione trans-catetere

L'operazione, della durata all'incirca di 2- 4 ore, viene eseguita in presenza di un circuito o di un focus ectopico specifici, localizzabili e determinanti l'aritmia [16] mediante l'utilizzo di sonde lunghe e flessibili che, introdotte attraverso un vaso sanguigno periferico, distruggono le zone cardiache responsabili del ritmo anomalo tramite trasmissione di energia [17]. Nella zona di interesse viene provocata la necrosi delle cellule e la successiva cicatrizzazione della zona, ottenendo quindi una sostituzione delle cellule conduttive con tessuto non conduttivo. In particolare, dopo aver studiato e localizzato i foci ectopici specifici, le piccole bruciature della zona interessata vengono effettuate tramite un catetere chiamato ablatore (Figura 23), che interrompe così il percorso conduttivo ectopico.

L'introduzione del catetere può avvenire a livello dell'inguine, sotto la clavicola o lateralmente sul collo (vena femorale, vena succlavia, vena giugulare interna o vena brachiale).

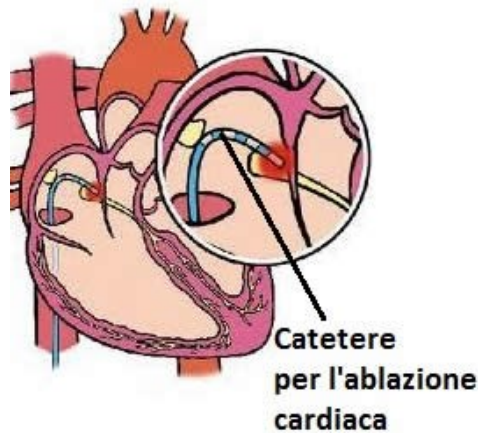


Figura 23. Focus sul catetere ablatore

L'ablazione può essere di diverso tipo: a radiofrequenza, a microonde, laser o crioablazione. Infatti, nelle tecniche termo-ablative, possono essere sfruttate molte fonti di energia: si può infatti utilizzare energia elettromagnetica sotto forma di radiofrequenza (Radio Frequency Ablation, RFA), da 30 kHz a 300 MHz nelle applicazioni mediche, oppure sotto forma di microonde [18]. Queste coinvolgono un catetere ablatore che eroga energia determinando la cicatrizzazione del tessuto da cui origina l'aritmia: il catetere irradia la zona d'interesse provocando la necrosi localizzata di un'area di diametro, solitamente, minore di 1 cm e profondità fino a 1 cm.

La crioablazione risulta un'alternativa all'ablazione a radiofrequenza nel trattamento delle aritmie e si basa sull'applicazione di azoto liquido ad una temperatura di -70°C per c.a. quattro minuti.

Storicamente i cateteri vennero introdotti per la prima volta negli anni '60 al fine di registrare i segnali intracardiaci e, successivamente, per la stimolazione cardiaca. I primi studi, Vedel et al. (1979) e Gonzales et al. (1981) si occuparono di casi di blocco cardiaco permanente a livello del fascio di His in pazienti affetti da tachicardia ventricolare e richiedenti una terapia di cardioversione; tali studi constatarono la relazione tra il blocco atrio-ventricolare e la scarica ad alta tensione attraverso il fascio di His. Da queste scoperte ebbero luogo numerosi studi riguardanti l'ablazione trans-catetere tramite DC shock tramite cateteri intracardiaci. In particolare, nelle prime applicazioni tecniche, lo shock veniva rilasciato tra il catetere distale e l'elettrodo di superficie. Nonostante i successivi sistemi di mappaggio e studi sulla dimensione dei cateteri, l'ablazione presentava, e in alcuni casi presenta tutt'ora, diverse limitazioni. Un tempo, in particolare, risultava difficile controllare la scarica in corrispondenza della punta del catetere, con un conseguente danneggiamento esteso del tessuto e possibili complicazioni [19].

2.1.1 SCOPO DELLA PROCEDURA

Lo scopo delle tecniche di ablazione cardiaca, come precedentemente accennato, consiste nell'eliminazione dei cammini di conduzione spuri all'interno del cuore al fine di risolvere radicalmente l'aritmia e ripristinare il percorso conduttivo fisiologico del cuore (Figura 24). Risulta, a tal proposito, sempre più frequente il fenomeno delle aritmie: una porzione del miocardio, lo stesso nodo AV o altri sistemi di conduzione, può “scaricare” indipendentemente. Il sito in cui avviene questa generazione indipendente dell'impulso elettrico è denominato focus ectopico [6]. Questi fenomeni sono particolarmente soggetti a studio clinico poiché, quando l'attivazione elettrica del cuore non segue i normali percorsi di conduzione, può venire meno l'efficacia contrattile dei ventricoli. Per esempio, in seguito ad un danno ischemico, il nodo AV può risultare completamente bloccato non consentendo, quindi, la trasmissione dell'impulso dagli atri ai ventricoli; fortunatamente, in questa condizione, pacemakers latenti nel sistema di conduzione ventricolare si attivano permettendo la contrazione dei ventricoli [20].

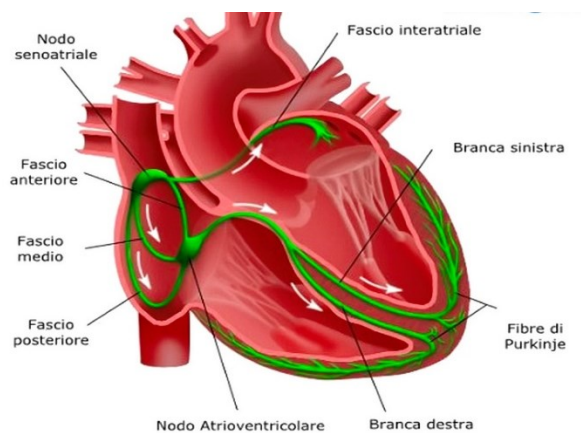


Figura 24. Percorso conduttivo cardiaco

2.2 STRUMENTAZIONE E METODI

L'ablazione è in genere preceduta da una fase di analisi del disturbo del ritmo cardiaco chiamato studio elettrofisiologico (SEF) [21] e, come precedentemente introdotto, i metodi di ablazione risultano principalmente l'ablazione a radiofrequenza e la crioablazione. Inizialmente i cateteri (Figura 25-26) vengono posizionati nei vari settori cardiaci al fine di studiare l'aritmia e, successivamente, viene posizionato il catetere ablatore erogante energia.

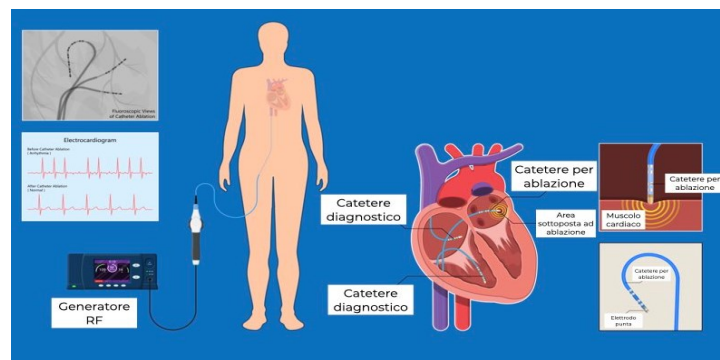
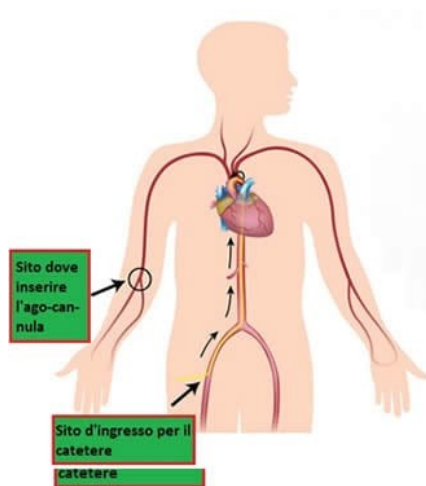


Figura 25. Ablazione cardiaca a radiofrequenza

Figura 26. Ablazione RF, focus sulla strumentazione

La crioablazione (Figura 27), a differenza dell'ablazione a radiofrequenza, implica il congelamento dei tessuti tramite l'applicazione di temperature fino a -70°C . Tale temperatura provoca la necrosi cellulare della zona interessata [16]. La crioablazione delle aritmie cardiache è stata introdotta negli anni '70 e precede, temporalmente, la metodica a radiofrequenza.

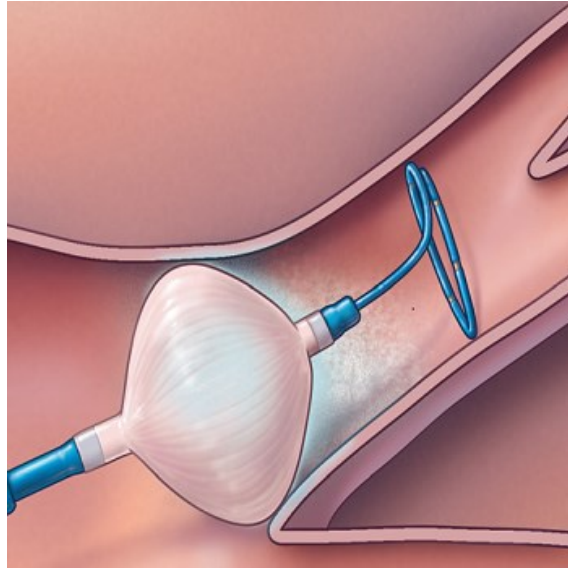


Figura 27. Crioablazione cardiaca

Entrambe le terapie hanno lo scopo di eliminare i percorsi elettrici cardiaci spuri tramite necrosi della zona interessata; tale scopo viene raggiunto però in maniera diversa (Figura 28). Nel primo caso tramite temperature di c.a. 50-70 °C, nel secondo tramite temperature di c.a. -50/-70 °C. Le lesioni provocate risultano, quindi, differenti poiché la crioablazione prevede il congelamento del tessuto, andando a congelare, a livello cellulare, il liquido intracellulare e rompendo le proteine citoplasmatiche e nucleari. La tecnica a radiofrequenza, invece, brucia le cellule causando necrosi coagulativa.

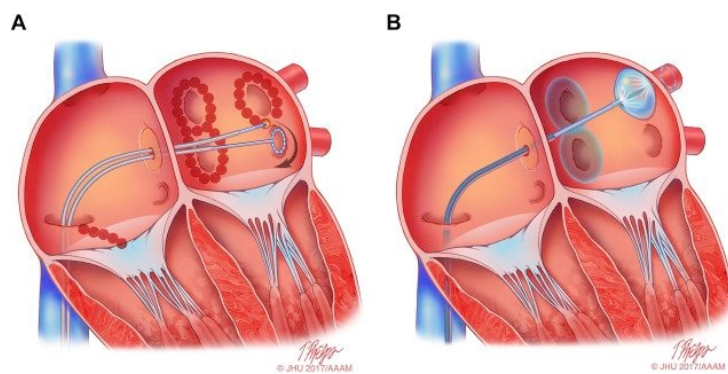


Figura 28. Confronto tra ablazione a RF (a sinistra) e crioablazione (a destra)

2.2.1 STUDIO ELETTROFISIOLOGICO

Qualunque trattamento ablativo presuppone l'esecuzione di un SEF; tale studio non viene effettuato esclusivamente ai fini dell'intervento ablativo, ma anche per determinare l'eventuale necessità di impianto di ICD [22]. Lo SEF permette lo studio dell'aritmia e può avere diversi esiti: se non viene individuata l'aritmia, probabilmente i disturbi riportati dal paziente non sono di natura elettrica; se invece viene effettivamente rilevata un'aritmia, dalla sua osservazione questa può risultare trattabile mediante terapia farmacologica o solo mediante ablazione trans-catetere. Lo SEF viene effettuato mediante cateteri diagnostici, muniti di elettrodi per la registrazione (elettrocateteri), inseriti nelle camere cardiache sotto controllo di raggi X (controllo radiologico) (Figura 29) e durante continua registrazione del segnale elettrocardiografico. Il catetere viene così utilizzato per registrare l'ECG e individuare la sede del substrato aritmico [23]. I cateteri introdotti, inoltre, hanno il ruolo di stimolare il cuore attraverso impulsi e interrompere rapidamente l'aritmia provocata. Di conseguenza gli stessi elettrocateteri possono essere utilizzati in due modalità: come stimolatori del tessuto cardiaco o come registratori dei segnali endocavitari.

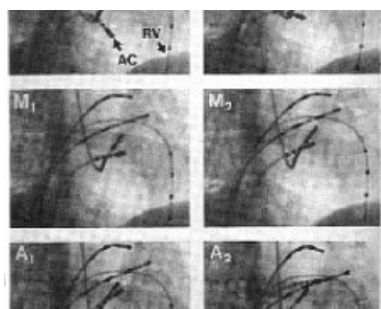


Figura 29. Monitoraggio della posizione degli elettrocateteri, Policlinico di Monza

2.2.2 L'ABLAZIONE A RADIOFREQUENZA

Nello specifico, l'ablazione a radiofrequenza (RF) fu introdotta per la prima volta come procedura potenzialmente efficace nel trattamento delle aritmie nel 1985 (Huang et al.), con lo scopo di trasformare l'energia elettromagnetica in energia termica. In particolare, la produzione di calore è proporzionale alla densità di corrente e questa si distribuisce radialmente dalla sorgente, andando a diminuire con il quadrato della distanza dall'elettrodo [19]. Solitamente la corrente è applicata direttamente sul tessuto, mentre un elettrodo di riferimento è posto sul paziente.

L'ablazione trans-catetere a radiofrequenza si basa quindi sull'erogazione di energia elettrica dalla punta metallica di un elettro-catetere introdotto generalmente per via venosa femorale, e la cui posizione all'interno del cuore è monitorata tramite raggi X. Il particolare catetere utilizzato (Figura 30) presenta un liquido di contrasto, permettendo al cardiologo di tenere traccia della posizione dello

strumento stesso; inoltre, all'estremità, sono presenti generalmente tre elettrodi necessari alla registrazione dell'attività cardiaca e all'individuazione della zona coinvolta dall'aritmia. La vera e propria procedura di ablazione, invece, è svolta dall'ablatore.



Figura 30. Catetere per l'ablazione cardiaca

Tramite l'erogazione di energia elettrica la punta del catetere ablatore viene riscaldata provocando piccole bruciature del tessuto. La temperatura della punta del catetere è influenzata sia dalla presenza di trasporto convettivo di calore, sia dal contatto tessuto-elettrodo; in assenza di raffreddamento convettivo, la profondità e il diametro della lesione risultante dipendono solo dalla temperatura all'interfaccia tessuto-elettrodo [19]. Si noti che la procedura, solitamente, non causa particolare sintomatologia eccetto una lieve sensazione di bruciore durante l'erogazione della radiofrequenza [24]. Questa procedura (Figura 31) può essere effettuata in controllo di potenza o alternativamente in controllo di temperatura. Nella prima tipologia viene fissata inizialmente, dall'operatore, la potenza rilasciata e, successivamente, la corrente; nel secondo caso, invece, è implementato un sistema a feedback che utilizza un termistore (o una termocoppia) all'interno dell'elettrodo ablativo, che fornisce costantemente informazioni sullo stato di temperatura, permettendo al generatore di aumentare o diminuire la potenza al fine di mantenere costante la temperatura della punta del catetere. Risulta di particolare importanza il monitoraggio della temperatura al fine di ridurre il rischio di coaguli e i cosiddetti 'scoppi di vapore', udibili e associabili all'improvviso aumento di impedenza nelle zone coinvolte [19].

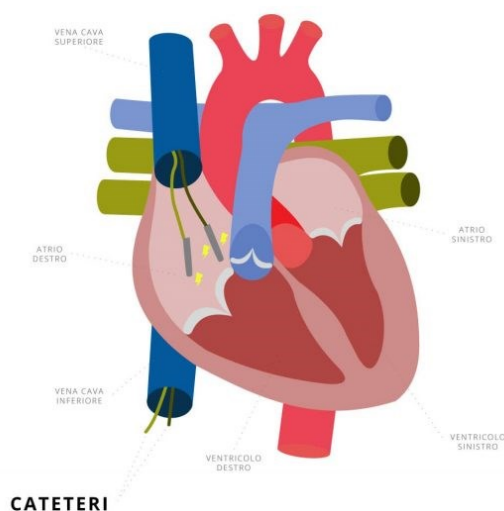


Figura 31. Ablazione trans-catetere (Gemelli)

Le aritmie possono verificarsi sia nelle sezioni destre del cuore che nelle sezioni sinistre, pertanto, nel caso l'aritmia abbia origine nelle cavità sinistra del cuore, sarà necessario incannulare anche l'arteria femorale o eseguire una puntura transtettale, ossia il passaggio di uno o più cateteri attraverso il setto interatriale dall'atrio destro all'atrio sinistro.

Il tessuto interessato dal riscaldamento mediante RF presenta una denaturazione delle proteine, con conseguente distruzione del tessuto e coagulazione. Infatti, il danneggiamento irreversibile del tessuto avviene a temperature di circa 50 °C, mentre oltre i 100 °C le proteine plasmatiche denaturano con la formazione, per l'appunto, di coaguli o bruciature. Nella zona interessata dal trattamento si assiste ad un aumento dell'impedenza da circa 100 Ω a 250 Ω ; questa brusca variazione di impedenza implica una diminuzione della densità di corrente, limitando la formazione della lesione stessa.

