



**UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE**  
**FACOLTÀ DI INGEGNERIA**

---

Corso di Laurea Triennale in Ingegneria Biomedica

**ALTERNANZA DELL'ONDA T PER LA VALUTAZIONE  
ELETTROCARDIOGRAFICA DEL RISCHIO CARDIACO ASSOCIATO  
ALLA SOMMINISTRAZIONE DI CHINIDINA**

**T-WAVE ALTERNANS FOR ELECTROCARDIOGRAPHIC ASSESSMENT  
OF CARDIAC RISK ASSOCIATED WITH QUINIDINE ADMINISTRATION**

Relatore:

Prof. Laura Burattini

Correlatore:

Dott. Ilaria Marcantoni

Tesi di Laurea di:

Roberto Ferroni

A.A. 2019 / 2020

## **ABSTRACT**

Le aritmie cardiache sono alterazioni della frequenza o della regolarità del battito cardiaco: esse rappresentano un grave problema di salute a livello globale, e la cura attraverso farmaci antiaritmici costituisce uno tra gli approcci terapeutici che ne consente la gestione. Tuttavia, farmaci di questo tipo, come la chinidina, oltre ad esercitare sul cuore effetti multipli e spesso non compresi fino in fondo, possono comportare a loro volta un incremento del rischio di sviluppare aritmie, ingravescenti e potenzialmente letali. Lo scopo di questo studio è pertanto la valutazione del rischio cardiaco associato alla somministrazione di chinidina, attraverso tecniche computerizzate. Il cuore, un organo dalla morfologia e funzionamento assai complessi, appartiene all'apparato cardiovascolare, che espleta una funzione fondamentale: deve garantire a tutti gli organi un apporto continuo di ossigeno e materiali nutritizi, oltre a prelevare da essi i prodotti di scarto delle attività delle cellule che li compongono. La contrazione meccanica del cuore è assicurata grazie ad un sofisticato sistema di conduzione degli stimoli elettrici che nascono, in condizioni normali, in un preciso punto del cuore e poi si propagano all'interno di esso, precedendo l'azione di pompaggio del sangue nell'intero organismo: questa attività elettrica è frutto di un articolato flusso di ioni attraverso la membrana cellulare delle cellule cardiache, e la sua registrazione a fini diagnostici e/o terapeutici si dice elettrocardiogramma (ECG). L'alternanza dell'onda T (TWA) è un raro fenomeno elettrico che può manifestarsi negli ECG: è un indice di rischio connesso all'instabilità elettrica del cuore, pertanto può essere utile analizzarlo nella valutazione della predisposizione allo sviluppo delle gravi aritmie ventricolari che possono minacciare la salute di pazienti sottoposti a cura con farmaci antiaritmici, tra cui la chinidina. Per l'analisi della TWA si è qui impiegato il Correlation Method, una tecnica computerizzata per l'individuazione e la quantificazione di episodi di TWA in registrazioni ECG. Le registrazioni ECG esaminate in questo studio provengono da un database fornito da "PhysioNet", un deposito di dati di ricerca medica liberamente disponibili online: in esso sono contenuti gli ECG di una popolazione di 22 volontari sani, cui sono stati somministrati farmaci (tra cui la chinidina) durante uno studio clinico. Il protocollo di raccolta degli ECG prevedeva che essi fossero registrati in 16 istanti temporali ben definiti: 0.5 ore prima della dose e 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 14, 24 ore dopo la dose. Dall'applicazione del Correlation Method al database, è emerso che la TWA, globalmente non rilevata prima della dose del farmaco, sia aumentata da un livello nullo fino a raggiungere un picco di 7  $\mu$ V dopo 6 ore, per poi tornare ai valori iniziali. Si è così delineato un trend netto, che sostiene l'ipotesi di un aumento del rischio cardiaco connesso alla somministrazione della chinidina.

# Indice

<b>INTRODUZIONE .....</b>	<b>1</b>
<b>1. ANATOMIA E FISIOLOGIA DELL'APPARATO CARDIOVASCOLARE.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 - Apparato circolatorio sanguifero .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 - Il cuore.....</b>	<b>3</b>
1.2.1 – Conformazione interna del cuore.....	3
<b>2. ELETTROFISIOLOGIA CARDIACA .....</b>	<b>5</b>
<b>2.1 - Sistema di conduzione .....</b>	<b>5</b>
<b>2.2 - Correnti ioniche e potenziale d'azione cardiaco.....</b>	<b>7</b>
2.2.1 – Fasi del potenziale d'azione cardiaco .....	8
<b>2.3 – Elettrocardiogramma .....</b>	<b>11</b>
<b>2.4 – Malattie del sistema cardiovascolare .....</b>	<b>15</b>
2.4.1 – Tachiaritmie.....	15
2.4.2 – Canalopatie.....	21
<b>3. CHINIDINA.....</b>	<b>23</b>
<b>3.1 – Cenni storici.....</b>	<b>23</b>
<b>3.2 – Classificazione dei farmaci antiaritmici.....</b>	<b>23</b>
<b>3.3 – Proprietà farmacologiche.....</b>	<b>24</b>
3.3.1 – Effetti elettrofisiologici cardiaci.....	24
3.3.2 – Effetti elettrocardiografici .....	25
3.3.3 – Assorbimento, distribuzione ed eliminazione (farmacocinetica).....	25
3.3.4 – Vie di somministrazione, posologia e preparazioni.....	27
<b>3.4 – Usi terapeutici .....</b>	<b>27</b>
3.4.1 – Tachiaritmie sopraventricolari.....	28
3.4.2 – Tachiaritmie ventricolari .....	29
3.4.3 – Canalopatie.....	30
<b>3.5 - Effetti indesiderati .....</b>	<b>30</b>
3.5.1 – Effetti cardiotossici.....	31
3.5.2 – Effetti extra-cardiaci.....	32
<b>3.6 - Interazioni farmacologiche.....</b>	<b>32</b>
<b>3.7 - Differenze di genere.....</b>	<b>33</b>

3.8 - “Risveglio” della chinidina .....	33
3.9 - Disponibilità commerciale .....	33
<b>4. ALTERNANZA DELL’ONDA T .....</b>	<b>35</b>
4.1 – Correlation Method .....	36
4.1.1 – Metodi .....	36
4.1.1.1 – Pre-processing.....	37
4.1.1.2 – Correlation Method per identificazione di TWA nel dominio del tempo .....	38
4.1.1.3 – Frequenza di campionamento ottimale .....	40
<b>5. APPLICAZIONE DEL “CORRELATION METHOD” AL DATABASE “ECG EFFECTS ON RANOLAZINE, DOFETILIDE, VERAPAMIL, AND QUINIDINE” .....</b>	<b>42</b>
5.1 – Descrizione della popolazione del DB .....	42
5.2 – Processing dei dati .....	43
5.3 – Risultati preliminari.....	44
<b>DISCUSSIONE.....</b>	<b>II</b>
<b>CONCLUSIONE .....</b>	<b>IV</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>V</b>
<b>RINGRAZIAMENTI.....</b>	<b>IX</b>

## **INTRODUZIONE**

Le aritmie cardiache sono un problema di salute globale e contribuiscono significativamente alla morbosità e alla mortalità in tutto il mondo, specialmente nei paesi più benestanti. Nonostante gli avanzamenti tecnologici (come la terapia della ablazione attraverso elettrocateri), i farmaci antiaritmici (AAD, dall'inglese "antiarrhythmic drugs") restano una pietra miliare per la gestione delle aritmie.

Studi sperimentali hanno mostrato che gli AAD comunemente usati esercitano effetti multipli sul cuore, la cui manifestazione dipende dalle precise condizioni cliniche o di sperimentazione. Inoltre, gli effetti degli AAD dipendono fortemente dalle specie viventi, per il diverso contributo delle correnti ioniche al potenziale d'azione cardiaco. Alcuni di essi hanno effetti preferenzialmente sulle cellule cardiache degli atri piuttosto che su quelle dei ventricoli (o viceversa), e possono quindi esercitare un blocco selettivo delle correnti. Queste complessità ne rendono impegnativa l'applicazione nella pratica clinica e la traslazione dei risultati attraverso specie diverse.

Gli AAD attualmente disponibili (tra cui la chinidina) hanno efficacia limitata e importanti limitazioni di sicurezza: in particolare sono noti l'incremento del rischio pro-aritmico a livello ventricolare e la tossicità extra-cardiaca ad essi correlati. Perciò la scelta del farmaco più adeguato può risultare molto complessa.

Sono stati compiuti molti sforzi nel corso dei decenni intercorsi dalla comparsa dei primi AAD fino ad oggi, per svilupparne di più efficaci e con minori effetti collaterali. Tuttavia, il progresso è stato limitato, probabilmente da una comprensione incompleta degli effetti elettrofisiologici e dei meccanismi pro-aritmici implicati <sup>[1]</sup>.

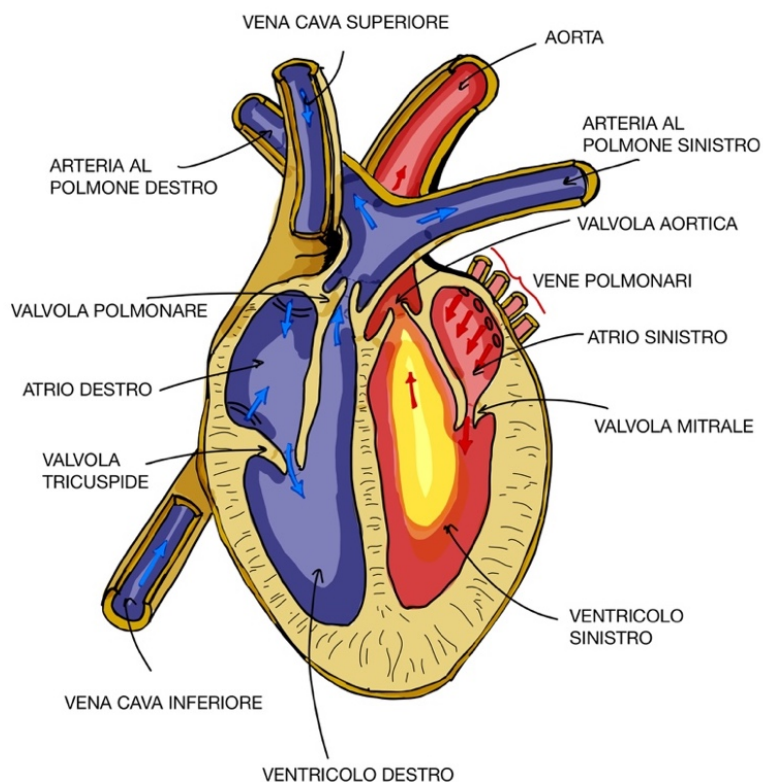
Il presente studio si propone di analizzare, mediante la tecnica del "Correlation Method" (CM), eventuali episodi di T-Wave Alternans (TWA) conseguenti alla somministrazione di chinidina a dei soggetti volontari. La TWA è un importante indice di rischio cardiovascolare legato allo sviluppo di aritmie ventricolari maligne che potrebbero degenerare in eventi di morte cardiaca improvvisa (SCD, dall'inglese "Sudden Cardiac Death"). I dati raccolti dai soggetti volontari (come i parametri vitali ed i tracciati elettrocardiografici) appartengono al database "ECG Effects on Ranolazine, Dofetilide, Verapamil, and Quinidine" proveniente dall'archivio "PhysioNet".

# 1. ANATOMIA E FISILOGIA DELL'APPARATO CARDIOVASCOLARE

## 1.1 - Apparato circolatorio sanguifero

L'apparato circolatorio sanguifero (o cardiovascolare) è formato da un organo centrale, il cuore, e da numerosi vasi sanguiferi, distinti in arterie, vene e capillari. Nelle arterie il sangue circola in direzione centrifuga (dal cuore ai distretti corporei periferici), nelle vene in direzione centripeta (dalla periferia verso il cuore), mentre i capillari consentono gli scambi tra sangue e fluidi interstiziali. Il cuore spinge il sangue nelle arterie; queste lo distribuiscono a tutti gli organi del corpo e all'interno di questi si ramificano nei capillari. I capillari permettono gli scambi metabolici e quindi danno origine, conflueno tra loro, alle vene, per mezzo delle quali il sangue torna al cuore.

Il cuore è diviso in due metà, destra e sinistra, non comunicanti tra loro: dopo la nascita sono infatti isolate da una parete continua (setto) in parte di natura fibrosa, ma per la massima estensione di natura muscolare. Ogni metà è formata da due cavità sovrapposte e comunicanti tra loro: l'atrio superiormente e il ventricolo inferiormente (*Figura 1*). La metà destra contiene il sangue venoso, ricco di anidride carbonica, e la metà di sinistra contiene il sangue arterioso, ricco di ossigeno.



*Figura 1. Cavità del cuore. Ciascun atrio comunica con il sottostante ventricolo e non vi è comunicazione, dopo la nascita, tra cuore destro e cuore sinistro.*

La funzione dell'apparato circolatorio sanguifero è quella di garantire a tutti gli organi un continuo apporto di ossigeno e di materiali nutritizi, prelevando da essi i prodotti di scarto dell'attività delle cellule che li compongono.

L'apparato circolatorio sanguifero è diviso in due grandi settori denominati “grande circolazione” e “piccola circolazione” (Figura 2).

La grande circolazione (o “circolazione generale”) ha inizio dal ventricolo sinistro con l'arteria aorta, un grosso vaso che con le sue numerose diramazioni distribuisce il sangue arterioso all'intero organismo. I rami dell'aorta si dividono infatti nei vasi capillari sanguiferi a livello dei quali il sangue arterioso cede ossigeno e si carica di anidride carbonica trasformandosi in sangue venoso. Dai capillari si formano le vene, che confluendo raggiungono la vena cava superiore, la vena cava inferiore e il seno coronario, che sboccano nell'atrio destro del cuore dove termina la grande circolazione. Il sangue venoso dell'atrio destro passa quindi nel ventricolo destro per prendere la via della piccola circolazione.

La piccola circolazione (o “circolazione polmonare”) ha inizio dal ventricolo destro del cuore con l'arteria polmonare che, biforcandosi, porta sangue venoso ai polmoni. All'interno dei polmoni l'arteria polmonare si divide in capillari, nei quali il sangue venoso diviene sangue arterioso. Il sangue

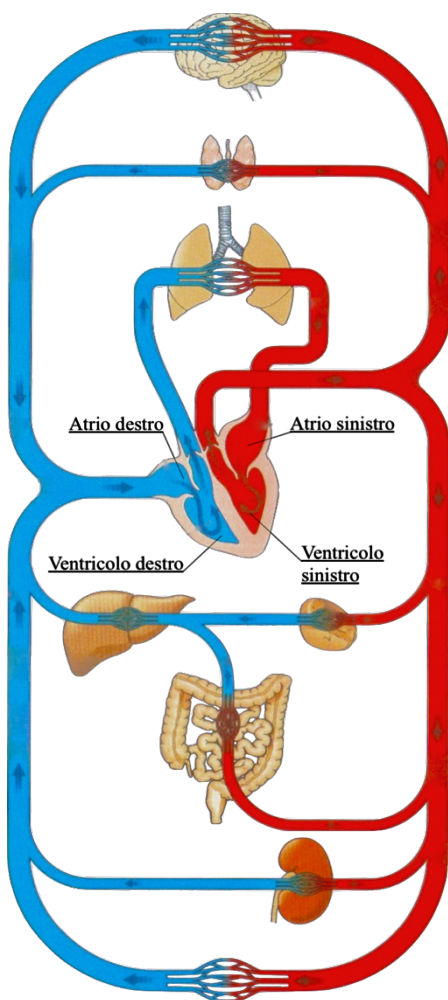


Figura 2. Schema dell'apparato circolatorio sanguifero. La grande circolazione inizia dal ventricolo sinistro e termina nell'atrio destro. La piccola circolazione inizia dal ventricolo destro e termina nell'atrio sinistro [2].

arterioso torna al cuore con le quattro vene polmonari che sboccano nell'atrio sinistro, dove termina la piccola circolazione [2].

## 1.2 - Il cuore

Il cuore è l'organo centrale dell'apparato circolatorio sanguifero che permette la circolazione del sangue nei vasi sanguiferi con le sue contrazioni ritmiche. È un organo cavo, impari, a struttura prevalentemente muscolare. È situato nel mediastino anteriore, all'interno della cavità toracica. È contenuto in un sacco di tessuto connettivo, il pericardio fibroso, rivestito internamente da una doppia membrana sierosa, il pericardio sieroso.

Possiede al suo interno quattro cavità: due superiori, gli atri, distinti in destro e sinistro, e due inferiori, i ventricoli, anch'essi distinti in destro e sinistro. La porzione superiore del setto, il setto interatriale, divide fra loro i due atri, mentre la sua porzione inferiore, il setto interventricolare, separa i due ventricoli. A destra del solco interatriale si trovano gli sbocchi delle due vene cave: in alto quello della vena cava superiore, in basso quello della vena cava inferiore. A sinistra del solco interatriale sono invece presenti gli sbocchi delle quattro vene polmonari.

In ciascuna metà, l'atrio corrisponde alla base del cuore, il ventricolo all'apice. La base del cuore guarda indietro, in alto e a destra. È convessa e irregolare per la presenza degli sbocchi delle grosse vene. L'apice del cuore, infine, è rivolto in avanti, a sinistra e in basso e appartiene esclusivamente al ventricolo sinistro [2].

### 1.2.1 – Conformazione interna del cuore

L'atrio destro riceve il sangue refluo dalla circolazione generale. La sua parete inferiore corrisponde al piano che divide gli atri dai ventricoli ed è caratterizzata dalla presenza dell'orifizio atrioventricolare, attraverso il quale il sangue venoso della grande circolazione viene spinto dalla sistole (contrazione) della parete atriale nel sottostante ventricolo. Tale orifizio è provvisto della valvola tricuspide, che è formata da tre lembi triangolari che con la loro base si fissano al contorno dell'orifizio e forniscono sul margine l'attacco per le corde tendinee che assicura la chiusura dell'orifizio durante la sistole del ventricolo, impedendo così il reflusso del sangue.

La cavità del ventricolo destro ha la forma di una piramide triangolare. Le pareti presentano un aspetto irregolare per la presenza di sporgenze muscolari dette trabecole carnee. Esse possono aderire alla parete del ventricolo per tutta la loro lunghezza oppure inserirsi con ambedue le estremità (ponte muscolare), oppure possono nascere dalla parete ventricolare per



raggiungere con sottili tendini, le corde tendinee, i lembi della valvola tricuspide (queste ultime trabecole sono dette muscoli papillari). La base del ventricolo presenta l'orifizio atrioventricolare e, anteriormente su un piano più alto, l'orifizio dell'arteria polmonare. Quest'ultimo è munito di tre valvole semilunari dall'aspetto di una tasca a nido di rondine con concavità superiore, per impedire al sangue di rifluire dall'arteria polmonare al ventricolo. Durante la sistole ventricolare sono invece tenute adese alla parete dell'arteria dal flusso del sangue che viene spinto dal ventricolo.

La cavità del ventricolo destro è divisibile in due parti: una posteriore, detta cono venoso, sottostante all'orifizio atrioventricolare, nella quale la corrente del sangue discende verso l'apice durante la diastole (rilassamento) ventricolare; l'altra, anteriore, sottostante all'orifizio dell'arteria polmonare, detta cono arterioso, nella quale la corrente del sangue è ascendente verso l'orifizio dell'arteria durante la sistole ventricolare.

L'atrio sinistro riceve il sangue ossigenato di ritorno dei polmoni mediante le quattro vene polmonari, i cui sbocchi sono privi di apparati valvolari. La valvola bicuspidale (o mitrale) permette il flusso di sangue dall'atrio sinistro al sottostante ventricolo durante la sistole atriale, ed è costituita da due lembi che, similmente alla tricuspide, hanno un margine che si fissa al contorno dell'orifizio atrioventricolare e un margine libero rivolto verso la cavità del ventricolo sinistro, al quale si inseriscono le corde tendinee dei muscoli papillari.

La cavità del ventricolo sinistro ha la forma di un cono le cui pareti hanno aspetto irregolare, per la presenza delle trabecole carnee, che sono organizzate similmente a quanto descritto per il ventricolo destro. La base della cavità corrisponde al setto atrioventricolare e anch'esso presenta due orifizi: uno, postero-laterale, è munito della valvola bicuspidale; l'altro, antero-mediale, è l'orifizio aortico, che rappresenta l'origine della aorta (anch'esso munito di tre valvole semilunari simili a quelle descritte per l'orifizio dell'arteria polmonare). Anche la cavità del ventricolo sinistro si può dividere in due parti: una posteriore, sottostante all'orifizio atrioventricolare sinistro, in cui durante la diastole ventricolare la corrente del sangue discende dall'atrio; una anteriore, posta sotto l'orifizio dell'aorta in cui durante la sistole ventricolare la corrente del sangue è ascendente dal ventricolo sinistro verso l'aorta <sup>[2]</sup>.

## **2. ELETTROFISIOLOGIA CARDIACA**

### **2.1 - Sistema di conduzione**

La parete del cuore è formata da tre tonache sovrapposte che dall'interno verso l'esterno sono l'endocardio, il miocardio e l'epicardio. Il miocardio costituisce la parte più spessa della parete, è organizzato in modo da formare due sistemi tra loro indipendenti, uno per gli atri e uno per i ventricoli, separati dallo scheletro fibroso del cuore, sul quale le fibrocellule attaccano. Le fibrocellule miocardiche sono di due tipi diversi: le fibre nodali costituiscono il nodo senoatriale (SA) ed il nodo atrioventricolare (AV), oltre che il fascio di His; le fibre giganti (o 'di Purkinje') formano le branche, destra e sinistra, e le reti di Purkinje.

Il miocardio che forma le pareti del cuore è detto miocardio comune, per distinguerlo da quello che costituisce una sua differenziazione, specializzato nel trasporto degli impulsi contrattili, che è il miocardio specifico del sistema di conduzione [2].

Entrambi i tipi di cellule sono caratterizzati da tre proprietà elettriche: l'eccitabilità (attitudine di una cellula a rispondere allo stimolo elettrico depolarizzandosi), la conducibilità (capacità delle cellule di trasmettere l'eccitazione alle cellule vicine) e la refrattarietà (condizione in cui una cellula, a depolarizzazione avvenuta, non è eccitabile come di norma, ma potrà esserlo nuovamente solo dopo che sarà trascorso un certo tempo). Alcune cellule del sistema di conduzione (le cellule pacemaker) hanno anche una quarta proprietà, che è l'automatismo (che può essere acquisito, in condizioni patologiche, anche da cellule che normalmente ne sono sprovviste) [3].

Il sistema di conduzione consta di due settori: il sistema senoatriale e il sistema atrioventricolare.

- Il primo ha inizio con il nodo SA, un ammasso di cellule miocardiche specifiche poste nella parete superiore dell'atrio destro, in vicinanza dello sbocco della vena cava superiore (*Figura 3*). È definito pacemaker perché in esso originano automaticamente gli stimoli elettrici per la contrazione del cuore. Questi si propagano lungo fasci di cellule miocardiche specifiche che si estendono nel miocardio comune delle pareti atriali. In tal modo i due atri si possono contrarre simultaneamente e l'onda di contrazione si propaga in modo da spingere il sangue nei sottostanti ventricoli. Dal nodo SA si dipartono anche fasci internodali che portano gli stimoli che inducono la contrazione al sistema atrioventricolare.
- Il sistema atrioventricolare inizia con il nodo AV, ammasso di cellule miocardiche specifiche posto nella parete mediale dell'atrio destro, in vicinanza dello sbocco del seno coronario [2]. Esso ha principalmente due scopi: il primo è di consentire la propagazione dell'impulso elettrico dagli atri ai ventricoli, e il secondo di ritardare la propagazione dell'impulso [4], assicurando che la contrazione dei ventricoli avvenga qualche istante dopo quella degli atri (ciò consente che la

sistole atriale partecipi efficacemente al riempimento diastolico, ottimizzando la gittata sistolica dei ventricoli) [3]. Dal nodo AV si diparte un fascio di fibrocellule specifiche, il tronco comune o fascio di His, che raggiunge il setto interventricolare e si divide in due branche, destra e sinistra [2]. Ciascuna branca decorre nel setto interventricolare verso l'apice, per poi risalire nei muscoli papillari. Alla base di essi, le branche si risolvono in una serie di piccoli fasci, che intrecciandosi fra loro risalgono verso la base dei ventricoli, formando le reti di Purkinje. Per mezzo di esse gli stimoli si propagano al miocardio comune ventricolare, che si contrae spingendo il sangue negli orifizi arteriosi polmonare e aortico [2].

Si noti che la capacità di autodepolarizzazione (la frequenza cioè con cui le cellule pacemaker si attivano) è diversa tra i vari centri automatici del cuore. Così, la frequenza di attivazione è, in media, circa 70 bpm per il nodo SA, 50 bpm per il nodo AV e 30 bpm o meno per le fibre di Purkinje. Poiché il nodo SA ha la frequenza maggiore, è questo che guida il ritmo del cuore: infatti gli altri pacemaker – detti secondari o sussidiari – sono attivati dal nodo SA prima che essi stessi possano raggiungere il proprio potenziale di soglia [3].

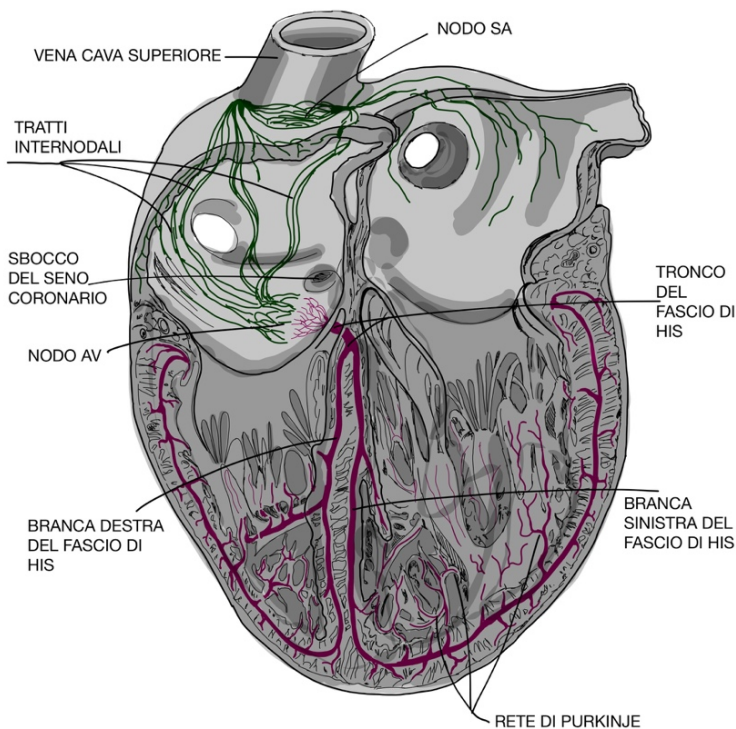


Figura 3. Il sistema di conduzione del cuore è composto da un insieme di fibre miocardiche specializzate che hanno la funzione di produrre, trasmettere e distribuire gli impulsi elettrici nelle masse miocardiche atriali e ventricolari. Il disegno illustra la distribuzione delle diverse formazioni che lo compongono [2].

## 2.2 - Correnti ioniche e potenziale d'azione cardiaco

Durante la generazione e la propagazione degli impulsi elettrici, le cellule sono da essi stimulate, e i potenziali elettrici delle loro membrane subiscono cambiamenti significativi, che si ripetono verso le cellule adiacenti. La membrana cellulare ha comunemente un potenziale stabile negativo in condizioni di riposo (“potenziale di riposo”), che si aggira intorno a -80/-90 mV, ad eccezione delle cellule dei nodi SA ed AV, il cui potenziale di riposo è compreso tra -50 e -30 mV. Quando il potenziale supera un valore di soglia <sup>[5]</sup> (“potenziale soglia”, intorno a -60 mV <sup>[3]</sup>), esso subisce un incremento rapido (“depolarizzazione”), seguito da un “plateau” a potenziale positivo, che precede un graduale ritorno al potenziale di riposo (“ripolarizzazione”). Questo cambiamento del potenziale di membrana è detto “potenziale d'azione” (PdA) <sup>[5]</sup>.

Gli eventi meccanici del cuore sono dovuti a cambiamenti delle proprietà elettriche delle cellule cardiache <sup>[5]</sup>.

L'accoppiamento tra l'eccitazione elettrica e la contrazione meccanica seguente dipende proprio dal processo che lega il PdA alla contrazione del muscolo striato cardiaco. Questo processo è reso possibile dalla presenza dei recettori della rianodina sulle membrane delle cellule cardiache. I recettori della rianodina sono una famiglia di canali di rilascio dello ione  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulare. Questi canali sono localizzati in prossimità degli organelli cellulari responsabili dell'accumulo e del rilascio degli ioni  $\text{Ca}^{2+}$ , e possiedono sulla loro superficie un canale del  $\text{Ca}^{2+}$  di tipo L, che funziona da sensore voltaggio-dipendente per rilevare un PdA ed innescare la contrazione muscolare <sup>[6-7]</sup>.

Nonostante il PdA si possa dividere sommariamente in 5 fasi (*Figura 4*), esso varia considerevolmente (in quanto ad ampiezza e durata) all'interno del tessuto cardiaco, essendo il risultato complessivo dell'azione di molteplici canali ionici, pompe cellulari e scambiatori <sup>[5]</sup>. Essi sono formati da proteine che, a seconda della conformazione che assumono, aprono o chiudono il canale, consentendo o impedendo il passaggio dello ione specifico. Quando il canale è aperto, il flusso dello ione e la sua concentrazione finale ai due lati della membrana dipenderanno sia dalla differenza delle sue concentrazioni (gradiente chimico), sia dalla differenza di potenziale (ddp) presente ai due lati della membrana (gradiente elettrico) <sup>[3]</sup>. I canali ionici possono essere attivati da cambiamenti del voltaggio della membrana o da specifici ligandi, e possono essere modulati da numerosi fattori (ad esempio neurotrasmettitori o altri ioni). Lo studio del PdA è di notevole rilevanza, anche perché i suoi cambiamenti possono indurre aritmie cardiache. Esso coinvolge il movimento (o trasporto) di diversi ioni attraverso la membrana delle cellule, sia attivamente (con consumo di energia) che passivamente (tramite meccanismi di diffusione passiva).

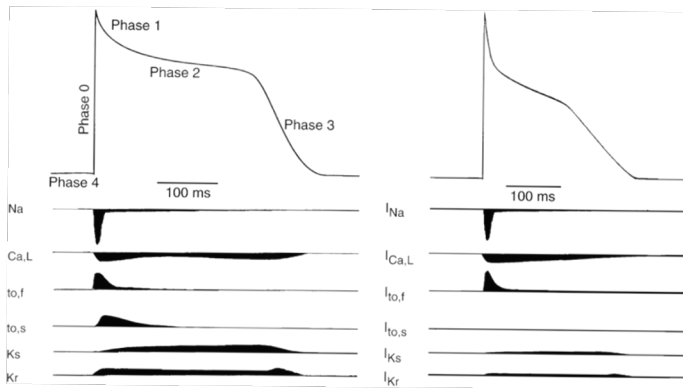


Figura 4. Forme d'onda dei PdA e correnti ioniche in miociti ventricolari (sinistra) e atriali (destra) di umani adulti. Le proprietà tempo- e voltaggio-dipendenti dei canali di  $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{2+}$  espressi nei miociti atriali e ventricolari sono simili. Al contrario, ci sono diversi tipi di canali di  $\text{K}^+$  (con le relative correnti) che contribuiscono alla ripolarizzazione di atri e ventricoli, le cui proprietà differiscono anche all'interno dello stesso tessuto miocardio.

### 2.2.1 – Fasi del potenziale d'azione cardiaco

Il PdA cardiaco consiste di 5 fasi (da 0 a 4), consecutive in ordine numerico crescente. Per comodità si inizierà esponendo la fase 4:

- Fase 4 – Potenziale di riposo. A causa della distribuzione differenziale degli ioni come  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$  e  $\text{Cl}^-$  attorno la membrana, il potenziale intracellulare è normalmente negativo rispetto a quello extracellulare, durante la diastole [5]. Ciò accade perché la cellula è dotata di un patrimonio di ioni negativi che è leggermente maggiore del patrimonio di ioni positivi.

Nelle cellule vi è una concentrazione di  $\text{K}^+$  circa 30 volte superiore a quella presente all'esterno; la concentrazione di  $\text{Na}^+$  e di  $\text{Ca}^{2+}$  è, rispettivamente, 15 e 10.000 volte inferiore a quella esterna [3]. Allo stato di riposo, la membrana è permeabile agli ioni  $\text{K}^+$ , e il potenziale di membrana si avvicina a quello di equilibrio del potassio ( $E_K$ ). I canali responsabili della permeabilità del  $\text{K}^+$  sono detti “canali rettificatori entranti del potassio” ( $I_{K1}$ ), e la loro apertura è voltaggio-dipendente. Questo carattere è funzione a sua volta della concentrazione extracellulare di potassio, e permette di mantenere il potenziale di riposo prossimo ad  $E_K$ , evitando anche una iperpolarizzazione. Tuttavia, quando la cellula si depolarizza a causa di altri stimoli, i canali  $I_{K1}$  si chiudono e la membrana è libera di modificare il suo potenziale: questo consente la depolarizzazione e il PdA nelle cellule. I canali  $I_{K1}$  sono stati identificati nelle cellule di atri, ventricoli, del nodo AV e del sistema di His-Purkinje, ma non in quelle del nodo SA, dove la loro assenza è importante per rendere “instabile” il potenziale di membrana e facilitare così l'attività di pacemaker naturale del nodo.

Un altro fattore che mantiene le concentrazioni intracellulari di  $\text{K}^+$  e di  $\text{Na}^+$  rispettivamente elevate e ridotte è la “pompa  $\text{Na}^+-\text{K}^+$ ”, che agisce secondo un meccanismo di trasporto attivo, cioè comporta un dispendio energetico da parte della cellula. Poiché l'ATP è la molecola che rappresenta la sorgente di energia a livello cellulare, il consumo della pompa

$\text{Na}^+\text{-K}^+$  si quantifica in questi termini: occorre una molecola di ATP per trasportare 3 ioni  $\text{Na}^+$  fuori dalla cellula e 2 ioni  $\text{K}^+$  al suo interno. L'effetto della pompa  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  può essere contrastato da quello degli scambiatori  $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$  che producono una ridotta corrente entrante.

Normalmente le cellule atriali e ventricolari hanno potenziali di riposo stabili tra due PdA consecutivi (per esempio durante la diastole), ma in alcune parti degli atri, in prossimità delle valvole tricuspide e mitrale, nella parte distale del nodo AV e nelle fibre di His-Purkinje può accadere che il potenziale di riposo si depolarizzi durante la diastole. Questa proprietà è detta "depolarizzazione diastolica nella fase 4" e può talvolta raggiungere il potenziale soglia, innescando un PdA spontaneo e risultando in un'attività di automatismo anomalo.