In aggiunta alla temperatura e alla potenza irradiata, è importante determinare la dimensione e l'orientamento dell'elettrodo e, inoltre, monitorare i fenomeni convettivi possibili durante l'ablazione. Nel tempo sono state sviluppate due tipologie principali di cateteri: il primo in cui circola continuamente una soluzione salina che raffredda internamente la punta dell'elettrodo e il secondo chiamato 'catetere irrigato aperto'. Ovviamente, la dimensione della lesione dipende dalla dimensione stessa dell'ablatore; in cateteri di piccole dimensioni si avrà una densità di corrente all'interfaccia tessuto-elettrodo elevata, nei cateteri di maggiore diametro, d'altro canto, la superficie maggiore permette al clinico di fornire una potenza maggiore senza un eccessivo aumento della densità di corrente, consentendo una maggiore lesione. In questo secondo caso, inoltre, risulta maggiore la superficie esposta al flusso sanguigno, con un conseguente aumento dei fenomeni convettivi. Infine, il maggior limite degli elettrodi ablatori di grandi dimensioni (8-10 mm di lunghezza) è la minore

flessibilità [19]. Al termine della procedura viene effettuato un secondo studio fisiologico dell'attività elettrica cardiaca al fine di determinare l'efficacia del trattamento [21].

2.2.3 LA CRIOABLAZIONE

La procedura crioablativa viene eseguita tramite cateteri, dotati di una sonda in grado di captare la porzione cardiaca che genera il battito cardiaco anomalo, inseriti per via percutanea attraverso le vene femorali fino alla metà destra del cuore. Dopo l'inserimento del catetere, eventualmente mediante puntura transettale, questo può giungere nell'atrio sinistro. A tal proposito, per esempio nel caso della fibrillazione atriale, spesso questa origina o viene mantenuta da un focus ectopico sito nelle vene polmonari, necessitando quindi il raggiungimento da parte del catetere dell'atrio sinistro; conseguentemente questo sito può essere isolato elettricamente per mezzo di ablazioni erogate a livello della giunzione tra le vene polmonari e l'atrio sinistro oppure a livello dell'atrio sinistro [16].

L'altra modalità di accesso che permette di raggiungere le camere cardiache sinistre è l'approccio transaortico per via retrograda, ovvero dall'arteria femorale all'altezza dell'inguine, che però potrebbe non consentire di manipolare i cateteri in maniera adeguata e di raggiungere alcune strutture da trattare [21]. Al fine di condurre in completa sicurezza l'intervento, il paziente è monitorato per tutta la durata della procedura tramite macchinari per il monitoraggio dell'attività cardiaca. Inoltre, l'imaging a raggi X permette al medico di visualizzare gli spostamenti del catetere all'interno del cuore, analogamente a quanto avviene nell'ablazione RF. A differenza della tecnica a radiofrequenza, però, viene provocata una lesione permanente per necrosi cellulare da congelamento, come precedentemente esposto.

L'innovazione apportata da questa tecnica risiede nella possibilità di ricercare il sito di ablazione più idoneo attraverso l'induzione di una paralisi elettrica transitoria del tessuto cardiaco mediante la punta del catetere crioablatore, a c.a. -30 °C. Questa procedura è nota come criomappaggio. Inoltre, poiché il catetere aderisce al miocardio, questo risulta stabile e permette di valutare l'inducibilità dell'aritmia attraverso stimolazioni atriali programmate senza microdislocazioni del catetere. Concluso il criomappaggio, si procede con la crioablazione portando il catetere a temperature notevolmente inferiori che creano la lesione precedentemente citata [25].

Nel caso precedentemente citato di FA, la tecnica consiste nell'introduzione di una guida nella vena polmonare su cui viene fatto scorrere un palloncino gonfiabile (cryoballon) che, una volta posizionato, viene gonfiato e spinto determinando l'occlusione. Il palloncino viene così ghiacciato per c.a. 4 minuti per creare una lesione circonferenziale e isolare la vena. Tale procedimento è ripetuto

per tutte le vene polmonari al fine di ibernare e isolare l'area malata dal resto del tessuto cardiaco. La cicatrice, detta linea di ablazione, determina l'interruzione del passaggio di impulsi elettrici attraverso il tessuto danneggiato, in modo da risolvere alla base la causa dell'aritmia. Prima della procedura, ai fini di comprendere l'anatomia cardiaca, è necessario effettuare una TAC o una risonanza magnetica.

2.3 EFFICACIA E COMPLICANZE

La terapia ablativa viene presa in considerazione quando i farmaci antiaritmici non risultano efficaci oppure non possono essere somministrati ad un determinato paziente [24]; è utilizzata, come precedentemente introdotto, nel trattamento di aritmie cardiache, quali tachicardia sopraventricolare, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale.

La percentuale di efficacia del trattamento è $> 90\%$ per le tachicardie sopraventricolare da rientro (lungo il nodo AV o una via accessoria), la tachicardia atriale focale e flutter atriale, e tachicardie ventricolari focali idiopatiche (tachicardia ventricolare dal tratto d'efflusso ventricolare destro, tachicardia ventricolare settale sinistra o tachicardia ventricolare da rientro di branca del fascio). L'ablazione, inoltre, è talvolta efficace nei pazienti con tachicardia ventricolare refrattaria ai farmaci, in particolare quando è presente cardiomiopatia ischemica [16]. Nonostante l'ablazione trans-catetere sia un'operazione moderatamente invasiva, questa presenta possibili complicazioni, tra cui il danneggiamento dei vasi utilizzati come vie di accesso da parte dei cateteri; questo inconveniente risulta il più frequente ma anche quello di più facile risoluzione. Inoltre, possono verificarsi un danneggiamento del cuore che può avvenire, per esempio, nel caso di particolare anatomia cardiaca, possibili danni al sistema di conduzione cardiaco, la formazione di coaguli e trombi. Data quest'ultima possibilità, si procede preventivamente con la somministrazione di farmaci anticoagulanti prima o dopo l'intervento. Si può anche andare incontro ad effetti diretti su alcune parti del cuore: un esempio sono le cicatrici che possono provocare il restringimento delle vene polmonari [26]. Inoltre, le complicanze dipendono anche dalla patologia di base e, nel caso di aritmie standard, risultano molto rare (1%). La mortalità è $< 1/2000$ per le procedure di ablazione non complessa, ma può arrivare a $1/500$ per le procedure di isolamento della vena polmonare per la fibrillazione atriale o per le procedure di ablazione del substrato aritmico della tachicardia ventricolare [16].

Uno studio risalente al 2022, Althoff et al. [27], si è occupato di trattare la mortalità durante l'ospedalizzazione e le maggiori complicazioni relative all'ablazione a radiofrequenza in più di 10000 aritmie sopraventricolari (SVT) dal 2005 al 2020: l'ablazione a RF ha pressoché eliminato i rischi associati all'ablazione con corrente continua ad alta energia, come per esempio la perforazione cardiaca, lo shock cardiogeno, il blocco AV, l'insorgenza tardiva della VF e la necessità di anestesia locale. Inoltre, le attuali linee guida relative alla gestione dei pazienti con SVT dell'ESC (European

Society of Cardiology) associano all'ablazione del flutter atriale destro una mortalità fino allo 0.3 %. In particolare, mentre l'ablazione della fibrillazione atriale dell'atrio sinistro risulta più invasiva e presenta un maggiore rapporto rischio-beneficio, l'ablazione di SVT relative all'atrio destro risulta più sicura, veloce e maggiormente tollerata. Si può affermare, quindi, che il trattamento mediante ablazione delle SVT risulta un successo nella storia della medicina.

2.4 PATOLOGIE CARDIACHE TRATTABILI TRAMITE ABLAZIONE

L'ablazione trans-catetere è una procedura mininvasiva per il trattamento delle aritmie e, conseguentemente, può risultare un'efficace soluzione in disturbi quali la fibrillazione atriale, l'ischemia e la sindrome di Brugada, le quali celano dietro ai loro sintomi un'alterazione della conduzione elettrica cardiaca. In particolare, nei capitoli successivi, verrà trattata approfonditamente la Sindrome di Brugada, oggetto chiave di questa analisi.

2.4.1 LA FIBRILLAZIONE ATRIALE

La fibrillazione atriale (FA) è un'aritmia cardiaca caratterizzata da foci aritmogeni, situati in piccole aree del miocardio atriale, capaci quindi di generare impulsi elettrici. In particolare, qualora la velocità di conduzione sia particolarmente lenta o il periodo di refrattarietà sia abbreviato, può verificarsi che alcune zone miocardiche riacquistino l'eccitabilità quando il fronte di eccitamento si sta ancora propagando [13]. Conseguentemente a questi impulsi anomali, il soggetto affetto da FA presenterà un battito atriale caotico trasmesso ai ventricoli con ritmo irregolare e spesso tachicardico (Figura 32). Durante tale fenomeno, le pareti atriali, non contraendosi secondo ritmo sinusale (RS), non producono una contrazione efficace [10]. Nonostante questa conduzione irregolare da parte degli atri, il nodo AV funge da filtro, trasmettendo solo alcuni degli impulsi (risposta ventricolare) determinando intervalli R-R variabili.

Questa definizione di fibrillazione atriale, però, risulta parziale in quanto ne esistono tre forme diverse:

- FA parossistica: fibrillazione atriale che si manifesta con un inizio ed una fine ben chiari; quindi, i battiti anomali e la frequenza cardiaca elevata iniziano e terminano improvvisamente, senza necessità di alcun trattamento. Questa tipologia di FA trova spesso origine nelle vene polmonari dell'atrio sinistro del cuore.
- FA persistente: fibrillazione atriale che si manifesta quando il fenomeno risulta prolungato (fino a una settimana) e persiste fino a che non si agisce con trattamenti farmacologici o chirurgici.
- FA persistente di lunga durata: è quella condizione in cui la fibrillazione atriale non risponde al trattamento, perciò, non è possibile correggere il ritmo cardiaco al fine di ricondurlo al ritmo sinusale. Per questi motivi la sua gestione e trattazione risulta più difficile.



Figura 32. Tracciato ECG in presenza di FA

La fibrillazione atriale è l'aritmia cardiaca più comune, con prevalenza dello 0.5-1% nella popolazione adulta. La prevalenza risulta minore dell'1% nei soggetti con età inferiore ai 60 anni, superiore al 5% nei soggetti con età maggiore di 65 anni e maggiore nei pazienti di sesso maschile [28]. Complessivamente, in Italia, il tasso di prevalenza della FA è risultato dell'1.7 %, su un totale di 1036488 casi [29].

L'incidenza, invece, secondo lo studio Framingham [30], è risultata pari al 2% in un periodo di studio di 20 anni sia per la forma permanente che per la forma parossistica, dove la FA parossistica rappresenta il 40% dei casi.

Questo disturbo può essere sintomatico o asintomatico; in particolare, se presenti, i sintomi possono variare in base alla risposta ventricolare, alla durata dell'aritmia (parossistica o permanente) e alla percezione personale del paziente [28]. Inoltre, i pazienti che presentano un elevato numero di episodi asintomatici sono principalmente affetti da FA parossistica. I sintomi principali risultano essere, secondo lo studio ALFA [31]: palpitazioni, dolore toracico, dispnea, affaticamento, astenia e scarsa tolleranza allo sforzo fisico. Inoltre, molti pazienti affetti da FA riscontrano la presenza di altre cardiopatie quali l'ipertensione arteriosa, le coronaropatie e, nella maggior parte dei casi, malattie valvolari. Oltre a ciò, la presenza di questa particolare aritmia determina un rischio 3.5 volte maggiore di ictus rispetto ai soggetti con ritmo cardiaco sinusale. Un altro rischio è sicuramente quello tromboembolico: la durata dell'evento aritmico tale da aumentare questo rischio non è definita, ma vi sono diversi studi a riguardo. Molti di questi considerano FA di almeno 30s, altri, come Capucci et al., sostengono che la durata debba essere di almeno un giorno [28].

La diagnosi di questa cardiopatia viene effettuata da un cardiologo che analizza, in principio, il tracciato elettrocardiografico (ECG) del soggetto. Solitamente questa aritmia viene diagnosticata

dopo la visualizzazione di un ECG caratterizzato dall'assenza di onde P e da un'irregolarità degli intervalli R-R. Infatti, durante episodi di FA, le caratteristiche onde P vengono sostituite da onde più piccole chiamate onde f, irregolari e di frequenza molto elevata con conseguente oscillazione rapida della linea isoelettrica. Dalle linee guida dell'ESC 2020 [32] relative alla diagnosi ed alla gestione della FA, si raccomanda l'acquisizione dell'ECG secondo lo standard a 12 derivazioni oppure una singola derivazione che mostri per più di 30 secondi un tracciato senza la presenza di onde P chiaramente distinguibili e con intervalli R-R irregolari.

Oltre a questa tecnica di indagine, il cardiologo può avvalersi di:

- Esami ematici (tra cui funzione tiroidea, funzione renale ed elettroliti);
- Ecocardiogramma, ovvero lo studio, tramite ultrasuoni, del cuore;
- Holter ECG 24-48 ore;
- Impianto di Loop Recorder, ovvero di un dispositivo sottopelle che registra il battito cardiaco;
- Test da sforzo.

La scelta della terapia anticoagulante è effettuata sulla base del punteggio CHA2DS2-VASc, utilizzato come valore predittivo di ictus ischemico in pazienti affetti da FA; non è ancora noto se tale punteggio possa aiutare a prevedere gli esiti clinici a lungo termine dopo la procedura PVI-C (procedura di isolamento delle vene polmonari mediante crioablazione). In ogni caso, i pazienti con un elevato punteggio CHA2DS2-VASc prevedono il trattamento anticoagulante orale [24]. Nell'utilizzo della terapia anticoagulante orale, su c.a. 100 pazienti, solo il 60% aderisce alla terapia [28]. In seguito a questo trattamento si può procedere tramite:

- Cardioversione: procedura con cui viene interrotta la FA e recuperato il fisiologico ritmo sinusale; può prevedere shock elettrico, tramite defibrillatore esterno, o la somministrazione di farmaci antiaritmici endovena;
- Ablazione trans-catetere: viene eseguita nel caso in cui la terapia farmacologica non risulti efficace o tollerata dal paziente;
- Controllo della frequenza cardiaca tramite l'utilizzo di farmaci, quali farmaci betabloccanti e verapamil, in grado di ottimizzare la frequenza cardiaca media; può risultare efficace nel caso di trattamenti farmacologici inefficaci o di FA asintomatica.

L'impegno di farmaci antiaritmici nel trattamento della FA è risultato, in alcuni casi, di limitata efficacia e causa di possibili effetti collaterali proaritmia, lasciando quindi spazio ai progressi nello studio dell'ablazione trans-catetere dell'aritmia.

2.4.1.1 ABLAZIONE TRANS-CATETERE DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

Negli anni sono state sviluppate numerose teorie che propongono l'attività focale triggerata, i rientri multipli, i rotori come fattori implicati nell'inizio e/o nel mantenimento dell'aritmia. Nel caso dell'ablazione trans-catetere (ATC) con radiofrequenza, come precedentemente citato, molti studi individuano come sede di trigger, che innesta la FA, le vene polmonari. Infatti, in corrispondenza delle vene polmonari sono presenti delle fibre muscolari capaci di attività autoritmica. Conseguentemente, l'ablazione circumferenziale delle vene polmonari (CPVA) risulta la procedura standard (Figura 33).

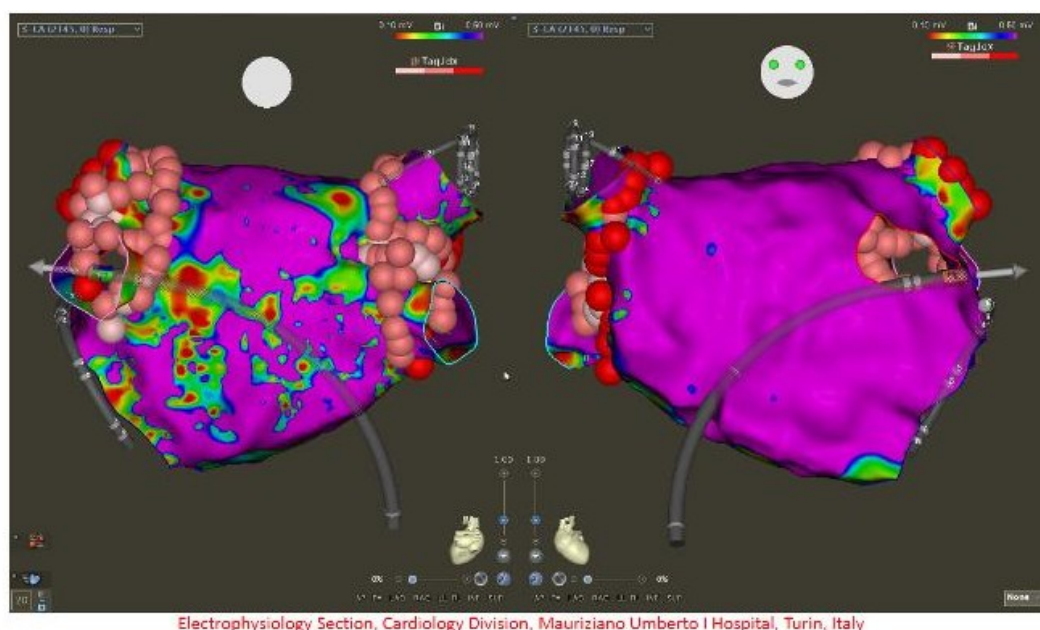


Figura 33. Isolamento delle vene polmonari nell'ablazione della FA, dottor Blandino Alessandro

Risulta inoltre indubbiamente rilevante localizzare tali trigger affinché questi siano “focal targets” nella terapia di ablazione. La CPVA è determinata da grandi e successive linee circumferenziali di lesione eseguite punto per punto in modo da consentire la disconnessione di tutte le vene polmonari, la denervazione vagale e la non inducibilità sia della FA che della tachicardia atriale (AT).

Le prime esperienze nel trattamento chirurgico della fibrillazione atriale consistevano nella procedura detta “Maze”, che consiste nella creazione di piccole cicatrici negli atri, andando a effettuare una serie di incisioni e suturandole, al fine di creare un percorso obbligato dell'impulso elettrico. Tale procedura presenta, però, tassi di morbidità e mortalità non trascurabili, andando a suggerire, come alternativa, l'ablazione trans-catetere. Sulla base dell'intervento di Maze, i primi tentativi di ablazione cardiaca consistevano nella creazione di lesioni lineari tramite applicazione di RF, riducendo quindi la massa atriale coinvolta nei circuiti di rientro, alla base della FA stessa. I risultati non furono ottimali

e, nello specifico, risultò difficile riprodurre mediante energia a radiofrequenza le lesioni tipiche della procedura Maze. Negli anni, dal substrato, si spostò l'interesse sul ruolo dei foci ectopici come trigger di fibrillazione atriale, dando spazio alla cosiddetta “ablazione focale della FA”; questa veniva quindi realizzata tramite l'identificazione dei trigger e la successiva ablazione di essi, situati nella maggior parte dei casi nelle vene polmonari. Il principale limite di tale procedura è l'elevata percentuale di recidive: possono infatti essere presenti foci ectopici non manifesti durante la procedura; inoltre, questi possono risultare multipli e l'inducibilità dei trigger focali spesso non prevedibile e riproducibile [33]. Uno studio a riguardo, effettuato da Haissaguerre et al., ha esaminato le modalità di innesco della FA, le caratteristiche dei battiti ectopici e gli effetti dell'ablazione a radiofrequenza. Il campione dello studio era composto da 45 pazienti con fibrillazione atriale resistente ad almeno due farmaci, con episodi almeno ogni due giorni e sotto trattamento anticoagulante. I risultati riscontrati furono, su un totale di 69 fenomeni ectopici, l'individuazione di tre foci nell'atrio destro, uno nella parte posteriore dell'atrio sinistro e 65 (94%) nelle vene polmonari. Di conseguenza fu riscontrato come le vene polmonari siano un importante sito di battiti ectopici, dato di peso rilevante nell'impiego di trattamenti ablativi [34].

I pazienti principalmente interessati dalla terapia ablativa sono soggetti non anziani affetti da FA parossistica o persistente, refrattaria alla terapia farmacologica e non legata a cause transitorie. Negli ultimi anni, però, la terapia è stata estesa anche a pazienti con scompenso cardiaco, valvulopatie, con protesi valvolari mitralica o aortica ed anche di età più avanzata [31]. Prima della procedura viene effettuato un elettrocardiogramma transesofageo (TEE), al fine di vagliare l'eventuale presenza di trombi, e vengono interrotte eventuali terapie anticoagulanti. Viene successivamente sottoposto il paziente ad infusione di eparina fino a valori di ATC di 200-250 secondi; l'ATC, ovvero tempo di coagulazione attivato, è infatti un test di monitoraggio della terapia anticoagulante con eparina. Infine, circa due ore prima dell'intervento, viene interrotta l'infusione.

La procedura consiste, nella maggior parte dei casi, come precedentemente e ampiamente introdotto, nell'isolamento delle vene polmonari, e supportata da sistemi di mappaggio elettrofisiologico o da sistemi di navigazione tridimensionali. Infatti, al fine di eliminare il substrato aritmico, è necessaria una mappatura in grado di determinare l'anatomia cardiaca, in questo caso dell'atrio sinistro, in modo da applicare precise lesioni nel substrato [31].

Una delle difficoltà maggiori, scopo di questo studio, è la determinazione dell'efficacia delle procedure di ATC, sia post-intervento che a medio-lungo termine. Tale difficoltà è da riscontrarsi nel fatto che i dati di letteratura sono difficilmente confrontabili per le seguenti ragioni:

- Diverse tecniche ablativistiche utilizzate (isolamento elettrico delle vene polmonari a livello dell'ostio o dell'antro, ATC circonferenziale etc.);
- Caratteristiche dei pazienti (fibrillazione atriale parossistica o permanente, presenza di altre cardiopatie, etc.);
- Mancanza di uniformità nella valutazione del successo della terapia;
- Mancanza di uniformità nel controllo e supporto dei pazienti dopo l'intervento (somministrazione della terapia anticoagulante orale, somministrazione della terapia farmacologica antiaritmica, accuratezza della ricerca degli episodi di FA asintomatica) [28].

Nonostante queste disparità negli studi e nelle diverse procedure, il gold standard della procedura ablativa è il ripristino del ritmo sinusale stabile, congiuntamente alla non inducibilità di FA e AT. Una volta ottenuta tale non inducibilità, si effettua un mappaggio dell'atrio sinistro in modo da poter confrontare le mappe pre-intervento e post-intervento. Bisogna notare, in aggiunta, che l'assenza di sintomi potrebbe non riflettere un ripristino del ritmo sinusale; per valutare, dunque, la ricorrenza di aritmie asintomatiche ai pazienti viene impiantato un loop recorder con monitoraggio da remoto oppure vengono sottoposti a monitoraggio tramite Holter ECG.

Le linee guida dell'ESC 2020 [32] considerano l'ablazione trans-catetere della FA tramite PVI nel caso di inefficacia o intolleranza del trattamento farmacologico con beta-bloccanti in pazienti con FA parossistica o persistente. Questa, inoltre, potrebbe essere considerata una terapia di prima linea in pazienti con FA parossistica o FA persistente, considerando il rapporto rischio-beneficio.

2.4.1.2 RELAZIONE TRA LA FIBRILLAZIONE ATRIALE E L'ISCHEMIA CEREBRALE

Con il termine ischemia si intende il mancato apporto di sangue, quindi di ossigeno, ai tessuti o ad un organo; se l'organo in questione è il cervello si parla di ischemia cerebrale. La carenza di ossigeno a livello cerebrale può causare la morte del tessuto cerebrale con conseguente ictus ischemico.

L'ischemia cerebrale può essere classificata in due tipologie: l'ischemia focale, la quale interessa un'area specifica e limitata del cervello e può essere causata dalla presenza di un trombo o di un embolo che occlude un'arteria; l'ischemia globale, la quale, diversamente dalla precedente, coinvolge più aree cerebrali ed è caratterizzata dalla riduzione o, in casi estremi, dall'interruzione del flusso sanguigno al cervello.

Le cause principali a monte dell'ischemia sono:

- L'aterosclerosi;
- La FA;
- Difetti della coagulazione;
- Malattie genetiche;
- Dissecazione dei vasi cerebrali;
- Utilizzo di alcuni medicinali e droghe [24].

Come precedentemente affermato, la presenza di FA aumenta il rischio di sviluppare complicanze tromboemboliche, soprattutto a livello cerebrale: il rischio di stroke ischemico risulta 5 volte maggiore rispetto alla condizione di ritmo sinusale (Framingham Heart Study) [35]. Uno schema largamente utilizzato per determinare il rischio tromboembolico è il Chads2 Score (Tabella 3), assegnando un punteggio tanto maggiore quanto più elevato risulta il rischio di sviluppare ictus; il punteggio è assegnato sulla base di parametri quali: età superiore a 75 anni, insufficienza cardiaca congestizia (scompenso cardiaco), ipertensione arteriosa, diabete mellito e anamnesi positiva per ictus o stroke ischemico transitorio [36].

Un più recente parametro per valutare il rischio ischemico è il punteggio CHA2DS2-VASc che considera parametri aggiuntivi rispetto al punteggio precedente (Tabella 3).

Fattore di rischio	Punteggio
Scompenso cardiaco	1
Iipertensione	1
Età>75 anni	1
Diabete mellito	1
Pregresso ictus o attacco ischemico transitorio	2

Tabella 2. Punteggio CHADS2

Fattore di rischio	Punteggio
Scompenso cardiaco	1
Iipertensione	1
Età≥75 anni	2
Diabete mellito	1
Pregressi ictus o attacco ischemico transitorio o tromboembolismo	2
Vasculopatia	1
Età 65-74 anni	1
Genere-sesso femminile	1

Nello studio di Gaita et al., si è posta in luce la relazione tra i soggetti affetti da FA e le ischemie cerebrali silenti; in particolare queste sembrano correlate ad un aumento del rischio tromboembolico. La prevalenza di infarti cerebrali silenti in soggetti fibrillanti oscilla tra il 14 e il 48% [37], con variabilità dovuta alla ridotta numerosità del campione e alla disomogeneità dello stesso. Lo studio mette in luce quanto la procedura ablativa a livello del cuore sinistro comporti un aumento del rischio tromboembolico, evidenziando la necessità di modifiche dei protocolli interventistici della procedura.

2.4.2 CARDIOPATIA ISCHEMICA

La cardiopatia ischemica (Ischemic Heart Disease, IHD) è il termine generico per un gruppo di sindromi fisiopatologicamente collegate che derivano da un'ischemia miocardica [38]. L'ischemia cardiaca è una patologia dovuta al mancato apporto di ossigeno al muscolo cardiaco che coinvolge e colpisce le arterie coronarie; queste possono risultare incapaci di espletare la loro funzione a causa di un loro restringimento: oltre al minor apporto di ossigeno, si riduce anche l'apporto di nutrienti e metaboliti, fondamentali per il funzionamento dell'organo, rendendo la patologia complessa e rischiosa. In più del 90% dei casi, la causa di questa patologia è da imputare all'aterosclerosi (Figura 34), quindi alla formazione di placche parietali contenenti materiale amorfo, colesterolo, cellule muscolari lisce, cellule infiammatorie e cellule provenienti dal sangue (Figura 35). La rottura di tale placca può condurre a trombosi con occlusione del vaso ed interruzione del flusso sanguigno [24][39]. Gli attacchi di ischemia cardiaca possono essere distinti in transitori e reversibili, senza conseguenze di nota, o protratti e irreversibili, che possono condurre all'infarto. L'attacco ischemico reversibile ha una durata inferiore ai 15 minuti; si parla di infarto, invece, quando l'attacco ischemico si protrae per più di 15 minuti.

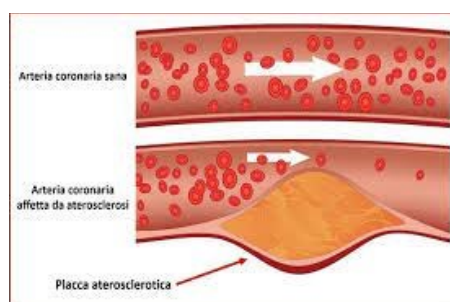


Figura 34. Arteria coronaria affetta da aterosclerosi

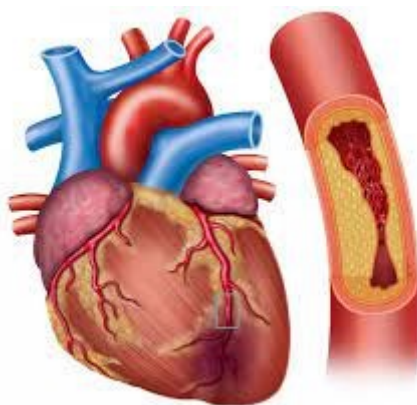


Figura 35. Restringimento vaso coronarico

Nella maggior parte dei casi vi è un lungo periodo in cui le lesioni coronariche risultano silenti, di conseguenza le sindromi dell'IHD sono solitamente manifestazioni tardive di problematiche già presenti da lungo tempo. Le sindromi cliniche con cui si manifesta la cardiopatia ischemica sono:

- Infarto miocardico (IM), in cui l'ischemia causa la morte del muscolo cardiaco;
- Angina pectoris, in cui l'ischemia non causa infarto, ma può essere un segno precursore di infarto miocardico;
- Morte cardiaca improvvisa.

Tra le possibili cause di ischemia miocardica, oltre all'aterosclerosi coronarica, vi sono anche la formazione di emboli coronarici, l'ostruzione di piccoli vasi miocardici e la riduzione della pressione sanguigna sistemica. Inoltre, l'IHD può essere dovuta a spasmi coronarici, anche se risulta una condizione poco frequente e consiste in un'improvvisa e temporanea contrazione dei muscoli dell'arteria.

La cardiopatia ischemica è la prima causa di morte, sia negli uomini che nelle donne, negli Stati Uniti e nella maggior parte delle nazioni industrializzate. L'IHD è la malattia cardiaca più frequente in Italia, con prevalenza del 4% c.a. ed è una delle cause principali di morte (c.a. il 15-20%) [40]. In Italia, nei soggetti di età compresa tra i 35 e i 75 anni, la prevalenza della cardiopatia ischemica cronica e dell'angina stabile è di 30.000 casi per milione di abitanti; l'incidenza annuale di ricoveri per infarto miocardico è di c.a. 100.000 casi, di nuovi casi di angina pectoris è di c.a. l'1% nella popolazione dai 45 ai 65 anni.

I sintomi più frequenti della IHD sono: dolore toracico o angina pectoris, ovvero sensazione di dolore al petto (o eventualmente, al collo, al braccio e alla mascella), sudorazione, svenimento, nausea o vomito. Il test più utilizzato nella diagnosi è l'ECG ed in particolare può essere utilizzato l'Holter 24 ore. Oltre all'analisi dell'attività elettrica cardiaca a riposo, viene anche effettuata un'analisi sotto

sforzo, interrotta alla comparsa dei sintomi, di alterazioni del tracciato o di pressione elevata. Tramite l'ECG a 12 derivazioni, infatti, può essere identificata l'estensione e la localizzazione del danno cardiaco dovuto a ischemia. Per esempio, un'alterazione nella conduzione può essere indicata da onde Q ben evidenti in alcune derivazioni; risulta anche danneggiato il percorso conduttivo, dando luogo ad aritmie o cambiamenti della forma del complesso QRS. Inoltre, l'ischemia può produrre correnti dannose tra le regioni ischemiche del miocardio e le regioni normali, provocando uno spostamento in alto o in basso della linea isoelettrica e, conseguentemente, del segmento ST [20].

Oltre a questa tecnica, il clinico può sfruttare altri mezzi diagnostici quali la scintigrafia miocardica, che consiste nella somministrazione endovena di un tracciante radioattivo che si localizza sul miocardio solo se l'afflusso di sangue è regolare. Il segnale emanato dal tracciante radioattivo è rilevato da un'apparecchiatura chiamata Gamma-camera. Se il segnale del tracciante risulta assente in condizioni di riposo o in condizioni di sforzo, allora sarà diagnosticata l'ischemia. Oltre alla diagnosi, l'utilizzo del tracciante permette di valutare la zona interessata dalla carenza di flusso. Un altro mezzo diagnostico è l'ecocardiogramma, che fornisce informazioni sulla struttura e sulla contrattilità del cuore: tramite ultrasuoni diretti sul torace, attraverso una sonda vengono rilevati gli ultrasuoni riflessi dalle strutture cardiache. Le immagini forniscono informazioni sull'attività contrattile cardiaca, anche sotto sforzo. Questi due mezzi diagnostici possono essere utilizzati somministrando al paziente un farmaco scatenante l'ischemia, detto ECO-stress. Inoltre, la diagnosi può essere supportata da angiografia coronarica, consistente nella visualizzazione delle arterie coronarie tramite l'iniezione di un mezzo di contrasto radiopaco, da TAC o da risonanza magnetica nucleare (RMN). Spesso queste tecniche diagnostiche prevedono uno sforzo fisico da parte del paziente in modo da aumentare la richiesta di ossigeno da parte del miocardio ed evidenziare la condizione ischemica.

Lo scopo principale dei trattamenti e delle terapie dell'ischemia cardiaca sono volte a ripristinare il normale e fisiologico afflusso di nutrienti, metaboliti e ossigeno al miocardio. Le terapie possono coinvolgere l'assunzione di farmaci specifici da parte del paziente o interventi coronarici [10]. La terapia farmacologica si avvale dell'utilizzo di farmaci che aumentino l'apporto di ossigeno al miocardio tramite:

- Vasodilatazione delle coronarie utilizzando nitrati o calcio-antagonisti;
- Farmaci che rallentino il battito cardiaco (ad esempio i beta-bloccanti), riducendo il fabbisogno di ossigeno;
- Farmaci per il controllo del colesterolo per prevenire o rallentare l'aterosclerosi (statine);

- Farmaci ad azione antiaggregante come prevenzione della formazione di trombi (ad esempio aspirina e farmaci antiplastrinici).

Per quanto riguarda le terapie interventistiche, invece, queste risultano maggiormente efficaci nel caso di stenosi coronariche gravi e possono essere l'angioplastica coronarica percutanea, che prevede l'inserimento di una struttura metallica a maglie (stent) all'interno del vaso in modo da sopperire al restringimento del vaso stesso ed il bypass coronarico, in cui tramite l'utilizzo di altri vasi, quali l'arteria mammaria o la vena safena, viene superata la stenosi coronaria garantendo un flusso regolare [41].