È utile presentare ora anche i canali  $I_K$ , detti "canali rettificatori ritardati del potassio", che si attivano dopo la fase 0 e sono responsabili della ripolarizzazione del PdA, disattivandosi al termine di essa. I canali  $I_K$  producono quindi una corrente uscente di ioni  $\text{K}^+$  che contrasta quella dei canali rettificatori entranti di  $\text{K}^+$  ( $I_{K1}$ ) [5].

- Fase 0 – Rapida depolarizzazione (o overshoot). Uno stimolo di depolarizzazione sufficiente a raggiungere la soglia può iniziare un PdA, che è indipendente dall'ampiezza dello stimolo: questo comportamento si dice risposta del "tutto o nulla". Nelle cellule atriali e ventricolari, oltre che nelle fibre di His-Purkinje, l'overshoot si deve all'apertura dei canali del  $\text{Na}^+$  voltaggio-dipendenti, che producono una corrente entrante di  $\text{Na}^+$  ( $I_{\text{Na}}$ ). L'incremento del flusso entrante di  $I_{\text{Na}}$  dura solo 1 o 2 ms [5], causando così in pochissimi millisecondi l'innalzamento del potenziale fino a un valore di circa +20 mV [3] (tendendo così a quello di equilibrio del  $\text{Na}^+$ ,  $E_{\text{Na}}$ ). La velocità della depolarizzazione si esprime come  $dV/dt_{\text{max}}$  (o  $\dot{V}_{\text{max}}$ ), che è una valida approssimazione dell'entità del flusso entrante di ioni  $\text{Na}^+$ . All'aumentare della concentrazione intracellulare di  $\text{Na}^+$ , il potenziale si approssima ad  $E_{\text{Na}}$ , ed i canali sono inattivati.

Nelle cellule dei nodi SA ed AV, la corrente entrante di  $\text{Ca}^{2+}$  (attraverso i canali del  $\text{Ca}^{2+}$  voltaggio-dipendenti) è responsabile dell'avvio della fase 0, con un  $dV/dt_{\text{max}}$  ridotto, proprio perché l'azione dei canali del  $\text{Ca}^{2+}$  è più lenta. Nel cuore esistono almeno due tipi di canali del  $\text{Ca}^{2+}$ : quelli di tipo T ( $I_{\text{Ca-T}}$ ), più abbondanti in cellule del nodo SA e di Purkinje, che si pensa contribuiscano all'attività di pacemaker, vista la soglia di attivazione inferiore in modulo, e quelli di tipo L ( $I_{\text{Ca-L}}$ ), che sono i principali responsabili della depolarizzazione e della conduzione nelle cellule nodali. A causa della loro lenta attivazione, i canali del tipo L restano permeabili abbastanza a lungo da contribuire anche

alla fase del plateau, nonostante essi siano inattivati dalla depolarizzazione e dalla concentrazione di  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulare [5].

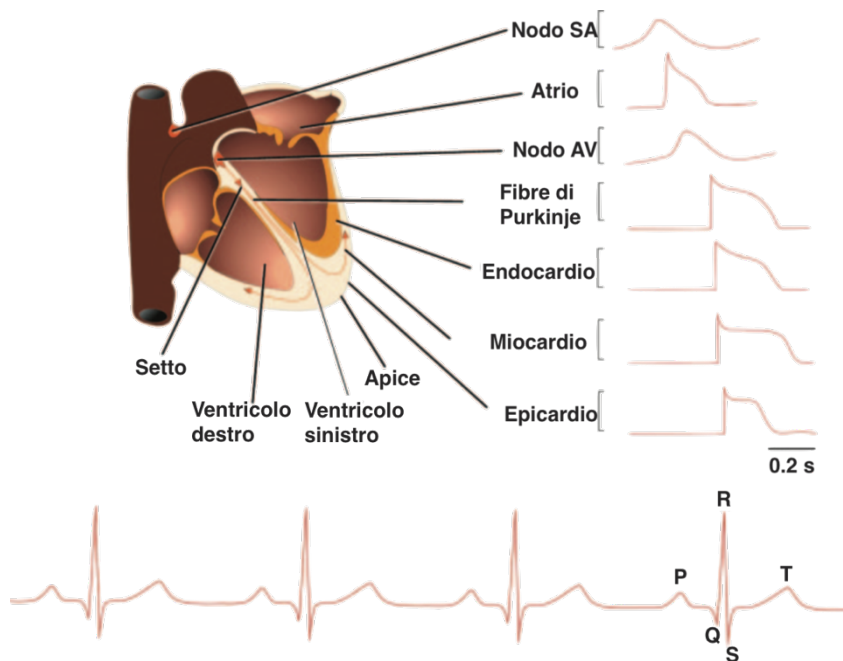
- Fase 1 – Ripolarizzazione rapida precoce. Il potenziale di membrana torna rapidamente vicino a 0 mV, in parte per l'inattivazione dei canali  $I_{\text{Na}}$ , in parte per l'attivazione di una corrente uscente transitoria ( $I_{\text{to}}$ ), presente nell'epicardio ma non nell'endocardio: questo può avere implicazioni sulla durata del PdA e sulla refrattarietà nei vari tipi di tessuto, e può spiegare alcuni cambiamenti elettrocardiografici legati alla frequenza cardiaca e all'assunzione di farmaci. Un accorciamento significativo della durata del PdA nell'epicardio rispetto all'endocardio può creare condizioni favorevoli ad aritmie da rientro [5].
- Fase 2 – Plateau. Può durare diverse centinaia di millisecondi. La permeabilità della membrana rispetto a diverse specie ioniche diminuisce. La conducibilità del  $\text{Na}^+$  è bassa perché i canali  $I_{\text{Na}}$  si sono disattivati dopo l'iniziale depolarizzazione. Quella del  $\text{K}^+$  diminuisce notevolmente quasi istantaneamente dopo la depolarizzazione, nonostante la concentrazione di  $\text{K}^+$  sia ancora superiore all'interno. Ciò è dovuto al fatto che i canali  $I_{\text{K1}}$ , durante la depolarizzazione, favoriscono correnti entranti di  $\text{K}^+$ , e durante il plateau i canali rettificatori ritardati del  $\text{K}^+$  non sono ancora aperti, a causa della loro più lenta attivazione. I canali  $I_{\text{Ca}}$ , più lenti, restano aperti e forniscono una piccola corrente entrante a contrastare la ripolarizzazione. Le correnti di ripolarizzazione contribuiscono in minima parte, e sono  $I_{\text{Cl}}$ ,  $I_{\text{to}}$  e l'attività della pompa  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  [5].
- Fase 3 – Rapida ripolarizzazione finale. La ripolarizzazione diventa rapida per l'inattivazione tempo-dipendente delle lente correnti entranti ( $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{Na}^+$ ) e per l'attivazione di lente correnti uscenti di  $\text{K}^+$ . L'ingresso di cariche positive diminuisce, aumenta l'efflusso di  $\text{K}^+$ , e il potenziale muove verso valori negativi. Man mano, la conduttanza (verso l'esterno) attraverso i canali  $I_{\text{K}}$  aumenta e la ripolarizzazione prosegue tendendo verso  $E_{\text{K}}$ . Le correnti uscenti di  $\text{K}^+$  (tra cui  $I_{\text{Kr}}$  – “rapid” [5], predominante nella specie umana [8], e  $I_{\text{Ks}}$  – “slow”, denominate in relazione all'attività di agenti antiaritmici) contribuiscono alla terminazione del plateau ed ai cambiamenti nella durata del PdA legati alla frequenza cardiaca. Esse sono dovute principalmente all'attivazione dei canali rettificatori ritardati. Vi è un'ampia varietà di canali del  $\text{K}^+$ , inclusi quelli attivati da specifici ligandi e quelli voltaggio-dipendenti, la cui analisi si allontana tuttavia dagli obiettivi di questa trattazione [5]. Alla fine della fase 3 la cellula è tornata alla sua condizione di base e rimane in una condizione stabile, con il potenziale di membrana negativo, finché non viene eccitata di nuovo. Durante la fase 4, la cellula provvede a

ripristinare la composizione qualitativa e quantitativa del patrimonio ionico intracellulare basale, espellendo gli ioni  $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{2+}$  entrati nella cellula con la depolarizzazione, e riportando all'interno gli ioni  $\text{K}^+$  [3].

### 2.3 – Elettrocardiogramma

I nervi e i muscoli costituenti il cuore possono essere considerati come una sorgente di cariche elettriche le quali viaggiano dentro un conduttore che è il torace. Il campo elettrico prodotto da queste cariche in movimento – quali effettivamente sono nel processo di depolarizzazione e di ripolarizzazione del muscolo cardiaco – affiora sulla superficie del torace con le sue linee equipotenziali. Pertanto, se sulla superficie toracica vengono posti appositi elettrodi su due linee del campo a potenziale diverso, potrà essere rilevata una ddp [9]. Tale ddp varia sia nel tempo, per il susseguirsi ciclico di depolarizzazione e ripolarizzazione delle fibre cardiache, sia nello spazio, a causa dell'eterogeneità della forma del PdA a seconda del tipo di cellule cardiache e della loro posizione nel cuore. L'elettrocardiogramma (ECG) rappresenta dunque l'integrazione spaziale delle forme d'onda dei diversi PdA, rappresentate in funzione del tempo (*Figura 5*) [10].

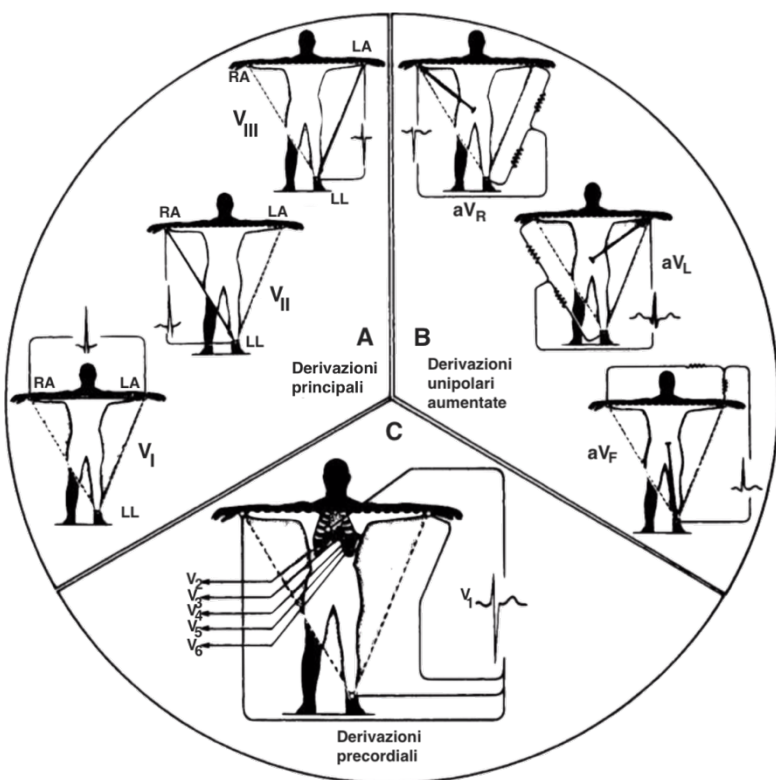
La registrazione dei PdA cardiaci dev'essere effettuata, in linea di principio, disponendo di almeno due elettrodi applicati sulla superficie del corpo, in luoghi non equipotenziali: l'obiettivo è infatti rilevare una ddp. Dovendo confrontare ECG eseguiti su soggetti diversi o in tempi diversi sullo stesso soggetto, è essenziale rispettare degli standard per il posizionamento degli elettrodi. Willem



*Figura 5. Attività elettrica cardiaca. In alto: schema di un cuore (sinistra) ed illustrazione delle tipiche forme dei PdA registrati in siti differenti (destra). In basso: schema di un ECG di superficie, risultato dell'integrazione spaziale dei diversi PdA [10].*



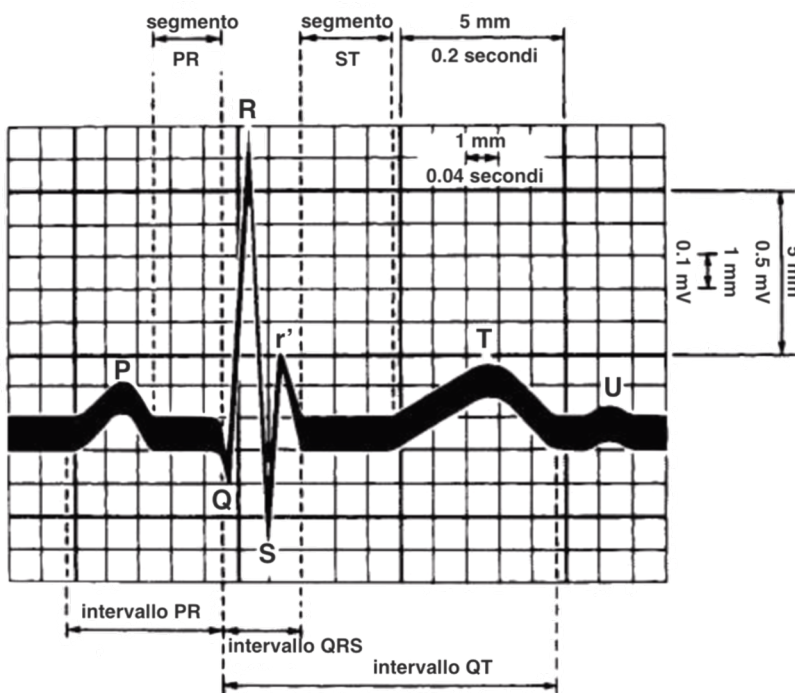
Einthoven, fisiologo olandese ritenuto il padre della cardiologia moderna, situò gli elettrodi ai vertici di un triangolo equilatero, rappresentati dai seguenti punti: braccio destro (RA, dall'inglese "right arm"), braccio sinistro (LA, dall'inglese "left arm") e base dello sterno (*Figura 6*). Questa disposizione degli elettrodi fornisce la proiezione dell'attività elettrica sul piano frontale, cioè quel piano immaginario parallelo alla fronte e giacente su una superficie che contiene le spalle. Di fatto, nella registrazione degli ECG diagnostici gli elettrodi sono posizionati sui polsi, destro (RA) e sinistro (LA), e sulla caviglia sinistra (LL, dall'inglese "left leg"), e questo non comporta differenze sul tracciato ECG, poiché si ritiene che attraverso gli arti non scorra una corrente apprezzabile che possa variare il potenziale. Se con  $V$  si indica il potenziale, le ddp misurate sono dette "derivazioni principali" e sono definite per convenzione come: "I derivazione" ( $V_I = V_{LA} - V_{RA}$ ), "II derivazione" ( $V_{II} = V_{LL} - V_{RA}$ ) e "III derivazione" ( $V_{III} = V_{LL} - V_{LA}$ ). Poiché i tre elettrodi costituiscono i nodi di una maglia chiusa, si può applicare il principio di Kirchoff sulle tensioni, per cui vale la somma  $V_{II} = V_I + V_{III}$ . Le tre derivazioni di Einthoven si dicono "bipolari" perché per poterle registrare occorrono 2 dei 3 elettrodi disponibili. Un altro modo largamente impiegato utilizza derivazioni "unipolari": viene rilevato il potenziale di un sito anatomico rispetto ad un riferimento. Tale riferimento è chiamato "terminale centrale di Wilson" e si ottiene connettendo ogni elettrodo costituente le tre derivazioni principali, tramite 3 resistenze di identico valore  $R$ , ad un nodo comune. Con un elettrodo detto "esplorante" si valutano le ddp in sei siti (da  $P_1$  a  $P_6$ ) che hanno posizioni anatomiche convenzionalmente definite. Tali ddp sono denominate "derivazioni precordiali" e si indicano con le sigle da  $V_1$  a  $V_6$ . Le derivazioni precordiali forniscono la proiezione dell'attività elettrica sul piano



*Figura 6. Derivazioni elettrocardiografiche: derivazioni principali (A), derivazioni aumentate (B) e derivazioni precordiali (C) [11].*

trasverso, un piano ortogonale all'asse che attraversa l'individuo nella direzione testa-piedi. Questa disposizione degli elettrodi consente di ottenere un quadro diagnostico più completo se registrate assieme alle altre derivazioni, comprese quelle "aumentate". Le "derivazioni aumentate" sono delle derivazioni unipolari, che utilizzano i medesimi punti di prelievo del segnale delle derivazioni principali (RA, LA ed LL): dunque anch'esse descrivono l'attività elettrica sul piano frontale. Le derivazioni vengono attuate tra il potenziale di riferimento, che si ottiene tramite 2 dei 3 elettrodi disponibili, ed il terzo elettrodo che può essere quello riferito al braccio destro, al braccio sinistro o alla gamba sinistra. I nomi convenzionali delle derivazioni aumentate sono  $aV_R$ ,  $aV_L$  e  $aV_F$ <sup>[9]</sup>.

Un tracciato ECG normale (*Figura 7*) inizia con un'onda P, che riflette la depolarizzazione degli atri. Essa è solitamente rivolta verso l'alto nelle derivazioni  $V_I$ ,  $V_{II}$  e  $V_{III}$ . La polarità negativa nella derivazione precordiale  $V_1$  è normale, perché rappresenta la depolarizzazione dell'atrio destro, che avviene leggermente dopo quella dell'atrio sinistro, ed in posizione arretrata rispetto a quest'ultimo. L'ampiezza dell'onda P non dovrebbe superare 0.25 mV, e la sua durata non dovrebbe eccedere 0.11 secondi. L'onda P potrebbe essere "intaccata", a indicare un'attivazione separata degli atri destro e sinistro. La depolarizzazione ventricolare è rappresentata dal complesso QRS, che di norma ha polarità positiva nelle derivazioni  $V_I$  e  $V_{II}$ . L'onda Q è la prima deflessione negativa dalla linea di base (detta "linea isoelettrica") dopo l'onda P, e precede una deflessione positiva. Normalmente, l'onda Q riflette la depolarizzazione del setto interventricolare, e la sua durata non supera 0.03 secondi, mentre l'ampiezza non supera 0.3 mV. L'onda R è la prima deflessione positiva dopo l'onda P, e riflette la depolarizzazione della massa ventricolare. La sua ampiezza di norma non supera i 2 –



*Figura 7. Onde, intervalli e segmenti di un ECG normale<sup>[11]</sup>.*

2.5 mV. L'onda S è la deflessione negativa che segue l'onda R, e rappresenta la depolarizzazione ventricolare ritardata. L'onda T riflette la ripolarizzazione dei ventricoli e può essere rappresentata da una deflessione sia positiva, sia negativa, che segue il complesso QRS. L'area sottesa dall'onda T rispetto alla linea isoelettrica è circa uguale a quella sottesa dal complesso QRS, e la polarità dell'onda T è solitamente la stessa della polarità della deflessione di entità maggiore nel complesso QRS. Occasionalmente l'onda U può seguire l'onda T, con la stessa polarità. L'onda U potrebbe riflettere la ripolarizzazione dei muscoli papillari, ma il meccanismo resta perlopiù sconosciuto. L'intervallo PR è il tempo che intercorre tra l'inizio dell'onda P e l'inizio del QRS (iniziato da un'onda Q o da un'onda R), e indica il tempo impiegato dalla depolarizzazione atriale e dalla corrente fino a raggiungere il nodo AV, affinché la depolarizzazione dei ventricoli abbia inizio. Il normale intervallo PR misura tra 0.12 e 0.20 s. L'intervallo QRS va dall'inizio dell'onda Q alla fine dell'onda S, e rappresenta la durata della depolarizzazione ventricolare. La durata normale di un complesso QRS è compresa tra 0.06 e 0.10 secondi. La ripolarizzazione del miocardio atriale accade durante l'intervallo PR o nel complesso QRS, pertanto è di difficile identificazione <sup>[7]</sup>. L'intervallo QT è l'intervallo dall'inizio dell'onda Q alla fine dell'onda T, e comprende sia la depolarizzazione che la ripolarizzazione ventricolari. Il segmento PR è la porzione del tracciato tra la fine dell'onda P e l'inizio del QRS, ed è generalmente detto "isoelettrico". Esso potrebbe essere deflesso, a causa di anomalie nella ripolarizzazione atriale (come risultato, per esempio, di un infarto atriale o di pericardite). Il segmento ST è la porzione di tracciato dalla fine della depolarizzazione ventricolare (solitamente un'onda R o S) all'inizio dell'onda T, ed è solitamente isoelettrico <sup>[11]</sup>.

L'intervallo RR rappresenta il tempo che intercorre tra le onde R di due complessi QRS successivi. Esso dipende da proprietà intrinseche del nodo SA e dall'azione di controllo esercitata dal sistema nervoso autonomo, ed il suo reciproco rappresenta la frequenza cardiaca. La variabilità dell'intervallo RR è indice dell'abilità del sistema cardiovascolare di adattarsi ai cambiamenti dell'ambiente che circondano l'individuo <sup>[12]</sup>.

È di particolare interesse lo studio dell'intervallo QT, che tiene conto della durata della ripolarizzazione ventricolare, e il cui prolungamento ha importanti correlazioni con cambiamenti patologici del processo di ripolarizzazione, spesso connessi al rischio pro-aritmico <sup>[8]</sup>. Inoltre, poiché la durata dell'intervallo QT dipende anche dalla frequenza cardiaca, nasce l'esigenza di usare una formula adatta alla "correzione" dell'intervallo rispetto alla frequenza (da cui il "QT<sub>c</sub>": QT corretto). Ne sono state proposte diverse (per esempio le formule di Bazett, Fridericia, Framingham, ecc.), ed è importante valutarne bene l'efficacia (potrebbero condurre a falsi-positivi o falsi-negativi in studi di natura clinica). Contestualmente alla misura dell'intervallo QT, è importante rilevare anche

eventuali modificazioni della morfologia dell'onda T, nel caso si stia studiando l'effetto di farmaci sulla ripolarizzazione ventricolare, nello specifico [8].

## 2.4 – Malattie del sistema cardiovascolare

Per aritmia si intende qualsiasi alterazione della normale frequenza o regolarità del battito cardiaco, ovvero della sequenza fisiologica di conduzione dell'impulso elettrico dal nodo SA sino ai ventricoli. Esse sono suddivise clinicamente in due grandi gruppi: le bradiaritmie (frequenza cardiaca inferiore a 60 bpm) e le tachiaritmie (frequenza cardiaca elevata, oltre i 100 bpm).

Le aritmie possono interferire con la corretta funzione del cuore attraverso alcuni possibili effetti conseguenti a variazioni della frequenza cardiaca (il cuore può non riuscire ad incrementare adeguatamente la gittata sistolica in corso di bradicardia e, nella situazione opposta, può ridurre eccessivamente la gittata in corso di tachicardia), perdita della contrazione atriale, variazioni del consumo miocardico di ossigeno e del flusso coronarico, o per alterazione del sincronismo della contrazione ventricolare.

L'ECG consente in genere la corretta diagnosi di un'aritmia quando questa è presente al momento della registrazione del tracciato. In alcuni casi, tuttavia, una tachiaritmia registrata durante un ECG standard può rimanere di dubbia origine. In generale, il monitoraggio ECG secondo Holter è il primo passo nella diagnostica strumentale delle aritmie, consentendo una registrazione continua della durata di 24-48 ore [3].

### 2.4.1 – Tachiaritmie

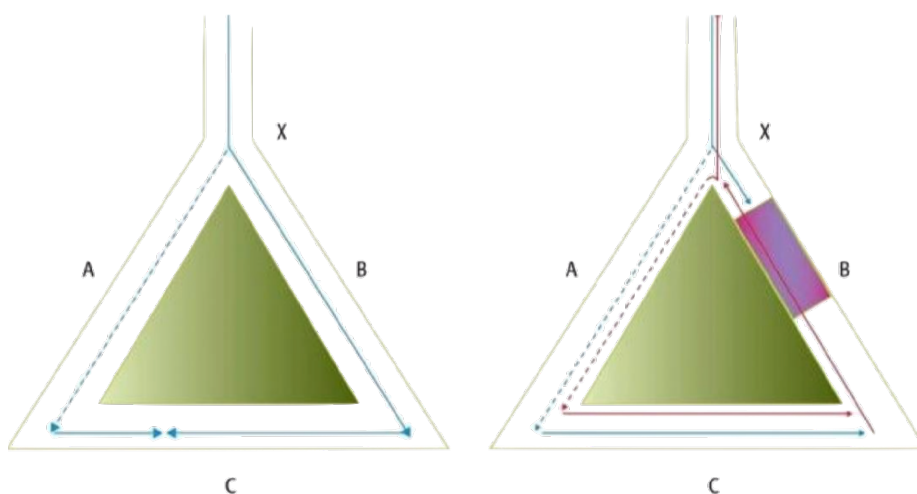
Per tachiaritmie si intendono aritmie di origine sopraventricolare o ventricolare che determinano un'accelerazione del battito cardiaco, subentrando e sostituendosi attivamente al regolare ritmo sinusale (il normale ritmo cardiaco, determinato dal nodo SA).

Esse possono essere generate da tre principali meccanismi:

- accentuato automatismo cellulare: come già visto, l'automatismo è una proprietà presente in diverse cellule del tessuto specializzato di conduzione del cuore, ma normalmente non si evidenzia per la dominanza delle cellule del nodo SA. In alcune condizioni patologiche, tuttavia, cellule di altri centri possono aumentare la propria capacità di autodepolarizzazione e prendere il sopravvento sulla attività sinusale: un simile gruppo di cellule si dice "focus ectopico". L'attività del focus ectopico può manifestarsi sia saltuariamente, con singoli battiti che si sovrappongono al ritmo sinusale ("extrasistoli"), sia in maniera ripetitiva e più duratura nel tempo, generando una tachicardia. I centri responsabili di tachiaritmie possono essere

localizzati a livello di qualsiasi punto del sistema di conduzione AV e, negli atri, lungo il setto interatriale, allo sbocco delle vene polmonari o nel seno coronarico [3].

- rientro: questo meccanismo è responsabile di numerose aritmie clinicamente rilevanti. Può verificarsi quando la conduzione verso una struttura o una zona più o meno ampia di tessuto miocardico avviene attraverso due vie differenti (*Figura 8*). Il fronte d'onda inizialmente unico, si trova davanti un ostacolo, di tipo anatomico (per esempio, una cicatrice), o anche solo funzionale (cellule vitali, ma incapaci di essere attivate), per cui si sdoppia per poter attivare il tessuto a valle dell'ostacolo. In un normale ritmo sinusale, l'impulso si propaga contemporaneamente lungo le fibre che costituiscono le due vie (denominate A e B, in *Figura 8*) che consentono di aggirare l'ostacolo. Se però le due vie hanno un differente periodo refrattario, può accadere che uno stimolo (per es. un battito ectopico prematuro) che giunga con una certa precocità trovi la via che ha il periodo refrattario maggiore (B) ancora non eccitabile, quando l'altra (A) ha già recuperato la sua eccitabilità. Ne deriva che l'impulso verrà condotto solo lungo la via A. Avanzando lungo il tessuto miocardico distale (C), l'eccitazione arriverà anche alla parte distale della via B. Se le cellule di questa hanno nel frattempo recuperato la loro eccitabilità, l'impulso potrà attivare la via B in senso retrogrado. Da qui, l'impulso potrà eccitare nuovamente la via A in senso anterograde, riattivare il miocardio distale C e “rientrare” attraverso B, e così via. Si crea quindi un circuito grazie al quale l'impulso si auto-mantiene percorrendolo ciclicamente. Il perpetuarsi del rientro genera una tachicardia, la cui frequenza dipende dal tempo di percorrenza del circuito da parte dell'impulso. Quando il circuito attraverso cui si verifica il rientro è piccolo, il fenomeno è definito “microrientro”; quando esso è invece grande, si parla di “macrorientro” [3].
- triggered activity (attività innescata): le aritmie causate da questo meccanismo sono dovute alla presenza di oscillazioni del potenziale di membrana nelle fasi 2, 3 o 4 del PdA, come



*Figura 8. Meccanismo del rientro [3].*

conseguenza di deboli correnti in entrata nella cellula che causano un transitorio aumento del potenziale di membrana, cioè una parziale depolarizzazione. Quando queste correnti si verificano durante le fasi 2 o 3 del PdA si parla di post-depolarizzazione precoce (EAD, da “early after-depolarization”, la cui comparsa è favorita da condizioni che causano allungamento della fase di ripolarizzazione), mentre se si verificano nella fase 4, si parla di post-depolarizzazione tardiva (DAD, da “delayed after-depolarization”). Se la piccola corrente in entrata raggiunge un potenziale soglia, si innesca una vera e propria depolarizzazione, generando un battito ectopico prematuro: il ripetersi del fenomeno porta all’origine di una tachicardia. Il meccanismo ionico legato alla comparsa di EAD coinvolge principalmente una diminuzione della conduttanza del canale della corrente in uscita di  $K^+$  [3] (che può essere indotta da farmaci che allungano il QT, come la chinidina [8]) e/o un aumento della corrente in entrata del  $Ca^{2+}$  [3].

Inoltre, è noto che la ripolarizzazione ventricolare presenti un’intrinseca eterogeneità “transmurale” (attraverso lo spessore della parete cardiaca), a causa della diversa densità di canali ionici nel tessuto cardiaco. Se la dispersione della ripolarizzazione è aumentata, le correnti transitorie che favoriscono l’EAD aumentano la probabilità che extrasistoli indotte dall’EAD possano sfociare in aritmie da rientro o Torsade de Pointes. [8].

Le extrasistoli sono la forma più elementare e, per certi versi, l’elemento base di tutte le tachiaritmie. Si definisce extrasistole un battito originato da un punto del cuore diverso dal nodo SA, che interviene prematuramente rispetto al ciclo sinusale interrompendo la normale regolarità del ritmo cardiaco. In base alla sede di origine, le extrasistoli si possono dividere in sopraventricolari (atriali e giunzionali) e ventricolari. Spesso si presentano isolate, ma possono anche accadere in successioni di due o tre battiti. Possono inoltre avere tutte la stessa morfologia (extrasistoli monomorfe), indicando l’origine da un unico centro ectopico, o avere due o più morfologie differenti (extrasistoli polimorfe), suggerendo una possibile origine polifocale [3].

In generale gli AAD hanno meccanismi di azione assai complessi, ed è noto che uno stesso farmaco possa avere effetti terapeutici su una certa varietà di patologie, ma possa indurre effetti collaterali anche gravi (compresi effetti pro-aritmici) in caso di comorbidità o di interazione con altri farmaci [8]. Questo discorso è valido anche per la chinidina: saranno dunque presentate nel seguito le principali aritmie e le patologie per le quali si ritiene che una cura farmacologica con chinidina possa avere effetti terapeutici, o che possano esse stesse originare dalla cura, sotto forma di effetti collaterali.

- Tachicardia atriale (TA): si caratterizza per la presenza all'ECG di un ritmo atriale regolare con onde P identiche, ma diverse dalla P sinusale. Può avere origine da un centro atriale ectopico (tachicardia atriale automatica o focale) o essere dovuta a un circuito di rientro intra-atriale. La frequenza abituale è di 130-220 bpm. L'attivazione dei ventricoli avviene attraverso le normali vie di conduzione, e quindi il QRS è in genere normale. La conduzione AV può avvenire con un rapporto 1:1; in questo caso, la frequenza ventricolare è tachicardica e uguale a quella atriale. Nei casi in cui la frequenza atriale è elevata (> 200 bpm) la conduzione AV può avvenire con un rapporto AV maggiore (per esempio, 2:1 – 3:1), configurando la cosiddetta tachicardia atriale bloccata. La tachicardia atriale risponde ad AAD (compresa la chinidina), anche se sporadicamente è necessario ricorrere alla cardioversione elettrica per sbloccare l'aritmia <sup>[3]</sup>.
- Tachicardia atriale polifocale: questa forma di tachicardia atriale è così chiamata in quanto sono presenti due o più onde P ectopiche a morfologia differente, che suggeriscono un'origine da almeno due foci ectopici atriali. Gli intervalli tra le onde P sono irregolari; segue che anche l'attività ventricolare è irregolare, simulando, in diversi casi, una fibrillazione atriale <sup>[3]</sup>.
- Tachicardia parossistica sopraventricolare (TPSV): è una tachicardia di origine sopraventricolare, di durata variabile da pochi minuti a ore, che insorge e termina improvvisamente. La TPSV da rientro nel nodo AV (o reciprocante nodale) è la forma più frequente (ne rappresenta circa i 2/3 dei casi). Si manifesta più spesso in età giovanile, ma si può presentare anche nella fascia di età superiore ai 40 anni, soprattutto tra le donne. Il substrato anatomico-funzionale consiste nell'esistenza nel nodo AV di due vie di conduzione con proprietà elettrofisiologiche diverse: una con capacità di conduzione veloce (via veloce o "fast pathway") e una meno rapida (via lenta o "slow pathway"). Le vie differiscono anche per il periodo refrattario, più lungo nelle cellule della via veloce. Poiché il circuito di rientro è localizzato interamente nel nodo AV, esso costituisce un tipico esempio di microrientro. La TPSV è solitamente innescata da un'extrasistole atriale, e all'ECG si presenta con QRS regolari e senza chiare onde P visibili <sup>[3]</sup>.
- Flutter atriale: si tratta di un'aritmia regolare in cui l'atrio ha un'attivazione molto rapida, con una frequenza superiore a 240 bpm. Essendo la frequenza atriale così rapida, non tutti gli impulsi di attivazione atriale riescono a essere condotti ai ventricoli attraverso il nodo AV. Spesso la conduzione AV avviene con un rapporto 2:1, per cui la frequenza ventricolare è la metà di quella atriale, e quindi comunque tachicardica e regolare; altre volte la conduzione AV ha un rapporto maggiore (per esempio, 3:1, 4:1), per cui la frequenza ventricolare è regolare e non elevata; in molti casi tuttavia il rapporto di conduzione è molto variabile, per

cui la frequenza ventricolare è irregolare. Il flutter atriale è dovuto a un rientro intra-atriale, legato ad alterazioni anatomiche e/o funzionali, che nella forma più tipica interessano gran parte dell'atrio destro (macrorientro). La terapia mirata allo sblocco dell'aritmia (ripristino del ritmo sinusale) si può ottenere attraverso farmaci (tra cui AAD di classe IA), oppure elettricamente [3].