2.4.2.1 ABLAZIONE TRANS-CATETERE DELLA TACHICARDIA VENTRICOLARE ISCHEMICA

La presenza di aritmie ventricolari maligne, come la tachicardia ventricolare (VT) o la fibrillazione ventricolare (VF), hanno un ruolo incisivo nelle cause di mortalità sia in pazienti affetti da sindromi coronariche acute sia in pazienti con cardiopatia ischemica post infarto miocardico (MI). In particolare, i pazienti affetti da tachicardia ventricolare ischemica presentano cicatrici sul miocardio che creano condizioni per i circuiti di rientro elettrico, noti per essere possibili inneschi della TV. È necessario, inoltre, prestare attenzione alla genesi di aritmie come la tachicardia ventricolare poiché può evolvere nella fibrillazione ventricolare, con possibile arresto cardiaco e morte improvvisa. Al fine di ridurre la mortalità dovuta a questa condizione è diffusa la terapia con defibrillatore impiantabile (ICD), quando la terapia farmacologica antiaritmica risulti inefficace. Il ICD monitora l'attività elettrica cardiaca e, se necessario, interviene con shock elettrici che ripristinano le funzionalità elettriche. Note le problematiche di tale terapia, per l'eliminazione completa delle aritmie si può procedere con l'ablazione a RF [42]. In particolare, le aritmie ventricolari associate ad un'ischemia miocardica acuta o all'infarto sono difficili da prevedere e trattare. Alcuni studi, Ehlert et al. [43], si sono occupati di descrivere i meccanismi sottostanti le aritmie conseguenti a episodi di ischemia miocardica acuta e infarto. Per quanto riguarda l'elettrofisiologia cellulare in conseguenza alle patologie precedentemente citate, si è notato un incremento del potenziale di riposo di membrana da un valore elettrofisiologico di -80 mV a valori compresi tra -50 e -60 mV. Tale depolarizzazione risulta associata ad un aumento significativo di potassio nel liquido extracellulare, relativamente al tessuto ischemico. Queste variazioni nella concentrazione di potassio determinano variazioni nell'equilibrio tra trasporto attivo di potassio all'interno della cellula e passivo all'esterno. Mentre alcuni studi, Kleber [44], hanno individuato un normale funzionamento della pompa sodio-potassio

ATPasica nei primi 10-15 minuti di ischemia, i canali potassio, che determinano il trasporto passivo di potassio all'esterno della cellula in virtù del gradiente di concentrazione, risultando sensibili alle diminuite concentrazioni di ATP, potrebbero essere aperti dalla condizione ischemica; l'aumento della conduzione di tali canali può anche essere dovuta allo sviluppo di acidosi intracellulare, ovvero la riduzione primitiva di bicarbonato (HCO_3^-), tipicamente seguita da una riduzione compensatoria della pressione parziale di diossido di carbonio (PCO_2) [45], conseguenza tipica dell'ischemia. Inoltre, durante l'ischemia miocardica, si assiste ad un accumulo di lisofosfogliceridi (LPG) che possono contribuire alla depolarizzazione del potenziale di membrana a riposo. Oltre al potenziale di riposo di membrana, anche il potenziale d'azione risulta sensibile alla patologia ischemica. Si è notato, infatti, tramite microelettrodi, che dopo pochi minuti dall'occlusione dell'arteria coronaria si verifica una diminuzione in ampiezza e nella velocità massima di salita del potenziale d'azione; questo può essere dovuto alla depolarizzazione, descritta precedentemente, del potenziale di riposo che ha un ruolo nell'inattivazione dei canali sodio. Un aspetto interessante dell'elettrofisiologia cardiaca conseguente all'ischemia sono le differenze dei potenziali d'azione nelle diverse tipologie di cellule cardiache: la durata e la velocità di salita del potenziale d'azione sono ridotte nelle cellule subepicardiche rispetto alle cellule subendocardiche; questa eterogeneità tissutale contribuisce all'insorgenza di aritmie. Anche la durata del potenziale d'azione risulta sensibile all'ischemia, infatti, nei primi minuti seguenti l'occlusione coronarica, si nota un prolungamento del potenziale d'azione; riguardo all'ischemia prolungata, il potenziale d'azione si riduce temporalmente, per diminuzione della sua fase caratteristica di plateau. Conseguentemente, la disomogeneità delle proprietà elettrofisiologiche causa cambiamenti nelle proprietà del tessuto miocardico, sensibilizzando l'insorgenza di aritmie [43]. In particolare, nella zona centrale del tessuto interessato da ischemia i periodi refrattari risultano prolungati, al contrario di quanto accade nelle zone intermedie tra tessuto ischemico e sano, in cui i periodi refrattari risultano più brevi rispetto alle tempistiche fisiologiche; questa condizione elettrica risulta una conseguenza della disomogenea concentrazione del potassio extracellulare.

L'ischemia è quindi di primaria importanza nella genesi di aritmie ventricolari nell'infarto acuto e il suo ruolo risulta differente a seconda della distanza temporale dall'esordio dei sintomi. Come precedentemente descritto, nelle prime ore l'ischemia acuta provoca alterazioni di carattere ionico e metabolico, determinando evidenti eterogeneità elettrofisiologiche a livello cellulare. Nei giorni successivi (24-72 ore), invece, le alterazioni del potenziale d'azione provocano, a livello del tessuto sano e al confine con il tessuto necrotico, un'anomala e automatica generazione di impulsi [46].

I trattamenti ottimali in queste condizioni sono volti alla completa eliminazione delle aritmie. A questo scopo è possibile identificare le porzioni critiche dei circuiti responsabili della tachicardia ventricolare emodinamicamente stabile tramite trans-catetere endocardico che esegue il mappaggio, e successivamente procedere con tecniche ablativie a radiofrequenza (RF) [47]. Il substrato anatomico relativo alla VT risulta principalmente collocato al confine tra la zona sana e la zona cicatrizzata del miocardio. Usando il sistema CARTO (Biosense-Wester) (Figura 36), un sistema di mappaggio elettroanatomico, è possibile ricostruire l'anatomia delle strutture cardiache al fine di discutere le procedure ablativie. Questo sistema permette di localizzare la posizione del catetere ablatore mediante tre campi magnetici inferenziali; mediante il contatto del catetere ablatore con le pareti del cuore si può effettuare una ricostruzione anatomica dell'organo. Inoltre, il sistema CARTO permette di individuare sia le aree cicatriziali, mediante mappaggio dei potenziali, sia le aree di attivazione precoce e tardiva al fine di localizzare i circuiti di rientro, tramite mappe di attivazione.

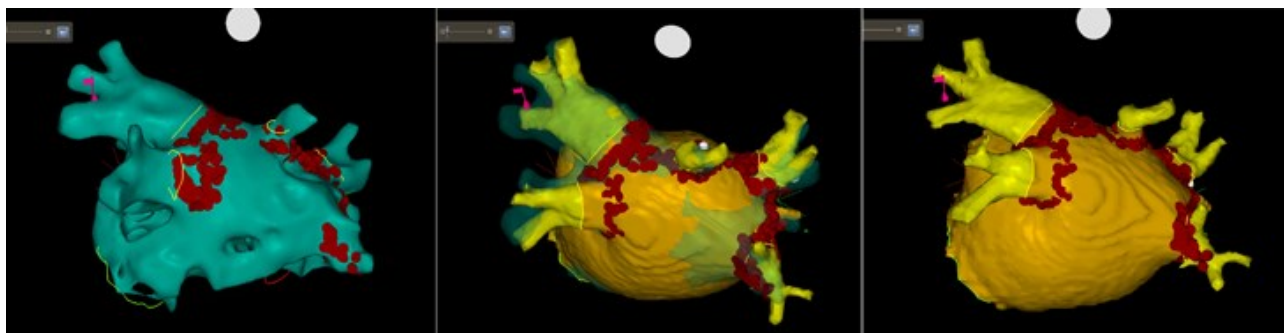


Figura 36. Mappaggio tridimensionale mediante CARTO 3 [48]

L'accesso del catetere al ventricolo sinistro può essere condotto mediante l'approccio aortico retrogrado o tramite approccio trans-settale. La complessità della procedura ablativa dipende dalla complessità intrinseca della fibrillazione ventricolare stessa:

- Tanto più la tachicardia risulta veloce, tanto più risulta delicata la valutazione elettrofisiologica della condizione, poiché è più probabile la compromissione emodinamica del paziente;
- Se il paziente presenta anomalie anatomiche di base, quindi con funzione cardiaca compromessa, la tachicardia sarà più complessa [42].

L'ablazione trans-catetere a RF risulta quindi indicata per ridurre le aritmie e di conseguenza diminuire anche gli interventi dell'ICD. La procedura ablativa consiste nel determinare, tramite erogazione di energia, l'isolamento delle aree ad attivazione precoce e delle aree che circondano il tessuto ischemico.

3 SINDROME DI BRUGADA

3.1 DEFINIZIONE

La sindrome di Brugada (BrS), descritta nel 1992 dai fratelli Brugada, è una malattia genetica la cui ereditarietà è dovuta alla trasmissione autosomica dominante; sono stati riportati 12 geni responsabili di tale patologia di cui 2, SCN5A e CACN1Ac, rappresentano ciascuno il 5% dei pazienti con genotipizzazione positiva [49]. Questa cardiopatia è una malattia genetica dei canali ionici che si manifesta con alterazioni elettrocardiografiche (Figura 37) e può evolversi in aritmie ventricolari maligne, causanti sincope e/o morte cardiaca improvvisa [50]. In particolare, la mutazione genetica interessa la prima fase della ripolarizzazione, mediata dal bilanciamento tra la corrente entrante di sodio e quella uscente di potassio; conseguentemente si assiste ad un aumento dell'eterogeneità della ripolarizzazione. Inizialmente la sindrome di Brugada era considerata un'alterazione prettamente elettrica; successivamente molti autori, tra cui J. Brugada e C. Pappone, suggerirono la presenza di anomalie morfologiche e funzionali situate nel tratto di efflusso del ventricolo destro (RVOT) [51].

Il problema clinico principale risulta essere il rischio di morte cardiaca improvvisa (SCD) dovuta a tachicardie maligne che si possono verificare anche in soggetti giovani e sani. In rari casi, inoltre, può essere associata alla sindrome della morte in culla.

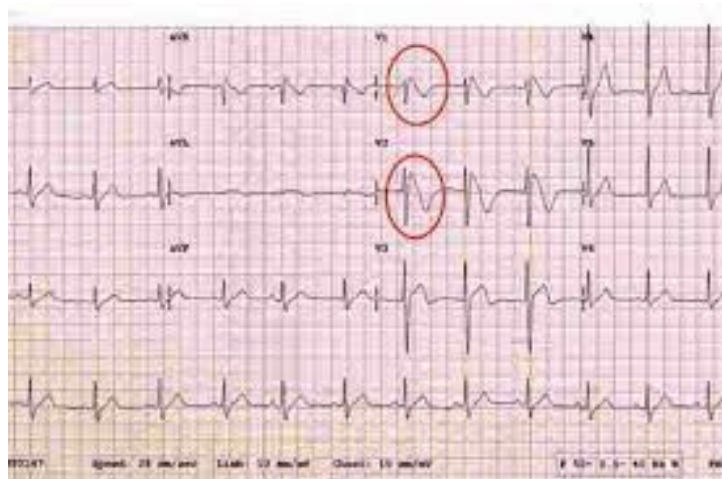


Figura 37. ECG paziente affetto da BrS

3.2 PREVALENZA E INCIDENZA

La prevalenza della sindrome di Brugada è di 5 casi ogni 10000 persone e l'incidenza risulta quasi dieci volte maggiore negli uomini. La prevalenza sembra, inoltre, più elevata in Asia e nel sud-est asiatico (0.5-1 per 1000). L'alterazione della conduzione elettrica cardiaca è dovuta ad una mutazione del gene SCN5A (in c.a. 3/10 dei pazienti) che ha il ruolo di regolare i canali ionici di sodio, potassio, magnesio e calcio, determinando quindi un'alterazione nella generazione degli impulsi elettrici e quindi un'aritmia. Questo gene, il SCN5A, è stato il primo ad essere individuato come alterazione genetica nella BrS, mentre molte altre mutazioni relative a tale patologia non sono state ancora identificate [50].

Nel 2003, Brugada et al., analizzarono e valutarono tre fattori di rischio in una popolazione di oltre 500 soggetti con ECG tipo 1 e senza precedenti arresti cardiaci: ECG tipo 1 spontaneo, episodi di sincope e inducibilità di aritmie maligne allo studio elettrofisiologico endocavitario (SEE). Hanno individuato otto gruppi a rischio crescente di eventi entro due anni dallo 0.5% al 27.2%; in particolare, i soggetti a minor rischio sono risultati quelli con ECG tipo 1 indotto tramite farmaci, asintomatici e con SEE negativo. Viceversa, il gruppo a maggior rischio è risultato quello con ECG tipo 1 spontaneo, storia di sincopi e SEE positivo [52].

3.3 SINTOMATOLOGIA E DIAGNOSI

La manifestazione fenotipica della sindrome dipende da diversi fattori, quali l'età, il sesso, la temperatura corporea, il tono vagale e l'assunzione di determinati farmaci [51]. Nella maggior parte dei casi la sindrome di Brugada è asintomatica, sebbene possano verificarsi alcuni sintomi tra i quali: palpitazioni, battito cardiaco irregolare, sincope e arresto cardiaco improvviso. Questi sintomi, solitamente, si verificano di notte e non durante attività fisica; inoltre, la sintomatologia può essere causata da febbre, dall'assunzione di farmaci betabloccanti, antidepressivi e triciclici. Solitamente nei pazienti non si riscontra alcuna cardiopatia strutturale.

Pur essendo una malattia genetica ereditaria, viene in molti casi diagnosticata in età adulta o adolescenziale tramite analisi elettrocardiografica (ECG) e, a supporto di tale analisi, viene anche eseguita un'anamnesi familiare. La diagnosi iniziale della sindrome si avvale della visualizzazione di un pattern caratteristico dell'ECG: il modello ECG Brugada di tipo 1 (Figura 40) in cui si individuano un segmento ST concavo e un'onda T invertita nelle derivazioni V1 e V3; il sopraslivellamento del segmento ST rende il complesso QRS simile a quello che si visualizza in pazienti con il blocco di branca destra. Pattern ECG di Brugada tipo 2 e tipo 3, meno evidenti, non sono considerati diagnostici

e possono convertirsi in tipo 1 in alcune condizioni (febbre e assunzione di farmaci) [53]. Nello specifico, queste tre tipologie di alterazione elettrocardiografica risultano essere:

- Tipo 1: caratterizzato da un segmento ST sopraslivellato (<2 mm), convesso ad andamento discendente e onda T negativa (Figura 38);

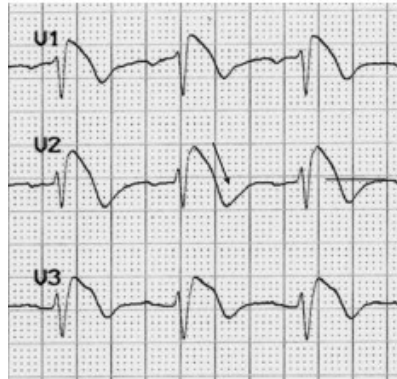


Figura 38. Pattern di Brugada tipo 1

- Tipo 2: caratterizzato da un segmento ST sopraslivellato (<2 mm) a sella e seguito da un'onda T positiva (Figura 39);

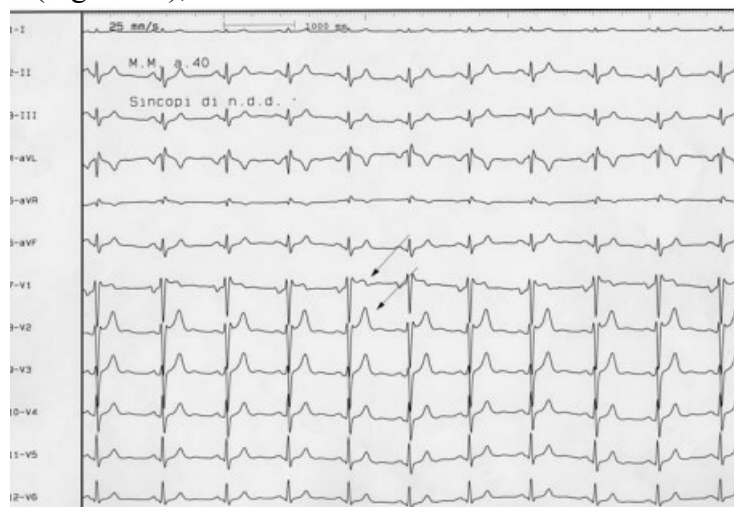


Figura 39. Pattern di Brugada tipo 2

- Tipo 3: caratterizzato da ST sopraslivellato (<2 mm) [50].

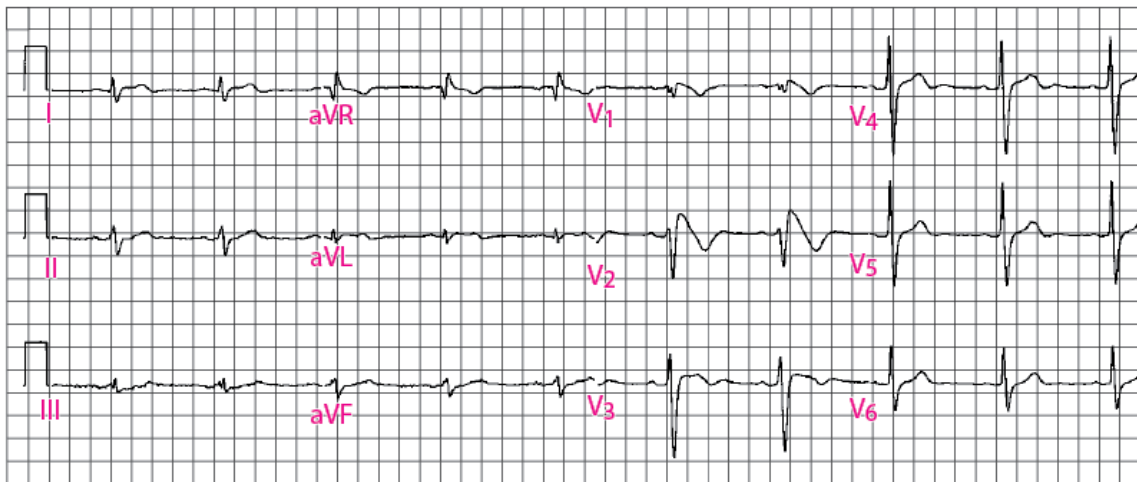


Figura 40. Modello ECG Brugada di tipo 1

In alcuni casi il quadro elettrocardiografico potrebbe non risultare diagnostico, di conseguenza è necessaria la somministrazione di farmaci antiaritmici di classe IC (ajmalina e flecainide) per confermare o escludere la diagnosi [54]. Infatti, è ritenuto diagnostico dalla maggioranza dei clinici, come precedentemente affermato [50], solo il pattern di Brugada di tipo 1 e questo tipicamente si manifesta, o comunque si accentua, durante la febbre. Invece, i tipi 2 e 3 diventano significativi se manifesti in alternanza con il tipo 1 oppure se vengono trasformati in tipo 1 in seguito all'assunzione di farmaci (per esempio la flecainide).

3.4 TERAPIE E TRATTAMENTI

Le possibili terapie in pazienti affetti da sindrome di Brugada sono:

- Defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD) o loop recorder;
- Ablazione trans-catetere epicardica;
- Terapia farmacologica (farmaci antiaritmici).

L'ICD viene spesso impiantato in molti casi di aritmie cardiache, in quanto primaria forma di prevenzione di morte cardiaca improvvisa. Proprio per questo risulta efficace in pazienti affetti da BrS con sintomatologia ad alto rischio. L'ICD può essere intracavitario e sottocutaneo e, nel caso di questa sindrome, viene utilizzata la prima tipologia per la possibile presenza di aritmie. In condizioni di rischio minore si può utilizzare un monitor cardiaco sottopelle (ICM o loop recorder) che registra l'attività cardiaca in ogni istante, a fini diagnostici e garantendo la possibilità di monitoraggio a distanza [31]. Negli ultimi anni, molte analisi hanno dimostrato l'efficacia dell'ICD nel ridurre la mortalità nei pazienti ad alto rischio riduci da infarto miocardico e nei pazienti con scompenso

cardiaco; nonostante queste ottime considerazioni, l'ICD non prevede gli episodi non fatali di fibrillazione ventricolare [55]. Poiché la morte cardiaca improvvisa (SCD) correlata alla sindrome di Brugada è riconducibile ad aritmie quali la tachicardia ventricolare e la fibrillazione ventricolare, è ragionevole considerare l'ablazione cardiaca trans-catetere dei substrati aritmici efficace. La fibrillazione ventricolare associata alla BrS necessita di trattamenti non farmacologici, in quanto farmaci antiaritmici sono risultati inefficaci nella prevenzione degli episodi di tale aritmia; l'unico farmaco che ha effettivamente mostrato un'efficacia da questo punto di vista è la chinina. Le linee guida ESC 2015 raccomandano l'ablazione trans-catetere a radiofrequenza come terapia in pazienti affetti da BrS e con ripetuti shock appropriati dell'ICD. Alcuni studi, per esempio condotti da Brugada et al., hanno effettuato un'analisi su come definire le zone e la portata dei substrati aritmogeni epicardici [51]; in questo studio, i pazienti affetti dalla sindrome di Brugada furono sottoposti a mappaggio del substrato epicardico del ventricolo destro, sia prima che dopo l'infusione di flecainide. Dopo l'ablazione a RF fu confermata l'eliminazione dei substrati anormali, del pattern ECG della BrS e delle fibrillazioni o tachicardie ventricolari inducibili.

È stato anche soggetto ad interesse lo studio, Kimura et al, dell'eterogeneità di ripolarizzazione all'interno del tratto di efflusso del ventricolo destro (RVOT) e come questa innesci contrazioni ventricolari premature (PVC) e favorisca la tachicardia ventricolare polimorfa [56]; infatti l'alterazione dei canali sodio, precedentemente citata e dovuta a mutazioni genetiche relative al gene SCN5A, determina un accorciamento del potenziale d'azione principalmente negli strati epicardici del cono di efflusso del ventricolo destro.

Lo studio del Professor Pappone [49], risalente al 2015, ha dimostrato come il substrato aritmogeno della BrS sia localizzato solitamente nella regione epicardica del tratto di efflusso del ventricolo destro (RVOT) e della parete anteriore del RVOT. Invece, inizialmente, al fine dell'ablazione, il substrato aritmogeno è stato localizzato sul muro endocardico RVOT; nel 2003 Haissaguerre propose l'ablazione endocardica a radiofrequenza come prima procedura in tre pazienti affetti da BrS con fibrillazione ventricolare ricorrente e tachicardia ventricolare, al fine di evitare i frequenti shock provenienti dall'ICD [51]. Nel 2018, Talib et al. [57] hanno riportato uno studio riguardante l'approccio ablativo endocardico in pazienti sintomatici con sindrome di Brugada: vennero sottoposti ad ablazione endocardica 21 pazienti affetti da BrS con resistenza alle terapie farmacologiche; in prima istanza vennero identificati ed ablati i trigger, successivamente venne effettuato il mappaggio della zona endocardica e l'ablazione dei substrati anormali. Con questo approccio si raggiunse il seguente risultato: 14 pazienti di 21 totali non presentarono episodi ricorrenti di VF durante un follow-

up di c.a. 5 anni. Conseguentemente l'ablazione dello strato epicardico venne considerata un primo step nella cura della BrS sintomatica [55].

Osservazioni più recenti hanno infatti messo in luce la maggior efficacia dell'ablazione a radiofrequenza applicata al substrato epicardico, piuttosto che l'interessamento dello strato endocardico. Lo studio di Nademanee et al. [58], si è concentrato, a tal proposito, sulla mappatura e sull'ablazione degli strati epicardici. Nello studio venne coinvolto un campione di 9 pazienti affetti da sindrome di Brugada sintomatica con ricorrenti episodi mensili di VF e quindi con necessità di ICD; i pazienti vennero sottoposti a mappaggio elettroanatomico del ventricolo destro, sia a livello epicardico che a livello endocardico, e epicardico del ventricolo sinistro, in tutti i casi durante ritmo sinusale. Tutti i pazienti mostrarono il pattern ECG della BrS di tipo 1 con ampiezze al di sotto del range di normalità e durate prolungate nella parte anteriore della zona epicardica del RVOT. Nei 9 pazienti con la sindrome di Brugada e frequenti scariche dell'ICD in seguito a episodi di fibrillazione ventricolare, tramite ablazione dei siti epicardici nella faccia anteriore della RVOT, si è prevenuta la tachicardia ventricolare in 7 soggetti su 9, con risultati di normalizzazione dell'ECG in 5 pazienti su 9. Tramite il test della flecainide, ovvero l'esame che consente la registrazione continua del tracciato elettrocardiografico durante l'infusione del farmaco flecainide, che evidenzia le alterazioni tipiche della BrS non evidenti in condizioni basali, i risultati dello studio di Pappone et al. [49] hanno dimostrato che l'entità e la distribuzione del substrato aritmogeno epicardico sono variabili e potenzialmente estesi oltre il RVOT; dopo tale test, infatti, le zone epicardiche a basso voltaggio si espandevano di oltre 2 volte, così come la durata di ECG anormali poteva aumentare di oltre 2 volte.

Lo studio di J. Brugada e C. Pappone, precedentemente citato, ebbe come scopo l'analisi delle metodologie, dei risultati e delle complicazioni relativi all'ablazione a radiofrequenza dell'epicardio, con particolare attenzione sul mappaggio endocardico ed epicardico, sul test della flecainide al fine di determinare in modo accurato i siti da rimuovere, e sull'eliminazione dei pattern ECG tipici della BrS e dell'inducibilità della VF e VT. I pazienti inclusi nello studio dovevano presentare le seguenti caratteristiche: un BrS ECG di tipo 1 spontaneo o indotto tramite flecainide, sintomi attribuibili ad aritmie ventricolari e un dispositivo ICD impiantato. Il mappaggio (sistema CARTO 3) e l'ablazione vennero eseguiti in condizioni di anestesia totale del paziente, con tracciato elettrocardiografico continuamente acquisito durante la procedura. Successivamente, un catetere multipolare, tramite la vena femorale, venne posizionato all'apice del ventricolo destro. Il mappaggio e l'ablazione epicardica vennero sempre eseguiti in seguito ad un mappaggio endocardico, in modo da delimitare accuratamente i confini del ventricolo destro. Il mappaggio epicardico, inoltre, venne sempre effettuato durante ritmo sinusale e le aree a basso voltaggio furono individuate in accordo con i valori

standard di voltaggio: per le cicatrici valori minori di 0.5 mV e per le zone di confine valori minori di 1.5 mV. Quando queste zone furono identificate e quantificate, in seguito al test della flecainide, venne irradiata RF tramite un catetere di mappaggio-ablazione con punta di 3.5 mm, temperatura di 45 °C, limite di potenza di 40 W e irrigazione di 17 mL/min. L'immediato obbiettivo della terapia era quello di eliminare gli elettrocardiogrammi anomali nelle zone a basso voltaggio; a verificare l'ottenimento di tale scopo primario venne effettuato un ulteriore mappaggio al termine dell'ablazione. Gli elettrocardiogrammi anomali residui vennero identificati da questo secondo mappaggio, ripetendo anche il test della flecainide. Infine, per indurre la VT/VF venne stimolato il ventricolo destro con tre cicli (600-500-400 ms) e al più tre extrastimoli ventricolari. Dopo l'intervento i pazienti furono monitorati per 3 giorni in ospedale e prima delle dimissioni furono sottoposti ad un ECG a 12 derivazioni. Successivamente vennero osservati nei mesi a seguire. I risultati dello studio indicano che il substrato anormale è situato nel ventricolo destro e non esclusivamente nel RVOT, come invece si evinceva da studi precedenti, e la sua completa rimozione tramite ablazione a radiofrequenza ha come conseguenza la simultanea eliminazione del tipico pattern BrS ECG e dell'inducibilità della fibrillazione ventricolare e della tachicardia ventricolare.

4 STUDIO DELLA VARIAZIONE DELL'INTERVALLO QT IN SOGGETTI AFFETTI DALLA SINDROME DI BRUGADA IN SEGUITO ALL'INTERVENTO DI ABLAZIONE

4.1 OBIETTIVO DELLO STUDIO

L'obiettivo dello studio presentato consiste nella valutazione automatica dell'intervento di ablazione cardiaca nella sindrome di Brugada, precedentemente esposta. La difficoltà di tale analisi trova le sue radici nella grande varietà di parametri che sono stati utilizzati nei diversi studi presenti in letteratura, e nelle diverse modalità di erogazione del trattamento. In questo studio, in particolare, si è scelta la valutazione dell'evoluzione temporale, prima e dopo l'operazione, dell'intervallo QT, proprio del tracciato ECG di ciascun paziente e definito come l'intervallo temporale che intercorre tra l'inizio del complesso QRS e la fine dell'onda T.

4.2 PROTOCOLLO DI ACQUISIZIONE DEI DATI

I dati disponibili per la valutazione dell'efficacia dell'intervento ablativo nella sindrome di Brugada consistono nei tracciati ECG relativi a 30 pazienti affetti dalla patologia. Tali dati sono stati forniti dalla dottoressa Emanuela Teresina Locati, cardiologa dell'Unità di Aritmologia Clinica e del Laboratorio di Elettrofisiologia all'IRCCS Policlinico San Donato di Milano. Tali tracciati elettrocardiografici sono stati ricavati applicando un protocollo di acquisizione a 12 derivazioni corrispondenti alle 3 derivazioni fondamentali di Einthoven, le 3 derivazioni aumentate di Goldberg e le 6 derivazioni precordiali di Wilson (Figura 41).

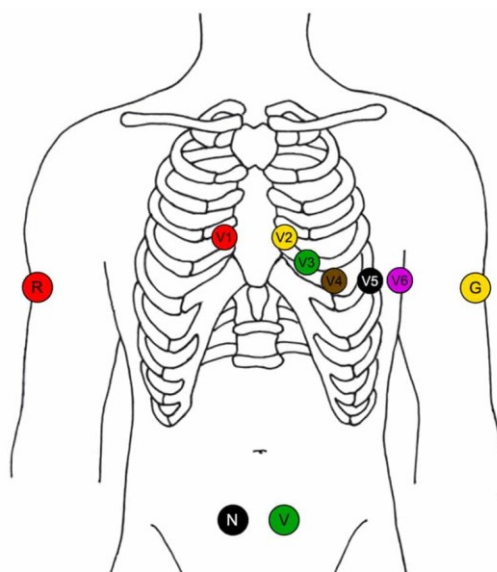


Figura 41. Disposizione degli elettrodi per l'acquisizione delle 12 derivazioni

In particolare, ai fini della valutazione, sono state fornite le registrazioni ECG, per ciascuno dei 30 pazienti, prima dell'intervento (PHASE 1), dopo l'intervento (PHASE 2) e dopo 6 mesi dall'intervento (PHASE 3). La frequenza di campionamento per tutti i 90 segnali è pari a 1000 Hz.

4.3 ANALISI DEI SEGNALI ELETTROCARDIOGRAFICI

L'analisi dei tracciati elettrocardiografici forniti è stata eseguita su Matlab mediante l'utilizzo di un toolbox open source per la delineazione dell'ECG: ECGdeli. Tramite tale toolbox è infatti possibile calcolare i landmarks di ciascun tracciato [59]. ECGdeli si basa sull'assunto per il quale l'individuazione di punti funzionali che marcano l'inizio e la fine delle deflessioni caratteristiche del tracciato possa evidenziare importanti informazioni riguardanti le funzionalità cardiache. L'analisi automatica del segnale elettrocardiografico inizia con l'individuazione delle varie onde elettrocardiografiche: l'onda P, il complesso QRS e l'onda T; successivamente possono essere determinati altri parametri quali l'intervallo QT e l'intervallo RR.

Le elaborazioni preliminari dei dati si basano sulla rimozione della linea di base e sul filtraggio del segnale mediante un filtro passabanda ed un filtro elimina banda (filtro notch). Appartiene inoltre a questa fase di elaborazione la correzione della linea isoelettrica. Ognuna di queste fasi è applicata a ciascuna derivazione. La funzione utilizzata per la rimozione della linea di base richiede in ingresso il segnale, la frequenza di campionamento, la lunghezza della finestra e la sovrapposizione (overlap) della finestra. Per il filtraggio passabanda, invece, sono necessari in ingresso il segnale, la frequenza di campionamento, la frequenza di taglio inferiore, ovvero 0.5 Hz, e quella superiore pari a 30 Hz. Il filtro notch utilizzato, invece, filtra gli artefatti presenti sul segnale ECG a 50 Hz, richiedendo quindi in ingresso una frequenza di taglio pari a 50 Hz. Infine, la funzione volta alla correzione della linea isoelettrica, utilizzata per stimare e rimuovere l'offset della linea isoelettrica, prende in ingresso solo il segnale ECG (precedentemente elaborato e ripulito dalle altre funzioni sopra citate).

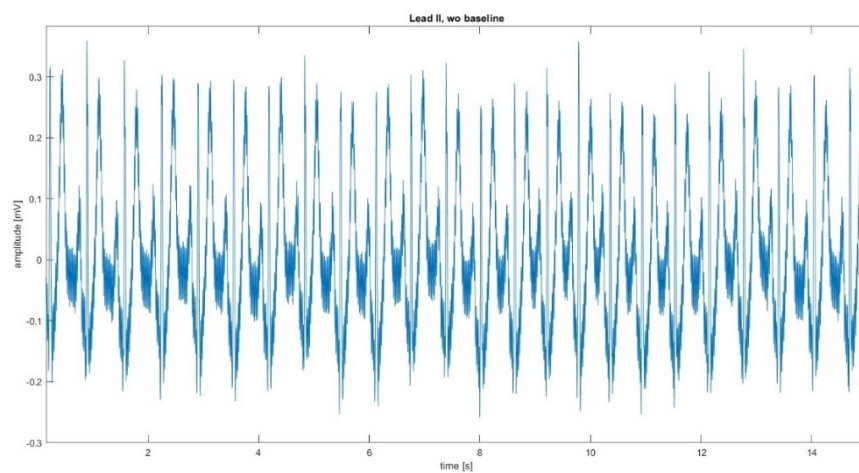


Figura 42. Derivazione II previa rimozione della baseline

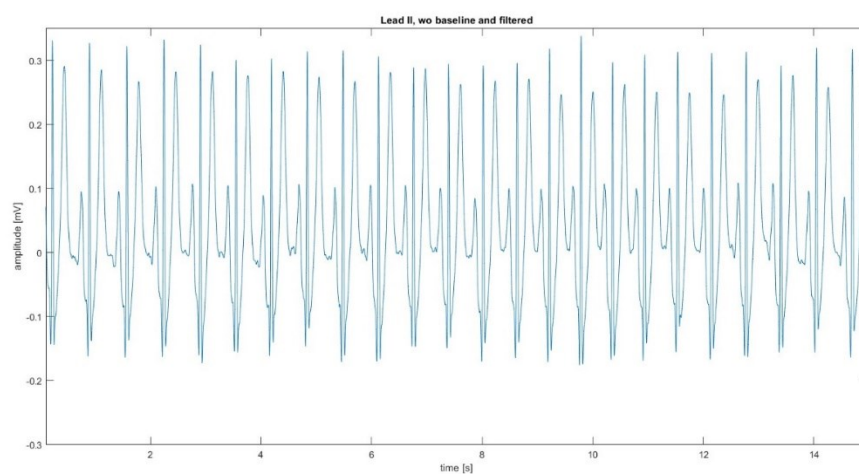


Figura 43. Derivazione II previa rimozione della baseline e filtraggio

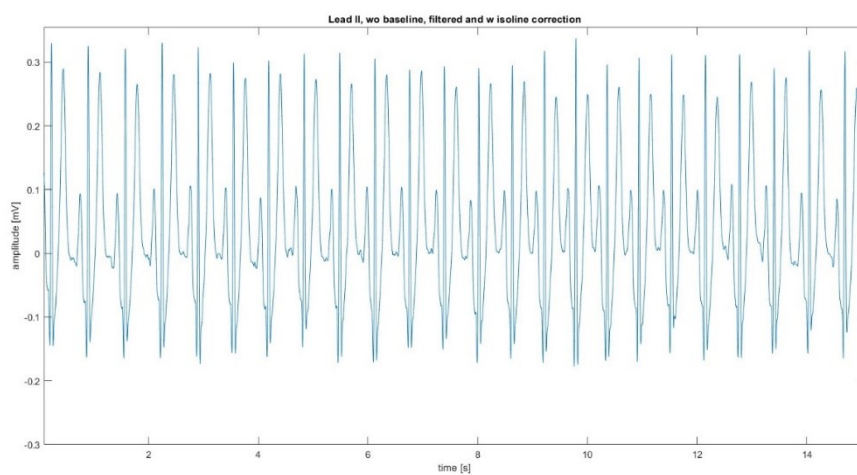


Figura 44. Derivazione II previa rimozione della baseline, filtraggio e correzione dell'isolettrica

Successivamente si procede con l'individuazione delle deflessioni caratteristiche:

- Individuazione del complesso QRS: il segnale è stato inizialmente filtrato applicando un filtro passa banda di frequenze di taglio 5 Hz e 100 Hz allo scopo di ridurre il rumore ad alta frequenza, l'oscillazione della linea isoelettrica e, inoltre, attenuare le onde P e T, evidenziando il complesso QRS. Successivamente è stata applicata la SWT (stationary wavelet transformation) utilizzando la Haar wavelet.