- Fibrillazione atriale (FA): gli atri sono eccitati in maniera caotica con frequenza variabile tra 400 e 650 bpm. Questo deriva dalla formazione negli atri di molteplici, piccoli circuiti di rientro che collidono, si estinguono e si riformano. È spesso innescata dalla presenza di uno o più foci ectopici che scaricano ad elevata frequenza, situati di solito allo sbocco di una o più vene polmonari. Il nodo AV viene stimolato in modo irregolare, e molti degli impulsi sono bloccati nel nodo stesso, limitando la frequenza ventricolare a 140-150 bpm. All'ECG, la FA è caratterizzata dall'assenza di onde di attivazione atriale regolari e morfologicamente simili. L'attività elettrica consiste di deflessioni irregolari, di ampiezza e polarità molto variabili, non separate da un'evidente linea isoelettrica e, come detto, ad alta frequenza (onde "F"); analogamente, i complessi QRS si succedono a intervalli totalmente irregolari.

Come nel flutter, si può praticare lo sblocco dell'aritmia mediante cardioversione elettrica o farmacologicamente (tra cui, ancora, AAD di classe IA, che spesso sono usati anche come cura per la prevenzione delle fibrillazioni recidivanti) [3].

- Tachicardia ventricolare (TV): è una tachiaritmia caratterizzata dalla sequenza di un minimo di tre battiti ectopici di origine ventricolare in immediata successione, con una frequenza uguale o superiore a 100 bpm. Le TV insorgono molto spesso in soggetti portatori di cardiopatie strutturali; tuttavia, in alcuni casi, episodi possono insorgere in soggetti con cuore sano, cioè senza apparenti alterazioni cardiache sia strutturali, sia dell'attività elettrica (in questo caso si ritiene siano dovute a meccanismi di attività innescata). La TV può essere non sostenuta o sostenuta, a seconda che abbia durata rispettivamente inferiore o superiore a 30 s. Può essere inoltre monomorfa (solitamente dovuta a un meccanismo di rientro a livello di alterazioni strutturali dei ventricoli) o polimorfa. All'ECG la tipica TV sostenuta monomorfa si presenta come una successione ritmica di complessi QRS larghi, di durata in genere superiore a 120 ms, frequenza più spesso compresa tra 130 e 200 bpm. La morfologia dei complessi è atipica e varia a seconda della sede da cui origina l'aritmia. Nonostante la terapia debba essere prontamente effettuata attraverso cardioversione elettrica se il paziente è in stato di shock, si può valutare lo sblocco (in caso di condizioni emodinamiche stabili) con uso di farmaci di classe IA o IC, specialmente in presenza di una normale funzione ventricolare sinistra (mentre vanno evitati in presenza di una depressa contrattilità miocardica) [3].



- Torsade de Pointes (TdP): La TdP è una forma di TV polimorfa molto rapida (> 200 bpm) caratterizzata all'ECG da una variazione della morfologia del QRS, che da una polarità passa, più o meno gradatamente, nella stessa derivazione, alla polarità opposta <sup>[3]</sup>. È di solito iniziata da un'extrasistole ventricolare con un lungo intervallo di accoppiamento <sup>[14]</sup> (o "coupling interval" – CI – è una delle caratteristiche ECG di base delle extrasistoli ventricolari, definito come la distanza tra l'inizio del complesso QRS del precedente battito sinusale e l'inizio del complesso QRS del battito prematuro <sup>[15]</sup>), così che il battito ventricolare prematuro capita sull'onda T del battito precedente (fenomeno detto "R su T"). Può terminare spontaneamente o anche degenerare in una fibrillazione ventricolare. È tipica in uno scenario caratterizzato da un intervallo QT prolungato (che potrebbe essere una anomalia ereditata, ma è comunemente causata da farmaci, anomalie elettrolitiche, malattie intracraniche, tossine o dieta estrema) <sup>[14]</sup>. È da notare che l'intervallo QT è mediamente più lungo nelle donne rispetto agli uomini, ed è stato osservato che la TdP colpisce più frequentemente soggetti di sesso femminile <sup>[8]</sup>. La presenza di zone del miocardio ventricolare che si ripolarizzano con molto ritardo rappresenta una condizione favorevole all'instaurazione di fenomeni di rientro o di triggered activity, che sembrano importanti nella genesi della TdP. La terapia deve mirare a rimuovere la causa che ha favorito l'allungamento dell'intervallo QT (con eventuale sospensione di farmaci) e ad aumentare la frequenza cardiaca (attraverso un catetere stimolatore) <sup>[3]</sup>.
- Flutter ventricolare: si può considerare una TV a frequenza molto alta (> 250 bpm), per cui all'ECG non è possibile distinguere il segmento ST e l'onda T. Si osserva una serie ravvicinata e ritmica di complessi di attivazione ventricolare che possono assumere in alcuni casi un aspetto quasi sinusoidale. Meccanicamente, il cuore riesce a determinare solo una bassissima gittata sistolica e il paziente perde rapidamente coscienza. Se non si interviene rapidamente, il flutter degenera in fibrillazione ventricolare e quindi in arresto cardiaco. L'unico trattamento valido è l'immediata cardioversione elettrica <sup>[3]</sup>.
- Fibrillazione ventricolare (FV): Definisce una condizione di attività elettrica caotica e disorganizzata dei ventricoli. All'ECG si nota la completa assenza di qualsiasi attività elettrica coordinata: non si riconoscono onde P-QRS-T, mentre si osserva una serie di onde sinusoidali di ampiezza e intervalli continuamente variabili, e a frequenza in genere molto alta. Meccanicamente, il cuore è fermo e non c'è alcuna gittata sistolica. L'unica terapia è la defibrillazione elettrica <sup>[3]</sup>.
- Fibrillazione ventricolare idiopatica: è definita come una rara causa di arresto cardiaco improvviso. I pazienti si presentano con l'improvvisa comparsa di FV di origine sconosciuta, che resta non identificabile anche dopo test diagnostici accurati. L'incidenza è in calo, grazie

agli avanzamenti nella diagnosi di sindromi aritmiche primarie (come la sindrome di Brugada, quella del QT corto o lungo, la sindrome di ripolarizzazione precoce ed altre) [16]. Capita nell'1-9 % dei sopravvissuti ad arresti cardiaci extra-ospedalieri. L'età media di questi pazienti è tra 35 e 40 anni, e il 70-75% di essi è di sesso maschile [17]. Sebbene l'esatta definizione sia cambiata durante gli anni e nonostante il progresso degli strumenti diagnostici, non esistono ancora linee guida per la definizione e la diagnosi. Attualmente è definita facendo riferimento a vittime di arresto cardiaco rianimate con successo, preferibilmente con FV documentate, in cui siano state escluse cause cardiache, respiratorie, metaboliche e tossicologiche. In altre parole, la diagnosi dipende dall'assenza di un substrato per la FV e dall'esclusione di altre specifiche malattie. L'unica opzione terapeutica è stata finora l'impianto di defibrillatori per l'elevato tasso di ricorrenza delle aritmie ventricolari (che varia tra l'11% e il 45%) [16].

#### 2.4.2 – Canalopatie

Le canalopatie cardiache sono un gruppo di malattie, ciascuna con le proprie caratteristiche elettrocardiografiche ed il proprio rischio di SCD. Questo gruppo include la sindrome del QT corto (SQTS, da "short QT Syndrome"), la sindrome del QT lungo (LQTS, da "long QT Syndrome"), la sindrome di Brugada (BrS, da "Brugada Syndrome") e la sindrome di ripolarizzazione precoce (ERS, da "Early Repolarization Syndrome"). Tali patologie sono da imputare a mutazioni dei geni che regolano l'espressione dei canali ionici delle membrane cellulari [18].

Le canalopatie per le quali si è riscontrato un effetto terapeutico della chinidina sono le seguenti:

- SQTS: è caratterizzata da un intervallo QT corretto ( $QT_c \leq 320$  ms), associato a vari tipi di aritmie, sopraventricolari (fibrillazione e flutter) e ventricolari (sino alla FV). I pazienti hanno un elevato rischio di SCD. Le mutazioni genetiche responsabili causano un'aumentata attività di alcuni canali del  $K^+$  o una ridotta attività di canali del  $Ca^{2+}$  [3], le cui correnti (implicate nella ripolarizzazione) conducono a un marcato accorciamento del periodo refrattario e della ripolarizzazione delle cellule miocardiche [19]. Si diagnostica all'ECG, che oltre al QT corto, mostra onde T alte e appuntite e un segmento ST molto breve nelle derivazioni precordiali. Per l'alto rischio di SCD, l'impianto di un defibrillatore sembra al momento indicato in molti dei pazienti affetti dalla patologia. Tuttavia, poiché si è dimostrato che la sindrome colpisce tutti i gruppi di età, resta importante disporre di un approccio farmacologico, soprattutto in pazienti di giovane età, in cui non sia possibile l'impianto di un defibrillatore. Tra tutti gli

AAD, sembra che solo la chinidina abbia efficacia rilevante nella prevenzione e nel controllo delle aritmie ventricolari [3].

- BrS: è caratterizzata dall'occorrenza o predisposizione a tachiaritmie ventricolari potenzialmente fatali in associazione alla presenza di un quadro ECG di morfologia a blocco di branca destra [3] (trattasi di un ritrovamento elettrocardiografico che accade quando la conduzione elettrica nel sistema di His-Purkinje è alterata o interrotta, e risulta in un complesso QRS allargato, poiché gli stimoli dal nodo AV percorrono solo il ramo sinistro del fascio di His, depolarizzando prima il ventricolo corrispondente<sup>[20]</sup>), intervallo PR allungato, ritardo nella conduzione e sopraslivellamento del segmento ST nelle derivazioni precordiali anteriori (V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub> e V<sub>3</sub>), nonostante il cuore si presenti strutturalmente sano. Si ritiene legata a mutazioni genetiche (di natura familiare per un quarto dei casi) che causano un'alterazione funzionale dei canali di membrana del Na<sup>+</sup> (tale alterazione è dimostrabile solo nel 30% dei casi) [3], da cui segue in generale una diminuzione delle correnti entranti (I<sub>Na</sub>), oppure un rafforzamento delle correnti uscenti di K<sup>+</sup>. Queste correnti ioniche disturbate si rilevano perlopiù nell'epicardio del ventricolo destro, alterando talvolta la morfologia del PdA. Ne consegue un aumento della dispersione transmurale della ripolarizzazione, che è responsabile dell'elevamento del segmento ST e del rientro nella fase 2 del PdA come il meccanismo che scatena la TV polimorfica o la FV. La regione generalmente più colpita è il tratto di efflusso anteriore del ventricolo destro [19]. Sono tuttavia ancora in corso studi rivolti all'individuazione di nuove mutazioni genetiche responsabili. Sebbene alcuni dati suggeriscano un certo effetto protettivo dell'idrochinidina [3], l'impianto di un defibrillatore è attualmente l'unica opzione di trattamento per una prevenzione efficace della SCD in pazienti ad alto rischio, anche se un defibrillatore è incapace di prevenire le aritmie ventricolari negli individui affetti (inoltre c'è un elevato numero di complicazioni legate al dispositivo) [19].
- ERS: condizione necessaria per la diagnosi di ERS è il "pattern ER", che appare nei tracciati ECG di circa il 13% della popolazione, ed è caratterizzato da una elevazione del segmento ST di almeno 1 mm in almeno due elettrodi inferiori o laterali. È importante notare che un pattern ER da solo non sia una malattia aritmica cardiaca, tanto che spesso lo si rileva in ECG di soggetti giovani e sani, talvolta anche di atleti [19]. La ERS si diagnostica quindi in pazienti con FV inspiegate o TV polimorfiche, in copresenza del pattern ER stesso [16]. Sono implicate mutazioni dei geni che codificano una subunità del canale del K<sup>+</sup> sensibile all'ATP, oltre a mutazioni dei geni che codificano il canale del Ca<sup>2+</sup> di tipo L (I<sub>Ca-L</sub>). Nella ERS, la regione inferiore del ventricolo sinistro è maggiormente colpita [19].

### 3. CHINIDINA

#### 3.1 – Cenni storici

La chinidina è stata descritta per la prima volta nel 1848 da van Heyningen ed è stata preparata da Pasteur nel 1853, quando le è stato dato il suo nome attuale <sup>[19]</sup>. È un isomero ottico della chinina: hanno cioè la stessa formula chimica e la stessa struttura, ma una diversa orientazione dei legami nello spazio <sup>[21]</sup>.

È stato notato molti anni fa che, quando la chinina e la chinidina venivano somministrati a pazienti malarici che avevano anche FA, in alcuni pazienti l'aritmia cessava. Nel 1914 Wenckebach documentò gli effetti degli alcaloidi della china (nome della pianta da cui deriva la chinidina) su determinate aritmie cardiache. Frey (1918), dopo essere rimasto favorevolmente impressionato dallo scritto di Wenckebach, sottopose pazienti con FA a terapia con chinidina. I suoi studi furono presto confermati da altri ricercatori e l'uso del farmaco si estese al trattamento di altri disturbi del ritmo cardiaco <sup>[21]</sup>.

Essa ha formula molecolare  $C_{20}H_{24}N_2O_2$  e peso molecolare di 324.424 g/mol, e si può somministrare in forme differenti: chinidina solfato, gluconato di chinidina, idrochinidina (che si ritiene abbia superiore efficacia antiaritmica, poiché fornisce lo stesso effetto antiaritmico a livelli inferiori di concentrazione plasmatica) e poligalatturonato di chinidina <sup>[19]</sup>.

#### 3.2 – Classificazione dei farmaci antiaritmici

La chinidina appartiene alla classe IA (farmaci detti “stabilizzatori di membrana” <sup>[3]</sup>) del sistema di classificazione degli AAD proposta da Vaughan Williams <sup>[19]</sup>.

In particolare, i farmaci di classe I agiscono bloccando i canali del  $Na^+$ , in maniera rispettivamente moderata (classe IA), debole (classe IB) o marcata (classe IC). Essi riducono inoltre la pendenza ( $\dot{V}_{max}$ ) e l'overshoot della fase 0 del PdA, mentre aumentano (IA), diminuiscono (IB) o lasciano invariati (IC) la durata del PdA e del periodo refrattario effettivo (PRE, in cui nessuno stimolo, indipendentemente dalla sua ampiezza, può innescare un PdA).

La classe II comprende gli inibitori  $\beta$ -adrenergici che agiscono riducendo la frequenza di attivazione del nodo SA e la conduzione del PdA da parte del nodo AV;

I farmaci di classe III, bloccando i canali di  $K^+$ , ritardano la fase 3 di ripolarizzazione e allungano l'intervallo di refrattarietà;

Infine, i farmaci di classe IV bloccano i canali del  $Ca^{2+}$  e riducono così la frequenza cardiaca e la conduzione, agendo in particolare sui due nodi SA e AV <sup>[22]</sup>.

Successivamente fu aggiunta anche la classe V, per includere specifici bradocardici agenti sul nodo SA (come l'alinidina) [23].

Questa classificazione, sebbene ne siano state proposte di nuove, resta centrale nella gestione clinica delle aritmie. Per esempio, la classificazione "Sicilian Gambit", nonostante abbia contribuito a una migliore comprensione delle azioni dei farmaci, non ha ottenuto una larga diffusione per la sua inevitabile complessità [22], perché si basa sulle azioni molecolari dei farmaci e sulla patologia della particolare aritmia [23].

### 3.3 – Proprietà farmacologiche

#### 3.3.1 – Effetti elettrofisiologici cardiaci

La chinidina ha sia effetti diretti sulla maggior parte delle fibre cardiache, sia effetti indiretti sulla regolazione vegetativa dell'attività cardiaca ad opera del sistema nervoso autonomo (SNA, anche detto "sistema nervoso vegetativo"). Dall'interazione tra questi due tipi di contributi dati dal farmaco, risultano delle modificazioni delle proprietà delle cellule, che riguardano diversi aspetti dell'elettrofisiologia cardiaca [21].

- **Automaticità:** In un cuore umano denervato (cioè sottratto dal controllo del SNA), la chinidina rallenta il ritmo sinusale, ma solo di poco. Al contrario, in un cuore innervato gli effetti indiretti possono far aumentare il ritmo sinusale e la velocità di conduzione attraverso il nodo AV per un aumento dell'attività del sistema simpatico (la parte del SNA che favorisce i cambiamenti fisiologici dell'organismo legati alla reazione di "attacco o fuga"). Concentrazioni terapeutiche di chinidina diminuiscono, per azione diretta, la frequenza di scarica delle fibre di Purkinje, bloccando così le aritmie provocate da un'aumentata automaticità del sistema di His-Purkinje. Questo potente effetto sull'automaticità normale del sistema di His-Purkinje rappresenta però un pericolo nel trattamento antiaritmico di pazienti portatori di blocco AV [21]. Infatti, in presenza di un tale blocco della conduzione, la diffusione dell'impulso dagli atri ai ventricoli è compromessa, per cui è importante che il sistema di His-Purkinje provveda autonomamente ad eccitare i ventricoli, seppure a frequenza ridotta, per sopperire al mancato sopraggiungimento dell'impulso dal nodo SA [3]. Concentrazioni terapeutiche di chinidina hanno scarso effetto sull'automaticità anormale in fibre di Purkinje molto depolarizzate o sulle DAD, ma possono prevenire l'attività innescata, bloccando lo stimolo prematuro che dà il via all'aritmia [21].

- Eccitabilità e soglia: La chinidina fa aumentare sia la soglia della corrente elettrica diastolica (nel muscolo atriale e ventricolare e nelle fibre di Purkinje), sia la soglia di fibrillazione in atri e ventricoli [21].
- Responsività e conduzione: La chinidina diminuisce l'ampiezza, l'overshoot e la pendenza della fase 0 del PdA nelle fibre di Purkinje e in quelle atriali e ventricolari. Questi effetti diventano più intensi man mano che aumenta la concentrazione del farmaco. La velocità di depolarizzazione delle risposte premature è particolarmente rallentata dalla chinidina perché essa provoca modificazioni nella dipendenza dal voltaggio e dal tempo dei canali responsabili della depolarizzazione [21].
- Durata del PdA e del periodo refrattario: La chinidina provoca piccoli ma importanti aumenti della durata del PdA nelle fibre di Purkinje e in quelle atriali e ventricolari. Il PRE aumenta molto di più di quanto ci si aspetterebbe solo in base al lieve aumento nella durata del PdA [21]. Ciò accade a seguito della riduzione delle correnti di ripolarizzazione di potassio ( $I_{Kr}$  e  $I_{Ks}$ ) e della corrente  $I_{to}$ ; la riduzione delle correnti di calcio ( $I_{Ca-L}$ ) e di sodio ( $I_{Na}$ ) verso l'interno delle cellule ha invece effetti sul plateau del PdA [19].

### 3.3.2 – Effetti elettrocardiografici

A concentrazioni terapeutiche per l'uomo, la chinidina provoca un lieve aumento della frequenza cardiaca e degli intervalli PR, QRS e QT. Studi elettrofisiologici hanno mostrato che la chinidina prolunga il PRE dell'atrio, accorcia l'intervallo di conduzione AV e, di solito, prolunga lievemente quello di conduzione nel sistema di His-Purkinje. L'allargamento dell'onda QRS si presenta già a concentrazioni basse di chinidina e aumenta man mano che aumenta la concentrazione plasmatica del farmaco. L'osservazione di questo effetto elettrocardiografico è utile per seguire l'andamento della terapia [21].

### 3.3.3 – Assorbimento, distribuzione ed eliminazione (farmacocinetica)

La classificazione di Vaughan Williams resta uno strumento utile per descrivere le proprietà farmacodinamiche degli AAD, ossia di come un farmaco agisce sul corpo. Il potenziale tossico di un agente antiaritmico o di un altro farmaco con cui esso potrebbe interagire riguarda invece le proprietà farmacocinetiche, ossia come il corpo si comporta nei confronti del farmaco e del suo metabolismo. Entro la circolazione sistemica, la distribuzione di un farmaco è descritta da parametri come il volume di distribuzione ( $V_d$ ), la clearance ( $Cl$ ) e l'emivita (o tempo di dimezzamento,  $t_{1/2}$ ). Il volume di distribuzione si riferisce al volume

apparente entro cui il farmaco è distribuito, quindi ne rappresenta la capacità di penetrare in tessuti ed organi. Farmaci altamente liposolubili hanno un elevato  $V_d$  e richiedono una massiccia dose di carico. La clearance si riferisce al volume di plasma che si depura dal farmaco nell'unità di tempo, ed è la somma della clearance relativa a ciascuno degli organi coinvolti in distribuzione, metabolismo ed escrezione del farmaco (per esempio fegato e reni). La dose di carico è legata a  $V_d$  e può essere necessaria per raggiungere rapidamente la concentrazione terapeutica del farmaco, mentre la dose di mantenimento è legata alla  $Cl$  [24]. Nel caso che il farmaco sia somministrato ripetutamente, è importante valutare quando la concentrazione raggiunge lo stato stazionario, ossia la condizione di equilibrio dinamico in cui la concentrazione del farmaco permane entro i limiti terapeutici per un periodo temporale potenzialmente indefinito. Ciò accade quando la quantità di farmaco eliminata nell'unità di tempo equivale a quella che raggiunge la circolazione sistemica, nell'unità di tempo. Di conseguenza, l'emivita è il tempo necessario a ridurre la concentrazione plasmatica allo stato stazionario del 50% [25]. È possibile che le stesse malattie cardiache possano influenzare la farmacocinetica degli AAD, alterandone l'assorbimento, il metabolismo o l'eliminazione, rendendo così ancor più difficile lo sviluppo di AAD efficaci, che non evocino eventi avversi [1].

La chinidina solfato, somministrata per via orale, viene assorbita rapidamente e le concentrazioni plasmatiche massime si ottengono dopo 60-90 minuti. Il gluconato di chinidina viene assorbito in misura minore e più lentamente; dopo una dose orale le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte non prima di 3-4 ore [21]. Nel plasma di un soggetto adulto, l'80-88% circa della chinidina è legata a proteine ( $\alpha_1$ -glicoproteina acida e albumina). Questa percentuale scende a 50-70% in caso di bambini o donne in gravidanza [19]. Il farmaco penetra all'interno dei globuli rossi e si lega all'emoglobina. Allo stato di equilibrio, le concentrazioni di chinidina nel plasma e nei globuli rossi sono circa uguali. La chinidina si distribuisce rapidamente a quasi tutti i tessuti tranne il cervello [21] e il parametro  $V_d$  è piuttosto elevato [19]: 2-3 l/kg in adulti sani [21], che può aumentare fino a 3-5 l/kg in pazienti affetti da cirrosi, e diminuire a 0.5 l/kg in pazienti con scompenso cardiaco [19]. La chinidina è metabolizzata principalmente nel fegato [21] e nell'ambiente basico del tratto gastrointestinale [19], ed i suoi metaboliti vengono eliminati prevalentemente con le urine. Il suo tempo di dimezzamento è di 5-8 ore circa [21], ma può essere maggiore in anziani e in pazienti con scompenso cardiaco, oppure inferiore fino a 3-4 ore in bambini [19]. La quota di farmaco eliminata immodificata con le urine è tutt'altro che trascurabile, potendosene eliminare in tale maniera il 20% circa. Nell'uomo la chinidina va incontro a biotrasformazione, ma non è

ancora stato del tutto chiarito il suo destino metabolico. La quantità di chinidina metabolizzata e la via metabolica utilizzata variano da paziente a paziente. La situazione è complicata dal fatto che alcuni principali metaboliti della chinidina forse conservano una certa attività a livello cardiaco. La chinidina viene sia filtrata dal glomerulo sia secreta a livello dei tubuli renali prossimali. Siccome essa è una base debole, la sua eliminazione aumenta quando le urine sono acide. Quando, invece, il pH urinario sale dall'intervallo 6-7 ad un valore compreso tra 7 e 8, la clearance renale della chinidina diminuisce anche del 50% e la sua concentrazione plasmatica aumenta <sup>[21]</sup>.

### 3.3.4 – Vie di somministrazione, posologia e preparazioni

Per ragioni pratiche, la chinidina viene somministrata solo per via orale, sebbene possa, in certe situazioni, essere somministrata sia per via intramuscolare che per via endovenosa. La normale dose orale di chinidina solfato è 200-300 mg, 3-4 volte al giorno. Nella maggior parte dei pazienti, essa raggiunge uno stato stazionario dopo circa 24 ore e la sua concentrazione plasmatica varierà di meno del 50% da una somministrazione all'altra. A causa delle cospicue variazioni individuali e delle interazioni farmacologiche, è consigliabile esaminare attentamente l'ECG dopo la prima dose e determinare la concentrazione plasmatica del farmaco una volta raggiunto lo stato stazionario. Spesso è necessario modificare il dosaggio. Se è necessario raggiungere rapidamente una concentrazione terapeuticamente efficace, si può somministrare una dose di carico di 600-1000 mg <sup>[21]</sup>.

### 3.4 – Usi terapeutici

La chinidina è un farmaco ad ampio spettro, ed è efficace nel trattamento acuto e cronico delle aritmie sopraventricolari e ventricolari, oltre che di alcune canalopatie. È usata principalmente nella terapia cronica per prevenire il ripetersi di tachiaritmie sopraventricolari o per abolire le aritmie ventricolari. A causa della notevole variazione individuale delle concentrazioni plasmatiche del farmaco (e con esse anche della risposta terapeutica), spesso è necessario eseguire numerose misurazioni ECG Holter per assicurare un valido controllo della terapia. Occorre inoltre rivolgere costantemente attenzione all'osservazione dei segni di tossicità <sup>[21]</sup>.



### 3.4.1 – Tachiaritmie sopraventricolari

La chinidina è utile nella terapia cronica orale delle aritmie sopraventricolari, e l'obiettivo della terapia è quello di prevenire o ridurre la frequenza degli episodi <sup>[21]</sup>. Le aritmie in cui la chinidina è risultata efficace sono:

- Tachicardia parossistica sopraventricolare (TPSV). La chinidina è terapeuticamente utile contro gli attacchi ricorrenti e ingravescenti di TPSV, siano essi rappresentati dalla comune tachicardia AV nodale reciprocante, o dalla forma che accompagna la sindrome di Wolff-Parkinson-White <sup>[21]</sup>(con cui si intende il quadro ECG tipico della “pre-eccitazione ventricolare” – conduzione in cui una parte del miocardio ventricolare è attivata precocemente dall'impulso proveniente dagli atri, attraverso una branca accessoria diversa dal normale sistema di conduzione AV <sup>[3]</sup>). Nella forma di TPSV del nodo AV, non è tuttavia ben chiaro con quale meccanismo la chinidina agisca nei confronti dell'aritmia: potrebbe sopprimere le extrasistoli atriali che sono all'origine oppure potrebbe modificare la velocità di conduzione e la refrattarietà dell'atrio e del nodo AV, così da non permettere più lo svilupparsi della TPSV. Nella sindrome di Wolff-Parkinson-White, la chinidina frequentemente rallenta la velocità di conduzione e aumenta la refrattarietà nella branca accessoria AV, riuscendo a prevenire gli attacchi <sup>[21]</sup>.
- Flutter o FA. La chinidina è stata per molti anni il farmaco di scelta per la conversione del flutter o della FA al normale ritmo sinusale. Comunemente si ritiene che la proprietà più importante di un farmaco “anti-flutter” sia quella di prolungare il PRE delle fibre atriali. Il problema non è affatto semplice, perché gli effetti degli AAD sul PRE e sulla velocità di conduzione sono intimamente correlati. Quando si somministra chinidina a pazienti con flutter atriale, la frequenza di scarica inevitabilmente diminuisce prima che si ripristini il normale ritmo sinusale. La chinidina rallenta la velocità di conduzione nelle fibre atriali e ciò potrebbe spiegare la riduzione della frequenza di scarica; ma il farmaco, d'altro canto, aumenta il periodo refrattario atriale, e ciò potrebbe ridurre la frequenza in quanto l'impulso circolare è costretto a propagarsi in un tessuto relativamente refrattario. Queste due azioni sono contrapposte tra loro e consentono di inquadrare il meccanismo di azione della chinidina in caso di flutter atriale. I farmaci che prolungano il PRE senza diminuire in modo specifico la velocità di conduzione sono più efficaci di quelli che possiedono entrambe queste proprietà <sup>[21]</sup>.

Per quanto riguarda la fibrillazione atriale, se questa fosse dovuta a un singolo circuito di rientro intorno a un ostacolo di dimensioni così piccole che l'attivazione dei tessuti circostanti diventasse irregolare e parziale, allora lo stesso circuito sarebbe instabile.

Questo meccanismo sembra tuttavia molto improbabile, in quanto la fibrillazione è spesso un'aritmia molto stabile. Viceversa, se la fibrillazione fosse causata dal rientro di numerose piccole onde di depolarizzazione che in ogni istante cambiano di ampiezza, direzione e numero, allora la sopravvivenza dell'aritmia dipenderebbe in modo critico dal grado di disomogeneità del tessuto interessato e dal PRE medio. L'azione della chinidina è in questo caso duplice: grazie ai suoi effetti diretti può far aumentare il PRE medio, e tramite quelli indiretti sul SNA, può ridurre la disomogeneità del tessuto. Alla luce di questi concetti, l'azione della chinidina non si spiegherebbe più con la sua abilità di abolire un movimento circolare dominante, ma con la sua capacità di ridurre il numero di onde presenti in una data area di tessuto [21].

Con la più recente messa a punto della tecnica di cardioversione elettrica, la chinidina è stata relegata al ruolo di farmaco ausiliario nella terapia di flutter e FA. Con la semplice terapia farmacologica, circa un terzo di pazienti con FA ed un uguale numero di pazienti con flutter riprenderà un normale ritmo sinusale, mentre non si potrà rinunciare alla cardioversione con corrente continua per gli altri due terzi dei pazienti. La terapia cronica con la chinidina aiuta a prevenire il ripetersi degli episodi di FA [21].

#### 3.4.2 – Tachiaritmie ventricolari

La chinidina è uno dei farmaci più utili nella terapia cronica delle aritmie ventricolari (extrasistoli ventricolari, TV) e nella prevenzione della FV.

- Extrasistoli ventricolari e TV non protratte. Le extrasistoli ventricolari (o anche “depolarizzazioni ventricolari premature”, DVP) sono un disturbo del ritmo molto comune, e devono essere trattate quando provocano malessere, diminuiscono il rendimento emodinamico o aumentano la probabilità di SCD. Quando fenomeni di rientro nelle fibre di Purkinje provocano DVP, la chinidina può far diventare bidirezionale un blocco originariamente monodirezionale, rendendo così impossibile il rientro. Di norma, la quantità di farmaco somministrato viene aumentata finché non scompaiano le forme complesse (coppie o raffiche) e finché la frequenza delle extrasistoli ventricolari non diminuisca del 70-80% [21].
- TV protratta. Prima dell'avvento della cardioversione con corrente continua, venivano somministrati da mani esperte dosaggi massicci di chinidina per cercare di convertire una TV ad un normale ritmo sinusale. La percentuale di effetti tossici era tuttavia piuttosto elevata, e questa condotta terapeutica è stata da allora abbandonata [21].

- FV idiopatiche. In pazienti affetti da questo disturbo, l'ECG a riposo è normale. Nonostante la fisiopatologia non sia ancora ben definita, il rischio di eventi aritmici maggiori sembra essere alto. La terapia con AAD di classe IA (principalmente chinidina) testata su una popolazione di pazienti con FV idiopatiche (oltre che TV e FV) inducibili, è stata in grado di prevenire la re-induzione nel 96% dei pazienti. Dunque, una terapia con chinidina può essere considerata in certi pazienti con FV idiopatiche [21].

### 3.4.3 – Canalopatie

La chinidina ricopre anche un ruolo nella terapia delle seguenti canalopatie:

- BrS: È stata dimostrata l'efficacia di somministrazione orale di chinidina nella prevenzione di FV e nella soppressione di aritmie in pazienti con BrS. La terapia con chinidina può infatti rovesciare l'elevazione spontanea del tratto ST, perché essa agisce deprimendo la corrente  $I_{to}$ , cruciale per la patofisiologia della sindrome. È inoltre capace di prevenire le TV polimorfe dovute a EAD (nella fase 2 del PdA). L'ipokaliemia (basso livello di potassio nel sangue) contribuisce allo sviluppo di tachiaritmie ventricolari [19].
- ERS: C'è evidenza che la chinidina possa essere utile per prevenire FV ricorrenti in pazienti con ERS portatori di defibrillatore impiantabile. Va inoltre notato che la chinidina è stata usata in passato per prevenire FV in pazienti che necessitavano di ipotermia per procedure chirurgiche, suggerendo così un effetto protettivo verso pazienti che esibiscano un pattern ER indotto da ipotermia [19].
- SQTS: Specialmente in pazienti con SQTS di tipo 1 (contraddistinta dalla mutazione del gene *KCNH2*) la chinidina aumenta e normalizza la durata dell'intervallo  $QT_c$ , prolunga il periodo di refrattarietà ventricolare e previene la FV, mentre gli AAD delle classi IC e III non hanno avuto effetti simili nella fase clinica dei test. Dati attualmente disponibili suggeriscono che la chinidina possa rappresentare una potenziale opzione per il trattamento di SQTS. Nelle linee guida recenti ci sono indicazioni per la cura con AAD (chinidina) di pazienti recanti contro-indicazioni all'impianto di defibrillatori o per pazienti con SQTS asintomatici con una storia familiare di SCD [19].

### 3.5 - Effetti indesiderati

Circa un terzo dei pazienti trattati con chinidina deve sospendere la terapia a causa della comparsa di effetti collaterali, che possono essere di natura sia cardiaca (effetti “cardiotossici”), sia extra-cardiaca. Elevate concentrazioni plasmatiche del farmaco provocheranno comunque effetti indesiderati in tutti

i pazienti, perciò è obbligatoria una continua sorveglianza medica [21]. La farmacologia e la tossicità della chinidina sono stati soggetti di numerosi studi, ma certi aspetti restano tuttora scarsamente compresi [26].

### 3.5.1 – Effetti cardiotossici

Ad elevate concentrazioni plasmatiche del farmaco, la tossicità cardiaca può essere particolarmente grave e può produrre alterazioni elettrofisiologiche significative. Man mano che le concentrazioni plasmatiche salgono al di sopra di 2 µg/ml, si ha un progressivo allargamento del complesso QRS e dell'intervallo QTc. Queste modificazioni ECG sono utili per seguire il corso della terapia. Nel caso in cui si verifichi un prolungamento del complesso QRS del 50% o maggiore, bisogna prendere in considerazione una riduzione del dosaggio. Dalle alterazioni elettrofisiologiche possono derivare blocco SA (l'impulso nasce normalmente nel nodo SA, ma la sua conduzione agli atri è alterata), blocco AV di elevato grado, tachiaritmie ventricolari, asistolia e TV polimorfa. La velocità di conduzione è fortemente rallentata in tutte le aree del miocardio. Inoltre, le fibre di Purkinje possono depolarizzarsi e presentare fenomeni di automaticità anormale [21]. I pazienti possono sperimentare sincope ricorrente, TdP ripetitive e parossistiche (termine che indica l'esacerbazione di una malattia, che raggiunge il grado più alto possibile) e addirittura SCD (o anche morte improvvisa da chinidina, "sudden quinidine death") [19].