Il picco R è stato individuato in corrispondenza della massima ampiezza all'interno dell'intervallo QRS; i picchi Q e S sono stati individuati, rispettivamente, come il minimo in ampiezza dall'inizio del complesso QRS al picco R e dal picco R alla fine del complesso QRS. L'inizio e la fine del complesso (QRSon e QRSend) sono stati selezionati successivamente come le posizioni 20 ms prima del picco Q e 20 ms dopo il picco S.

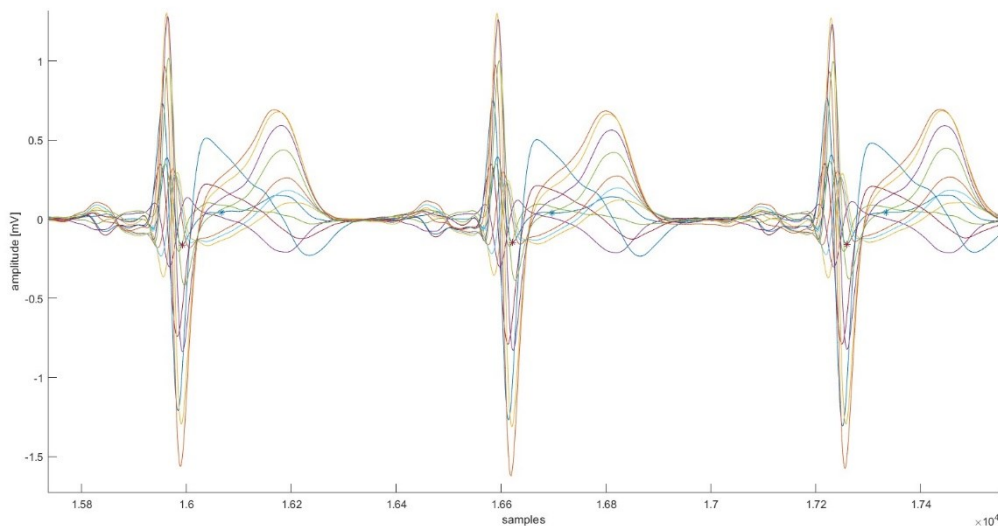


Figura 45. individuazione dei complessi QRS, indicati con il simbolo '*'

- Individuazione dell'onda T: sono state effettuate delle manipolazioni del segnale in termini di pre-processing: la sostituzione del complesso QRS, il filtraggio e la SWT. Per quanto riguarda il primo punto, una parte di ciascun intervallo RR è stata sostituita da una funzione sigmoide, oscurando l'onda P e il complesso QRS. Successivamente è stato applicato un filtro Butterworth passabanda [0.3-20 Hz] di ordine 4. Infine, è stato determinato il picco dell'onda T (Tpeak), in ciascun intervallo RR, come il punto di ampiezza massima; l'individuazione dei confini dell'onda, invece, si è calcolata l'area sotto la curva della SWT in una finestra dipendente dal rispettivo intervallo RR.

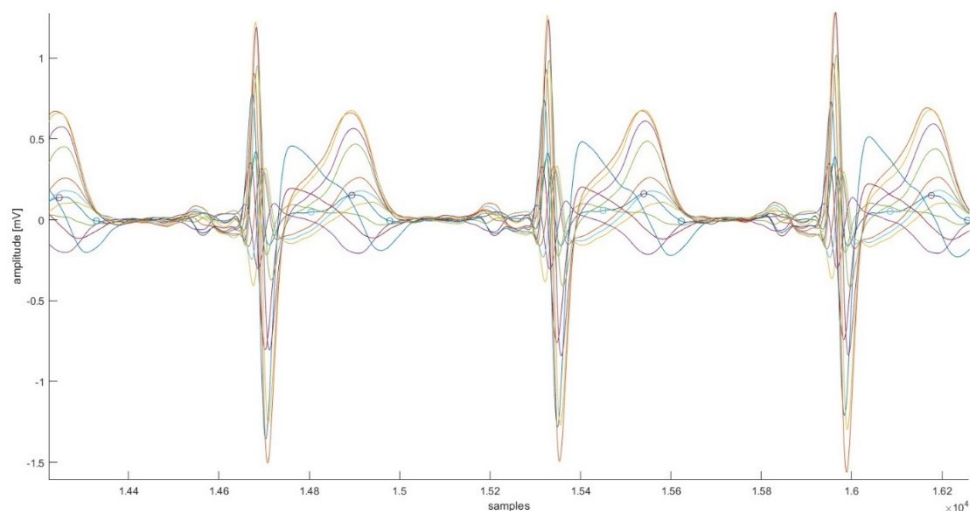


Figura 46. Individuazione delle onde T, indicati con il simbolo 'o'

- Individuazione dell'onda P: per riconoscimento delle onde P inizialmente, il segnale è stato filtrato tramite un filtro Gaussiano passa banda [1-15 Hz]. Successivamente quindi i complessi QRS e le onde T sono sostituiti da una funzione sigmoide. Dopo l'individuazione del picco dell'onda P, come il massimo in valore assoluto della SWT, ne vengono individuati i confini.

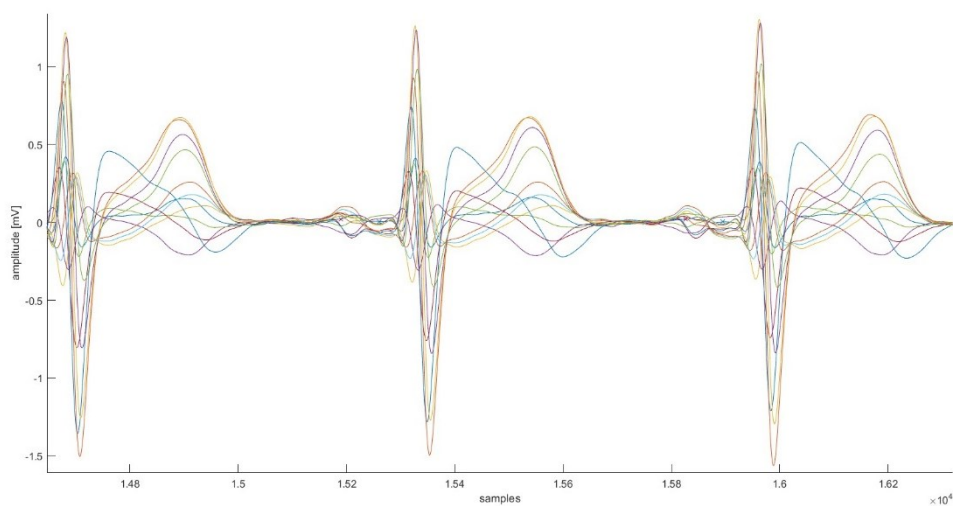


Figura 47. Individuazione delle onde P, indicati con il simbolo 'x'

Si noti che le individuazioni sopra citate vengono effettuate derivazione per derivazione. ECGdeli, al fine di ottenere una rappresentazione riferita a tutte le derivazioni, effettua una sincronizzazione di tutti i battiti registrati nelle varie derivazioni, in modo da scartare i battiti che non sono visibili nella maggior parte delle derivazioni ed effettuando valutazioni sulla media dei battiti in modo da proporre una rappresentazione generale.

Questa visione complessiva delle 12 derivazioni, però, non si presta allo scopo del nostro studio. Infatti, per quanto concerne questa analisi, si sono osservati ed analizzati i segnali elettrocardiografici relativi a ciascuna delle 12 derivazioni separatamente. Questo è stato possibile applicando iterativamente l'algoritmo, mediante un ciclo for, ad ogni derivazione acquisita.

Per ogni derivazione, in particolare, sono stati estratti gli intervalli QT relativi a ciascun battito, nei tracciati acquisiti prima dell'intervento (PHASE 1), dopo l'intervento (PHASE 2) e dopo 6 mesi dall'intervento (PHASE 3). Gli intervalli QT sono stati calcolati come la differenza tra la fine dell'onda T (Tend) e l'inizio del complesso QRS (QRSon).

Essendo le acquisizioni, come da aspettarsi, di lunghezze diverse, è stata effettuata una media degli intervalli QT sui battiti ottenendo:

- 30 QT medi per ciascuna derivazione (I, II, III, aVR, aVL, aVF, V1, V2, V3, V4, V5, V6) relativi ai 30 pazienti nelle condizioni pre-intervento;
- 30 QT medi per ciascuna derivazione (I, II, III, aVR, aVL, aVF, V1, V2, V3, V4, V5, V6) relativi ai 30 pazienti nelle condizioni post-intervento;
- 30 QT medi per ciascuna derivazione (I, II, III, aVR, aVL, aVF, V1, V2, V3, V4, V5, V6) relativi ai 30 pazienti nelle condizioni 6 mesi dopo l'intervento.

Oltre a questi dati, sono stati calcolati in Matlab gli intervalli QT considerando, per ciascun battito, la fine dell'onda T massima e l'inizio del complesso QRS minimo, indipendentemente dalla relativa derivazione. Si è ottenuta in questo modo una sovrastima del QT. Dopo aver ricavato tali valori, si è effettuata la media sui battiti ottenendo:

- 30 QT sovrastimati relativi ai 30 pazienti nelle condizioni pre-intervento;
- 30 QT sovrastimati relativi ai 30 pazienti nelle condizioni post-intervento;
- 30 QT sovrastimati relativi ai 30 pazienti nelle condizioni 6 mesi dopo l'intervento.

Tale sovrastima verrà indicata, a seguire, con il termine "overall". Successivamente si è proceduto con il graficare tali valori e con analisi statistiche in Matlab ed Excel. Infine, si è calcolata la deviazione standard (ed anche la media) del QT nei singoli pazienti, considerando dunque la dispersione nelle 12 derivazioni. Le successive analisi, perciò, faranno riferimento agli intervalli QT calcolati e, in seguito, alle deviazioni standard ottenute analizzando i singoli pazienti.

Poiché dall'osservazione qualitativa degli andamenti degli intervalli QT medi nelle 12 derivazioni si è notata una diminuzione della dispersione nel passaggio dalla PHASE 1 alla PHASE 3, si è ritenuto opportuno analizzare i valori di media e deviazione standard nelle tre fasi. A tale scopo sono state

utilizzate le medie degli intervalli QT per ciascuna derivazione e nelle tre fasi; successivamente sono state calcolate la media e la deviazione standard di tali valori.

4.4 ANALISI STATISTICHE

Il test statistico scelto in questo studio è il Wilcoxon signed rank test [60] per gruppi appaiati, come nel caso in esame. Sia questa versione che la versione rank sum furono inventate, nel 1945, dallo statistico americano Frank Wilcoxon [61]. Questo test statistico è un test non parametrico che rappresenta una valida alternativa al test t per il confronto delle medie di due gruppi. Viene utilizzato per campioni appaiati e valuta se le differenze tra tali campioni risultano significative. In particolare, si procede con il calcolo delle differenze tra le coppie di valori in esame; a tali differenze, considerate in valore assoluto, si assegna il rango. Una volta noti i ranghi, si sommano separatamente quelli associati alle differenze positive e quelli associati alle differenze negative; dei due risultati viene scelto il più piccolo.

Nel nostro studio il test è stato eseguito su Matlab tramite la funzione signrank [62], la quale necessita in ingresso l'immissione dei campioni appaiati e restituisce in uscita il P-value. Inizialmente si è effettuato un primo test (TEST 1) considerando i valori medi del QT per ciascuna delle derivazioni calcolati sui 29 pazienti e confrontando i valori ottenuti per le 12 derivazioni nelle 3 fasi. Si è valutata la differenza tra le medie prima e dopo l'intervento (confronto tra PHASE 1 e PHASE 2), prima e dopo 6 mesi dall'intervento (confronto tra PHASE 1 e PHASE 3), dopo l'intervento e dopo 6 mesi da esso (confronto PHASE 2 e PHASE 3). Così facendo si sono ottenuti tre P-value che verranno discussi in seguito.

Successivamente, il test è stato ripetuto (TEST 2) confrontando, diversamente dal caso precedente, i valori medi del QT dei singoli pazienti, considerando derivazione per derivazione prima e dopo l'intervento (confronto tra PHASE 1 e PHASE 2), prima e dopo 6 mesi dall'intervento (confronto tra PHASE 1 e PHASE 3), dopo l'intervento e dopo 6 mesi da esso (confronto tra PHASE 2 e PHASE 3). Sono stati poi valutati i risultati riportati nei capitoli a seguire.

Per quanto concerne l'analisi della dispersione dell'intervallo QT, si sono graficati tramite un diagramma a colonne i tre valori medi, scegliendo come barra di errore il valore personalizzato corrispondente alla deviazione standard. Infine, per verificare l'effettiva significatività statistica di tale variazione, è stato effettuato il test statistico Wilcoxon signed rank test per gruppi appaiati, precedentemente applicato nell'analisi degli intervalli QT. Sono stati considerati i valori di deviazione standard dei 29 pazienti nelle 12 derivazioni ottenendo quindi 29 deviazioni standard per ciascuna

delle tre fasi. Tali valori sono stati quindi valutati statisticamente ed i risultati ottenuti, presenti nei successivi capitoli, sono poi stati osservati e discussi.

4.5 RISULTATI

Per quanto riguarda l'analisi della variazione dell'intervallo QT nelle tre fasi, i grafici riportati mostrano l'andamento del QT nelle 12 derivazioni (Figura 48) e l'istogramma riferito ai QT medi nelle tre fasi in esame (Figure 49 e 50). In entrambi i casi si mostra un solo paziente, che funge da esempio di questa prima analisi grafica e visiva.

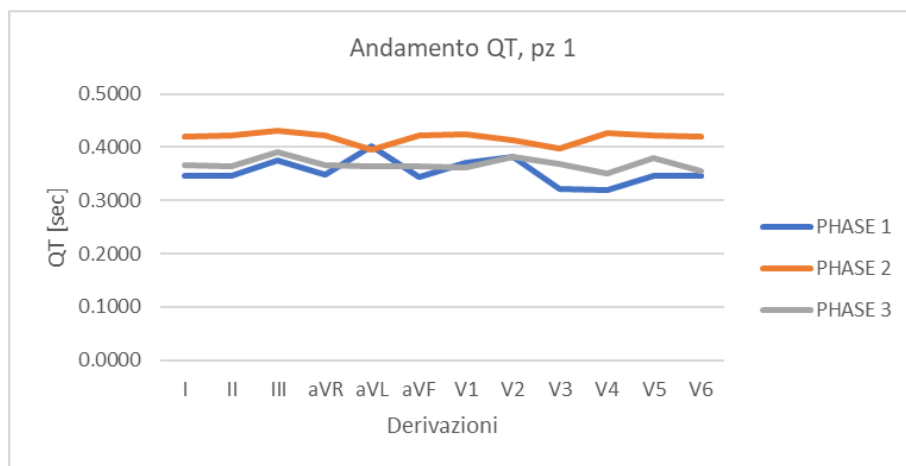


Figura 48. Esempio andamento del QT nelle 12 derivazioni e nelle 3 fasi

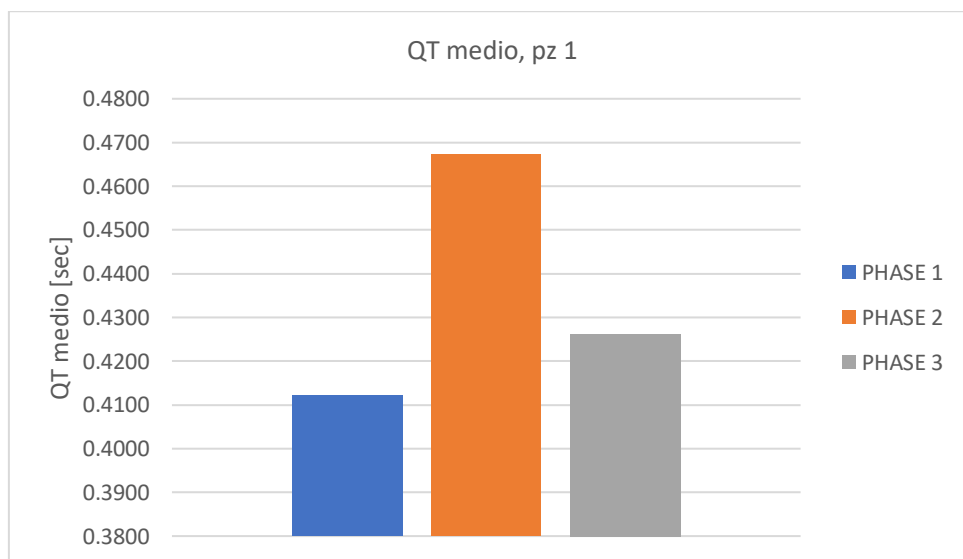


Figura 49. Esempio andamento del QT sovrastimato nelle tre fasi

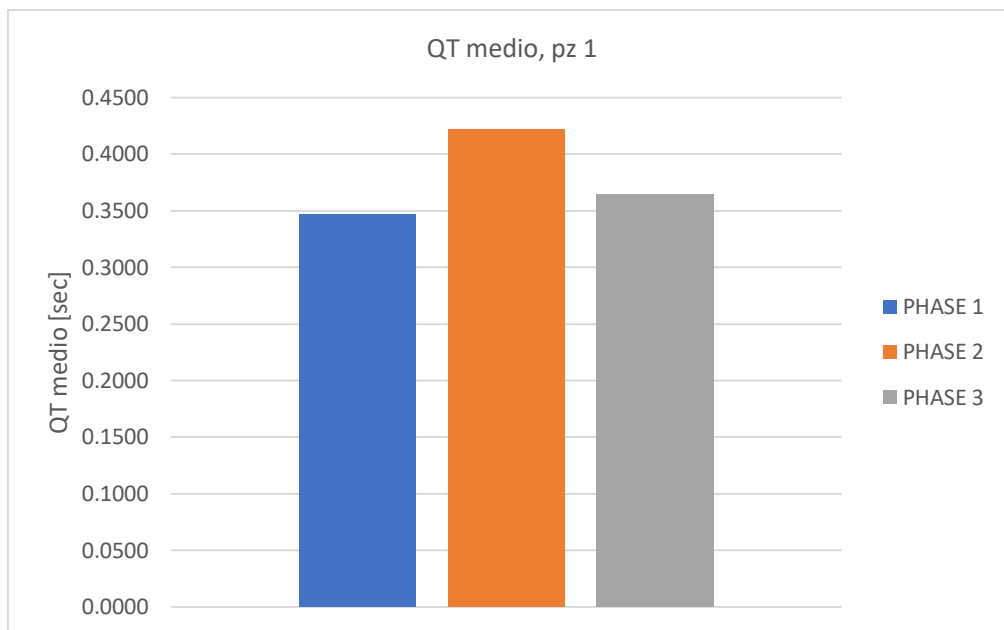


Figura 50. Esempio andamento del QT in II derivazione nelle tre fasi

Si è osservato che alcuni pazienti presentano un intervallo QT in aumento con il passare del tempo dall'operazione, mentre la maggior parte presenta un QT ridotto. Questa prima ispezione ha inoltre consentito l'individuazione di un paziente che presentava un valore altamente non fisiologico del QT, permettendo quindi di considerarlo un outlier.

Per quanto riguarda l'analisi statistica degli intervalli QT ricavati, sono state calcolate le medie e le deviazioni standard riferite a ciascuna derivazione. Tali valori sono riportati nella tabella a seguire (Tabella 4).

Tabella 4. Media e deviazione standard dell'intervallo QT nelle 12 derivazioni

LEAD	QT (ms)		
	PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3
I	396 ± 34	420 ± 49	385 ± 25
II	400 ± 34	418 ± 50	389 ± 35
III	410 ± 34	424 ± 64	395 ± 32
aVR	405 ± 55	413 ± 44	391 ± 26
aVL	411 ± 55	424 ± 63	395 ± 41
aVF	404 ± 34	418 ± 47	395 ± 33
V1	406 ± 46	401 ± 48	397 ± 55
V2	401 ± 41	415 ± 69	381 ± 35
V3	410 ± 67	405 ± 59	378 ± 24
V4	415 ± 44	400 ± 48	386 ± 26
V5	416 ± 57	395 ± 48	392 ± 36
V6	434 ± 62	409 ± 59	388 ± 31
OVERALL	556 ± 175	598 ± 234	622 ± 644

Applicando il test statistico Wilcoxon signed rank test ai valori medi del QT ottenuti nelle 12 derivazioni (TEST 1) si sono ottenuti i seguenti valori di P-Value:

- Nel confronto tra la fase 1 (PHASE 1) e la fase 2 (PHASE 2) si è ottenuto un P-Value pari a 0.4143;
- Nel confronto tra la fase 1 (PHASE 1) e la fase 3 (PHASE 3) si è ottenuto un P-Value pari a 0.0215;
- Nel confronto tra la fase 2 (PHASE 2) e la fase 3 (PHASE 3) si è ottenuto un P-Value pari a 0.0046.

Considerando dunque un livello di significatività pari a 0.05 ($\alpha = 0.05$), risultano statisticamente significativi i confronti tra la fase 1 e la fase 3 e tra la fase 2 e la fase 3.

Applicando, successivamente, lo stesso test statistico ai QT medi dei 29 pazienti nelle singole derivazioni (TEST 2) e confrontando, quindi, le tre fasi, si sono ottenuti i seguenti valori di P-Value:

- Derivazione I: i confronti statistici tra la fase 1 e la fase 2, la fase 1 e la fase 3, ed infine tra la fase 2 e la fase 3 hanno prodotto, rispettivamente, i seguenti P-Value: 0.0121, 0.0645, 0.0003. Risultano, quindi, statisticamente significativi il confronto tra la fase 1 e la fase 2, ed il confronto tra la fase 2 e la fase 3.
- Derivazione II: i confronti statistici tra la fase 1 e la fase 2, la fase 1 e la fase 3, ed infine tra la fase 2 e la fase 3 hanno prodotto, rispettivamente, i seguenti P-Value: 0.0614, 0.0614, 0.0004. Risulta statisticamente significativa, in questa derivazione, solamente la differenza tra i valori del QT tra la fase 2 e la fase 3.
- Derivazione III: i confronti statistici tra la fase 1 e la fase 2, la fase 1 e la fase 3, ed infine tra la fase 2 e la fase 3 hanno prodotto, rispettivamente, i seguenti P-Value: 0.2563, 0.0614, 0.0118. Risulta statisticamente significativa, in questa derivazione, solamente la differenza tra i valori del QT tra la fase 2 e la fase 3.
- Derivazione aVR: i confronti statistici tra la fase 1 e la fase 2, la fase 1 e la fase 3, ed infine tra la fase 2 e la fase 3 hanno prodotto, rispettivamente, i seguenti P-Value: 0.3044, 0.1505, 0.0086. Risulta statisticamente significativa, in questa derivazione, solamente la differenza tra i valori del QT tra la fase 2 e la fase 3.
- Derivazione aVL: i confronti statistici tra la fase 1 e la fase 2, la fase 1 e la fase 3, ed infine tra la fase 2 e la fase 3 hanno prodotto, rispettivamente, i seguenti P-Value: 0.7704, 0.3469, 0.0350. Risulta statisticamente significativa, in questa derivazione, solamente la differenza tra i valori del QT tra la fase 2 e la fase 3.

- Derivazione aVF: i confronti statistici tra la fase 1 e la fase 2, la fase 1 e la fase 3, ed infine tra la fase 2 e la fase 3 hanno prodotto, rispettivamente, i seguenti P-Value: 0.0938, 0.1444, 0.0086. Risulta statisticamente significativa, in questa derivazione, solamente la differenza tra i valori del QT tra la fase 2 e la fase 3.
- Derivazione V1: i confronti statistici tra la fase 1 e la fase 2, la fase 1 e la fase 3, ed infine tra la fase 2 e la fase 3 hanno prodotto, rispettivamente, i seguenti P-Value: 0.5096, 0.1385, 0.2748.
- Derivazione V2: i confronti statistici tra la fase 1 e la fase 2, la fase 1 e la fase 3, ed infine tra la fase 2 e la fase 3 hanno prodotto, rispettivamente, i seguenti P-Value: 0.5165, 0.0504, 0.0089. Risulta statisticamente significativa, in questa derivazione, solamente la differenza tra i valori del QT tra la fase 2 e la fase 3.
- Derivazione V3: i confronti statistici tra la fase 1 e la fase 2, la fase 1 e la fase 3, ed infine tra la fase 2 e la fase 3 hanno prodotto, rispettivamente, i seguenti P-Value: 0.7869, 0.0169, 0.0369. Risultano quindi statisticamente significative, in questa derivazione, le differenze tra i valori del QT tra la fase 1 e la fase 3 e tra la fase 2 e la fase 3.
- Derivazione V4: i confronti statistici tra la fase 1 e la fase 2, la fase 1 e la fase 3, ed infine tra la fase 2 e la fase 3 hanno prodotto, rispettivamente, i seguenti P-Value: 0.1444, 0.1444, 0.0027. Risulta statisticamente significativa, in questa derivazione, solamente la differenza tra i valori del QT tra la fase 2 e la fase 3.
- Derivazione V5: i confronti statistici tra la fase 1 e la fase 2, la fase 1 e la fase 3, ed infine tra la fase 2 e la fase 3 hanno prodotto, rispettivamente, i seguenti P-Value: 0.0744, 0.0710, 0.6133.
- Derivazione V6: i confronti statistici tra la fase 1 e la fase 2, la fase 1 e la fase 3, ed infine tra la fase 2 e la fase 3 hanno prodotto, rispettivamente, i seguenti P-Value: 0.1170, 0.0012, 0.0267. Risultano quindi statisticamente significative, in questa derivazione, le differenze tra i valori del QT tra la fase 1 e la fase 3 e tra la fase 2 e la fase 3.
- Sovrastima del QT (Overall): i confronti statistici tra la fase 1 e la fase 2, la fase 1 e la fase 3, ed infine tra la fase 2 e la fase 3 hanno prodotto, rispettivamente, i seguenti P-Value: 0.6114, 0.2301, 0.0213. Risulta quindi statisticamente significativa solo la differenza tra la fase 2 e la fase 3.

Analizzando successivamente la dispersione dell'intervallo QT nelle 12 derivazioni, primariamente sono stati calcolati i valori di media e deviazione standard, considerando la totalità delle derivazioni, nelle tre fasi, ottenendo i seguenti risultati:

- Fase 1: 409 ± 48 ms;
- Fase 2: 412 ± 55 ms;
- Fase 3: 389 ± 34 ms.

Il diagramma a colonne di tali valori risulta il seguente (Figura 51), dove l'errore utilizzato nella barra di errore corrisponde alla deviazione standard della fase specifica.

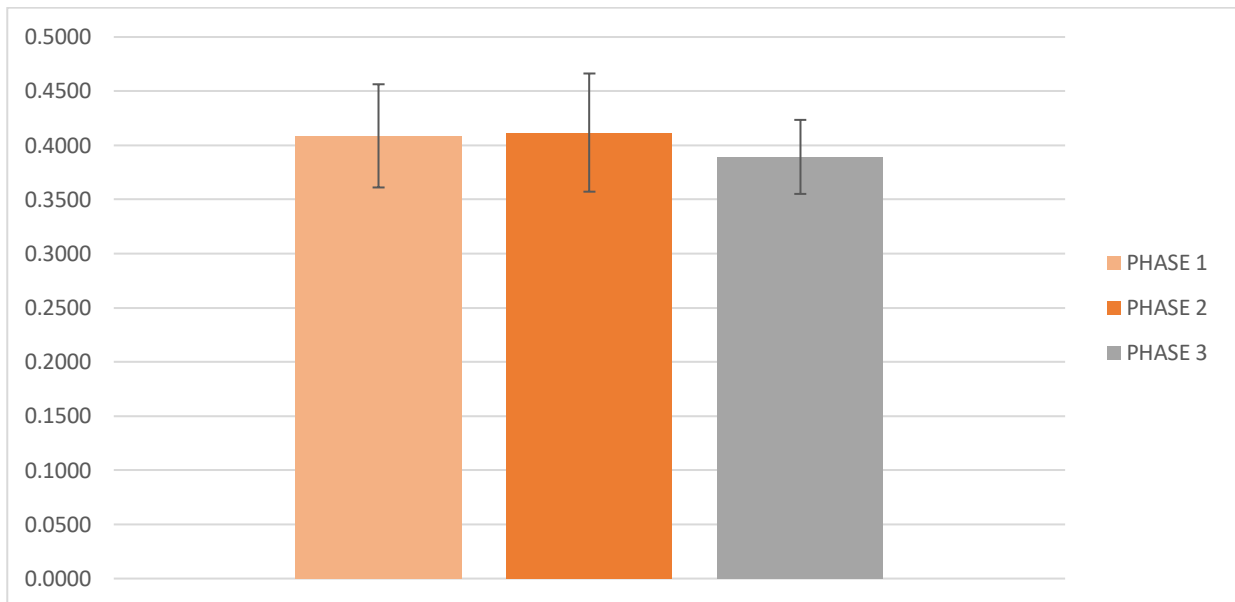


Figura 51. Rappresentazione grafica di media e deviazione standard nelle tre fasi

Le medie e le deviazioni standard riferite a ciascun paziente calcolate sulle 12 derivazioni sono riportate nella seguente tabella (Tabella 5).

I P-Value ottenuti, utilizzando anche in questo caso il Wilcoxon signed rank test, risultano i seguenti:

- Nel confronto tra la fase 1 (PHASE 1) e la fase 2 (PHASE 2) si è ottenuto un P-Value pari a 0.596.
- Nel confronto tra la fase 1 (PHASE 1) e la fase 3 (PHASE 3) si è ottenuto un P-Value pari a 0.021.
- Nel confronto tra la fase 2 (PHASE 2) e la fase 3 (PHASE 3) si è ottenuto un P-Value pari a 0.064.

Considerando quindi, anche in questo caso, $\alpha = 0.05$, risulta statisticamente significativa esclusivamente la differenza tra la fase 1, antecedente l'intervento, e la fase 3, relativa a sei mesi dopo l'intervento.

Tabella 5. Media e deviazione standard dell'intervallo QT in ciascun paziente

PAZIENTI	QT (ms)		
	PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3
1	354 ± 24	418 ± 11	368 ± 11
2	405 ± 20	358 ± 21	377 ± 30
3	437 ± 41	433 ± 38	383 ± 43
4	394 ± 33	362 ± 20	374 ± 16
5	417 ± 24	421 ± 26	408 ± 14
6	381 ± 58	481 ± 39	409 ± 33
7	406 ± 16	428 ± 64	399 ± 29
8	453 ± 41	381 ± 18	368 ± 20
9	418 ± 27	458 ± 47	425 ± 16
10	453 ± 65	413 ± 15	402 ± 28
11	473 ± 36	511 ± 34	425 ± 23
12	429 ± 34	476 ± 39	403 ± 25
13	369 ± 16	381 ± 85	398 ± 57
14	380 ± 16	369 ± 23	400 ± 35
15	420 ± 60	406 ± 30	394 ± 19
16	396 ± 37	412 ± 27	415 ± 43
17	367 ± 46	372 ± 13	350 ± 17
18	429 ± 30	435 ± 22	392 ± 32
19	429 ± 30	378 ± 19	373 ± 19
20	412 ± 25	423 ± 52	404 ± 19
21	362 ± 21	370 ± 29	345 ± 26
22	444 ± 74	496 ± 57	424 ± 25
23	451 ± 38	400 ± 32	392 ± 47
24	424 ± 17	389 ± 25	368 ± 20
25	379 ± 10	391 ± 51	354 ± 13
26	414 ± 46	401 ± 54	372 ± 12
27	399 ± 34	411 ± 68	411 ± 15
28	400 ± 51	382 ± 17	382 ± 20
29	357 ± 24	386 ± 19	375 ± 22

5 DISCUSSIONE

Per determinare l'efficacia dell'ablazione cardiaca nei pazienti affetti dalla Sindrome di Brugada analizzati ci si è concentrati, principalmente, su tre derivazioni: le derivazioni precordiali V1, V2 e V3. Queste derivazioni, per l'appunto, risultano le acquisizioni di riferimento nella diagnosi della sindrome. Infatti, la BrS presenta un segnale elettrocardiografico caratteristico, rappresentato da un tipico sovraslivellamento a tenda del tratto ST nelle derivazioni elettrocardiografiche precordiali destre (da V1 a V3), detto pattern di Brugada tipo 1 (Figura 52).

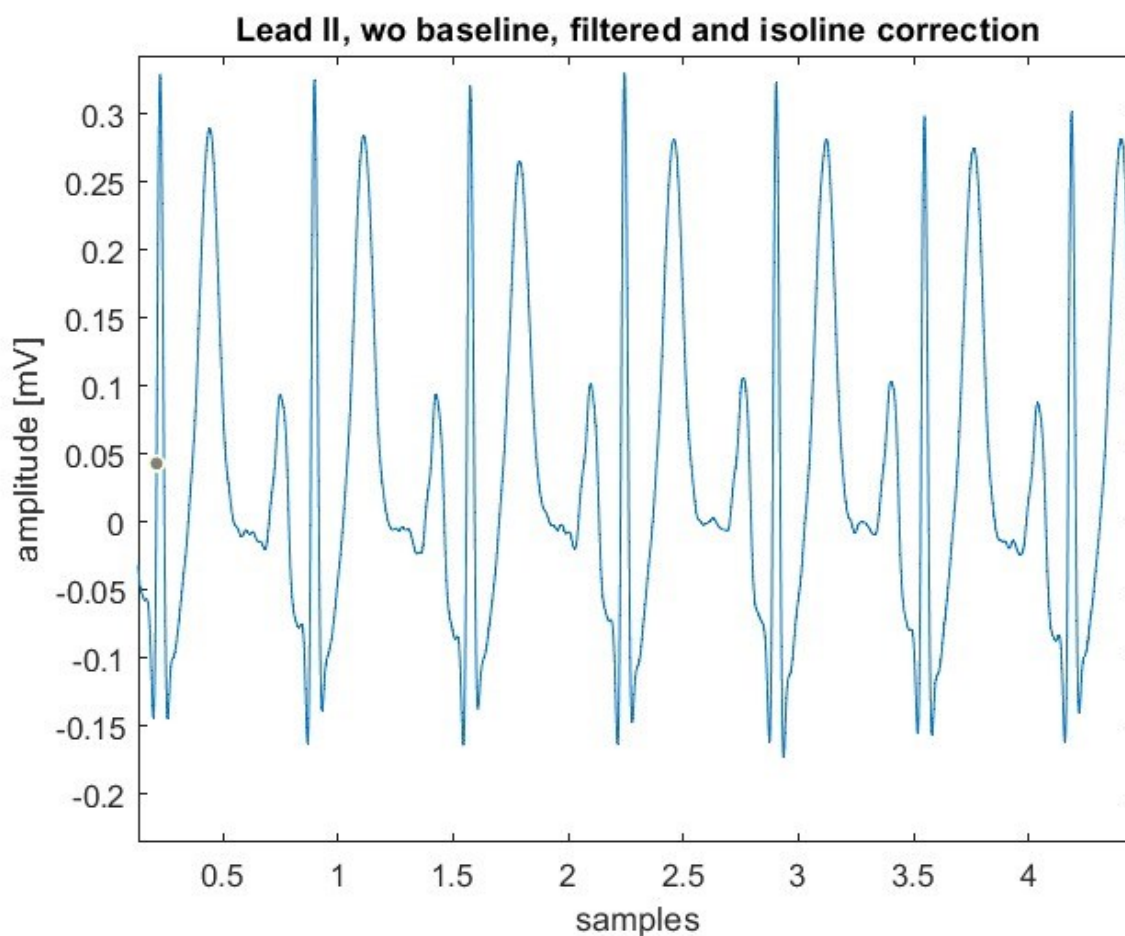


Figura 52. Sopraslivellamento del tratto ST

Osservando dunque gli andamenti del QT nelle derivazioni V1, V2 e V3 si nota una diminuzione di tale intervallo (Tabella 8) che porta l'analisi a constatare l'efficacia dell'intervento ablativo per quanto concerne l'intervallo QT.