La natura ripetitiva degli attacchi sincopali si deve alla sensibilizzazione del miocardio ventricolare ed alla riduzione della soglia di fibrillazione, che può persistere per qualche ora dopo il primo attacco [26].

Spesso, poco prima che si manifestino episodi di TdP, si nota nell'ECG una aberrazione dell'onda T [14] (solitamente consistente in un notch nell'onda, che talvolta inverte la sua polarità, oppure ha un'ampiezza ridotta [27]). Questa caratteristica si configura come un segnale di pericolo, che è utile indagare strumentalmente in un'ottica di monitoraggio e prevenzione della tossicità cardiaca associata alla chinidina: infatti la labilità della morfologia dell'onda T si osserva frequentemente, assieme all'allungamento dell'intervallo QT [14].

All'inizio del XXI secolo l'uso della chinidina per la prevenzione di FA ha subito un declino a causa di più fattori, quali:

- a. Preoccupazioni di sicurezza dovute all'effetto pro-aritmico, che causa un incremento della mortalità;
- b. Effetti collaterali rilevanti (di tipo gastrointestinale);

- c. Presenza di nuovi farmaci con efficacia superiore e minori effetti collaterali;
- d. Affermazione dell'ablazione tramite cateteri della FA come terapia più efficace (con un tasso di successo tra il 70 e l'85%), dopo la quale l'uso di routine della chinidina è declinato e oggi non svolge alcun ruolo nella terapia medica della FA <sup>[19]</sup>.

### 3.5.2 – Effetti extra-cardiaci

Gli effetti collaterali che non comportano modificazioni dirette dell'elettrofisiologia cardiaca possono essere l'ipotensione (specialmente quando il farmaco è somministrato per via endovenosa), l'embolia arteriosa (che può accadere dopo la conversione della FA al ritmo sinusale: eventuali trombi formati nell'atrio destro in fibrillazione possono essere espulsi una volta ripristinato il ritmo normale), il “cinconismo” (tipico degli alcaloidi della china, che nella forma lieve comprende sintomi quali perdita dell'udito, vista offuscata e disturbi gastrointestinali, mentre può aggravarsi fino a causare arrossamento cutaneo, confusione e delirio), sintomi gastrointestinali (comunemente nausea, vomito e diarrea, che possono manifestarsi anche a basse concentrazioni plasmatiche e sono più frequenti dopo le prime somministrazioni del farmaco; costringono un terzo dei pazienti a sospendere precocemente la terapia), reazioni da ipersensibilità (dalla febbre, che scompare dopo la sospensione del trattamento, fino a crisi respiratorie e collasso circolatorio) e solo raramente reazioni anafilattiche e trombocitopenia (causata dalla formazione di complessi piastrine-chinidina, che provocano la formazione di anticorpi: la loro presenza contemporanea nel torrente circolatorio provoca l'agglutinazione e la lisi delle piastrine, fino a degenerare potenzialmente in gravi emorragie) <sup>[21]</sup>.

### 3.6 - Interazioni farmacologiche

Farmaci come la fenitoina e il fenobarbitale, che provocano induzione (aumento dell'attività) degli enzimi epatici farmaco-metabolizzanti, possono accorciare notevolmente la durata della azione della chinidina in quanto ne accelerano la velocità di eliminazione. Siccome la suscettibilità all'induzione enzimatica varia notevolmente da paziente a paziente, è molto difficile prevedere quali soggetti saranno colpiti e quali no <sup>[21]</sup>.

I farmaci alcalinizzanti aumentano il livello di chinidina riducendone l'escrezione attraverso l'urina alcalina (basica) <sup>[19]</sup>.

Se combinata con altri farmaci che prolungano l'intervallo QT (come claritromicina e amiodarone) e in combinazione con digossina, la chinidina comporta un aumento del rischio di sviluppare TdP <sup>[19]</sup>.

Infatti, se somministrata a pazienti con concentrazioni plasmatiche costanti di digossina, il livello plasmatico di quest'ultima raddoppia a causa della diminuzione della sua eliminazione renale <sup>[21]</sup>, e la sua tossicità aumenta (e con essa il rischio di sviluppare aritmie) <sup>[19]</sup>.

L'azione della chinidina si somma a quella dei farmaci vasodilatatori e a quella dei farmaci che diminuiscono il volume ematico <sup>[21]</sup>.

Si è riscontrato che l'effetto sul miocardio di una data concentrazione plasmatica di chinidina diventa maggiore man mano che aumenta la concentrazione plasmatica di potassio <sup>[21]</sup>.

### 3.7 - Differenze di genere

Differenze nella tollerabilità sono connesse al prolungamento dell'intervallo QT nelle donne, influenzato da ormoni sessuali e da differenze nella densità di canali del potassio. Perciò è più frequente l'interruzione della terapia nelle donne (per il prolungamento dell'intervallo QT), anche se non si riscontrano differenze riguardo l'efficacia antiaritmica <sup>[19]</sup>.

### 3.8 - “Risveglio” della chinidina

Nelle ultime tre decadi, con la crescente evidenza riguardo la base molecolare delle canalopatie, si è assistito a una ripresa della terapia tramite chinidina per le sue proprietà farmacologiche uniche e ad ampio spettro (azione multicanale). Tra di esse le sindromi dell'onda J (JWSs, da “J-Wave Syndromes”) hanno sollevato particolare interesse, essendone la BrS e la ERS due manifestazioni. Tali JWSs sono associate alla predisposizione allo sviluppo di TV polimorfiche e FV che conducono a SCD in adulti giovani senza apparenti malattie strutturali cardiache. Talvolta sono anche in relazione con la sindrome di morte improvvisa infantile. Linee guida recenti raccomandano la terapia tramite chinidina in particolari condizioni di sindrome aritmogena congenita <sup>[19]</sup>.

### 3.9 - Disponibilità commerciale

Sebbene non ci sia attualmente indicazione d'uso di chinidina per aritmie sopraventricolari o extrasistoli ventricolari, la chinidina è l'unica sostanza che mostri elevata efficacia antiaritmica in numerose patologie elettriche primarie. Dopo che la Astra Zeneca nel 2006 ha interrotto la produzione di chinidina solfato, oggi risulta inaccessibile nella maggior parte dei paesi nel mondo: si è documentato in un'indagine che la chinidina è inaccessibile o disponibile solo con ritardi nell'86% di 130 paesi. In uno studio si è rilevato che 22 pazienti hanno sperimentato aritmie potenzialmente letali attribuibili all'indisponibilità di chinidina <sup>[19]</sup>. Si spera che, grazie alle moderne tecniche di

monitoraggio (che consentono facilmente la scoperta di FV), si possa intervenire in tempo per prevenire attacchi disastrosi. Inoltre, se le ipotesi sul meccanismo di azione della chinidina sono corrette, si potrebbe pensare di ridurre il rischio associato alla terapia a un livello trascurabile. Si dovrebbe tener conto, nella selezione dei pazienti, della storia di svenimenti, attacchi di vertigini o altri sintomi compatibili con brevi episodi di FV: una anamnesi positiva potrebbe giustificare l'omissione di chinidina dal piano terapeutico, per scongiurare la possibilità di indurre nuovamente reazioni simili <sup>[26]</sup>.

#### 4. ALTERNANZA DELL'ONDA T

La T-wave alternans (TWA) è un raro fenomeno elettrico che si può manifestare sull'ECG in forma di oscillazioni da battito a battito della morfologia (ampiezza, forma o anche polarità) dell'onda T [28].

È un indice di rischio connesso alla predisposizione allo sviluppo di eventi aritmici ventricolari gravi e potenzialmente letali, che possono anche degenerare in SCD [29].

Si ritiene che questa propensione allo sviluppo di aritmie rifletta, a livello fisiologico, un aumento dell'eterogeneità spazio-temporale della ripolarizzazione del miocardio, che è un processo in cui prendono parte numerosi meccanismi cellulari e molecolari, inclusi gli scambi di ioni  $Ca^{2+}$  e  $K^+$  [28]. Queste differenze locali nella ripolarizzazione sono riflesse nella morfologia e nella durata dei PdA delle cellule miocardiche [30].

Quando è innescato un PdA, non c'è alcuna differenza di fase tra le differenti cellule del miocardio, e ciò vuol dire che il PdA è spazialmente concorde e non aritmogenico. Con un aumento della frequenza cardiaca o con impulsi prematuri, si può perdere la concordanza spaziale dei PdA: miociti di regioni adiacenti possono esibire PdA che alternano con fasi opposte. Da questa condizione seguono dei gradienti di ripolarizzazione che possono causare blocchi nella conduzione elettrica e/o promuovere aritmie attraverso meccanismi di rientro [31].

La TWA può essere visibile ad occhio nudo su un ECG ("TWA macroscopica" o "macrovolt TWA"), ma è più solitamente rilevata attraverso opportune indagini strumentali ed algoritmi sensibili a variazioni esigue dell'ampiezza dell'onda T ("TWA microscopica" o "microvolt TWA") [31].

In un cuore sano, la TWA dipende anche dalla frequenza cardiaca, ed è ritenuta essere patologica quando sopraggiunge a frequenze superiori a 110 bpm. La si riscontra in numerose patologie, tra le quali la BrS, la cardiomiopatia ipertrofica e l'ischemia acuta, e anche come effetto successivo alla somministrazione di farmaci [31].

Numerose condizioni, fisiologiche o patologiche, possono alterare l'entità della TWA, la cui ampiezza è spesso concorde con il rischio pro-aritmico. Infatti, condizioni che incrementano il pericolo di sviluppare aritmie ventricolari (come una frequenza cardiaca elevata o DVP), amplificano anche la TWA, mentre condizioni che riducono la suscettibilità alle aritmie ventricolari (come denervazione del sistema simpatico del SNA), riducono anche la TWA [30].

Lo sviluppo tecnologico degli ultimi 20 anni ha reso possibile la messa a punto di numerosi metodi capaci di analizzare la TWA microscopica [28]. Essi sono basati sia nel dominio della frequenza (come il metodo spettrale), sia in quello temporale (come il MMAM – "modified moving average method", la sua variante EMMAM – "enhanced modified moving average method" ed il CM – "correlation method", che sarà lo strumento usato in questa trattazione) [29].



La TWA dipende, oltre che dalla frequenza cardiaca, dal sistema di derivazioni ECG utilizzate, dal sesso del soggetto (riguarda maggiormente quello femminile rispetto al maschile) <sup>[32]</sup>, dal metodo utilizzato per la sua rilevazione e dall'intervallo QT dell'ECG <sup>[33]</sup>.

È inoltre un fenomeno di natura continua e non stazionaria, che si può rilevare anche in soggetti sani, con un'ampiezza crescente in caso di stati patologici <sup>[32]</sup>.

La variabilità da battito a battito dell'intervallo RR può influenzare la misura della TWA. Per questo, spesso l'analisi è condotta in condizioni di tachicardia, indotta tramite stimolazione (pacing cardiaco) o esercizio fisico <sup>[34]</sup>. Infatti, si è notato che a frequenze cardiache inferiori, la variabilità dell'RR è più marcata. Tuttavia, non sempre è possibile aumentare la frequenza cardiaca del soggetto, per via del suo stato di salute <sup>[35]</sup>. Inoltre, nonostante la tachicardia aumenti la probabilità di rilevare TWA, questa potrebbe manifestarsi anche spontaneamente in condizioni di ritmo sinusale a riposo <sup>[34]</sup>.

Dal momento che la capacità della TWA di predire SCD è fondata su solide basi elettrofisiologiche, la TWA soddisfa i requisiti fondamentali per essere considerata un "marker terapeutico", definito come una proprietà elettrofisiologica o un fenomeno appartenenti al percorso di causa-effetto dell'aritmogenesi, che vengano alterati da una terapia farmacologica (allo scopo di prevenire o diminuire l'incidenza delle aritmie). Infatti, un aspetto cruciale della TWA è che essa riflette in modo continuo l'instabilità elettrica cardiaca, perciò si presta alla quantificazione, piuttosto che alla sola classificazione binaria (del tipo "tutto o nulla") del rischio <sup>[36]</sup>.

#### 4.1 – Correlation Method

Il Correlation Method (CM) è un metodo di identificazione e quantificazione di episodi stazionari (sostenuti) e non stazionari (transitori) di TWA in registrazioni ECG acquisite durante ritmo sinusale. Consiste in un algoritmo basato nel dominio del tempo, che permette di identificare gli episodi e stimarne ampiezza e durata, calcolando un "indice di alternanza" per ciascun battito consecutivo: esso esprime la somiglianza di ogni onda ad un'onda di riferimento <sup>[34]</sup>.

##### 4.1.1 – Metodi

L'algoritmo è progettato per l'analisi di tracciati ECG della durata di 128 battiti consecutivi provenienti da registrazioni Holter digitali acquisite a frequenza di 1000 Hz per ciascun canale, ma si può adattare per identificare TWA in registrazioni più brevi o campionate a frequenze inferiori <sup>[34]</sup>.

#### 4.1.1.1 – Pre-processing

I dati ECG devono essere pre-processati prima di poter essere analizzati per l'individuazione di episodi di TWA. Perciò l'ECG va incontro a:

- Filtraggio passa-basso per ridurre il rumore di linea (“background noise”, che è a 50 Hz in Europa e a 60 Hz in alcune zone del mondo, come in America);
- Identificazione dei picchi R;
- Valutazione della stabilità degli intervalli RR: se la deviazione standard degli intervalli RR è superiore al 10% della media di tali intervalli, l'ECG dev'essere scartato e non può essere utilizzato;
- Analisi di ciascun battito consecutivo per verificare che si tratti di battiti sinusali, tramite un coefficiente di cross-correlazione tra ogni battito e un template (complesso QRS medio, calcolato da tutti i 128 complessi disponibili): se il coefficiente è maggiore di 0.8, allora il battito si ritiene essere sinusale;
- Se vi sono più di 10 battiti non sinusali (variazioni della morfologia del complesso QRS, che possono capitare come conseguenza di aritmie e rumore), l'ECG deve essere scartato;
- Gli ECG con variabilità dell'intervallo RR inferiore al 10% e meno di 10 battiti non sinusali sono sottoposti a “rimozione della baseline”, tramite interpolazione con spline del terzo ordine effettuata scegliendo punti di riferimento (punti “fiduciali”) sull'intervallo PR;
- Si applica procedura di “finestraggio” del segmento di ripolarizzazione, tenendo presente che ai fini dell'individuazione di TWA non è richiesta l'esatta determinazione degli estremi dell'onda T. Le onde T sono finestrate usando delle formule dipendenti dalla frequenza cardiaca: per  $RR < 0.6$ ,  $0.6-1.1$  e  $> 1.1$  s, l'inizio della finestra ( $W_{on}$ ) è posizionato rispettivamente a 60, 100 e 150 ms dopo il picco R. La lunghezza della finestra ( $W_L$ ) è corretta rispetto alla frequenza cardiaca con la formula empirica  $W_L = 0.4\sqrt{RR_{medio}}$ . I segmenti di ripolarizzazione dei battiti non sinusali sono sostituiti dalla media dei segmenti di ripolarizzazione dei due battiti sinusali precedenti;
- Le onde T sono “sincronizzate” tramite una tecnica di cross-correlazione. Si calcola un'onda T di riferimento come la media dei 128 complessi consecutivi usando il posizionamento iniziale delle finestre sulle onde T. Dopodiché, mantenendo costante la lunghezza delle finestre, si lascia variare la loro posizione in un intervallo da  $W_{on} - 30$  ms a  $W_{on} + 30$  ms, con incrementi di 1 ms. Per ogni posizione della finestra di ciascuna onda T, si calcola il coefficiente di cross-correlazione tra l'onda T corrente e quella di

riferimento. Infine, si sceglie la posizione della finestra con il maggior valore del coefficiente di cross-correlazione;

- Al termine dell'allineamento delle onde T, si eliminano le loro variazioni in ampiezza dovute alla respirazione: si usa a tale scopo un filtro elimina banda a frequenze di taglio di 0.14 e 0.35 cicli/battito (solitamente 1/7 – 1/3 cicli/battito), che non si sovrappongono con la frequenza dell'alternanza dell'onda T (1/2 cicli/battito).

#### 4.1.1.2 – Correlation Method per identificazione di TWA nel dominio del tempo

Dopo aver pre-processato i dati ECG, si calcola un'onda T media ( $T_{mdn}$ ) dalle 128 onde T consecutive. Per ogni onda  $T_j$ , si calcola un "indice di correlazione dell'alternanza" ( $ACI_j$ , da "alternans correlation index"), come:

$$ACI_j = \frac{\sum_{i=1}^{N_s} T_j(i)T_{mdn}(i)}{\sum_{i=1}^{N_s} T_{mdn}^2(i)} \quad j = 1:128 \quad (1)$$

dove  $N_s$  è il numero di campioni in ogni finestra.

$ACI_j$  è una quantità adimensionale definita come il rapporto tra il valore massimo della funzione di cross-correlazione tra  $T_{mdn}$  e  $T_j$ , e il valore massimo della funzione di auto-correlazione di  $T_{mdn}$ . Se  $ACI_j > 1$ ,  $T_j$  è 'più grande' di  $T_{mdn}$ , mentre  $ACI_j < 1$  indica che  $T_j$  è 'più piccola' di  $T_{mdn}$ . Se  $ACI_j < 0$ ,  $T_j$  e  $T_{mdn}$  hanno polarità opposta. In presenza di episodi di TWA,  $ACI_j$  in funzione di  $j$  ( $j = 1, \dots, 128$ ) oscilla attorno all'unità in caso

di TWA monofasica (le onde T non cambiano mai polarità; *Figura 9*), mentre oscilla attorno allo zero in caso di TWA bifasica (avvengono inversioni di polarità dell'onda T). Si è scelto arbitrariamente di rilevare un episodio di TWA se vi sono almeno 7 battiti alternati consecutivi, e ciò è coerente con la natura transitoria e frequentemente di breve durata di tali episodi.

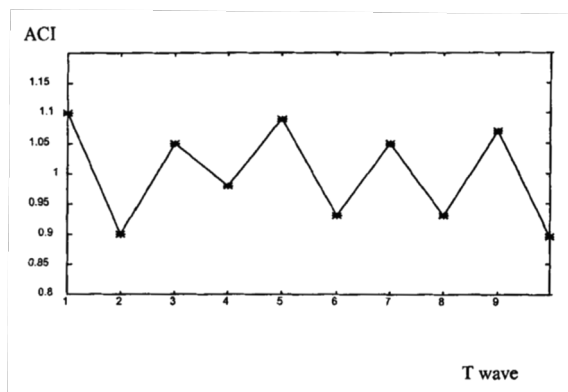


Figura 9.  $ACI_j$  per ogni onda T consecutiva. Il trend di oscillazione del grafico indica la presenza di TWA [34].

Poiché si è calcolato un valore di  $ACI_j$  per ogni onda T, si può determinare la durata di un episodio di TWA come il numero di battiti alternati ( $N_{CM}$ ). Usando  $T_{mdn}$  (in  $\mu V$ ) e  $ACI_j$ , l'ampiezza (in  $\mu V$ ) si può stimare come segue.

Dall'equazione (1), se  $ACI_j > 1$ :

$$ACI_j - 1 = \frac{\sum_{i=1}^{N_s} T_j(i) T_{mdn}(i)}{\sum_{i=1}^{N_s} T_{mdn}^2(i)} - \frac{\sum_{i=1}^{N_s} T_{mdn}^2(i)}{\sum_{i=1}^{N_s} T_{mdn}^2(i)}$$

$$= \frac{\sum_{i=1}^{N_s} T_{mdn}(i) (T_j(i) - T_{mdn}(i))}{\sum_{i=1}^{N_s} T_{mdn}^2(i)}$$

$$j = 1:128$$

(2)

Qui si è fatta l'ipotesi che tutti i campioni della stessa onda T alternino della stessa quantità, poiché non è noto a priori quale parte specifica dell'onda T sia stata colpita (questo può influenzare la quantificazione dell'episodio, ma non il suo corretto riconoscimento). Di conseguenza,  $T_j(i) - T_{mdn}(i) = A_{CM}(j)/2$ , dove  $A_{CM}(j)$  è una costante che dipende dal battito j-esimo ma non dal campione i-esimo.

Perciò l'equazione (2) diviene:

$$ACI_j - 1 = \frac{\frac{A_{CM}(j)}{2} \sum_{i=1}^{N_s} T_{mdn}(i)}{\sum_{i=1}^{N_s} T_{mdn}^2(i)} \quad j = 1:128$$

(3)

Il fattore '2' risulta dal fatto che il valore dell'alternanza è misurato tra due onde consecutive, e non tra un'onda T e  $T_{mdn}$  (Figura 10).

Dall'equazione (3):

$$A_{CM}(j) = 2(ACI_j - 1) \frac{\sum_{i=1}^{N_s} T_{mdn}^2(i)}{\sum_{i=1}^{N_s} T_{mdn}(i)} \quad j = 1:128$$

(4)

Poiché  $ACI_j$  può assumere ogni valore e l'onda T può avere ampiezza sia positiva che negativa, la formula finale per la stima dell'ampiezza della TWA ( $A_{CM}(j)$ ) attraverso il CM è:

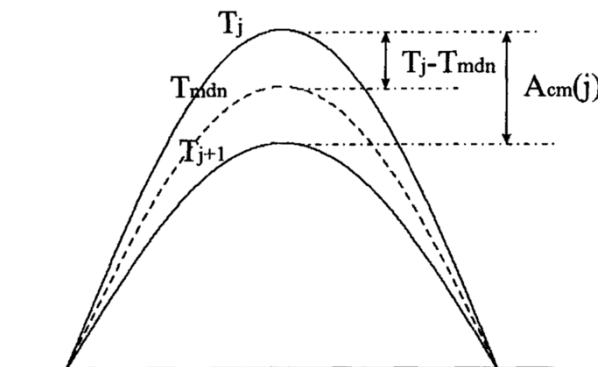


Figura 10. L'ampiezza della TWA si misura tra due onde T consecutive, non tra un'onda T e l'onda T di riferimento ( $T_{mdn}$ ) [34].

$$A_{CM}(j) = 2|ACI_j - 1| \frac{\sum_{i=1}^{N_s} T_{mdn}^2(i)}{\sum_{i=1}^{N_s} |T_{mdn}(i)|} \quad j = 1:128 \quad (5)$$

I valori di  $A_{CM}(j)$  sono calcolati soltanto per onde T che mostrano l'alternanza, mentre  $A_{CM}(j)$  ha valore nullo per i battiti non appartenenti all'episodio di TWA. Di conseguenza,  $A_{CM}(j)$  è in generale non negativo, ed esprime l'entità dell'alternanza (in  $\mu V$ ) in ciascun'onda  $T_j$ . La media di tutte le occorrenze positive di  $A_{CM}(j)$  rappresenta così un valore globale dell'ampiezza ( $A_{CM}$ ) della TWA nel tracciato ECG. La magnitudine complessiva dell'episodio,  $MAG_{CM}$ , è quindi caratterizzata dal prodotto di  $A_{CM}$  e  $N_{CM}$ .

Come già accennato prima, l'ipotesi che tutti i campioni dell'onda T alternino della stessa quantità introduce la possibilità di sottostimare l'entità dell'episodio, secondo un errore relativo ( $RE\_MAG_{CM} = |MAG_{TWA} - MAG_{CM}| / MAG_{TWA}$ ) stimato al 31% nello studio simulato condotto per testare la validità del CM. Questo aspetto sottolinea l'importanza di disporre di un segnale ECG con un buon SNR ("signal-to-noise ratio"), per una corretta quantificazione dell'episodio [34].

#### 4.1.1.3 – Frequenza di campionamento ottimale

L'analisi della TWA è un'operazione computazionalmente onerosa, perciò è rivolta a segmenti ECG relativamente brevi (comunemente 128 battiti, come già detto). Indipendentemente dalla tecnica utilizzata, il tempo impiegato dall'algoritmo è funzione di diversi fattori: lunghezza della registrazione ECG, lunghezza del segmento di ripolarizzazione (caratteristica specifica per ogni tracciato, dunque non modificabile) e frequenza di campionamento con cui l'ECG è stato acquisito. Quest'ultimo sembra essere il fattore più gestibile nella pratica, al fine di ridurre il consumo in termini di risorse dell'algoritmo, senza compromettere l'accuratezza del test.

Si è determinata la capacità del CM di identificare e quantificare correttamente episodi di TWA, dopo aver compiuto l'analisi di tracciati ECG inizialmente campionati a 1000 Hz, poi ricampionati a frequenze inferiori (100, 250, 500 e 750 Hz). Attraverso un confronto (analisi di regressione) dei parametri ottenuti dagli ECG ricampionati a 250 Hz, 500 Hz e 750 Hz con quelli ottenuti dall'ECG campionato a 1000 Hz, i coefficienti di correlazione hanno mostrato valori molto elevati ( $r \geq 0.99$ ).

La *Tabella 1* riassume i valori dei coefficienti di correlazione tra parametri TWA (compresi ACI,  $N_{CM}$ ,  $A_{CM}$ ,  $MAG_{CM}$ ) misurati nel segnale originale e in quelli ricampionati.

L'ECG ricampionato a 100 Hz ha prodotto un'accuratezza inferiore rispetto agli altri tre, specialmente riguardo il parametro ACI (che esprime l'accuratezza dell'identificazione della TWA), ed è pertanto da ritenersi non valido.

Dunque, una frequenza di 250 Hz sembra il miglior compromesso tra l'accuratezza dell'analisi e il suo consumo di risorse <sup>[37]</sup>.

*Tabella 1. Coefficienti di correlazione per parametri TWA dal confronto tra ECG a frequenza originale di 1000 Hz e ECG ricampionati a frequenze inferiori (100,250,500 e 750 Hz).  $f_c$ : frequenza di campionamento; ACI: "alternans correlation index";  $N_{CM}$ ,  $A_{CM}$ ,  $MAG_{CM}$ : durata, ampiezza e magnitudine, rispettivamente <sup>[37]</sup>.*

$f_c$	100	250	500	750
ACI	0.933	0.990	0.995	0.996
$N_{CM}$	0.918	0.998	0.997	0.998
$A_{CM}$	0.979	0.998	0.999	0.999
$MAG_{CM}$	0.987	0.997	0.999	0.999

## **5. APPLICAZIONE DEL “CORRELATION METHOD” AL DATABASE “ECG EFFECTS ON RANOLAZINE, DOFETILIDE, VERAPAMIL, AND QUINIDINE”**

### **5.1 – Descrizione della popolazione del DB**

La popolazione in studio consiste in 22 volontari sani (11 uomini, 11 donne), su cui è stato condotto uno studio clinico randomizzato e controllato, a cinque vie e a singola dose, crossover. La chinidina appartiene all'insieme di farmaci somministrati ai soggetti (chinidina solfato, 400 mg, Watson Pharma, Corona, CA).

I criteri di inclusione richiedevano che i soggetti godessero di buona salute, non avessero avuto anamnesi di malattia cardiaca, sincope inspiegata né precedenti familiari di sindrome del QT lungo, che fossero di età compresa tra 18 e 35 anni, pesassero almeno 50 kg e avessero un indice di massa corporea (BMI, da “Body Mass Index”) compreso tra 18-27 kg/m<sup>2</sup> (vedere *Tabella 2* per le caratteristiche basali). È stato escluso ogni soggetto che abbia manifestato più di 10 battiti ectopici durante uno screening ECG tramite registrazione Holter continua della durata di 3 ore.

La mattina di ogni periodo di trattamento, i soggetti hanno ricevuto uno tra i quattro farmaci, oppure placebo, in condizioni di digiuno. Era previsto un periodo di washout di 7 giorni tra ogni periodo di trattamento (ciascuno di 24 ore). Precedentemente alla somministrazione, veniva effettuata una registrazione ECG a 12 canali, utilizzando la configurazione di Mason-Likar. Le registrazioni sono state condotte a frequenza di campionamento di 500 Hz (poi ricampionate a 1000 Hz) con una risoluzione in ampiezza di 2.5 µV. Dalla registrazione continua sono stati estratti 3 segmenti della durata di 10 s ciascuno, a 16 istanti temporali predefiniti (0.5 ore prima della dose e 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 14, 24 ore dopo la dose), assicurandosi che i soggetti fossero a riposo e in posizione supina per 10 minuti. Contestualmente all'estrazione del tracciato ECG, veniva raccolto un campione di sangue per le analisi farmacocinetiche. Si è prestata attenzione alla selezione dei tracciati ottimali, assicurandosi che la frequenza cardiaca fosse stabile e il segnale di qualità massima. Si sono raccolti 48 ECG per ogni soggetto in ciascun periodo di trattamento, e complessivamente (per tutti i farmaci) 5280 tracciati [38,39].

Tabella 2. Caratteristiche basali. Le variabili continue sono rappresentate come media  $\pm$  deviazione standard <sup>138</sup>.

	Tutti i soggetti (N=22)
<b>Dati demografici</b>	
Età (anni)	26.9 $\pm$ 5.5
Sesso femminile	11 (50%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.1 $\pm$ 2.6
<b>Parametri vitali</b>	
Pressione sanguigna sistolica (mmHg)	107.1 $\pm$ 8.5
Pressione sanguigna diastolica (mmHg)	59.7 $\pm$ 7.2
Frequenza cardiaca (bpm)	56.8 $\pm$ 6.4
<b>ECG</b>	
Intervallo PR (ms)	162.1 $\pm$ 21.6
Durata QRS (ms)	97.4 $\pm$ 6.7
J-T <sub>peakc</sub> (ms)	225.6 $\pm$ 19.8
T <sub>peak</sub> -T <sub>end</sub> (ms)	73.1 $\pm$ 6.4
QT <sub>c</sub> (ms)	395.9 $\pm$ 17.1

## 5.2 – Processing dei dati

I dati ECG grezzi sono stati pre-processati prima di essere analizzati tramite CM per l'individuazione e quantificazione della TWA. Per prima cosa, è stata divisa ciascuna delle 12 derivazioni di ogni tracciato per il proprio guadagno, per esprimere in millivolt le tensioni. È stata poi sottratta la media, e ogni derivazione è stata filtrata attraverso un filtro passa-basso (Butterworth bidirezionale del sesto ordine), con frequenza di taglio a 40 Hz, per la rimozione del rumore ad alta frequenza. Sono poi stati individuati i picchi R <sup>[40]</sup> sulla derivazione V4, che mostrava i picchi di entità maggiore tra le 12 derivazioni. Le posizioni dei picchi R nelle rimanenti 11 derivazioni coincidono con quelle trovate per V4, vista la contemporaneità della registrazione delle derivazioni. Sono stati identificati i “punti fiduciali” per ogni battito (gli estremi ed i massimi delle onde P-QRS-T), in particolare dell'onda T (‘T<sub>on</sub>’ e ‘T<sub>off</sub>’, rispettivamente inizio e fine dell'onda, e ‘T<sub>max</sub>’, massimo dell'onda), usando le formule dipendenti dalla frequenza cardiaca riguardo la distanza (in millisecondi) di T<sub>on</sub> dal picco R e sulla lunghezza della finestra ( $W_L = 0.4\sqrt{RR \text{ medio}}$ ). Il segnale è stato ulteriormente filtrato con un filtro passa-basso (Butterworth bidirezionale del sesto ordine), con frequenza di taglio a 35 Hz, cui è seguita la rimozione della linea di base, calcolata attraverso una spline interpolante del terzo ordine basata su punti fiduciali presi negli intervalli PR (80 ms prima dei picchi R). In caso di battiti ectopici o affetti da artefatti, sono stati sostituiti i complessi QRS e le onde T con le onde del battito mediano calcolato sui battiti presenti nel tracciato. Dunque, si è contato il numero di battiti sostituiti per ciascuna



derivazione. Si è verificato che ciascuna derivazione soddisfacesse le seguenti condizioni di controllo:

1. non più di 2 battiti sostituiti (diversamente dalla soglia posta a 10, per tracciati contenenti 128 battiti, nella descrizione del CM <sup>[34]</sup>);
2. variabilità degli intervalli RR inferiore al 10% dell'RR medio.

Le derivazioni che hanno superato questi controlli sono state sottoposte alla sincronizzazione delle onde T ed al calcolo dell'ampiezza della TWA tramite il CM. Viceversa, è stato assegnato un valore pari a '-1' all'ampiezza della TWA delle derivazioni con più di 2 battiti sostituiti o con una variabilità dell'intervallo RR inaccettabile. È da notare che si è stabilito di rilevare un episodio di TWA in presenza dell'alternanza di 5 battiti consecutivi, invece che 7 (come dalla descrizione del CM <sup>[34]</sup>), ma questa restrizione resta coerente con la natura non stazionaria della TWA e con la lunghezza dei tracciati ECG pari a soli 10 s.

### 5.3 – Risultati preliminari

La procedura descritta è stata applicata a tutti i 48 tracciati ECG di ciascuno dei 22 soggetti, ad esclusione del secondo (i cui ECG per chinidina non sono presenti nel DB). Per comodità, d'ora in avanti si farà riferimento al soggetto n.1 per le elaborazioni successive. Al termine saranno riportati anche i risultati per gli altri soggetti. I valori della TWA (espressi in microvolt) per ciascuna derivazione del soggetto n.1 sono stati raccolti nella *Tabella 3*, al variare dei 16 istanti temporali (espressi in ore).

*Tabella 3. Ampiezze della TWA nelle 12 derivazioni ('D'), nei 16 istanti temporali, per il soggetto 1. Sono evidenziati in rosso i '-1'.*

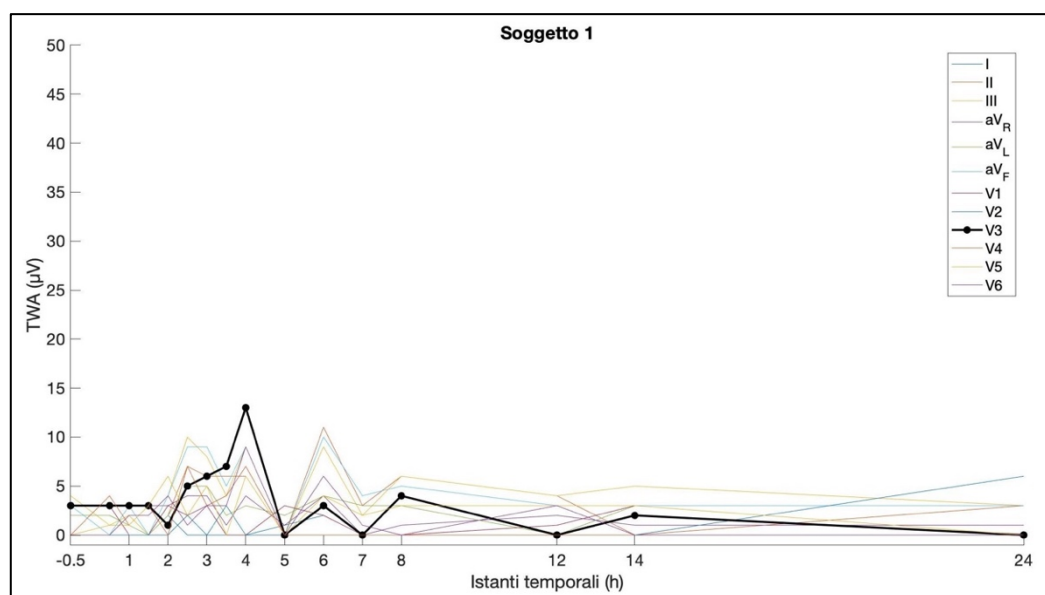
D	Istanti temporali (h)															
	-0.5	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	5	6	7	8	12	14	24
I (µV)	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0	1;2;2	0;1;0	0;0;0	0;0;0	1;0;0	1;1;1	3;2;0	0;0;0	1;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0
II (µV)	0;0;1	0;0;1	6;2;0	0;0;0	0;2;6	14;7;7	3;6;10	6;5;6	14;6;0	0;0;4	11;12;7	8;2;3	10;6;1	1;4;12	0;3;0	3;3;4
III (µV)	0;4;4	0;1;5	6;2;0	0;0;6	2;4;4	15;6;10	5;10;8	4;4;3	18;9;5	0;0;5	6;10;9	1;2;5	7;6;1	4;0;4	10;4;5	3;2;3
aVR (µV)	0;0;0	1;1;1	2;1;1	3;1;3	1;4;3	4;3;4	2;4;4	1;2;1	6;4;1	0;1;2	4;6;2	1;0;0	2;1;1	3;2;1	0;1;9	1;1;0
aVL (µV)	0;2;3	0;2;3	4;0;1	0;0;0	1;2;6	7;3;5	3;6;5	2;2;2	10;3;3	2;2;3	7;3;4	3;1;4	3;3;0	0;0;3	4;3;2	0;2;0
aVF (µV)	0;5;3	0;0;4	7;2;3	0;0;2	8;4;3	14;6;9	4;10;9	6;5;4	16;9;3	0;0;4	10;11;8	8;2;4	5;6;1	1;3;3	0;3;12	2;3;4
V1 (µV)	6;0;-1	2;12;3	0;0;5	0;3;0	2;3;3	0;2;7	0;10;3	0;0;1	0;3;0	-1;3;-1	1;3;2	1;0;0	-1;-1;0	0;1;3	6;-1;0	-1;-1;-1
V2 (µV)	0;5;0	0;0;0	0;0;0	0;2;0	0;3;0	6;2;0	0;0;0	3;0;13	7;0;0	2;0;0	4;3;1	0;0;3	0;0;0	0;0;0	0;0;3	6;3;8
V3 (µV)	0;4;3	0;10;3	2;3;3	3;16;0	1;0;8	7;5;5	9;6;0	9;0;7	22;13;11	0;0;1	3;0;3	0;0;3	4;4;0	0;0;0	1;4;2	0;0;3
V4 (µV)	0;0;4	0;9;4	4;1;0	3;4;3	0;0;7	7;7;3	5;3;1	6;0;4	18;4;7	0;0;0	9;0;0	2;0;0	0;0;2	0;0;1	0;7;0	0;0;0
V5 (µV)	0;0;3	2;1;0	1;5;0	3;5;0	0;6;7	2;6;0	7;5;0	0;0;3	14;0;6	0;0;4	7;1;4	2;2;0	3;6;0	5;0;3	4;3;0	0;0;0
V6 (µV)	0;0;3	0;4;0	2;0;2	2;3;0	2;5;4	0;1;2	4;0;3	4;3;3	9;11;7	0;0;6	7;1;6	1;2;0	4;0;0	2;4;3	5;0;0	2;0;0

Ogni cella contiene una terna corrispondente a ciascuno dei 3 segmenti di 10 s acquisiti per ciascun istante temporale e per ciascuna derivazione. È stata poi calcolata la mediana tra i valori contenuti in ogni cella (*Tabella 4*), escludendo eventuali valori pari a ‘-1’.

In *Figura 11* sono rappresentati gli andamenti della TWA rispetto a ciascuna derivazione per il soggetto n.1. Poiché l’ampiezza della TWA varia considerevolmente a seconda della specifica derivazione utilizzata per la sua rilevazione, si è evidenziata con un tratto più spesso, tra tutte e 12 le derivazioni, quella in cui l’ampiezza della TWA raggiunge il massimo valore in assoluto (ad esempio, per il soggetto n.1, in V<sub>3</sub> la TWA raggiunge un’ampiezza di 13 μV alla quarta ora, perciò si è evidenziata la derivazione V<sub>3</sub>).

*Tabella 4. Mediana delle ampiezze della TWA nelle 12 derivazioni, rispetto ai 16 istanti temporali, per il soggetto 1.*

DERIVAZIONE	Istanti temporali (h)															
	-0.5	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	5	6	7	8	12	14	24
I (μV)	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0
II (μV)	0	0	2	0	2	7	6	6	6	0	11	3	6	4	0	3
III (μV)	4	1	2	0	4	10	8	4	9	0	9	2	6	4	5	3
aV <sub>R</sub> (μV)	0	1	1	3	3	4	4	1	4	1	4	0	1	2	1	1
aV <sub>L</sub> (μV)	2	2	1	0	2	5	5	2	3	2	4	3	3	0	3	0
aV <sub>F</sub> (μV)	3	0	3	0	4	9	9	5	9	0	10	4	5	3	3	3
V1 (μV)	3	3	0	0	3	2	3	0	0	3	2	0	0	1	3	-1
V2 (μV)	0	0	0	0	0	2	0	3	0	0	3	0	0	0	0	6
V3 (μV)	3	3	3	3	1	5	6	7	13	0	3	0	4	0	2	0
V4 (μV)	0	4	1	3	0	7	3	4	7	0	0	0	0	0	0	0
V5 (μV)	0	1	1	3	6	2	5	0	6	0	4	2	3	3	3	0
V6 (μV)	0	0	2	2	4	1	3	3	9	0	6	1	0	3	0	0



*Figura 11. Andamento temporale dell’ampiezza della TWA nelle 12 derivazioni (ognuna in un colore diverso) per il soggetto 1. Si è evidenziata con un tratto nero e più spesso la derivazione che raggiunge il valore massimo della TWA.*

Si riportano di seguito le ampiezze della TWA per ciascuno degli altri soggetti (dal n.3 al n.22), sia in forma tabulare (*Tabelle 5-24*), sia attraverso grafici (*Figure da 12 a 31*) rappresentativi dell'andamento della TWA, rispetto a ogni derivazione, per ciascun soggetto.

Tabella 5. Ampiezze della TWA nelle 12 derivazioni ('D'), nei 16 istanti temporali, per il **soggetto 3**. Sono evidenziati in rosso i '-1'.

D	Istanti temporali (h)															
	-0.5	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	5	6	7	8	12	14	24
I (µV)	-1;0;0	-1;2;-1	2;2;0	0;1;1	0;5;0	3;3;0	1;1;0	4;0;0	0;0;1	1;0;1	3;0;1	1;1;0	1;1;0	2;2;0	0;0;1	0;1;0
II (µV)	-1;11;0	-1;0;-1	0;6;0	6;9;13	3;0;3	7;3;3	1;0;0	8;4;4	0;0;0	8;7;7	4;12;0	11;10;	0;0;7	4;0;9	8;7;0	0;2;2
III (µV)	-1;8;2	-1;0;-1	0;0;8	4;9;13	2;0;0	2;4;5	2;5;0	8;4;4	0;2;0	7;5;12	3;10;0	11;9;7	0;0;5	4;0;5	9;7;0	0;2;2
aV <sub>R</sub> (µV)	-1;5;0	-1;0;-1	0;1;0	2;2;4	1;0;2	5;2;2	0;1;0	2;2;2	0;2;0	3;4;2	2;2;0	0;3;1	2;0;0	1;4;1	0;4;0	3;0;0
aV <sub>L</sub> (µV)	-1;3;0	-1;4;-1	-1;-1;-1	2;2;-1	1;0;0	3;3;2	0;4;1	9;2;5	-1;-1;-1	-1;-1;-1	0;1;-1	4;0;2	0;1;0	3;0;0	6;3;0	1;1;0
aV <sub>F</sub> (µV)	-1;8;3	-1;0;-1	0;0;6	4;8;13	3;0;0	2;4;6	1;6;0	8;4;4	0;1;0	7;6;11	4;11;0	11;9;6	0;0;6	5;0;8	9;7;0	0;2;2
V1 (µV)	-1;3;4	-1;4;-1	2;1;1	6;2;0	1;0;3	3;9;2	0;0;0	4;6;6	5;0;0	2;3;3	0;2;2	0;0;2	1;4;0	0;0;2	2;0;0	0;4;1
V2 (µV)	-1;9;13	-1;0;-1	0;3;0	0;4;8	7;0;7	0;0;0	3;0;4	8;0;0	0;0;0	0;2;5	2;10;6	0;2;4	0;7;3	2;0;0	0;4;0	5;0;0
V3 (µV)	-1;7;0	-1;0;-1	9;4;0	2;7;5	0;0;6	0;0;0	0;1;0	0;0;0	4;0;1	9;3;8	1;5;1	0;2;0	0;7;4	0;1;0	0;9;0	0;2;5
V4 (µV)	-1;0;5	-1;0;-1	6;0;3	4;6;3	2;2;2	0;0;0	5;0;6	2;0;4	0;0;4	5;0;2	2;6;0	0;4;5	2;5;5	1;1;0	0;16;0	3;8;2
V5 (µV)	-1;4;0	-1;0;-1	4;2;1	0;4;6	0;1;0	2;3;0	2;2;3	0;1;0	0;0;0	0;0;2	2;0;3	6;0;4	0;0;0	5;7;0	4;9;3	8;1;0
V6 (µV)	-1;7;3	-1;0;-1	2;2;1	0;2;5	0;2;6	0;4;2	0;1;1	4;1;4	1;2;0	3;0;3	1;6;2	7;4;0	0;0;0	1;2;0	2;4;0	2;0;4

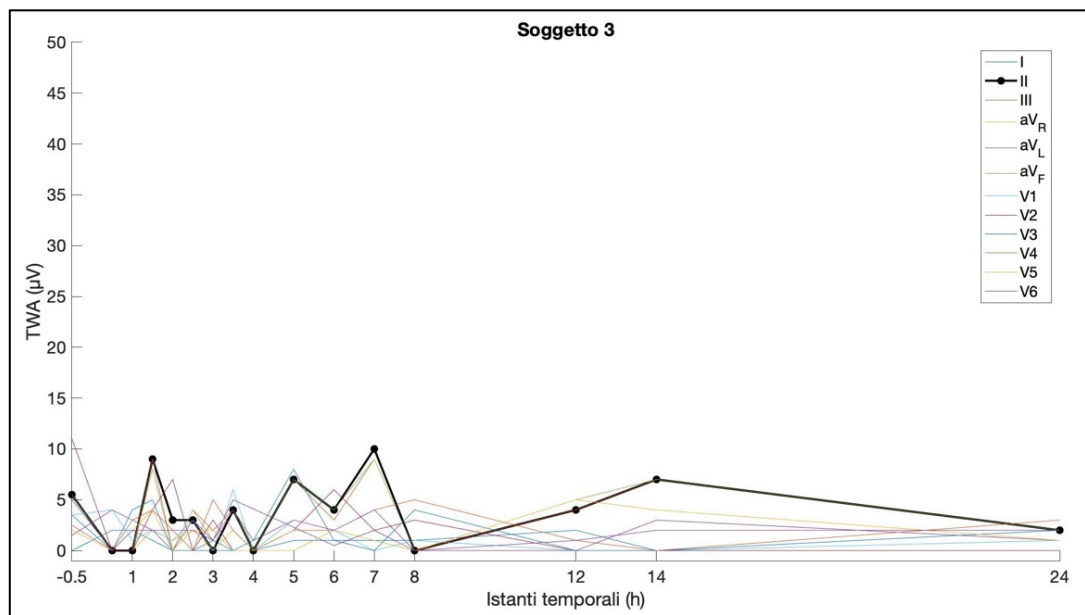


Figura 12. Andamento temporale dell'ampiezza della TWA nelle 12 derivazioni (ognuna in un colore diverso) per il **soggetto 3**. Si è evidenziata con un tratto nero e più spesso la derivazione che raggiunge il valore massimo della TWA.

Tabella 6. Ampiezze della TWA nelle 12 derivazioni ('D'), nei 16 istanti temporali, per il **sogetto 4**. Sono evidenziati in rosso i '-1'.

D	Istanti temporali (h)															
	-0.5	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	5	6	7	8	12	14	24
I (µV)	6;3;3	2;3;0	1;4;0	0;0;1	2;1;0	3;1;0	2;2;1	0;2;4	1;3;0	1;1;0	0;0;1	5;0;1	0;1;1	0;2;1	0;0;2	0;1;4
II (µV)	0;2;3	5;4;0	4;9;3	2;3;4	0;5;2	3;4;0	8;0;0	1;5;4	4;4;8	0;2;1	3;0;4	7;1;5	1;5;0	4;0;2	3;1;0	0;0;4
III (µV)	4;1;3	4;3;0	4;9;4	2;4;3	0;5;2	0;6;1	7;0;3	1;0;1	2;3;0	1;2;7	4;0;5	6;5;3	4;2;2	8;3;0	2;0;3	5;3;2
aV <sub>R</sub> (µV)	0;1;2	1;3;0	1;3;2	1;0;1	3;2;2	4;1;0	5;1;3	2;6;0	3;4;0	3;2;2	1;1;6	4;0;5	0;2;2	2;2;1	0;4;0	0;0;3
aV <sub>L</sub> (µV)	4;1;5	4;2;0	5;6;3	0;3;2	0;3;0	0;4;1	1;0;0	2;1;1	0;0;1	3;2;2	0;0;3	3;0;2	2;1;7	3;2;0	0;0;0	3;0;0
aV <sub>F</sub> (µV)	3;1;2	5;5;1	4;8;4	3;3;3	0;5;2	0;5;1	8;0;3	1;0;1	4;4;0	1;2;6	3;0;4	6;1;4	3;2;0	7;2;2	1;0;0	0;0;4
V1 (µV)	1;3;0	-1;-1;6	3;0;4	0;1;3	4;1;3	2;0;0	2;5;0	0;2;0	3;5;2	4;2;0	1;0;5	2;1;0	2;3;0	0;3;0	0;0;0	1;2;1
V2 (µV)	4;0;0	0;0;0	2;4;0	4;0;2	1;3;0	0;3;0	3;7;6	3;3;0	0;4;0	8;0;1	3;0;4	3;0;0	0;0;0	3;0;0	0;0;4	0;0;0
V3 (µV)	1;12;2	1;2;2	2;4;0	5;1;0	2;5;3	4;3;7	1;4;4	5;3;3	0;5;9	12;2;0	9;1;11	5;3;5	1;1;1	0;3;4	5;0;5	0;1;0
V4 (µV)	1;4;0	2;5;3	0;3;0	2;3;4	2;9;10	6;10;9	8;6;10	6;4;12	12;5;2	15;8;0	15;0;7	0;5;13	6;3;4	19;2;9	9;0;2	0;1;4
V5 (µV)	4;5;0	2;2;2	0;9;0	3;2;1	3;7;8	4;5;6	0;4;6	6;4;8	2;3;0	8;4;0	7;0;0	0;4;8	1;3;5	4;1;5	6;1;1	3;2;2
V6 (µV)	0;4;1	4;2;1	0;2;0	4;7;2	0;6;9	2;2;4	10;4;6	5;2;8	6;5;3	0;3;2	8;0;9	4;6;5	2;4;3	1;0;12	2;3;1	4;0;1

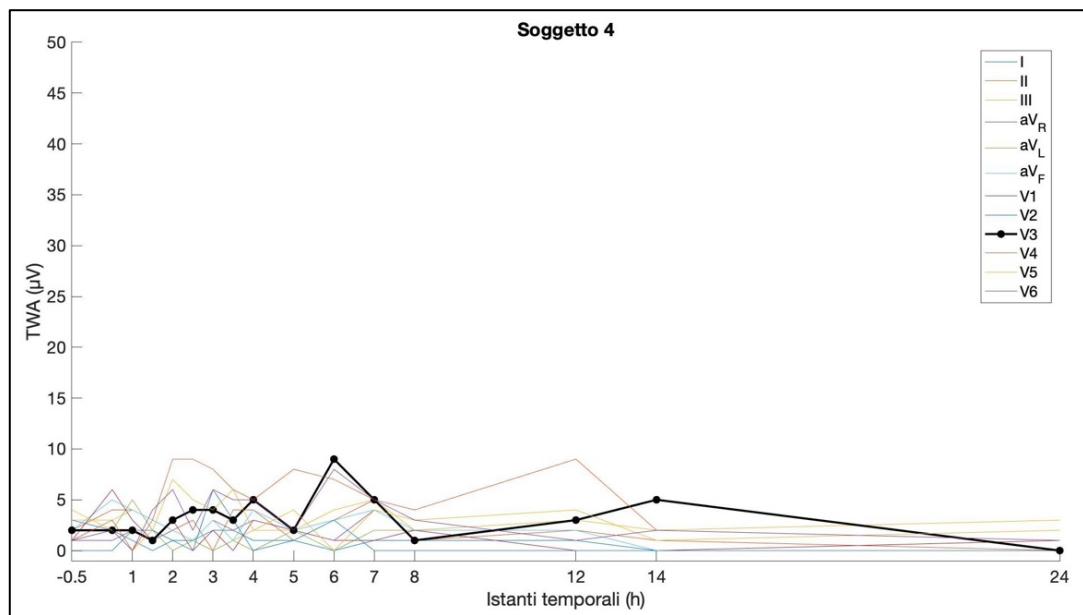


Figura 13. Andamento temporale dell'ampiezza della TWA nelle 12 derivazioni (ognuna in un colore diverso) per il **sogetto 4**. Si è evidenziata con un tratto nero e più spesso la derivazione che raggiunge il valore massimo della TWA.

Tabella 7. Ampiezze della TWA nelle 12 derivazioni ('D'), nei 16 istanti temporali, per il **sogetto 5**. Sono evidenziati in rosso i '-1'.

D	Istanti temporali (h)															
	-0.5	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	5	6	7	8	12	14	24
I (µV)	0;0;10	0;1;4	6;0;0	12;0;4	0;3;13	6;0;0	1;1;5	2;6;5	0;3;1	0;0;3	0;0;2	3;0;0	0;0;3	0;0;2	0;0;0	0;1;0
II (µV)	6;0;0	2;0;7	5;0;0	7;5;0	0;0;6	14;4;0	10;2;2	3;0;7	11;3;6	0;11;0	0;0;0	9;12;6	0;0;0	0;4;0	2;0;0	0;0;0
III (µV)	0;5;4	4;0;4	15;0;0	0;14;7	0;6;13	29;4;0	8;2;2	3;0;0	4;1;5	0;2;0	4;2;0	7;16;5	3;0;0	0;4;11	0;0;0	0;0;0
aV <sub>R</sub> (µV)	3;0;7	2;0;1	3;0;0	8;0;0	0;0;8	9;0;2	7;0;0	3;4;0	6;0;3	0;0;0	0;0;1	4;1;3	0;5;2	5;0;7	5;0;0	0;1;3
aV <sub>L</sub> (µV)	0;0;7	4;2;5	8;0;0	0;10;3	0;3;12	4;5;0	4;0;4	0;4;4	8;2;3	0;0;0	3;2;0	3;0;3	0;0;0	0;2;6	0;6;0	0;1;0
aV <sub>F</sub> (µV)	8;2;0	4;0;5	7;0;2	0;9;9	0;0;0	10;4;0	9;3;1	3;0;0	11;0;6	0;3;0	0;0;0	9;14;6	2;0;0	0;4;12	0;0;0	0;0;0
V1 (µV)	7;0;0	0;0;7	0;7;0	0;0;10	1;0;10	8;0;3	7;0;0	0;4;0	7;0;2	6;1;0	0;2;0	2;4;5	0;0;5	2;0;0	0;0;2	2;0;0
V2 (µV)	0;7;1	3;0;0	0;0;6	4;2;4	0;9;0	0;0;0	2;2;8	6;6;3	0;2;7	0;0;5	10;0;13	1;0;0	0;6;0	9;6;7	8;0;0	0;4;0
V3 (µV)	0;3;0	0;5;6	0;0;5	0;9;0	0;0;0	7;0;0	3;0;4	0;0;0	28;5;0	0;0;10	8;7;13	0;4;0	0;9;0	14;12;0	0;0;0	0;9;0
V4 (µV)	0;0;0	2;0;0	6;8;12	0;0;4	0;0;0	0;0;0	2;0;2	0;2;0	8;9;9	4;0;2	5;6;2	3;7;0	0;9;0	6;5;5	0;0;0	0;9;0
V5 (µV)	0;0;0	2;10;0	4;0;0	6;0;7	10;0;6	1;6;0	3;6;0	8;0;3	11;0;0	0;0;1	4;1;11	2;2;2	0;0;5	4;12;0	0;0;2	0;0;3
V6 (µV)	0;3;2	0;0;5	0;0;0	0;2;6	0;5;0	3;4;0	0;0;0	2;0;4	7;0;0	0;4;4	4;0;8	3;1;1	0;5;3	5;10;2	0;0;0	0;0;3

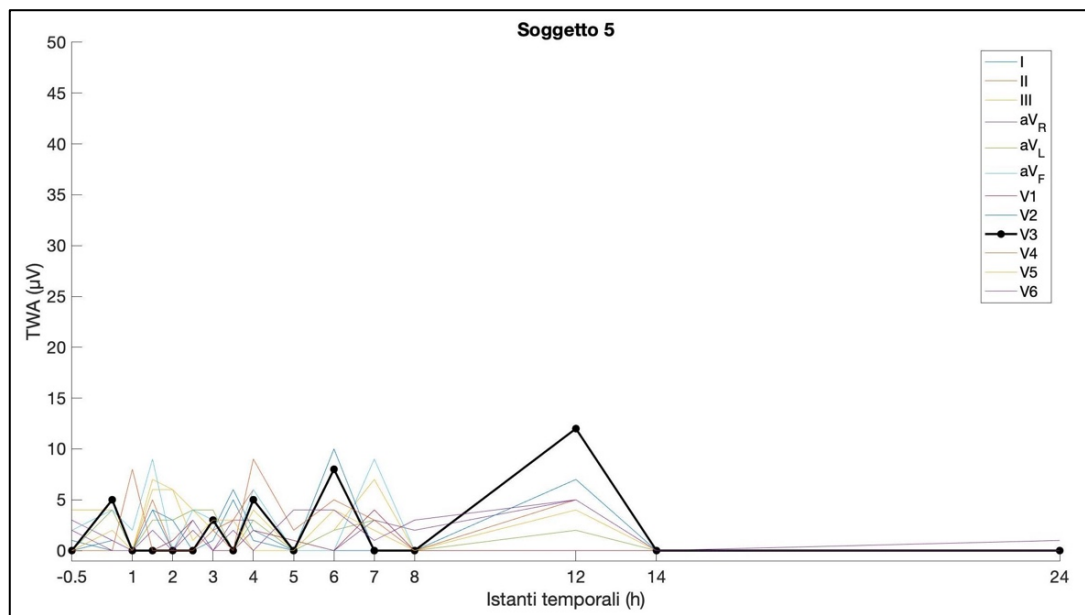


Figura 14. Andamento temporale dell'ampiezza della TWA nelle 12 derivazioni (ognuna in un colore diverso) per il **sogetto 5**. Si è evidenziata con un tratto nero e più spesso la derivazione che raggiunge il valore massimo della TWA.

Tabella 8. Ampiezze della TWA nelle 12 derivazioni ('D'), nei 16 istanti temporali, per il **sogetto 6**. Sono evidenziati in rosso i '-1'.

D	Istanti temporali (h)															
	-0.5	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	5	6	7	8	12	14	24
I (µV)	0;-1;-1	8;6;1	4;0;4	0;3;6	0;0;0	5;1;3	0;0;0	2;0;3	2;2;0	2;0;0	2;3;5	0;1;5	0;2;0	4;2;1	2;1;3	1;3;3
II (µV)	1;-1;-1	0;3;6	0;3;17	0;0;11	0;0;5	2;4;13	4;5;0	1;3;0	4;4;3	5;6;7	4;0;10	9;1;0	3;0;8	8;5;8	2;0;0	4;0;4
III (µV)	12;-1;-1	0;0;4	7;0;14	0;0;15	0;2;2	4;0;12	2;3;0	6;0;0	12;8;4	6;5;6	14;8;6	9;4;0	3;7;0	13;1;12	1;4;9	2;0;5
aVR (µV)	3;-1;-1	0;1;4	3;1;0	0;3;2	0;0;0	6;1;7	1;2;2	3;2;2	2;2;3	5;3;5	1;0;5	4;0;0	1;0;0	3;0;1	0;0;1	1;2;0
aVL (µV)	14;-1;-1	0;5;8	5;0;10	0;3;10	0;0;0	3;1;6	1;0;0	5;0;3	9;4;5	0;4;6	7;6;3	2;2;6	0;4;0	8;2;7	2;1;3	0;0;4
aVF (µV)	8;-1;-1	3;2;2	0;0;8	0;0;13	1;2;4	3;7;11	2;3;0	5;4;0	4;7;3	5;5;7	4;1;5	11;3;0	2;7;6	11;6;10	2;5;0	4;0;4
V1 (µV)	0;-1;-1	0;0;1	3;9;0	3;1;0	0;0;2	0;4;5	0;-1;2	3;0;2	2;1;1	0;2;0	0;0;-1	-1;4;3	0;0;0	0;1;0	1;0;1	0;1;0
V2 (µV)	0;-1;-1	2;3;0	1;0;9	0;0;0	5;3;0	0;0;9	10;3;0	1;7;1	8;0;3	2;4;4	13;4;15	17;0;0	0;0;0	5;3;0	7;-1;0	0;0;0
V3 (µV)	5;-1;-1	0;5;3	3;0;10	4;5;2	5;5;0	0;4;9	8;4;5	1;4;2	10;4;5	4;4;2	14;6;6	14;7;7	4;2;0	7;3;5	7;9;2	0;5;3
V4 (µV)	0;-1;-1	0;4;13	0;0;5	7;0;0	0;1;2	2;7;4	4;6;7	6;9;5	7;0;1	8;7;3	17;2;12	14;2;3	0;4;6	6;2;3	4;3;1	1;0;0
V5 (µV)	11;-1;-1	5;7;3	0;0;2	4;3;0	4;0;2	3;5;5	4;7;4	0;10;3	7;5;0	0;1;0	16;4;9	5;3;0	1;0;8	0;5;3	0;3;4	3;4;3
V6 (µV)	10;-1;-1	5;12;9	0;0;8	4;6;0	3;2;3	4;5;4	6;6;2	0;11;2	10;3;1	0;2;0	10;0;3	0;0;0	2;3;3	2;3;3	1;0;4	0;4;5

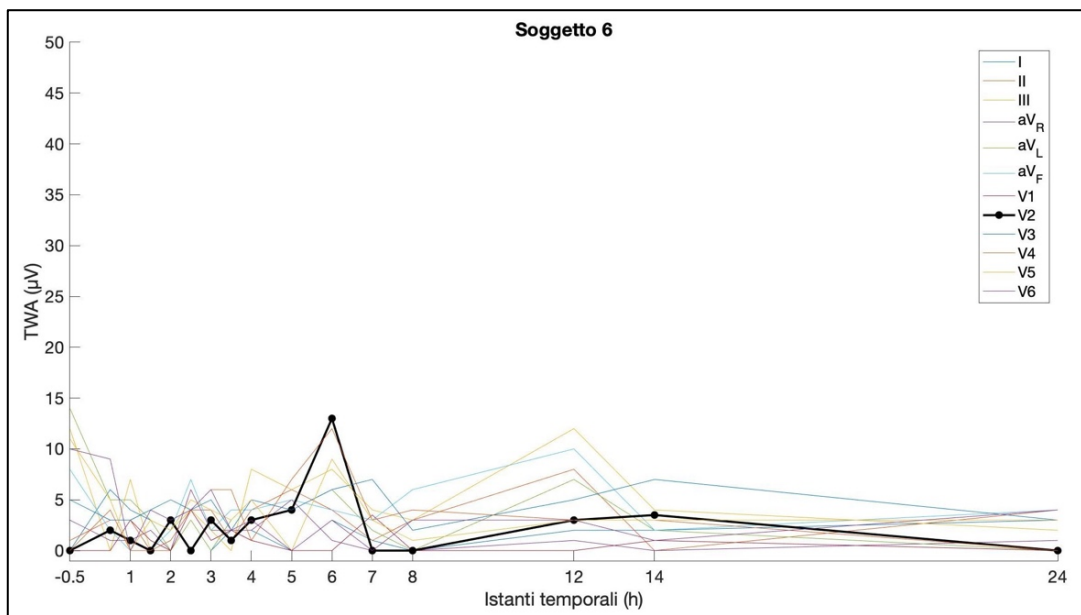


Figura 15. Andamento temporale dell'ampiezza della TWA nelle 12 derivazioni (ognuna in un colore diverso) per il **sogetto 6**. Si è evidenziata con un tratto nero e più spesso la derivazione che raggiunge il valore massimo della TWA.

Tabella 9. Ampiezze della TWA nelle 12 derivazioni ('D'), nei 16 istanti temporali, per il **sogetto 7**. Sono evidenziati in rosso i '-1'.

D	Istanti temporali (h)															
	-0.5	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	5	6	7	8	12	14	24
I (µV)	4;0;2	4;0;0	3;2;0	0;9;1	2;0;2	2;1;4	0;4;2	0;0;4	4;1;0	3;1;6	1;1;4	3;1;4	2;0;1	3;4;2	0;4;2	1;2;0
II (µV)	3;6;0	5;4;2	5;1;3	3;4;1	0;0;1	1;3;0	8;1;5	5;0;4	4;13;2	14;6;7	3;10;5	4;3;5	18;6;5	2;6;2	0;4;5	2;2;0
III (µV)	0;1;0	0;0;1	3;2;1	1;4;2	6;0;2	5;4;3	10;2;4	4;2;10	3;15;4	5;3;2	10;13;3	2;3;6	16;5;3	2;2;2	1;3;3	3;0;0
aV <sub>R</sub> (µV)	3;0;0	3;0;0	4;2;0	2;7;0	0;1;5	1;1;3	0;2;2	2;2;2	3;4;0	0;2;3	1;3;0	4;1;2	7;3;3	5;4;1	0;3;3	1;1;0
aV <sub>L</sub> (µV)	0;0;0	3;2;3	0;2;0	2;6;1	4;0;4	3;2;7	6;3;2	4;0;3	4;6;0	3;0;4	7;4;4	3;2;6	5;2;3	2;1;1	0;1;3	1;0;0
aV <sub>F</sub> (µV)	2;1;0	0;0;1	4;0;5	2;0;1	0;0;3	4;5;1	8;0;3	4;0;1	2;14;7	5;2;6	9;11;5	1;3;6	17;6;4	2;5;2	0;3;3	4;2;0
V1 (µV)	0;0;0	2;0;0	0;4;4	0;1;0	5;4;0	1;6;3	2;0;2	3;2;4	-1;-1;1	2;3;2	-1;5;2	6;8;2	0;3;4	0;6;3	1;3;3	5;0;0
V2 (µV)	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;6	0;0;0	0;3;3	6;0;0	0;0;3	1;0;0	0;0;0	7;5;8	2;0;0	4;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0
V3 (µV)	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;3;1	2;1;0	2;3;0	2;6;5	0;1;6	6;3;4	0;2;3	11;11;6	3;4;5	0;0;0	4;3;0
V4 (µV)	1;4;10	0;0;2	0;0;4	4;3;3	3;4;0	1;3;0	1;2;2	2;6;6	5;14;7	0;4;9	18;9;3	6;5;2	19;6;10	5;0;4	2;3;2	4;1;1
V5 (µV)	3;4;18	0;1;2	0;1;4	2;2;1	0;0;1	1;0;2	2;2;2	2;7;5	6;15;7	2;7;7	5;4;4	5;5;4	12;5;7	7;2;6	0;1;0	3;1;5
V6 (µV)	0;0;11	0;0;5	0;7;1	5;2;4	3;2;0	4;3;3	0;0;4	4;0;0	10;5;5	2;2;5	3;3;0	2;2;2	4;1;7	6;2;4	1;0;3	4;3;3

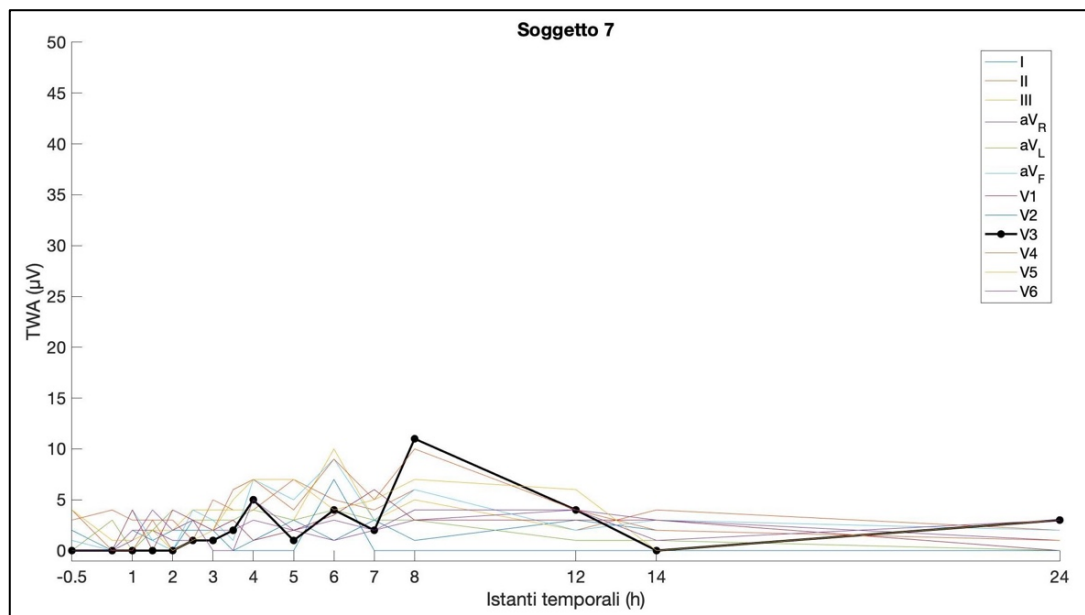


Figura 16. Andamento temporale dell'ampiezza della TWA nelle 12 derivazioni (ognuna in un colore diverso) per il **sogetto 7**. Si è evidenziata con un tratto nero e più spesso la derivazione che raggiunge il valore massimo della TWA.