Inoltre, dai P-value ricavati, si può notare che risulta statisticamente significativa solo la differenza tra la fase 1 (precedente all'intervento) e la fase 3 (dopo 6 mesi dall'intervento), oltre che la differenza tra la fase 2 (successiva all'intervento) e la fase 3. Questo, come da aspettative, stabilisce l'importanza

del monitoraggio a lungo termine della patologia, in quanto la valutazione dell'efficacia dell'ablazione non può essere fatta immediatamente dopo l'intervento; a tal proposito, infatti, si noti la non significatività statistica nel confronto delle condizioni pre ed immediatamente post trattamento.

È rilevante, infine, porre l'attenzione sul fatto che lo scopo dell'analisi esposta non è la diagnosi di un'eventuale Sindrome del QT lungo o Sindrome del QT breve, ma di determinare come l'ablazione cardiaca modifichi o possa modificare tale parametro di interesse. Infatti, nel corso di tutto lo studio, si sono osservati gli intervalli QT in s, non considerando quindi la stretta correlazione tra l'intervallo e la frequenza cardiaca e, quindi, non correggendo l'intervallo tramite la formula di Bazett o altre.

Per quanto concerne l'analisi della dispersione del QT nelle 12 derivazioni, il confronto tra i valori delle deviazioni standard relativi alle tre fasi ha evidenziato quanto la differenza nella dispersione tra la PHASE 1 e la PHASE 3 risulti statisticamente significativa. Tale osservazione potrebbe essere utilizzata, in aggiunta ai risultati esposti precedentemente, come evidenza dell'efficacia dell'intervento. Queste osservazioni non risultano lontane da ciò che si era osservato visivamente nella prima rappresentazione grafica dell'andamento del QT (Figura 48), in cui si può osservare una visibile diminuzione della dispersione nella PHASE 3 rispetto a quanto si osserva nella PHASE 1.

CONCLUSIONE

In questo studio, al fine di valutare l'efficacia della procedura mininvasiva di ablazione trans-catetere, è stato necessario preliminarmente studiare ed analizzare i comportamenti fisiologici, sia dal punto di vista elettrico che da quello meccanico, dell'organo cuore. Questa prima analisi risulta necessaria per poter comprendere le alterazioni indotte dalle patologie cardiache descritte e come queste inficino il corretto funzionamento del cuore come pompa. Tali anomalie sono state descritte nel dettaglio a partire dai sintomi sino ai trattamenti proposti, focalizzandosi sulle circostanze che rendono, se non necessaria, utile la terapia ablativa. La valutazione dell'efficacia dell'intervento di ablazione cardiaca trans-catetere è stata effettuata mediante l'analisi dell'intervallo QT in pazienti affetti da sindrome di Brugada. È infatti visibile da questa analisi la stretta correlazione tra l'intervallo QT e l'intervento mininvasivo, ovvero risulta di immediata comprensione la variazione del QT nelle tre fasi: prima, dopo e dopo sei mesi dall'intervento. Proprio per questa evidenza si è scelto come parametro da monitorare, nel caso della sindrome di Brugada, proprio l'intervallo QT. Questo, tramite le analisi statistiche precedentemente esposte, ha dato prova dell'efficacia dell'intervento per quanto concerne le possibili alterazioni del QT. Infatti, è risultata statisticamente significativa la variazione di tale parametro nelle condizioni pre-intervento e post-intervento; inoltre, mediante l'osservazione delle derivazioni elettive nella sindrome di Brugada, ovvero le prime tre derivazioni precordiali V1, V2 e V3, si è evidenziata una diminuzione dell'intervallo QT, positiva dal punto di vista elettrofisiologico. In aggiunta, l'analisi statistica di tale parametro nelle 12 derivazioni acquisite ha mostrato una chiara diminuzione della dispersione nella terza fase osservata. In conclusione, questa analisi offre una valutazione dell'efficacia dell'intervento per quanto concerne le possibili alterazioni di un parametro tanto rilevante come il QT.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Eric P. Widmaier, Hershel Raff, Kevin T. Strang, Vander Fisiologia, Casa Editrice Ambrosiana, 2018, Seconda Edizione
- [2] C. Arcuri et al., Anatomia Umana, Edi.Ermes, 2019. - XV
- [3] Enciclopedia Treccani, <https://www.treccani.it/enciclopedia/pericardio/>
- [4] Kenneth S. Saladin, Anatomia Umana, Piccin, 2017, Seconda Edizione
- [5] Selcan Kaplan Berkaya et al., A survey on ECG analysis, Elsevier 2018, Biomedical Signal Processing and Control, 2018, Volume 43
- [6] John G. Webster, Amit J. Nimunkar, Medical instrumentation application and design, Wiley, 2020, Quinta edizione
- [7] Massimo Romanò, Testo-atlante di elettrocardiografia pratica: approccio clinico ragionato all'elettrocardiogramma, Springer, 2015, prima edizione
- [8] Richard Pflanzner, J.C Uychara, William McMullen, Elettrocardiografia II, Biopac Systems, Inc.
- [9] F.P Branca, Fondamenti di ingegneria clinica, Springer, Volume I, 2000, Seconda Edizione
- [10] Dizionario di Medicina, Treccani,
https://www.treccani.it/enciclopedia/elettrocardiografia_%28Dizionario-di-Medicina%29/
- [11] Kligfield P, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, Deal BJ, Hancock EW, van Herpen G, Kors JA, Macfarlane P, Mirvis DM, Pahlm O, Rautaharju P, Wagner GS; American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; American College of Cardiology Foundation; Heart Rhythm Society; Josephson M, Mason JW, Okin P, Surawicz B, Wellens H. 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. Circulation. 2007 Mar 13;115(10):1306-24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.180200. Epub 2007 Feb 23. PMID: 17322457.

- [12] Jeffrey J. Goldberger, Jason Ng, Practical Signal and Image Processing in Clinical Cardiology, Springer, 2010. - XV
- [13] Cesare Casella, Vanni Taglietti, Principi di Fisiologia, La Goliardica Pavese, 1996, Volume I
- [14] Themistoclakis S, Tritto M, Bertaglia E, Berto P, Bongiorno MG, Catanzariti D, De Fabrizio G, De Ponti R, Grimaldi M, Pandozi C, Tondo C, Gulizia M. Ablazione transcateretere della fibrillazione atriale. Health Technology Assessment Report dell'Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiorstimolazione (AIAC) G Ital Cardiol 2011;12(11):726-776. doi 10.1714/966.10545
- [15] Gruppo San Donato, All'istituto di Cura Città di Pavia, una nuova metodica per la Crioablazione, pubblicazione luglio 2020, <https://www.grupposandonato.it/news/2021/luglio/crioablazione-istituto-cura-citta-pavia>
- [16] L. Brent Mitchell, MD, Libin Cardiovascular Institute of Alberta, University of Calgary, Manuale, MSD, Ablazione per aritmia cardiaca, gennaio 2023, <https://www.msdmanuals.com/it/professionale/disturbi-dell-apparato-cardiovascolare/panoramica-sulle-aritmie-e-i-disturbi-della-conduzione/ablazione-per-aritmia-cardiaca>
- [17] Istituto Superiore di Sanità, ISSalute, Ablazione transcateretere, 2020, <https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/a/ablazione-transcateretere>
- [18] Research Center E. Paggio, University of Pisa, La termoablazione: RFA e HIFU, 2011
- [19] Habibi M, Berger RD, Calkins H. Radiofrequency ablation: technological trends, challenges, and opportunities. Europace. 2021 Apr 6;23(4):511-519. doi: 10.1093/europace/euaa328. PMID: 33253390.
- [20] Richard E. Klabunde, Cardiovascular physiology concepts, Wolters Kluwer, 2012, seconda edizione
- [21] Giuseppe Grandinetti, L'ablazione transcateretere mediante radiofrequenza, Mater Dei Hospital di Bari, <https://www.grandinettigiuseppe.it/interventi/ablazione-transcateretere/>
- [22] Ciaramitaro G, Benedetto M, Rotolo A, Farinella M, Hoffmann E. Linee guida all'esecuzione dello studio elettrofisiologico: sono ancora attuali? G Ital Cardiol 2002;3(8):864-868.
- [23] Thomas Cascino, Michael J. Shea, Esame elettrofisiologico, Michigan Medicine at the University of Michigan, Revisione completa lug 2021,

<https://www.msmanuals.com/it-it/casa/disturbi-cardiaci-e-dei-vasi-sanguigni/diagnosi-delle-malattie-cardiovascolari/esame-elettrofisiologico>

[24] IRCCS Istituto Clinico Humanitas, Ablazione trans catetere, 2023,
<https://www.humanitas.it/cure/ablazione-trans-catetere/>

[25] Russo MS, Drago F. Crioablazione transcateretere in età pediatrica: stato dell'arte. *G Ital Cardiol* 2008;9(2):104-108. doi 10.1714/654.7635

[26] Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Ablazione cardiaca: durata, convalescenza e rischi dell'intervento, agosto 2022

[27] Althoff TF, Mont L. Catheter ablation of supraventricular tachycardias-a success story. *Europace*. 2023 Feb 8;25(1):4-5. Doi: 10.1093/europace/euac180. PMID: 36305555; PMCID: PMC9907505.

[28] Rordorf R, Vicentini A, Landolina M. Valutazione dei risultati dell'ablazione transcateretere della fibrillazione atriale: dai sintomi al monitoraggio continuo con loop recorder. *G Ital Cardiol* 2008;9(10 Suppl. 1):16S-21S. doi 10.1714/675.7858

[29] Andreotti F, D'Angela D, Mancusi RL, Spandonaro F. Prevalenza della fibrillazione atriale, eleggibilità al trattamento e consumo di anticoagulanti orali nelle Aziende Sanitarie italiane: impatto dei nuovi anticoagulanti. *G Ital Cardiol* 2017;18(3):230-238. doi 10.1714/2674.27400

[30] Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998 Sep 8;98(10):946-52. doi: 10.1161/01.cir.98.10.946. PMID: 9737513.

[31] Prof. C. Pappone, Fibrillazione atriale (FA), Af-ablation

<https://af-ablation.org/patologie-aritmologiche/fibrillazione-atriale-fa/>

[32] Gerhard Hindricks, Tatjana Potpara, Nikolaos Dagres, Elena Arbelo, Jeroen J Bax, Carina Blomström-Lundqvist, Giuseppe Boriani, Manuel Castella, Gheorghe-Andrei Dan, Polychronis E Dilaveris, Laurent Fauchier, Gerasimos Filippatos, Jonathan M Kalman, Mark La Meir, Deirdre A Lane, Jean-Pierre Lebeau, Maddalena Lettino, Gregory Y H Lip, Fausto J Pinto, G Neil Thomas, Marco Valgimigli, Isabelle C Van Gelder, Bart P Van Putte, Caroline L Watkins, ESC Scientific Document Group, 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation

developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, European Heart Journal, Volume 42, Issue 5, 1 February 2021, Pages 373–498

[33] Hussam Ali, Maria Cristina Tavera, Riccardo Cappato, Ablazione trans-catetere della fibrillazione atriale. Risultati, complicanze, limiti, Centro di Aritmologia Clinica ed Elettrofisiologia Università degli Studi di Milano, Policlinico San Donato, Vol 5, 2007

[34] Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med. 1998 Sep 3;339(10):659-66. doi: 10.1056/NEJM199809033391003. PMID: 9725923.

[35] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke. 1991 Aug;22(8):983-8. doi: 10.1161/01.str.22.8.983. PMID: 1866765.

[36] F. Gaita, L. Corsinovi et al., ischemia cerebrale silente e fibrillazione atriale: il ruolo dell'ablazione, F Divisione di Cardiologia, Ospedale San Giovanni Battista Molinette di Torino

[37] Silent brain infarction in nonrheumatic atrial fibrillation. EAFT Study Group. European Atrial Fibrillation Trial. Neurology. 1996 Jan;46(1):159-65. doi: 10.1212/wnl.46.1.159. PMID: 8559367.

[38] V. Kumar, A.K. Abbas, N. Fausto, J.C. Aster, Le basi patologiche delle malattie, Elsevier, ottava edizione

[39] Dott. Giuseppe Speciale, Ischemia cardiaca, <https://www.giuseppespeziale.it/Blog/Settembre-2017/Ischemia-cardiaca-quando-preannuncia-un-infarto>

[40] Filippo Crea, Gaetano Antonio Lanza, Cardiopatia ischemica, Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi 2021; 12 (1): 162-170

[41] IRCCS, Istituto Clinico Humanitas, Cardiopatia ischemica,

<https://www.humanitas.it/malattie/cardiopatia-ischemica/>

[42] De Simone Antonio, Solimene Francesco, Stabile Giuseppe, L'ablazione transcattetere per il trattamento della tachicardia ventricolare ischemica e della tachicardia ventricolare idiopatica, <https://www.aritmologiaincampania.it/Ablazione-tachicardie-ventricolari-758>

- [43] Ehlert, F. A., & Goldberger, J. J. (1997). Cellular and pathophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias in acute ischemia and infarction. *Pacing and clinical electrophysiology: PACE*, 20(4 Pt 1), 966-975
- [44] Kleber AG. Resting membrane potential, extracellular potassium activity and intracellular sodium activity during acute global ischemia in isolated perfused guinea pig hearts. *Circ Res* 1983; 52: 442-450.
- [45] James L. Lewis, Acidosi Metabolica, Manuale MSD, MD, Brookwood Baptist Health and Saint Vincent's Ascension Health, Birmingham, Revisionato lug 2021,
<https://www.msdmanuals.com/it-it/professionale/malattie-endocrine-e-metaboliche/regolazione-e-disturbi-dell-equilibrio-acido-base/acidosi-metabolica#:~:text=L'acidosi%20metabolica%20%C3%A8%20la,solo%20lievemente%20inferiore%20alla%20norma.>
- [46] Capucci A, Rosi A, Villani GQ, Piepoli M. Le alterazioni del ritmo cardiaco nella cardiopatia ischemica. *G Ital Cardiol* 2000;1(5 Suppl. 2):32-36.
- [47] Reddy VY, Neuzil P, Taborsky M, Ruskin JN. Short-term results of substrate mapping and radiofrequency ablation of ischemic ventricular tachycardia using a saline-irrigated catheter. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jun 18;41(12):2228-36. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00492-3. PMID: 12821253
- [48] IRCCS Humanitas Research Hospital, CARTO 3,
<https://www.humanitas.it/visite-ed-esami/carto-3/>
- [49] C. Pappone, V. Santinelli, Indicazione al defibrillatore e all'ablazione nella BrS, Dipartimento di aritmologia, Policlinico di San Donato, Università degli Studi di Milano, 2016
- [50] Sciarra L, Sitta N, Marras E, Allocca G, Delise P. Sindrome di Brugada: diagnosi e stratificazione del rischio. *G Ital Cardiol* 2010;11(10 Suppl. 1):107S-113S. doi 10.1714/660.7700
- [51] Brugada J, Pappone C, Berruezo A, Vicedomini G, Manguso F, Ciconte G, Giannelli L, Santinelli V. Brugada Syndrome Phenotype Elimination by Epicardial Substrate Ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015 Dec;8(6):1373-81. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003220. Epub 2015 Aug 19. PMID: 26291334.
- [52] Brugada J, Brugada R, Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation* 2003; 108: 3092-6.

- [53] L. Brent Mitchell, MD, Libin Cardiovascular Institute of Alberta, University of Calgary, Manuale MSD, Sindrome di Brugada, revisionato gen 2023
<https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-dell-apparato-cardiovascolare/patologie-cardiache-aritmogeniche/sindrome-di-brugada>
- [54] Orphanet, Sindrome di Brugada,
https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=IT&Expert=130
- [55] Nademanee K, Haïssaguerre M. Endocardial Ablation Approach for Brugada Syndrome: An Important First Step or a Quixotic Quest. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018 Aug;11(8):e006675. doi: 10.1161/CIRCEP.118.006675. PMID: 30354324.
- [56] Kimura M, Kobayashi T, Owada S, Ashikaga K, Higuma T, Sasaki S, Iwasa A, Motomura S, Okumura K. Mechanism of ST elevation and ventricular arrhythmias in an experimental Brugada syndrome model. *Circulation.* 2004 Jan 6;109(1):125-31. doi: 10.1161/01.CIR.0000105762.94855.46. Epub 2003 Dec 8. PMID: 14662710
- [57] Talib AK, Takagi M, Shimane A, Nakano M, Hayashi T, Okajima K, Kentaro M, Fukada K, Kowase S, Kurosaki K, Nitta J, Nishizaki M, Yui Y, Talib A, Sato N, Kawamura Y, Hasebe N, Aita S, Sai E, Komatsu Y, Kuroki K, Kaneshiro T, Dongzu X, Tajiri K, Igarashi M, Yamasaki H, Murakoshi N, Kumagai K, Sekiguchi Y, Nogami A, Aonuma K. Efficacy of endocardial ablation of drug-resistant ventricular fibrillation in Brugada syndrome: long-term outcome. *Cir Arrhythm Electrophysiol.* 2018;11:e006675. doi: 10.1161/CIRCEP.11
- [58] Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P, Chaothawee L, Ariyachaipanich A, Jirasirojanakorn K, Likittanasombat K, Bhuripanyo K, Ngarmukos T. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation.* 2011 Mar 29;123(12):1270-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.972612. Epub 2011 Mar 14. PMID: 21403098.
- [59] Nicolas Pilia, Claudia Nagel, Gustavo Lenis, Silvia Becker, Olaf Dössel, Axel Loewe, ECGdeli - An open source ECG delineation toolbox for MATLAB, *SoftwareX*, Volume 13, 2021, 100639, ISSN 2352-7110
- [60] Stephen W. Scheff, Chapter 8 - Nonparametric Statistics, Editor(s): Stephen W. Scheff, *Fundamental Statistical Principles for the Neurobiologist*, Academic Press, 2016, Pages 157-182, ISBN 9780128047538

[61] Adam Hayes, Wilcoxon Test: Definition in Statistics, Types, and Calculation, reviewed by Gordon Scott, 2023

[62] [It.mathworks.com/help/stats/signrank.html](https://it.mathworks.com/help/stats/signrank.html)