Tabella 10. Ampiezze della TWA nelle 12 derivazioni ('D'), nei 16 istanti temporali, per il **sogetto 8**. Sono evidenziati i '-1'.

D	Istanti temporali (h)															
	-0.5	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	5	6	7	8	12	14	24
I (µV)	0;0:0	0;0:0	8;0:3	2;4:5	0;4:0	0;3:0	2;2:0	2;1:7	1;2:5	1;1:0	2;1:2	2;1:0	0;1:5	0;0:0	0;0:4	0;2:2
II (µV)	1;3:7	2;0:4	0;2:6	0;1:2	0;0:1	7;0:0	7;0:2	3;5:12	13;3:0	4;5:2	4;7:13	4;6:5	4;14:7	11;4:3	2;3:5	1;8:3
III (µV)	6;3:6	0;3:0	11;0:8	13;4:6	0;3:0	4;4:0	8;7:3	3;4:9	10;5:0	1;1:4	3;3:13	6;6:0	0;14:9	10;0:9	0;0:13	6;10:2
aV <sub>R</sub> (µV)	2;3:4	2;0:2	0;2:2	0;3:3	0;4:1	4;0:0	2;1:4	2;2:6	6;0:1	2;2:0	2;2:4	4;2:3	0;9:2	5;2:2	0;3:0	0;5:2
aV <sub>L</sub> (µV)	3;4:3	0;2:0	5;0:4	1;3:2	1;4:0	2;3:0	5;2:1	2;2:0	5;3:4	1;1:1	8;2:4	0;3:3	0;8:6	4;2:3	0;0:7	4;4:1
aV <sub>F</sub> (µV)	2;3:5	2;3:0	8;2:7	0;1:3	0;0:2	7;3:0	8;6:5	3;4:12	13;6:0	1;4:3	3;6:13	5;6:2	0;11:8	10;3:3	1;0:12	3;10:3
V1 (µV)	6;7:0	0;0:0	0;0:5	0;-1:1	2;1:0	0;0:0	3;2:0	4;-1;-1	4;2:1	1;4;-1	-1;-1;-1	5;-1;-1	-1;-1:2	3;-1:1	-1;0:3	2;-1:0
V2 (µV)	0;0:0	0;0:0	17;6:5	12;0:0	0;4:0	0;0:0	8;0:0	7;4:0	0;0:5	3;2:0	6;5:9	14;4:0	8;4:0	0;0:0	0;0:0	0;0:0
V3 (µV)	0;0:0	0;0:0	2;12:4	0;0:2	5;8:0	12;7:7	9;0:5	1;11:4	7;0:11	0;3:2	14;12:19	4;9:4	10;9:7	4;0:2	3;7:16	3;5:11
V4 (µV)	2;1:3	7;9:0	14;0:11	8;7:10	4;6:0	3;10:1	6;6:2	0;8:4	9;9:12	0;8:4	13;7:15	15;16:12	8;9:8	7;4:2	10;6:10	4;0:7
V5 (µV)	0;3:0	5;0:5	12;0:7	4;1:5	5;2:0	1;5:0	3;1:0	4;6:4	5;3:11	3;3:2	15;8:11	11;13:4	10;5:6	1;4:3	3;1:12	0;0:1
V6 (µV)	2;3:1	5;0:8	4;0:4	0;1:0	0;3:2	0;3:3	3;1:0	3;5:2	5;0:5	0;1:1	0;5:5	0;7:2	2;2:4	6;0:0	2;1:6	0;0:0

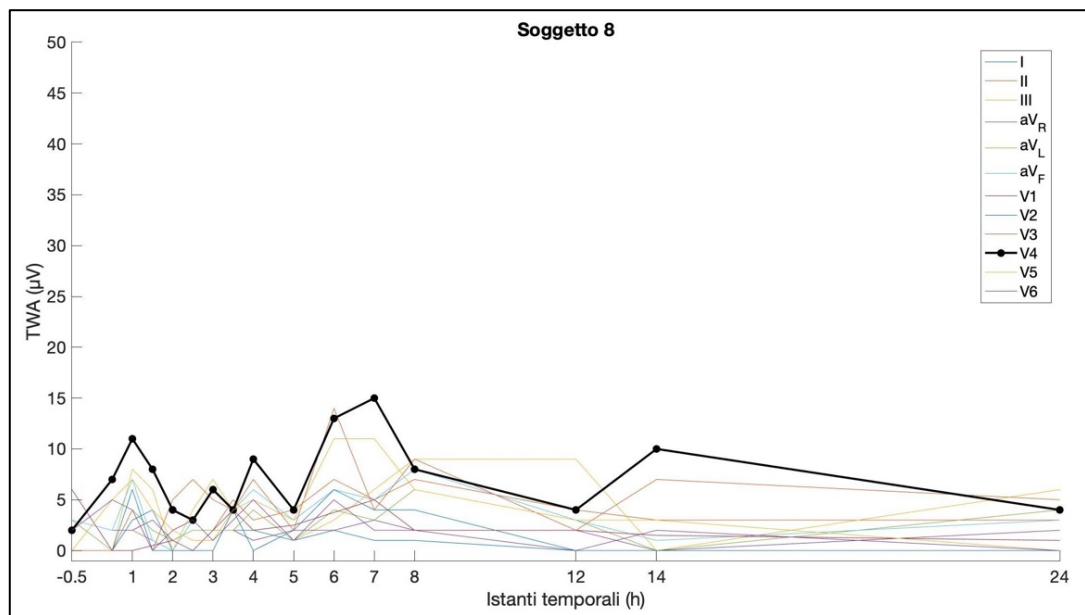


Figura 17. Andamento temporale dell'ampiezza della TWA nelle 12 derivazioni (ognuna in un colore diverso) per il **sogetto 8**. Si è evidenziata con un tratto nero e più spesso la derivazione che raggiunge il valore massimo della TWA.



Tabella 11. Ampiezze della TWA nelle 12 derivazioni ('D'), nei 16 istanti temporali, per il **sogetto 9**. Sono evidenziati i '-I'.

D	Istanti temporali (h)															
	-0.5	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	5	6	7	8	12	14	24
I (µV)	0;2;0	0;1;2	2;4;0	0;0;1	0;0;0	0;2;5	6;1;1	0;0;0	1;2;3	1;1;2	3;2;2	2;0;2	2;1;8	1;2;0	1;0;2	2;0;1
II (µV)	0;6;0	0;12;5	3;9;10	0;1;5	7;12;11	12;0;3	0;10;18	2;4;9	9;1;3	14;4;3	8;4;9	4;6;11	4;5;13	11;5;17	0;7;0	8;3;2
III (µV)	0;6;0	3;0;1	4;9;0	0;1;6	7;9;10	14;0;5	5;7;13	0;0;0	8;2;5	12;5;3	9;8;8	7;6;10	8;5;16	10;3;7	0;7;0	8;3;0
aV <sub>R</sub> (µV)	0;3;0	0;3;2	1;2;3	0;1;3	4;7;3	6;0;1	0;1;5	1;4;4	2;2;1	7;2;0	4;2;3	1;4;6	2;6;0	3;3;7	0;2;0	6;5;0
aV <sub>L</sub> (µV)	0;4;0	0;6;2	3;6;3	1;3;5	5;4;3	7;3;3	4;8;7	0;0;0	6;3;3	5;3;1	6;2;0	7;4;5	1;3;16	4;1;4	0;4;0	1;1;0
aV <sub>F</sub> (µV)	0;6;0	0;11;4	3;8;0	0;2;5	7;8;10	13;0;4	0;10;19	0;0;0	9;2;5	12;1;3	8;8;9	3;6;10	4;5;15	11;4;8	0;7;0	8;4;0
V1 (µV)	0;1;0	0;0;3	4;2;3	5;5;3	3;4;3	6;1;3	1;6;4	7;2;2	6;0;8	12;7;0	3;3;9	2;3;1	1;4;4	4;4;0	0;0;0	0;0;0
V2 (µV)	0;0;8	12;4;12	0;12;6	8;0;0	6;6;2	11;0;2	1;9;1	17;0;7	7;0;5	0;7;2	3;6;0	2;3;2	7;3;12	0;9;0	0;1;8	3;6;8
V3 (µV)	0;0;2	6;0;5	0;11;11	3;0;0	3;3;4	17;2;7	2;11;11	9;7;10	15;11;3	0;0;0	6;10;4	7;0;7	4;5;24	5;8;0	0;4;0	3;4;7
V4 (µV)	0;11;0	6;0;3	8;7;22	1;6;6	10;2;7	21;2;9	18;11;15	18;17;11	15;19;6	0;11;0	3;15;11	9;8;17	8;5;46	0;5;10	5;7;0	4;0;0
V5 (µV)	3;4;0	0;0;0	9;6;2	4;3;17	8;5;4	9;3;13	14;13;15	14;6;18	26;35;13	0;8;6	0;12;11	22;11;12	7;23;43	0;2;4	0;6;0	3;0;0
V6 (µV)	0;0;0	0;0;0	7;3;5	10;2;22	0;4;6	9;4;5	3;9;6	11;8;16	21;31;8	0;8;1	2;7;8	15;5;12	6;0;33	1;2;2	3;8;0	5;2;4

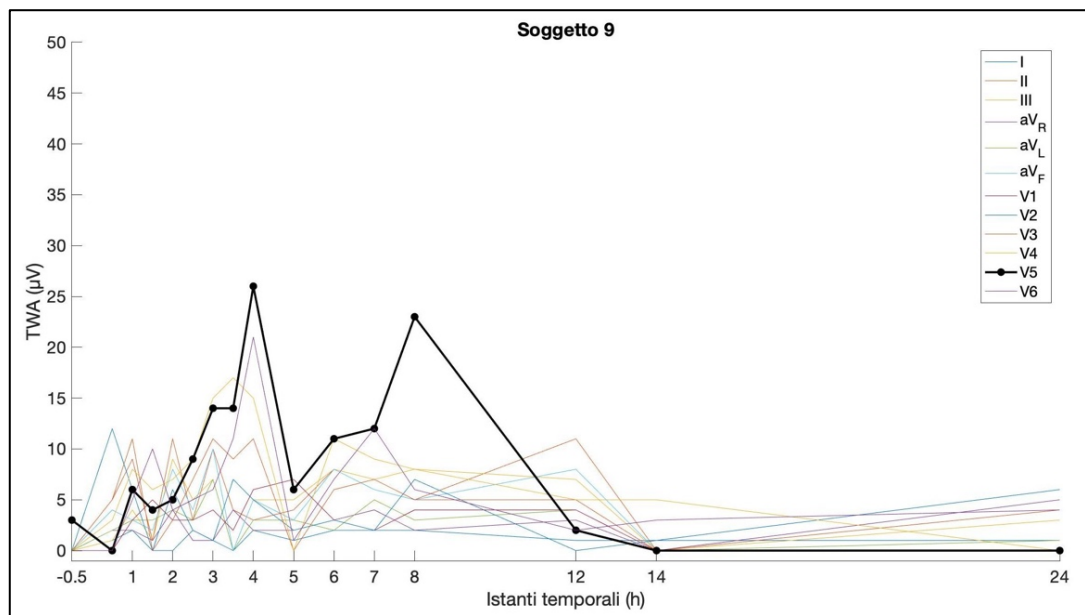


Figura 18. Andamento temporale dell'ampiezza della TWA nelle 12 derivazioni (ognuna in un colore diverso) per il **sogetto 9**. Si è evidenziata con un tratto nero e più spesso la derivazione che raggiunge il valore massimo della TWA.

Tabella 12. Ampiezze della TWA nelle 12 derivazioni ('D'), nei 16 istanti temporali, per il **soggetto 10**. Sono evidenziati i '-1'.

D	Istanti temporali (h)															
	-0.5	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	5	6	7	8	12	14	24
I (µV)	0;-1;1	0;3;2	2;0;0	5;3;1	0;0;0	4;0;3	2;0;0	0;0;0	0;4;2	0;0;0	1;0;1	0;4;0	0;0;0	0;0;0	1;0;2	0;0;0
II (µV)	0;-1;0	0;8;17	0;0;0	3;0;0	0;10;0	0;0;0	16;0;11	18;13;22	0;0;5	0;0;2	6;0;16	0;13;22	14;0;0	14;0;0	9;0;13	2;6;0
III (µV)	0;-1;0	0;10;17	0;0;0	0;16;0	0;9;4	0;15;0	17;0;13	0;15;24	0;0;6	0;0;3	0;0;18	0;14;5	12;0;0	14;0;0	15;0;13	3;0;0
aV <sub>R</sub> (µV)	0;-1;0	0;3;8	0;0;1	3;0;1	0;4;2	0;0;0	7;2;6	7;7;13	0;0;5	0;0;0	2;0;7	0;5;0	5;0;0	1;0;4	3;0;0	1;0;0
aV <sub>L</sub> (µV)	0;-1;0	0;6;8	0;0;0	0;7;0	5;4;1	6;0;0	15;0;5	0;5;13	0;0;4	0;0;5	0;0;8	0;6;2	5;2;0	2;0;0	4;0;0	2;7;0
aV <sub>F</sub> (µV)	0;-1;0	0;8;17	0;0;0	0;0;0	0;10;4	0;0;0	16;4;12	0;14;23	0;0;5	0;0;1	6;0;17	0;14;22	12;0;0	14;0;0	10;0;13	3;5;0
V1 (µV)	3;-1;0	0;4;0	0;0;0	2;0;1	4;7;2	2;2;0	10;0;2	13;7;13	0;0;3	0;0;0	0;0;1	1;6;0	1;4;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0
V2 (µV)	0;-1;0	0;0;5	0;3;0	0;3;0	1;0;0	3;6;10	32;4;10	25;9;34	0;6;1	0;0;12	6;0;0	0;5;2	0;0;0	0;0;0	6;0;0	0;0;0
V3 (µV)	0;-1;0	4;3;0	0;3;0	5;1;0	8;10;0	6;17;15	22;0;14	40;28;42	7;0;1	44;0;4	14;0;15	0;4;2	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0
V4 (µV)	0;-1;3	13;8;1	4;7;5	4;0;4	7;6;0	18;24;16	27;13;17	33;34;49	8;5;5	60;0;23	19;0;20	1;3;0	3;0;0	7;0;0	4;6;0	0;2;0
V5 (µV)	7;-1;0	22;0;14	7;3;5	0;22;0	0;14;0	18;19;23	50;18;5	47;22;49	0;4;5	59;0;23	24;0;25	0;7;0	0;0;11	6;5;0	9;0;0	2;2;0
V6 (µV)	4;-1;0	21;18;15	3;3;0	12;27;0	0;10;0	15;4;18	40;11;13	36;30;55	0;8;3	33;0;20	15;4;19	18;7;8	0;0;0	0;0;0	6;4;0	1;0;0

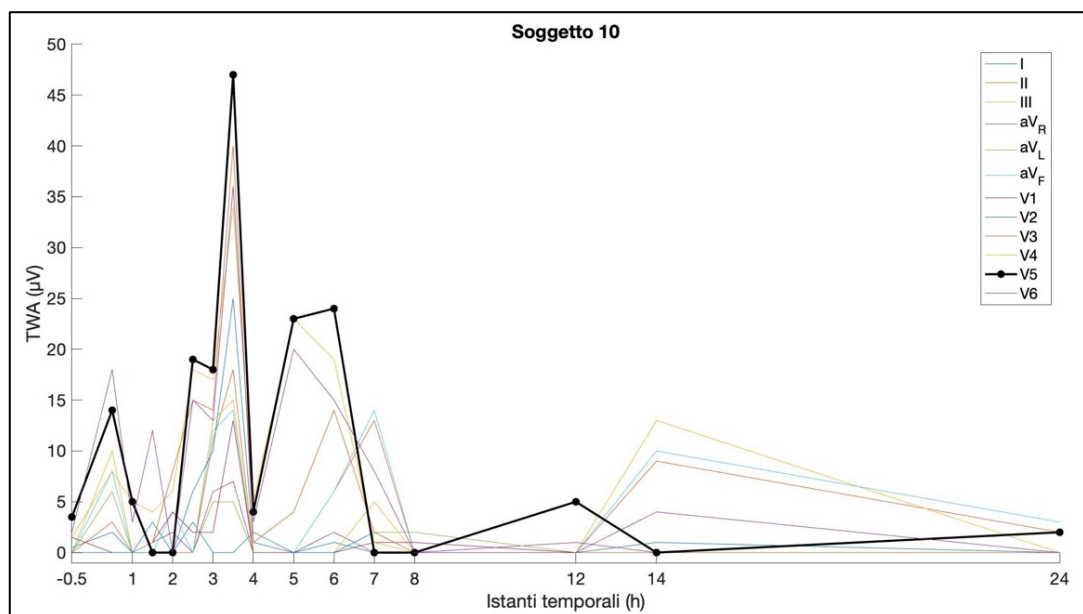


Figura 19. Andamento temporale dell'ampiezza della TWA nelle 12 derivazioni (ognuna in un colore diverso) per il **soggetto 10**. Si è evidenziata con un tratto nero e più spesso la derivazione che raggiunge il valore massimo della TWA.

Tabella 13. Ampiezze della TWA nelle 12 derivazioni ('D'), nei 16 istanti temporali, per il **soggetto 11**. Sono evidenziati i '-1'.

D	Istanti temporali (h)															
	-0.5	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	5	6	7	8	12	14	24
I (µV)	3;0;2	0;0;3	1;2;1	0;3;1	3;0;0	0;1;1	0;2;2	2;2;4	1;1;0	1;1;0	0;1;0	5;1;0	1;2;0	1;0;0	1;0;1	1;0;0
II (µV)	1;0;0	0;0;0	4;0;0	8;5;6	0;0;7	3;3;2	9;4;9	11;5;12	6;5;6	5;0;5	3;4;5	6;1;12	4;7;8	1;0;13	4;4;6	1;1;5
III (µV)	2;3;0	0;4;5	2;2;0	8;4;6	1;0;8	3;3;5	11;4;0	15;4;13	7;4;7	0;11;7	2;20;5	8;3;12	4;9;6	0;4;14	4;4;4	1;0;6
aV <sub>R</sub> (µV)	5;0;1	1;4;1	1;0;1	5;1;0	1;0;1	1;1;4	3;0;4	1;1;0	2;4;2	2;0;0	1;5;3	2;1;5	3;2;0	5;1;6	2;2;4	1;1;0
aV <sub>L</sub> (µV)	1;0;0	0;1;3	0;2;2	2;4;0	1;0;4	0;2;0	5;0;0	5;4;8	0;3;5	2;5;1	0;10;3	4;3;4	1;6;5	1;0;8	2;1;0	1;0;2
aV <sub>F</sub> (µV)	1;2;0	0;4;3	2;3;0	7;4;6	0;0;8	4;3;1	10;3;0	13;5;13	7;3;7	6;10;6	2;20;9	7;2;12	4;8;4	1;1;14	4;4;5	1;2;5
V1 (µV)	6;4;0	4;6;0	3;2;2	1;4;1	2;0;1	3;0;2	5;1;4	0;0;8	0;0;3	0;4;5	2;5;0	0;4;0	6;2;7	2;0;1	3;3;3	2;0;3
V2 (µV)	0;0;0	0;0;5	0;2;0	4;0;4	0;0;0	0;1;4	9;3;4	4;5;10	0;6;4	0;5;0	2;4;1	8;2;6	9;2;2	0;0;0	0;0;0	0;0;3
V3 (µV)	5;2;2	0;0;4	0;5;0	1;2;1	3;5;3	3;5;1	11;5;7	12;10;10	6;8;6	0;0;1	0;3;0	3;0;1	2;9;6	1;2;7	7;5;1	4;2;5
V4 (µV)	3;3;1	4;6;2	1;3;2	2;0;2	7;3;4	4;4;6	15;6;1	9;12;13	1;9;0	0;0;2	2;4;3	1;4;1	3;7;6	4;0;5	0;5;3	4;0;3
V5 (µV)	7;5;3	0;4;2	2;4;6	2;0;0	3;4;5	6;3;3	10;3;2	1;7;11	2;0;0	4;0;1	0;2;2	0;10;5	0;8;3	1;2;5	2;5;2	30;4;4
V6 (µV)	1;4;0	1;0;5	4;1;1	0;1;2	0;3;0	3;2;1	1;0;0	3;5;5	5;5;2	1;0;0	2;5;3	0;4;0	1;2;3	2;0;5	0;0;2	0;4;5

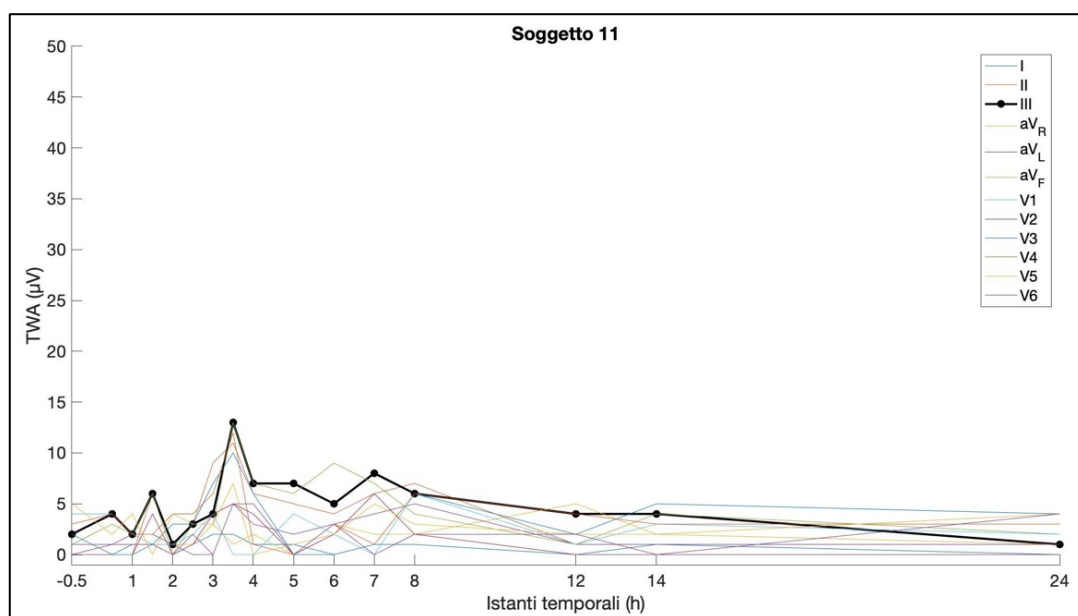


Figura 20. Andamento temporale dell'ampiezza della TWA nelle 12 derivazioni (ognuna in un colore diverso) per il **soggetto 11**. Si è evidenziata con un tratto nero e più spesso la derivazione che raggiunge il valore massimo della TWA.

Tabella 14. Ampiezze della TWA nelle 12 derivazioni ('D'), nei 16 istanti temporali, per il **soggetto 12**. Sono evidenziati i '-1'.

D	Istanti temporali (h)															
	-0.5	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	5	6	7	8	12	14	24
I (µV)	0;0;0	0;0;0	3;0;0	0;0;1	2;0;2	0;2;2	2;1;3	0;3;0	0;1;0	0;2;0	0;0;1	0;3;3	1;2;0	2;0;0	4;1;0	0;1;0
II (µV)	0;3;0	0;0;0	7;0;5	0;3;0	11;0;2	17;1;0	15;4;6	0;8;7	3;5;11	3;0;5	0;0;0	0;15;16	0;3;0	2;0;1	16;0;0	2;4;8
III (µV)	0;2;0	0;2;5	1;0;0	0;3;0	4;0;0	15;1;0	12;0;6	0;15;0	4;8;12	4;6;6	0;0;0	0;15;19	0;3;0	3;0;1	15;0;2	2;6;7
aV <sub>R</sub> (µV)	0;0;0	0;1;0	0;2;14	0;3;0	3;4;3	9;1;0	7;3;3	2;5;3	2;0;4	2;0;2	0;0;0	2;6;7	3;2;0	5;6;2	11;0;2	1;2;2
aV <sub>L</sub> (µV)	0;0;0	0;0;1	0;0;1	1;0;0	0;0;3	5;0;1	6;1;1	0;1;0	2;3;6	3;4;2	3;0;2	2;7;9	0;2;0	5;0;0	6;0;1	0;3;3
aV <sub>F</sub> (µV)	0;2;0	0;0;0	1;0;6	0;3;0	11;0;2	16;1;0	14;3;6	1;8;0	3;7;12	4;5;6	0;0;0	0;15;18	0;3;0	3;0;1	16;0;2	2;5;4
V1 (µV)	0;3;1	1;0;0	0;0;0	2;0;1	0;3;0	2;2;0	4;0;4	0;0;3	0;11;2	6;0;0	0;0;0	0;6;4	0;3;4	0;6;0	13;0;5	2;0;8
V2 (µV)	0;3;0	2;2;0	0;0;0	6;0;0	0;1;0	4;0;3	5;0;18	0;0;0	0;0;0	1;0;0	0;0;0	0;0;0	0;17;0	0;18;0	6;4;0	0;11;0
V3 (µV)	0;0;3	0;0;0	0;0;0	3;4;0	0;3;0	0;7;2	0;0;5	2;0;2	0;0;5	2;4;4	0;9;0	0;0;20	0;8;0	7;0;4	12;3;0	3;4;0
V4 (µV)	2;8;8	0;0;0	0;0;4	3;0;3	8;2;0	2;0;2	4;0;12	0;0;0	0;4;10	1;7;0	0;0;0	0;6;22	0;6;0	0;13;0	0;0;0	0;0;0
V5 (µV)	0;0;0	0;0;0	3;0;5	2;0;4	0;1;0	0;0;1	0;0;1	1;1;4	0;6;8	3;4;0	0;0;3	0;4;21	0;2;0	3;0;2	2;2;0	2;0;0
V6 (µV)	0;0;0	1;0;4	0;0;3	3;0;0	0;0;0	1;0;1	4;4;3	2;0;2	2;0;8	0;5;0	0;3;2	0;9;12	0;0;4	3;4;2	4;4;1	0;0;0

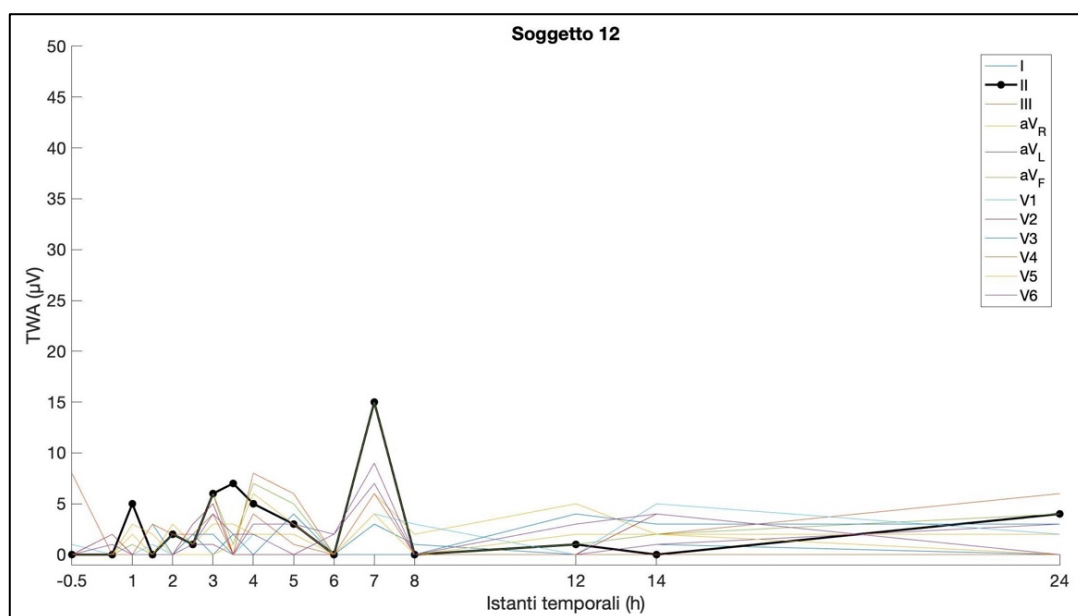


Figura 21. Andamento temporale dell'ampiezza della TWA nelle 12 derivazioni (ognuna in un colore diverso) per il **soggetto 12**. Si è evidenziata con un tratto nero e più spesso la derivazione che raggiunge il valore massimo della TWA.

Tabella 15. Ampiezze della TWA nelle 12 derivazioni ('D'), nei 16 istanti temporali, per il **sogetto 13**. Sono evidenziati i '-1'.

D	Istanti temporali (h)															
	-0.5	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	5	6	7	8	12	14	24
I (µV)	3;1;4	0;2;0	4;0;6	2;0;0	4;5;2	2;6;0	0;2;0	2;4;2	1;3;4	0;2;4	4;4;1	2;7;1	3;0;3	1;5;4	1;1;1	3;2;2
II (µV)	0;7;2	0;4;1	0;0;0	0;6;0	0;20;0	5;8;7	4;0;8	12;3;3	3;4;2	4;1;2	6;2;5	3;13;7	15;1;3	0;11;2	10;4;0	0;0;2
III (µV)	0;0;5	0;3;0	0;0;6	2;6;0	4;21;0	9;8;7	1;8;10	15;8;2	2;5;0	8;4;10	9;2;8	3;13;8	16;3;9	0;0;7	10;3;2	8;0;1
aV <sub>R</sub> (µV)	0;0;0	0;2;0	3;0;2	0;2;1	3;9;0	2;6;0	1;2;8	3;2;2	3;4;3	2;3;2	2;2;4	1;6;5	7;2;3	5;5;2	8;4;0	2;2;2
aV <sub>L</sub> (µV)	0;8;0	0;1;0	4;0;5	3;3;0	0;10;2	4;-1;-1	0;5;0	9;3;2	0;0;-1	0;4;5	6;1;2	2;3;12	0;0;4	1;0;5	4;2;2	6;0;0
aV <sub>F</sub> (µV)	0;9;4	2;0;0	7;0;3	3;6;0	4;19;0	4;8;7	3;5;9	14;2;2	5;4;12	8;2;8	8;2;10	3;13;8	16;2;9	4;11;6	10;3;1	4;0;1
V1 (µV)	1;0;7	3;0;0	7;6;0	7;0;0	4;7;0	0;0;0	2;7;12	0;0;0	5;0;2	0;5;0	6;0;3	0;0;0	0;0;0	0;4;0	0;0;0	0;6;1
V2 (µV)	4;0;0	3;0;0	0;7;0	3;0;1	5;0;0	0;0;2	0;5;3	7;0;11	0;0;0	0;0;5	2;0;0	2;0;2	3;0;0	0;10;0	0;0;0	0;0;8
V3 (µV)	8;0;0	5;3;0	4;0;4	0;0;0	0;2;16	9;0;0	0;0;5	6;0;2	4;9;5	0;0;0	1;0;9	5;0;12	0;0;0	0;0;0	11;0;0	4;0;0
V4 (µV)	11;3;0	14;6;0	3;0;5	0;5;3	0;4;3	0;0;0	0;0;0	17;0;1	2;7;0	6;0;6	4;5;7	6;0;7	1;0;0	1;0;3	0;2;1	5;2;0
V5 (µV)	3;8;0	9;5;3	0;6;1	12;5;2	8;5;0	3;3;1	2;1;2	16;2;1	4;5;7	0;0;5	0;4;9	4;2;6	4;0;0	11;9;0	5;5;0	1;6;0
V6 (µV)	2;0;3	5;0;2	5;4;2	1;4;0	0;2;6	4;1;1	3;1;0	7;0;0	1;0;2	2;7;9	2;6;3	4;6;2	1;2;0	4;0;0	3;0;0	0;4;0

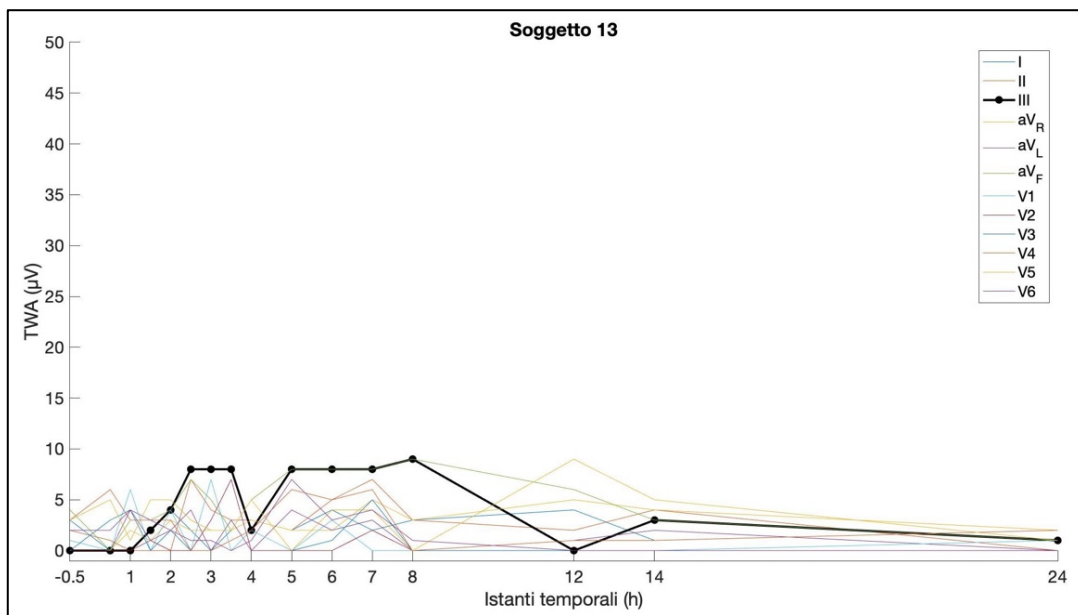


Figura 22. Andamento temporale dell'ampiezza della TWA nelle 12 derivazioni (ognuna in un colore diverso) per il **sogetto 13**. Si è evidenziata con un tratto nero e più spesso la derivazione che raggiunge il valore massimo della TWA.

Tabella 16. Ampiezze della TWA nelle 12 derivazioni ('D'), nei 16 istanti temporali, per il **sogetto 14**. Sono evidenziati i '-1'.

D	Istanti temporali (h)															
	-0.5	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	5	6	7	8	12	14	24
I (µV)	0;0;2	0;0;0	0;0;0	1;0;3	2;0;2	0;0;0	0;1;0	0;0;0	0;0;1	2;0;0	0;0;3	0;0;0	0;0;2	0;0;4	1;1;0	0;0;1
II (µV)	0;0;0	3;6;12	10;0;7	2;2;2	4;3;0	4;3;3	0;6;1	0;0;0	2;5;0	1;1;3	0;7;5	1;1;3	2;0;0	8;2;0	0;0;5	18;1;0
III (µV)	0;0;0	6;2;14	11;0;7	0;2;1	2;0;0	4;3;3	2;4;0	0;0;0	2;10;0	2;6;2	0;8;6	0;5;0	7;2;0	8;3;0	4;0;9	17;1;0
aV <sub>R</sub> (µV)	0;0;0	3;0;5	5;0;3	2;1;4	1;1;0	2;0;0	0;4;1	0;2;1	2;2;0	0;2;3	0;2;4	0;1;2	0;2;2	3;2;0	0;2;1	2;0;2
aV <sub>L</sub> (µV)	0;0;0	3;2;8	5;0;0	1;2;1	0;0;0	2;2;2	0;2;0	0;0;0	0;5;1	1;3;1	1;4;1	0;2;0	4;0;6	3;0;0	2;0;4	0;0;2
aV <sub>F</sub> (µV)	0;0;0	3;4;13	10;0;6	0;2;1	4;0;0	4;3;3	1;3;1	0;0;0	2;9;0	1;1;3	0;7;10	1;1;4	1;0;0	8;2;0	4;0;8	18;1;0
V1 (µV)	1;0;1	3;0;0	5;1;5	3;1;0	2;0;3	4;4;0	0;1;2	3;0;0	7;-1;-1	1;2;0	0;3;2	2;0;2	1;0;1	6;0;0	0;0;4	4;0;0
V2 (µV)	0;15;2	8;0;6	8;0;0	0;0;0	5;0;0	0;0;0	0;5;0	0;8;0	1;0;0	5;4;0	2;0;8	6;7;0	7;0;0	0;0;0	3;0;0	0;0;0
V3 (µV)	2;5;6	1;0;3	0;0;6	1;1;5	0;5;2	4;0;0	3;1;1	3;4;0	0;0;0	0;4;0	0;4;0	0;0;0	0;1;1	3;3;3	3;0;2	0;0;5
V4 (µV)	3;0;0	0;0;10	3;0;1	1;0;0	0;2;5	3;0;1	4;1;9	6;0;0	0;7;0	0;0;0	0;7;4	0;0;0	0;8;7	11;12;12	0;0;0	2;0;7
V5 (µV)	3;0;0	0;4;0	0;2;0	2;0;0	0;0;3	3;4;1	3;0;0	1;0;0	0;3;1	0;2;1	3;3;4	0;0;1	0;2;8	0;0;0	4;1;0	3;2;1
V6 (µV)	2;0;3	0;4;10	5;1;0	3;2;3	0;0;2	2;0;0	3;0;0	0;4;0	0;0;0	0;0;0	2;4;4	0;3;3	0;0;3	0;0;1	0;0;0	3;4;1

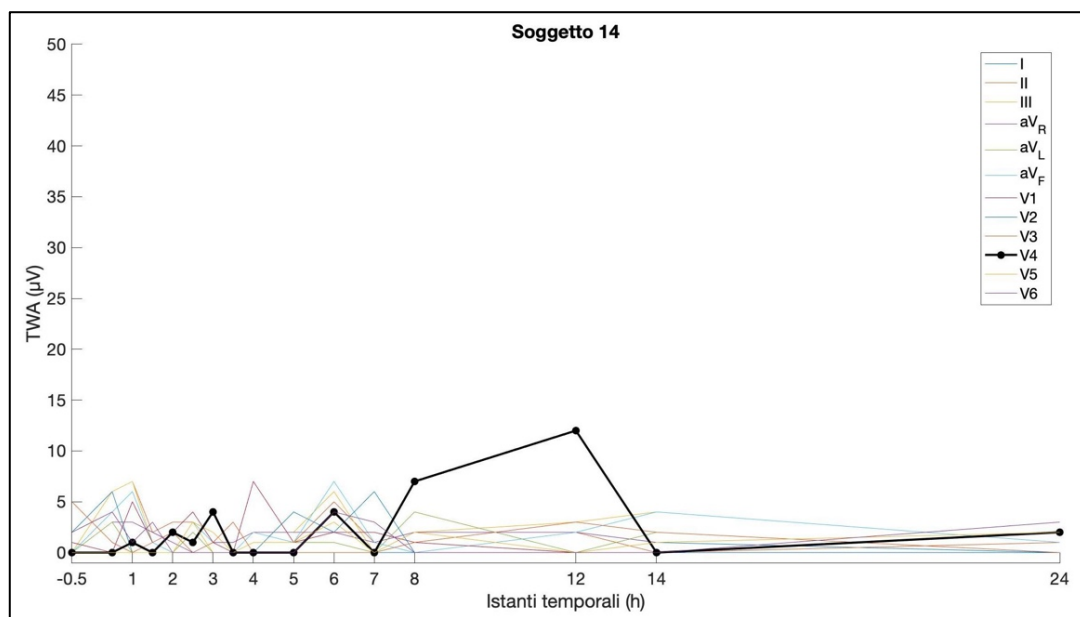


Figura 23. Andamento temporale dell'ampiezza della TWA nelle 12 derivazioni (ognuna in un colore diverso) per il **sogetto 14**. Si è evidenziata con un tratto nero e più spesso la derivazione che raggiunge il valore massimo della TWA.

Tabella 17. Ampiezze della TWA nelle 12 derivazioni ('D'), nei 16 istanti temporali, per il **sogetto 15**. Sono evidenziati i '-1'.

D	Istanti temporali (h)															
	-0.5	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	5	6	7	8	12	14	24
I (µV)	0;3;3	0;0;0	0;2;0	0;0;0	0;1;0	0;0;2	1;0;1	0;0;0	0;0;1	0;0;1	1;2;0	0;1;2	0;0;1	0;0;0	0;0;0	0;0;0
II (µV)	4;0;6	0;0;0	0;0;2	3;0;0	9;2;5	0;4;7	0;4;0	0;0;1	1;7;5	0;5;0	0;0;9	7;3;4	10;0;0	3;0;4	11;6;27	0;3;8
III (µV)	4;3;0	0;0;0	2;5;3	3;0;0	8;1;6	0;4;5	0;0;0	0;6;1	1;6;6	0;5;0	0;10;0	10;3;5	11;0;0	3;8;4	10;7;20	0;3;2
aV <sub>R</sub> (µV)	3;0;3	0;0;0	0;0;0	0;0;0	5;1;3	0;3;0	0;3;0	1;0;0	1;2;3	0;3;0	0;0;5	3;2;0	4;0;0	3;0;0	5;4;17	0;1;4
aV <sub>L</sub> (µV)	0;2;0	1;1;0	0;2;0	0;2;1	2;1;4	2;0;2	5;0;0	0;0;1	0;3;4	0;3;0	0;5;0	0;1;2	5;2;0	0;2;1	3;4;11	0;3;1
aV <sub>F</sub> (µV)	4;0;0	0;0;0	0;0;3	3;0;0	8;1;6	0;4;6	0;4;0	0;5;1	1;7;5	0;5;0	0;10;4	8;3;4	10;0;0	3;8;4	11;6;26	0;3;2
V1 (µV)	0;7;5	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0	8;0;0	0;0;0	0;9;0	0;0;0	0;0;5	0;0;0	0;0;8	9;0;0	5;0;0	5;0;0
V2 (µV)	0;0;0	0;8;0	0;13;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0	7;0;0	0;5;0
V3 (µV)	0;6;2	0;0;0	10;0;0	2;5;5	0;0;0	0;0;4	0;2;0	0;0;0	0;0;0	6;0;4	0;7;0	0;16;0	3;6;0	0;0;4	0;0;0	7;0;6
V4 (µV)	0;0;0	0;0;14	0;0;0	0;3;0	4;2;7	0;0;5	0;0;6	0;5;0	3;0;7	0;15;9	10;14;7	3;0;0	0;0;0	2;0;0	0;0;0	0;0;11
V5 (µV)	0;0;0	0;0;0	0;0;3	0;4;0	5;0;3	0;0;0	8;0;0	0;0;2	0;0;0	4;9;2	0;0;0	4;2;0	0;6;0	0;0;3	0;5;10	0;6;19
V6 (µV)	0;5;0	0;0;0	1;0;0	0;3;0	7;1;3	0;2;0	0;0;0	1;0;0	1;0;5	0;0;4	4;0;2	0;0;0	0;0;1	0;6;0	2;0;6	0;5;14

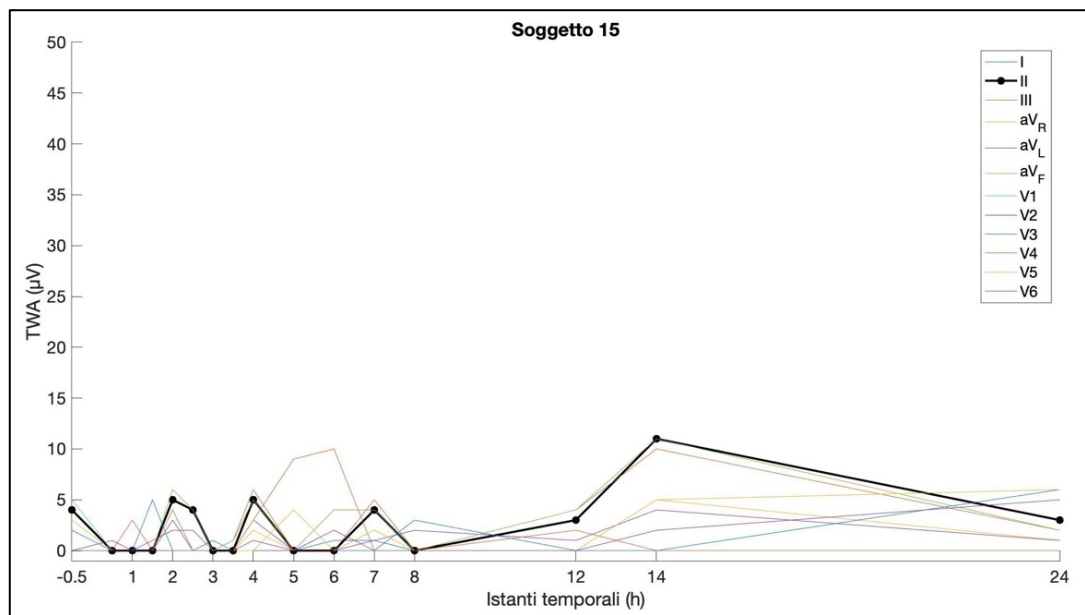


Figura 24. Andamento temporale dell'ampiezza della TWA nelle 12 derivazioni (ognuna in un colore diverso) per il **sogetto 15**. Si è evidenziata con un tratto nero e più spesso la derivazione che raggiunge il valore massimo della TWA.

Tabella 18. Ampiezze della TWA nelle 12 derivazioni ('D'), nei 16 istanti temporali, per il **sogetto 16**. Sono evidenziati i '-1'.

D	Istanti temporali (h)															
	-0.5	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	5	6	7	8	12	14	24
I (µV)	0;0;0	0;0;0	4;0;3	0;0;2	2;0;0	0;0;0	0;1;0	0;1;0	0;0;0	3;0;0	2;0;0	5;0;0	0;3;0	0;0;-1	0;1;0	2;0;0
II (µV)	3;0;0	2;3;5	0;0;2	1;2;7	1;3;9	9;0;0	4;3;6	5;0;2	0;1;0	6;0;0	0;9;0	16;5;0	6;2;0	5;0;-1	0;2;3	3;0;7
III (µV)	0;0;0	0;0;0	0;2;0	3;2;0	0;0;0	13;0;0	6;4;6	0;0;6	0;1;0	9;7;5	2;8;0	0;4;0	8;0;0	0;0;-1	0;2;2	3;0;0
aV <sub>R</sub> (µV)	0;0;0	2;0;2	0;0;1	1;0;3	1;1;4	4;0;1	0;0;3	5;0;1	0;0;3	3;0;0	1;2;0	2;3;4	5;0;1	2;2;-1	0;2;0	0;0;4
aV <sub>L</sub> (µV)	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0	4;0;0	0;0;0	0;3;3	0;0;0	0;0;0	6;0;2	0;5;0	0;0;0	0;0;2	0;2;-1	0;0;0	3;0;0
aV <sub>F</sub> (µV)	1;0;0	0;1;7	0;0;2	2;3;6	0;0;4	9;0;0	5;4;5	4;0;0	0;1;0	8;0;0	0;9;0	17;5;0	7;3;0	0;0;-1	0;2;2	3;0;0
V1 (µV)	5;0;5	0;0;4	0;1;0	0;2;1	0;0;2	0;2;1	3;0;0	0;0;4	1;2;0	0;0;0	0;2;0	1;3;0	0;1;0	7;3;-1	1;0;1	0;0;0
V2 (µV)	10;1;2	0;0;3	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;12	11;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;3	11;0;0	0;0;0	0;0;7	0;0;-1	0;0;0	0;0;0
V3 (µV)	0;0;0	4;4;0	0;4;0	3;0;3	3;0;0	0;0;0	0;0;5	0;9;6	0;0;0	4;0;0	12;0;6	18;0;8	0;0;8	0;3;-1	0;6;0	0;0;0
V4 (µV)	0;0;0	0;0;0	0;0;4	0;5;1	0;0;0	0;0;0	10;0;1	0;8;0	6;0;0	4;4;0	4;0;7	6;0;8	0;13;0	0;0;-1	0;0;0	0;0;0
V5 (µV)	0;0;0	0;0;5	0;5;0	0;0;3	0;0;8	12;3;0	0;3;1	3;4;4	0;0;4	0;3;0	5;0;0	0;0;0	0;0;0	8;0;-1	0;5;6	0;0;0
V6 (µV)	0;0;0	0;0;4	0;0;4	0;3;3	0;0;0	0;0;5	0;0;8	5;2;0	0;3;4	6;6;0	6;1;0	6;1;5	2;0;1	2;2;-1	0;2;3	5;0;0

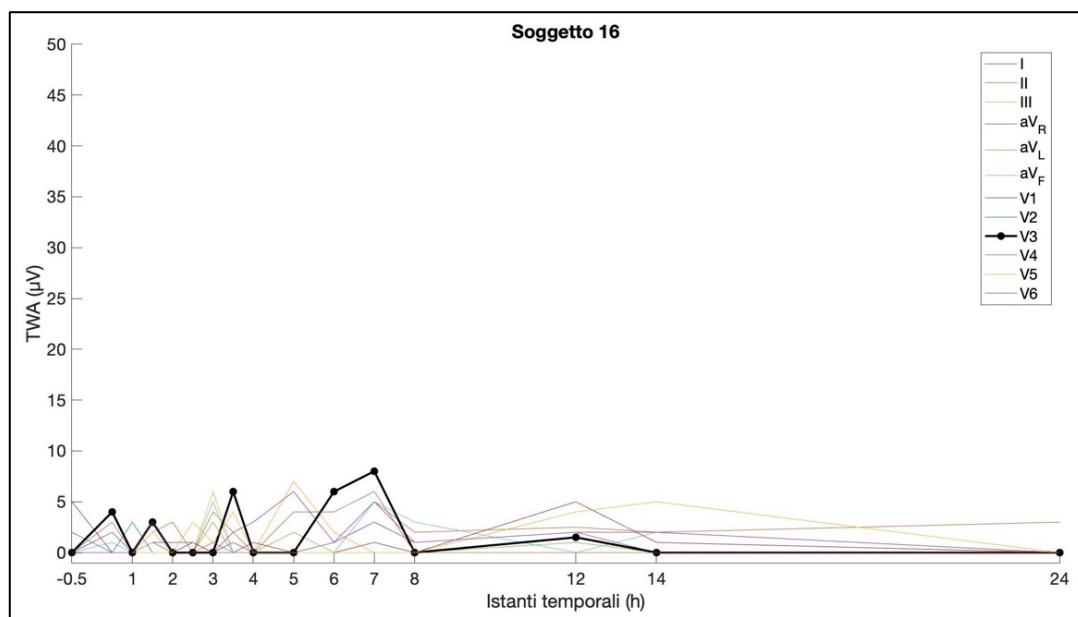


Figura 25. Andamento temporale dell'ampiezza della TWA nelle 12 derivazioni (ognuna in un colore diverso) per il **sogetto 16**. Si è evidenziata con un tratto nero e più spesso la derivazione che raggiunge il valore massimo della TWA.



Tabella 19. Ampiezze della TWA nelle 12 derivazioni ('D'), nei 16 istanti temporali, per il **sogetto 17**. Sono evidenziati i '-1'.

D	Istanti temporali (h)															
	-0.5	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	5	6	7	8	12	14	24
I (µV)	2;0;0	3;0;0	0;6;3	4;4;0	7;0;3	5;0;0	0;5;0	0;2;0	3;0;0	0;0;2	0;0;0	2;0;0	2;4;0	0;0;0	0;0;0	0;-1;0
II (µV)	0;0;0	7;6;0	6;8;0	0;0;0	0;7;13	3;1;0	4;0;0	3;3;3	0;4;2	2;7;9	0;0;7	4;0;2	5;0;6	1;0;0	0;10;0	0;-1;0
III (µV)	0;0;6	0;4;0	6;0;0	0;0;0	3;4;6	10;0;0	0;6;0	0;2;1	0;0;0	9;0;5	0;0;9	2;0;0	5;4;8	6;0;0	3;8;0	0;-1;0
aV <sub>R</sub> (µV)	3;0;0	5;1;0	3;6;4	0;0;0	0;3;3	0;0;0	3;1;0	0;2;2	0;3;0	3;6;2	0;5;0	2;0;2	2;0;0	0;0;0	0;2;3	0;-1;0
aV <sub>L</sub> (µV)	0;0;0	0;0;0	5;6;0	3;0;4	2;2;0	0;0;0	0;4;0	1;2;1	1;0;2	5;0;2	0;0;7	1;0;0	3;3;6	0;0;0	0;5;0	0;-1;1
aV <sub>F</sub> (µV)	0;0;0	8;4;0	6;4;0	0;0;0	3;3;4	3;0;0	3;2;0	0;3;3	0;3;0	2;0;5	0;1;7	3;0;0	7;5;7	5;0;0	0;8;0	0;-1;0
V1 (µV)	0;13;0	0;0;11	0;0;0	-1;-1;11	8;1;0	4;0;3	0;2;0	0;0;4	0;2;2	0;3;3	4;0;3	0;0;0	2;0;1	3;0;2	0;7;0	0;-1;5
V2 (µV)	0;1;8	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;17;0	31;2;0	0;5;0	0;11;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0	2;0;12	7;10;0	0;0;0	0;0;0	0;-1;0
V3 (µV)	0;8;0	0;0;1	0;0;0	0;0;6	0;9;0	18;0;8	0;0;0	0;0;1	0;0;0	0;0;0	0;0;12	13;9;13	1;10;15	0;0;0	0;0;0	0;-1;0
V4 (µV)	0;7;0	0;0;7	0;0;0	3;5;6	2;0;0	2;0;1	3;9;1	0;0;1	0;0;0	0;0;10	5;0;10	0;0;17	14;11;12	0;7;18	0;16;0	0;-1;7
V5 (µV)	0;11;0	0;0;0	0;0;3	0;3;2	0;7;1	1;0;9	5;1;2	1;0;3	0;0;0	0;0;7	14;15;16	0;4;4	6;0;2	0;0;15	1;21;0	0;-1;0
V6 (µV)	0;0;0	0;3;0	0;2;2	0;0;0	0;0;0	3;0;4	0;2;0	0;0;1	2;4;3	2;0;0	4;0;4	0;0;0	1;0;0	0;0;8	0;18;0	0;-1;0

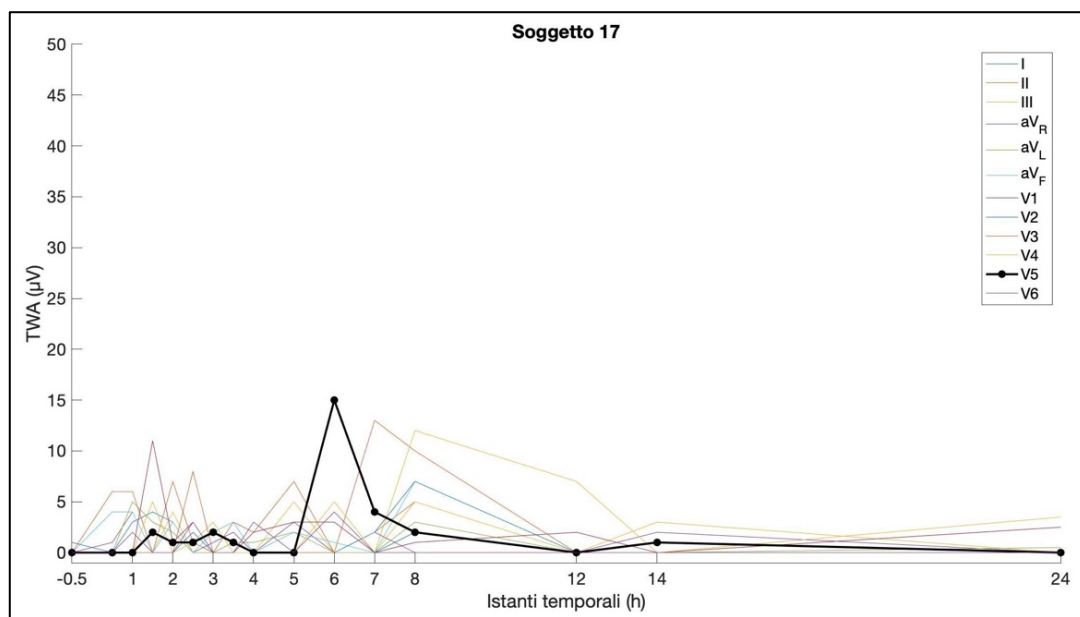


Figura 26. Andamento temporale dell'ampiezza della TWA nelle 12 derivazioni (ognuna in un colore diverso) per il **sogetto 17**. Si è evidenziata con un tratto nero e più spesso la derivazione che raggiunge il valore massimo della TWA.

Tabella 20. Ampiezze della TWA nelle 12 derivazioni ('D'), nei 16 istanti temporali, per il **sogetto 18**. Sono evidenziati i '-1'.

D	Istanti temporali (h)															
	-0.5	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	5	6	7	8	12	14	24
I (µV)	0;0;0	1;1;1	2;1;2	1;1;2	2;0;1	1;2;1	2;0;3	0;3;4	1;1;1	2;2;0	0;2;2	0;0;1	0;0;0	2;0;2	0;1;1	2;0;0
II (µV)	0;0;0	6;11;0	2;4;2	2;0;5	0;0;1	3;0;1	2;0;13	4;0;0	0;8;0	0;10;0	2;14;4	10;5;4	1;7;2	5;0;4	0;10;0	0;3;13
III (µV)	7;0;1	8;0;0	0;2;4	1;0;6	1;8;1	3;0;0	1;0;14	6;16;7	2;5;0	0;11;0	10;12;4	9;6;2	1;0;4	5;0;5	0;11;0	0;2;14
aV <sub>R</sub> (µV)	1;0;0	2;5;0	0;2;2	1;0;0	0;0;1	0;0;1	1;0;0	2;0;0	2;0;0	6;6;0	3;8;3	0;6;6	0;3;5	0;0;2	0;4;2	0;1;0
aV <sub>L</sub> (µV)	0;0;1	5;0;0	2;2;2	1;2;0	0;0;3	2;0;0	1;3;5	4;0;8	1;4;0	2;-1;-1	-1;-1;0	4;-1;0	1;-1;-1	2;-1;1	0;-1;-1	0;1;0
aV <sub>F</sub> (µV)	7;0;1	7;10;2	2;4;3	0;0;6	0;0;1	3;0;1	-1;0;13	5;0;6	0;0;0	0;11;0	2;13;4	10;6;3	1;7;3	5;0;4	0;11;0	0;2;14
V1 (µV)	-1;0;0	0;2;1	4;3;0	4;2;0	4;4;0	0;1;0	4;0;0	5;5;2	2;0;1	5;0;0	3;0;5	3;2;4	2;5;9	0;2;1	0;0;-1	0;0;0
V2 (µV)	0;4;0	7;0;2	4;1;1	0;3;0	0;0;0	0;0;7	0;0;0	6;8;7	0;3;2	3;0;5	0;6;3	7;12;7	11;8;13	0;0;0	0;0;0	13;0;0
V3 (µV)	5;5;0	5;5;1	3;2;0	0;3;0	0;1;0	0;4;3	6;0;12	14;10;9	2;6;0	11;0;0	0;9;5	6;14;9	15;10;16	16;0;0	5;1;2	0;0;0
V4 (µV)	0;0;0	6;2;2	0;2;0	0;6;0	0;4;1	0;4;1	9;0;16	12;16;10	6;9;0	10;8;0	0;10;6	11;25;13	13;6;16	16;0;3	6;2;4	0;0;0
V5 (µV)	8;0;1	6;0;2	2;2;0	2;0;0	3;3;2	0;2;3	7;3;14	8;10;10	6;0;3	8;8;0	0;15;7	13;25;27	10;7;11	11;0;2	3;7;5	0;0;0
V6 (µV)	2;0;0	5;4;1	0;0;0	2;3;0	0;0;2	0;0;3	7;2;13	5;8;6	0;0;2	1;7;0	6;4;8	11;13;2	6;5;7	10;0;1	6;3;1	1;3;0

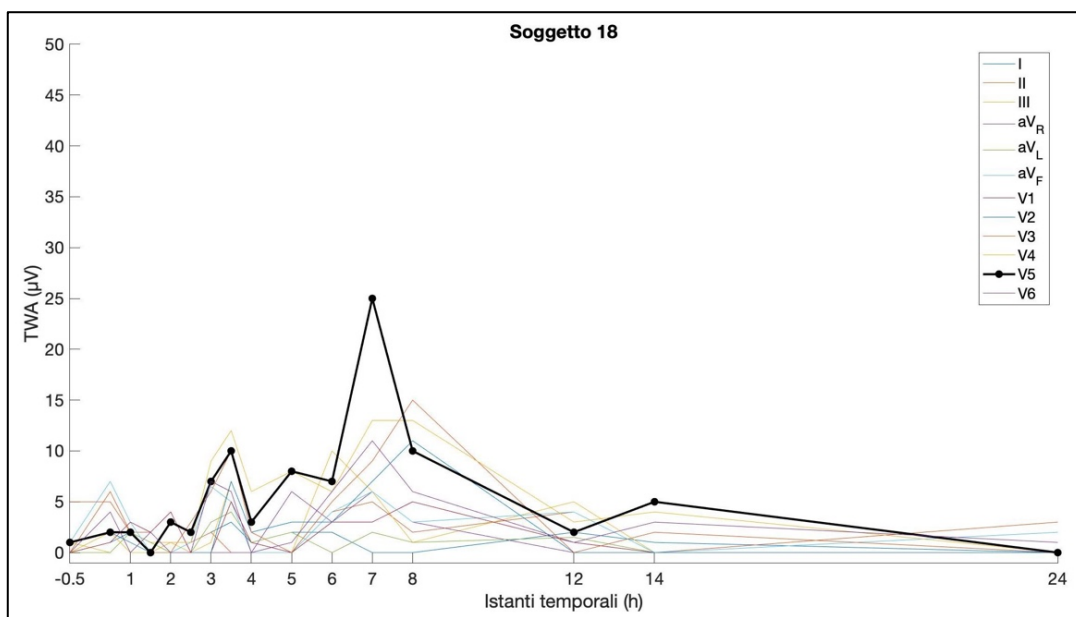


Figura 27. Andamento temporale dell'ampiezza della TWA nelle 12 derivazioni (ognuna in un colore diverso) per il **sogetto 18**. Si è evidenziata con un tratto nero e più spesso la derivazione che raggiunge il valore massimo della TWA.

Tabella 21. Ampiezze della TWA nelle 12 derivazioni ('D'), nei 16 istanti temporali, per il **soggetto 19**. Sono evidenziati i '-1'. Sono stati inseriti manualmente dei '-1' nella seconda e terza traccia relative all'istante 14 (h), perché i rispettivi ECG sono delle costanti, dunque non analizzabili dall'algoritmo poiché privi delle informazioni necessarie.

D	Istanti temporali (h)															
	-0.5	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	5	6	7	8	12	14	24
I (μV)	3;6;0	0;0;-1	0;4;3	5;0;0	0;0;3	0;0;3	1;1;0	0;0;0	0;0;0	0;3;0	0;0;0	0;0;0	6;0;0	1;9;0	4;-1;-1	0;0;0
II (μV)	0;5;0	0;0;0	0;5;14	0;2;3	5;15;9	19;0;6	11;0;0	14;1;3	0;5;0	0;8;0	11;0;4	0;0;0	8;12;8	0;0;15	8;-1;-1	0;4;3
III (μV)	0;0;0	0;0;48	1;5;10	0;0;3	0;5;7	24;0;3	11;0;8	8;0;3	7;7;11	0;3;0	14;0;17	0;4;0	0;0;8	0;9;5	8;-1;-1	0;2;0
aV <sub>R</sub> (μV)	0;5;0	0;2;22	0;0;8	2;0;3	0;12;6	9;3;3	0;0;0	0;2;2	0;1;0	0;3;0	5;0;2	0;0;3	4;7;5	0;0;0	6;-1;-1	0;0;0
aV <sub>L</sub> (μV)	0;3;0	0;0;-1	0;3;0	2;0;0	0;5;0	11;0;0	5;0;3	0;0;2	5;0;0	0;0;0	9;0;8	0;0;0	3;0;4	0;6;2	4;-1;-1	0;0;0
aV <sub>F</sub> (μV)	0;0;0	0;0;25	0;5;11	0;0;3	0;10;8	22;0;4	11;0;0	14;7;3	3;0;10	0;7;0	12;0;15	0;8;0	0;13;8	0;8;13	8;-1;-1	0;3;0
V1 (μV)	0;6;0	5;2;-1	1;2;0	0;2;3	5;6;4	0;5;0	9;0;4	0;0;3	0;0;3	0;0;0	6;8;2	0;0;0	0;4;0	5;7;3	1;-1;-1	0;0;0
V2 (μV)	0;0;0	14;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;7	24;0;12	9;0;5	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;13;0	0;0;0	0;0;0	0;7;0	10;-1;-1	0;7;0
V3 (μV)	0;0;0	0;6;0	4;0;4	0;7;0	0;0;0	17;15;21	6;0;9	10;0;0	4;0;2	0;0;0	7;9;0	0;6;12	0;0;2	0;3;0	0;-1;-1	0;2;5
V4 (μV)	0;0;0	0;0;0	4;6;3	0;0;1	0;0;0	11;8;0	6;0;0	5;1;6	8;0;0	5;6;0	0;4;0	0;24;17	0;12;0	0;4;0	0;-1;-1	0;3;0
V5 (μV)	0;7;0	0;5;9	5;5;0	3;0;1	0;0;0	5;2;2	4;0;3	0;0;0	4;0;0	2;6;0	12;3;0	1;8;9	0;5;0	0;1;7	4;-1;-1	0;7;0
V6 (μV)	3;2;3	7;0;14	2;6;0	0;2;2	0;0;0	1;0;5	4;1;0	0;0;4	0;0;0	0;0;0	0;0;0	2;4;2	1;0;0	6;8;0	0;-1;-1	0;2;8

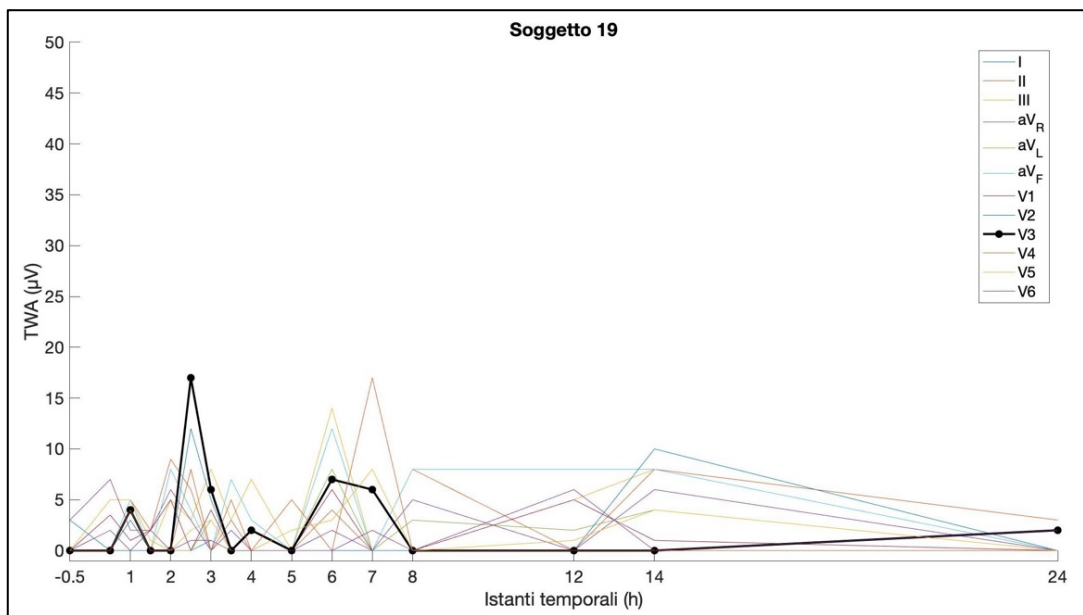


Figura 28. Andamento temporale dell'ampiezza della TWA nelle 12 derivazioni (ognuna in un colore diverso) per il **soggetto 19**. Si è evidenziata con un tratto nero e più spesso la derivazione che raggiunge il valore massimo della TWA.

Tabella 22. Ampiezze della TWA nelle 12 derivazioni ('D'), nei 16 istanti temporali, per il **sogetto 20**. Sono evidenziati i '-1'.

D	Istanti temporali (h)															
	-0.5	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	5	6	7	8	12	14	24
I (µV)	0;0;9	2;5;4	3;6;1	5;2;1	0;0;0	1;4;2	1;0;2	0;3;2	0;4;5	0;0;0	3;1;0	2;2;0	0;3;6	0;2;1	2;0;0	1;1;0
II (µV)	0;16;0	7;0;6	7;9;1	10;5;0	0;0;0	4;5;5	0;0;4	7;2;4	3;0;4	0;2;6	10;10;11	0;6;0	5;11;5	9;4;5	3;18;0	0;0;0
III (µV)	0;15;25	3;4;0	2;1;3	0;1;0	6;0;7	4;6;4	7;0;3	0;1;2	2;8;3	8;0;2	0;9;10	0;7;0	3;8;0	8;5;12	3;17;3	0;0;0
aVR (µV)	0;8;9	4;3;6	4;5;0	5;1;2	0;0;0	4;1;3	0;0;2	5;4;3	0;0;3	0;0;1	0;5;6	6;2;0	4;1;3	6;1;2	5;10;0	0;0;10
aVL (µV)	0;6;20	6;6;1	1;2;2	1;1;2	3;0;4	0;3;0	3;0;0	2;3;0	1;4;1	0;0;2	0;0;5	0;3;0	3;4;0	4;3;6	0;8;3	6;0;0
aVF (µV)	0;15;0	6;3;3	2;0;2	4;4;0	4;0;0	5;6;4	0;0;4	6;1;3	2;0;4	0;0;4	10;11;11	0;6;0	4;11;0	8;4;12	3;16;1	0;0;0
V1 (µV)	0;5;0	1;5;0	2;0;-1	0;4;0	0;0;0	4;2;-1	0;0;0	0;3;-1	0;3;-1	0;1;2	-1;-1;-1	4;-1;0	-1;-1;-1	8;4;0	0;7;0	0;0;0
V2 (µV)	0;0;20	2;0;0	2;0;4	0;1;7	8;0;0	0;0;0	0;0;0	0;10;0	0;0;0	0;0;0	0;0;7	8;0;0	0;5;0	0;0;0	0;0;0	2;0;0
V3 (µV)	0;15;20	1;5;0	2;0;0	0;1;0	0;2;10	2;2;0	0;0;0	0;2;0	0;0;0	0;0;0	0;0;4	11;0;0	4;0;0	0;0;0	0;0;0	5;0;0
V4 (µV)	0;8;0	1;0;6	4;3;2	3;1;0	0;6;0	1;0;5	15;6;0	4;1;5	0;0;0	8;12;0	5;6;1	3;4;11	0;0;0	0;4;3	0;0;7	0;4;3
V5 (µV)	0;0;0	4;0;1	0;1;2	0;1;3	3;4;4	3;1;2	15;2;0	3;5;5	0;0;0	10;19;0	0;2;2	6;6;11	0;7;4	0;5;1	5;0;5	4;4;1
V6 (µV)	0;0;0	1;0;0	0;4;1	2;2;4	1;6;6	3;0;3	16;1;0	3;1;6	5;0;0	2;16;0	0;3;3	4;1;7	2;0;6	3;8;4	3;2;2	4;0;2

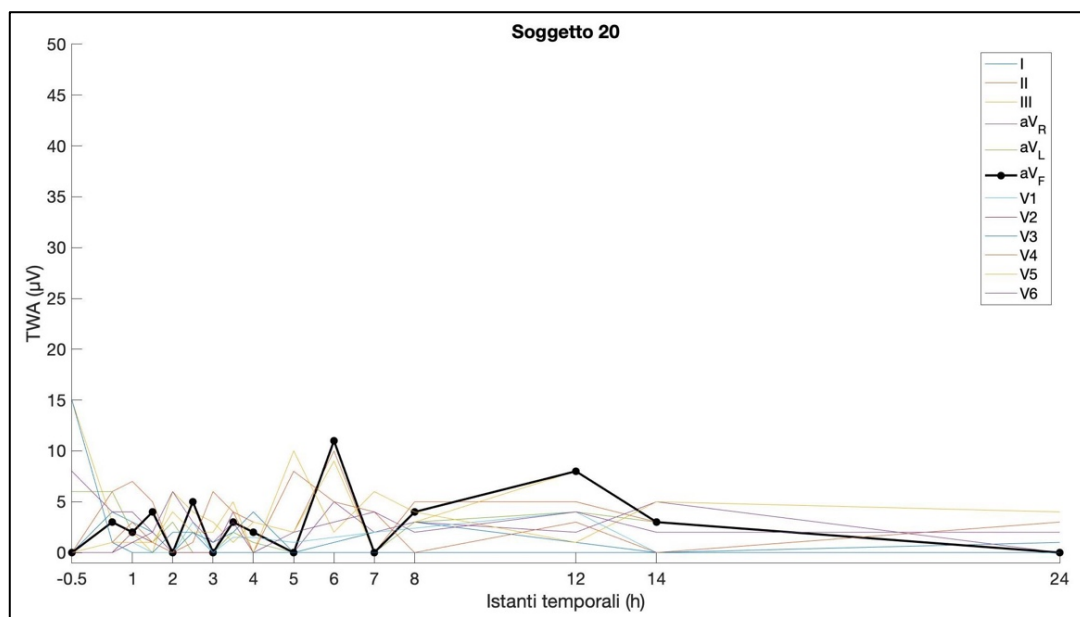


Figura 29. Andamento temporale dell'ampiezza della TWA nelle 12 derivazioni (ognuna in un colore diverso) per il **sogetto 20**. Si è evidenziata con un tratto nero e più spesso la derivazione che raggiunge il valore massimo della TWA.

Tabella 23. Ampiezze della TWA nelle 12 derivazioni ('D'), nei 16 istanti temporali, per il **sogetto 21**. Sono evidenziati i '-1'.

D	Istanti temporali (h)															
	-0.5	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	5	6	7	8	12	14	24
I (µV)	2;3;0	4;9;4	0;0;0	0;2;0	0;3;0	0;2;2	0;7;3	0;6;0	5;0;0	0;0;3	15;10;0	5;0;0	0;0;6	0;1;3	2;3;0	0;1;5
II (µV)	2;6;0	9;6;6	7;0;1	2;10;0	0;0;0	0;7;19	0;6;8	10;6;7	15;2;0	0;3;2	2;10;50	0;24;0	4;14;22	46;11;0	0;0;0	4;0;0
III (µV)	0;0;0	5;0;4	8;0;1	5;10;0	0;0;0	0;20;14	0;13;0	11;7;0	10;0;0	0;0;0	4;1;53	0;37;0	0;17;7	41;16;8	0;0;0	3;0;0
aV <sub>R</sub> (µV)	0;2;0	5;8;0	3;0;2	2;0;0	0;1;6	0;4;11	8;3;1	6;0;5	9;3;1	0;2;2	12;7;22	0;12;0	2;7;14	22;7;0	1;0;6	0;0;0
aV <sub>L</sub> (µV)	0;5;0	1;2;0	3;0;1	1;4;0	0;0;0	0;7;7	0;1;1	6;0;0	3;0;0	0;0;0	2;5;27	0;10;0	0;0;4	0;2;5	0;0;0	3;0;0
aV <sub>F</sub> (µV)	0;0;0	7;5;5	7;0;1	4;10;0	0;0;0	0;6;17	0;14;5	11;6;0	14;9;0	0;2;0	3;3;51	0;24;0	5;15;19	46;13;8	0;0;0	5;0;0
V1 (µV)	0;0;0	6;0;10	0;1;0	5;0;3	0;4;5	0;3;0	0;3;4	1;6;7	5;3;2	0;0;0	0;3;16	0;0;12	0;0;0	0;0;2	0;0;8	0;7;0
V2 (µV)	0;3;8	0;0;0	2;3;0	0;5;0	3;3;4	1;5;0	0;0;7	0;11;0	0;4;0	0;4;0	10;2;0	0;23;0	0;11;0	4;0;8	0;0;0	0;0;0
V3 (µV)	0;6;0	3;3;0	5;0;2	2;4;0	0;4;14	0;2;0	0;6;5	0;19;0	5;3;0	0;3;0	7;0;0	0;28;15	0;1;0	6;0;0	0;0;0	0;0;0
V4 (µV)	0;0;0	2;0;0	0;0;2	2;4;0	0;3;9	3;7;0	0;0;6	0;7;0	0;3;0	0;0;0	6;1;0	35;10;11	0;4;3	31;11;0	0;0;0	0;0;0
V5 (µV)	0;0;0	11;3;9	0;7;6	3;6;3	0;0;4	0;0;9	4;5;0	0;20;0	0;4;0	3;0;0	0;4;0	19;18;0	6;0;5	23;0;0	1;0;0	0;0;7
V6 (µV)	4;0;0	4;7;4	0;1;0	4;0;4	0;3;0	7;2;0	3;3;5	0;3;0	0;0;3	0;0;4	0;9;0	20;13;18	3;39;6	0;0;0	3;3;0	0;0;0

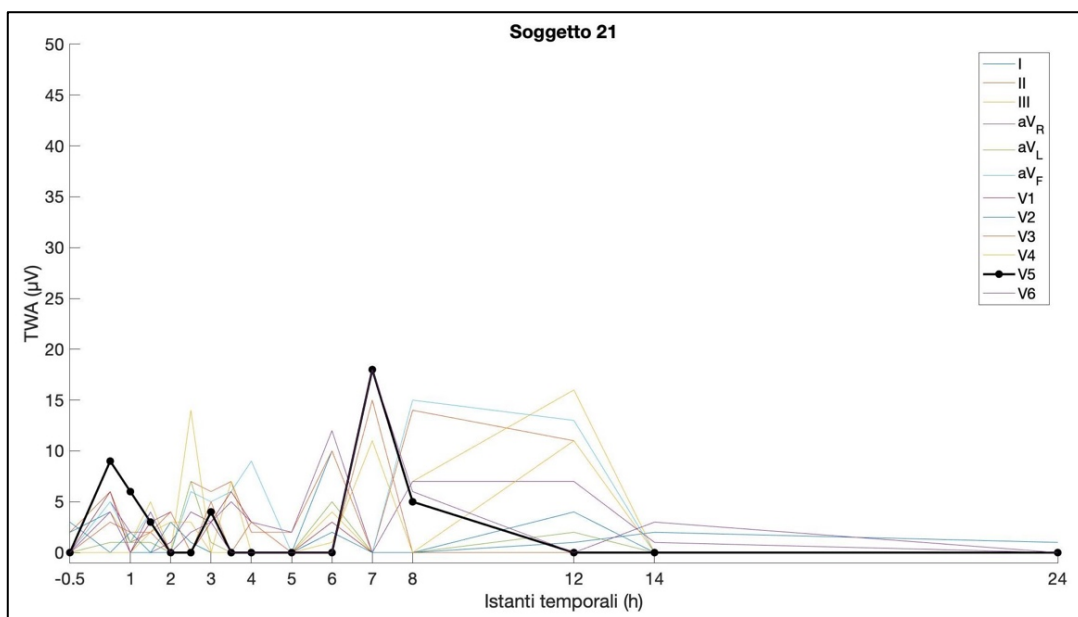


Figura 30. Andamento temporale dell'ampiezza della TWA nelle 12 derivazioni (ognuna in un colore diverso) per il **sogetto 21**. Si è evidenziata con un tratto nero e più spesso la derivazione che raggiunge il valore massimo della TWA.

Tabella 24. Ampiezze della TWA nelle 12 derivazioni ('D'), nei 16 istanti temporali, per il **sogetto 22**. Sono evidenziati i '-I'.

D	Istanti temporali (h)															
	-0.5	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	5	6	7	8	12	14	24
I (µV)	0;5;0	3;0;0	0;0;3	1;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0	4;3;0	3;1;0	0;0;0	0;7;0	0;0;0	0;2;5	0;0;0	0;7;0	0;0;4
II (µV)	0;0;0	5;0;0	7;6;0	4;0;0	0;5;0	12;0;0	0;0;11	0;7;0	5;4;4	14;4;0	46;0;8	0;7;0	0;12;3	0;11;11	5;6;0	3;0;0
III (µV)	0;4;0	8;0;0	6;0;5	5;0;0	0;0;0	9;0;3	0;0;9	0;0;0	7;10;2	1;2;0	48;14;15	0;0;7	4;8;0	0;0;16	0;0;10	0;0;4
aV <sub>R</sub> (µV)	0;1;0	2;0;0	0;0;0	1;0;0	0;3;0	5;0;1	0;0;6	5;2;0	2;3;0	5;4;2	22;0;2	0;4;0	0;5;4	0;6;4	0;3;0	0;0;0
aV <sub>L</sub> (µV)	0;4;0	3;0;0	5;0;3	0;0;0	0;0;0	0;0;4	0;0;0	0;0;0	5;5;4	0;0;0	20;4;8	0;0;3	3;3;4	2;0;8	0;4;7	0;0;3
aV <sub>F</sub> (µV)	0;3;0	7;0;0	6;8;0	4;0;0	0;0;0	10;0;1	0;0;10	0;7;0	6;10;6	15;3;0	47;0;12	0;7;0	20;10;4	0;0;14	0;5;8	0;0;3
V1 (µV)	0;0;0	4;0;0	1;0;2	0;0;1	0;0;0	0;1;4	0;0;0	0;3;0	0;0;0	0;0;0	10;0;3	0;2;4	0;4;1	1;7;6	0;0;2	0;0;0
V2 (µV)	0;0;0	13;0;0	0;21;0	8;0;16	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0	10;0;7	0;12;0	0;0;0	0;0;0	19;12;13	0;0;0	0;14;0	0;0;11
V3 (µV)	6;0;6	8;0;0	0;0;8	0;0;0	0;0;0	0;2;11	3;0;0	0;0;1	6;0;5	2;4;0	0;0;0	0;8;0	8;4;6	0;0;5	0;4;0	0;0;2
V4 (µV)	0;0;0	5;3;0	0;0;0	6;0;0	0;0;0	8;0;8	10;0;0	0;0;0	0;7;5	0;0;0	21;0;5	11;7;6	8;5;8	9;6;9	0;0;0	0;0;0
V5 (µV)	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;7	0;0;0	0;0;4	2;0;6	0;0;6	0;4;5	0;3;0	28;3;2	11;4;1	0;10;6	0;0;7	3;0;4	2;4;0
V6 (µV)	0;4;0	0;0;0	0;0;0	0;0;8	0;2;0	4;1;4	0;0;2	1;1;0	0;4;1	0;9;3	0;4;2	2;2;0	1;5;4	0;0;0	1;0;0	4;0;0

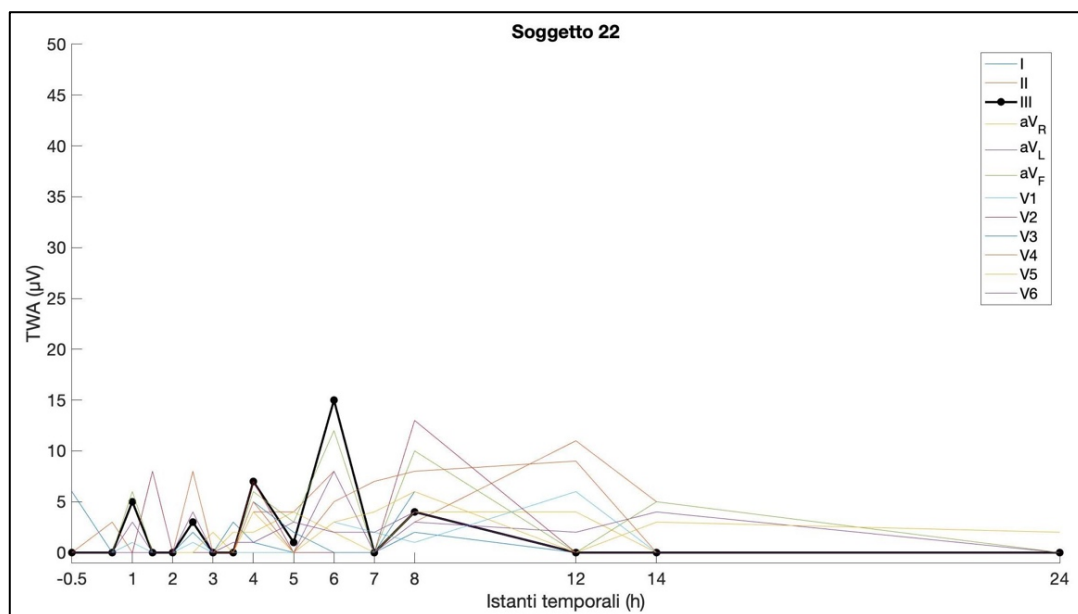
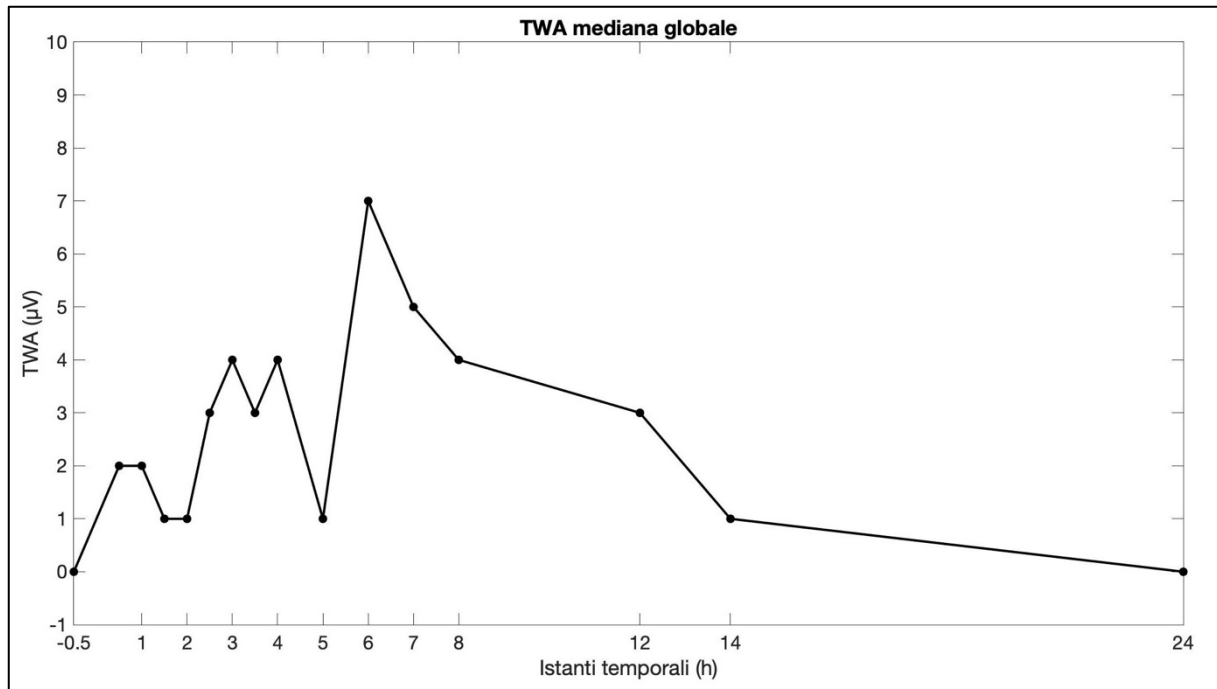


Figura 31. Andamento temporale dell'ampiezza della TWA nelle 12 derivazioni (ognuna in un colore diverso) per il **sogetto 22**. Si è evidenziata con un tratto nero e più spesso la derivazione che raggiunge il valore massimo della TWA.

Infine, per ciascun soggetto si è selezionata la derivazione in cui la TWA raggiunge l'ampiezza massima (evidenziata nelle *Figure 11-31*, con un tratto nero e più spesso), e tra esse è stata ulteriormente calcolata la mediana: il grafico ottenuto (*Figura 32*) è rappresentativo del trend globale della TWA in tutta la popolazione del database.



*Figura 32. Trend globale della TWA, calcolato come mediana tra le derivazioni (di ogni soggetto) per le quali la TWA assume la massima ampiezza.*

## **DISCUSSIONE**

I risultati emersi dal presente studio mostrano come la TWA si sia manifestata in tutti i soggetti, seppure con ampiezza ed andamenti variabili.

La maggior parte della popolazione (14 soggetti, ossia il 66,7% della popolazione) ha esibito una ampiezza massima compresa nell'intervallo 10-15  $\mu\text{V}$ ; in soltanto 2 soggetti (9,5%) l'ampiezza è scesa a 5-10  $\mu\text{V}$ , mentre in 4 di essi (19%) si è registrata un'ampiezza tra 15-20  $\mu\text{V}$ , con un picco di 47  $\mu\text{V}$  rilevato nel soggetto 10.

Per la maggior parte dei soggetti, l'andamento ha subito delle oscillazioni, a partire dal valore iniziale, che sono culminate al massimo della propria ampiezza dopo 6 ore per 6 di essi (28,6%) e dopo 7 ore per altri 6, mentre per 4 soggetti (19%) si sono raggiunti valori più elevati dopo 8,12 o 14 ore. Altri soggetti hanno esibito il picco molto prima, tra le 2.5 e le 4 ore dalla somministrazione. Al contrario, per il soggetto 13 si è riscontrato un andamento pressoché costante da 2.5 a 3.5 ore, e poi da 5 ad 8 ore.

La modalità "discreta" secondo la quale sono stati acquisiti gli ECG contrasta tuttavia con la natura continua della TWA, perciò si corre il rischio di aver sottostimato l'entità degli episodi. Questo aspetto è accentuato dal campionamento ancor meno frequente a partire dall'ottava ora: è possibile che eventuali aumenti (o diminuzioni) dell'ampiezza della TWA siano completamente sfuggite all'analisi, proprio per l'assenza di registrazioni ECG per intervalli di intere ore. Sarebbe più opportuno disporre di registrazioni ECG condotte secondo un monitoraggio Holter, continuo, in un analogo arco temporale di 24 o 48 ore successive alla somministrazione della chinidina<sup>[32]</sup>: infatti, la valutazione automatica della TWA non ne sarebbe eccessivamente appesantita dal punto di vista computazionale. In quest'ottica, si potrebbero anche ricampionare gli ECG a una frequenza inferiore, come 250 Hz, che rappresenta il miglior compromesso tra una perdita trascurabile del contenuto informativo e un minore consumo delle risorse di calcolo<sup>[37]</sup>.

Valutando inoltre per ogni soggetto la derivazione per la quale si è registrato il valore massimo della TWA (evidenziata in nero con il tratto più spesso nei grafici per ciascun soggetto), si nota che il fenomeno sia apparso generalmente più evidente nelle derivazioni precordiali. In particolare, è nelle derivazioni V<sub>4</sub>, V<sub>5</sub> e V<sub>6</sub> che le ampiezze hanno raggiunto i valori più elevati. Questa considerazione è concorde con la dipendenza della TWA dal sistema di derivazioni utilizzato per la sua individuazione e misura: è infatti noto che la sua misura fornisca esiti quantitativi che possono



differire considerevolmente da una derivazione ad un'altra, nello stesso ECG dello stesso soggetto [32].

Dal trend globale per la popolazione si nota che la TWA, non rilevata (assente o di ampiezza trascurabile) nella mezz'ora precedente la somministrazione del farmaco, è via via aumentata, fino a raggiungere un picco di 7  $\mu\text{V}$  dopo 6 ore. Ciò è concorde con il fatto che la chinidina raggiunga la sua concentrazione plasmatica massima non prima di 3-4 ore, e che il suo tempo di dimezzamento ( $t_{1/2}$ ) sia all'incirca di 5-8 ore [21].

Considerando che la popolazione analizzata sia composta da soggetti sani, è bene evidenziare che il farmaco abbia comunque prodotto degli incrementi apprezzabili rispetto ai valori di TWA precedenti la somministrazione, con un trend netto, al di là della modestia delle ampiezze intese in senso assoluto.

Per quantificare in maniera critica i valori di ampiezza della TWA ottenuti, è utile confrontarli con i risultati forniti da altri studi condotti attraverso lo stesso metodo (CM), così da avere un riferimento. Infatti, poiché la quantificazione della TWA dipende anche dallo specifico metodo impiegato per la sua analisi, è opportuno che il confronto avvenga tra quantità prodotte attraverso lo stesso metodo. Per esempio, per pazienti affetti da LQTS, si sono misurate delle ampiezze più spesso comprese tra 10 e 25  $\mu\text{V}$ , ma anche superiori, fino ad arrivare a 56  $\mu\text{V}$ : essi sono infatti più inclini a sviluppare episodi di TWA [37]. È plausibile che la misura di TWA su pazienti affetti da LQTS abbia fornito valori superiori, proprio per lo stato patologico dei soggetti e per il maggior rischio cardiovascolare ad esso associato [33], ma l'ordine di grandezza delle ampiezze della TWA è quasi sempre il medesimo di quello riscontrato in questo studio.

Infine, tenendo conto della maggior predisposizione del sesso femminile all'allungamento dell'intervallo QT e allo sviluppo di TdP [8], disporre di una popolazione più numerosa consentirebbe anche una stratificazione del rischio per genere [32].

## **CONCLUSIONE**

L'obiettivo di questo lavoro è stato studiare le eventuali variazioni del rischio cardiaco conseguentemente alla somministrazione di chinidina ad una popolazione di 22 soggetti volontari, sani.

A tale scopo si è esaminata (attraverso il CM) la TWA, un indice di rischio che riflette l'instabilità elettrica del cuore e che si presenta in maniera continua sui tracciati ECG, con ampiezza crescente in caso di stati patologici <sup>[32]</sup>.

Dai risultati è emerso che la TWA si sia manifestata in tutti i soggetti analizzati, seppur con ampiezze mediamente contenute, e ciò collima con il requisito di un buono stato di salute dei volontari <sup>[38]</sup>.

Il trend globale della TWA per l'intera popolazione mostra però come la chinidina aumenti sia la probabilità di occorrenza, sia l'ampiezza della TWA nelle 6 ore successive all'assunzione del farmaco.

Alla luce dell'esito della presente trattazione, si sottolinea l'importanza di continuare ad approfondire in futuro il ruolo, l'efficacia ed i meccanismi di funzionamento degli AAD, comprese le tecniche che ne esplorano e quantificano gli effetti tossici, nella prospettiva di acquisirne una conoscenza completa e trasversale.

## **BIBLIOGRAFIA**

- [1] H. Sutanto, L. Laudy, M. Clerx, D. Dobrev, Harry J.G.M. Crijns, J. Heijman. Maastricht antiarrhythmic drug evaluator (MANTA): A computational tool for better understanding of antiarrhythmic drugs. *Pharmacological Research* (2019); 148: 104444.
- [2] G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr, L. D'Este, R.F. Donato, G. Familiari, F. Fornai, M. Giulisano, A. Iannello, L. Magaudda, M.F. Marcello, A. M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P. Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni, G. Zummo. *Anatomia dell'uomo*. Edi.Ermes. 2008. Seconda Edizione.
- [3] C. Rugarli, F. Crea. *Medicina interna sistematica - Malattie del sistema circolatorio (Estratto)*. Edra. 2016. Sesta Edizione.
- [4] B. Rogoff, Y. B. Pride. *ECG (EKG) Rhythm*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing (2020 Jan-).
- [5] Hue-The Shih. Anatomy of the Action Potential in the Heart. *Texas Heart Institute Journal* (1994); 21: 30-41.
- [6] AF Dulhunty. Excitation-contraction coupling from the 1950s into the new millennium. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* (2006); 33: 763-772.
- [7] M. Fill, J. A. Copello. Ryanodine Receptor Calcium Release Channels. *Physiol Rev* (2002); 82: 893-922.
- [8] W. Haverkamp, G. Breithardt, A. J. Camm, M. J. Janse, M. R. Rosen, C. Antzelevitch, D. Escande, M. Franz, M. Malik, A. Moss, R. Shah (and the other speakers in the sessions and the chairs of the workshops). The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. *European Heart Journal* (2000); 21: 1216-1231.
- [9] F. P. Branca. *Fondamenti di Ingegneria Clinica - Volume 1*. Ed. Springer. 2000. Prima Edizione.
- [10] J. M. Nerbonne, R. S. Kass. Molecular Physiology of Cardiac Repolarization. *Physiol Rev* (2005); 85: 1205-1253.
- [11] R. J. Noble, J. S. Hillis, D. A. Rothbaum. *Electrocardiography. Clinical Methods: The history, Physical, and Laboratory Examinations*. Walker HK, Hall WD, Hurst JW Editors. Boston: Butterworths; 1990.
- [12] P. Lanfranchi, V. K. Somers. *Cardiovascular Physiology: Autonomic Control in Health and in Sleep Disorders*. Elsevier Inc. Nov. 2010. Fifth Edition.

- [13] A. Castiglione, K. Odening. QT Interval and Its Prolongation – What does it mean? *Dtsch Med Wochenschr.* (2020); 145(08): 536-542.
- [14] G. Neal Kay, Vance J. Plumb, Joaquin G. Arciniegas, Richard W. Henthorn, Albert L. Waldo. Torsade de pointes: The Long-Short Initiating Sequence and Other Clinical Features: Observations in 32 Patients. *JACC* (1983); Vol. 2, No 5:806-817.
- [15] L. J. de Vries, M. Martirosyan, R. T. van Domburg, S. A. Wijchers, T. Géczy, T. Szili-Torok. Coupling interval variability of premature ventricular contractions in patients with different underlying pathology: an insight into the arrhythmia mechanism. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* (2018); 51: 25-33.
- [16] M. Visser, J. F. van der Heijden, P. A. Doevendans, P. Loh, A. A. Wilde, R. J. Hassink. Idiopathic Ventricular Fibrillation – The struggle for Definition, Diagnosis, and Follow-up. *Circ Arrhythm Electrophysiol* (2016); 9:e003817.
- [17] F. I. Marcus. Idiopathic Ventricular Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* (1997); 8: 1075-1083.
- [18] A. A.M. Wilde, A. Amin. Channelopathies, genetic testing and risk stratification. *International Journal of Cardiology* (2017); 237: 53-55.
- [19] L. Vitali Serdoz, H. Rittger, F. Furlanello, D. Bastian. Quinidine — A legacy within the modern era of antiarrhythmic therapy. *Pharmacological Research* (2019); 144: 257-263.
- [20] W. T. Harkness, M. Hicks. Right Bundle Branch Block (RBBB). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing (2020 Jan-).
- [21] A. Gilman, L. Goodman. *Le basi farmacologiche della terapia.* Zanichelli. 1990. Settima edizione.
- [22] M. Lei, Lin Wu, D. A. Terrar, C. L.-H. Huang. Modernized Classification of Cardiac Antiarrhythmic Drugs. *Circulation* (2018); 138: 1879-1896.
- [23] M. J. A. Walker. Antiarrhythmic drug research. *British Journal of Pharmacology* (2006); 147: S222-S231.
- [24] J. H. Indik, R. L. Woosley. Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Antiarrhythmic Drugs. *Card Electrophysiol Clin* (2010); 2: 341–358.
- [25] R. R. Wadhwa, M. Cascella. Steady State Concentration. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing (2020 Jan-).
- [26] A. Selzer, H. Wesley Wray. Quinidine Syncope – Paroxysmal Ventricular Fibrillation Occurring during Treatment of Chronic Atrial Arrhythmias. *Circulation* (1964); 30: 17-26.

- [27] J. H. Atterhög, L. G. Ekelund, G. Ericsson, B. Ahlborg. Significance of Primary T Wave Aberrations in the Electrocardiogram of Asymptomatic Young Men. *Upsala Journal of Medical Sciences* (1980); 85: 125-142.
- [28] J. Lewek, P. Ptaszynski, T. Klingenheben, I. Cygankiewicz. The clinical value of T-wave alternans derived from Holter monitoring. *European Society of Cardiology* (2017); 19: 529-534.
- [29] L. Burattini, S. Bini, R. Burattini. Correlation method versus enhanced modified moving average method for automatic detection of T-wave alternans. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* (2010); 98: 94-102.
- [30] A. P. Aro, T. V. Kentta, H. V. Huikuri. Microvolt T-wave Alternans: Where Are We Now? *Arrhythmia & Electrophysiology Review* (2015); 5(1): 37-40.
- [31] S. N. Gadage. T-wave alternans in long QT syndrome. *Ann Pediatr Cardiol.* (2018); 11(2): 219-221.
- [32] I. Marcantoni, R. Laratta, G. Mascia, L. Ricciardi, A. Sbröllini, A. Nasim, M. Morettini, L. Burattini. Dofetilide-Induced Microvolt T-Wave Alternans. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* (2019); 2019: 95-98.
- [33] I. Marcantoni, A. Sbröllini, G. Agostinelli, F. C. Surace, M. Colaneri, M. Morettini, M. Pozzi, L. Burattini. T-Wave Alternans in Nonpathological Preterm Infants. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* (2020); 00: e12745.
- [34] L. Burattini, W. Zareba, A. J. Moss. Correlation Method for Detection of Transient T-Wave Alternans in Digital Holter ECG Recordings. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* (1999); Vol. 4, No. 4: 416-424.
- [35] J. Sacha. Interaction between Heart Rate and Heart Rate Variability. *Ann Noninvasive Electrocardiol* (2014); 19(3): 207-216.
- [36] R. L. Verrier, T. Nieminen. T-Wave Alternans as a Therapeutic Marker for Antiarrhythmic Agents. *J Cardiovasc Pharmacol* (June 2010); 55: 544-554.
- [37] L. Burattini, W. Zareba, J.P. Courdec, J.A. Konecki, A.J. Moss. Optimizing ECG Signal Sampling Frequency for T-Wave Alternans Detection. *Computers in Cardiology* (1998); 25: 721-724.
- [38] L. Johannesen, J. Vicente, J.W. Mason, C. Sanabria, K. Waite-Labott, M. Hong, P. Guo, J. Lin, J.S. Sørensen, L. Galeotti, J. Florian, M. Ugander, N. Stockbridge, D.G. Strauss. Differentiating Drug-Induced Multichannel Block on the Electrocardiogram: Randomized Study of Dofetilide, Quinidine, Ranolazine, and Verapamil. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* (2014); Vol. 96 No. 5: 549-558.

- [39] A. Goldberger, L. Amaral, L. Glass, J. Hausdorff, P. C. Ivanov, R. Mark, ... & H. E. Stanley (2000). PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation* [Online]. 101 (23), pp. e215–e220.
- [40] J. Pan, W.J. Tompkins. A Real-Time QRS Detection Algorithm. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* (Mar. 1985): vol. BME-32, no. 3: 230-236.

## **RINGRAZIAMENTI**

Giunto al termine di questo lavoro, mi ritengo fortunato di aver coltivato ed approfondito un interesse, che è poi diventato a pieno titolo una passione.

Vorrei ringraziare la professoressa Laura Burattini e la dottoressa Ilaria Marcantoni, rispettivamente relatrice e correlatrice di questa Tesi, che sono state un'inesauribile fonte di risorse ed hanno rappresentato un costante e solido punto di riferimento.

Un riconoscimento speciale va alla mia famiglia: a mia madre, alla quale devo gran parte della motivazione per il lavoro che ho svolto; a mio padre, che ha sempre saputo offrirmi ascolto ed opportunità di miglioramento personale; a Nicoletta, per il suo prezioso incoraggiamento, le sue dritte ed i nostri confronti, che mi hanno aiutato a formarmi ed orientarmi; a Fabio, che si è sempre interessato e non si è mai risparmiato dal dispensare importanti consigli.

Un pensiero di sincero affetto lo rivolgo a tutti i miei amici, dell'università e non, con i quali ho stretto o consolidato rapporti già esistenti, trascorso momenti preziosi ed esperienze degne di essere ricordate. In particolare, mi riferisco a Francesco: siamo stati uno la spalla per l'altro, ed abbiamo condiviso, oltre alle ore di studio non quantificabili, anche numerose altre passioni. Una menzione doverosa va a Bascio ed Elisa, che hanno reso più agevole (e piacevole) la mia "gita" nel mondo della medicina.

Ancora, non posso non pensare alla musica, che mi ha accompagnato dall'inizio alla fine di questi tre anni, ed è stata un mezzo di supporto, oltre che potente strumento di condivisione di emozioni e stati d'animo con altre persone.

Infine, approfitto di questo piccolo risultato per convincermi ancor più che, nonostante l'impegno, la pazienza, la curiosità e la perseveranza abbiano un costo, esse siano ciò che voglio continuare a perseguire.