



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea triennale in Ingegneria Biomedica

ONDE FIBRILLATORIE ATRIALI
ELETTROCARDIOGRAFICHE NELL'EPILESSIA PARZIALE

ELECTROCARDIOGRAPHIC ATRIAL FIBRILLATORY WAVES IN PARTIAL
EPILEPSY

RELATORE:

Prof.ssa Burattini Laura

CORRELATORE:

Dott.ssa Sbröllini Agnese

Dott.ssa Marcantoni Ilaria

RAPPORTO FINALE DI:

Luzietti Eleonora

Anno Accademico 2019/2020

ABSTRACT

L'epilessia è una sindrome neurologica che ha profonde ripercussioni sul normale funzionamento dell'attività cardiaca. Lo scopo di questo lavoro è valutare se tali ripercussioni si riflettono nel tracciato elettrocardiografico con la presenza di onde di fibrillazione atriale durante una crisi epilettica. L'epilessia è un disturbo neurologico che affligge il sistema nervoso. Il sistema nervoso si suddivide in sistema nervoso centrale e periferico e l'elettroencefalogramma è un metodo fondamentale per la diagnosi di epilessia. Il cuore è il fulcro del sistema cardiovascolare, caratterizzato da un funzionamento meccanico e da un funzionamento elettrico, quest'ultimo valutabile attraverso l'elettrocardiogramma. Il tracciato elettrocardiografico presenta delle caratteristiche standard che possono venir meno in presenza di malfunzionamenti a livello cardiaco. Infatti, nel caso di fibrillazione atriale, un'aritmia che genera un'attività elettrica cardiaca caotica, si ha la scomparsa dell'onda di depolarizzazione atriale nel tracciato elettrocardiografico e la presenza di onde di fibrillazione atriale, le onde F. L'epilessia può essere classificata in varie forme e presenta tre periodi specifici, ovvero il periodo pre-ictale, ictale e post-ictale, oltre ad avere particolari implicazioni cardiovascolari. Il database di Physionet "Post-Ictal Heart Rate Oscillations in Partial Epilepsy" contiene sette tracciati elettrocardiografici, con un totale di dieci crisi epilettiche, provenienti da cinque donne affette da crisi epilettiche parziali. Utilizzando un algoritmo basato sul "Segmented Beat Modulation Method" sui tracciati elettrocardiografici è stato possibile enfatizzare le componenti nella banda delle onde di fibrillazione atriale. La densità di potenza spettrale del segnale in uscita dall'algoritmo è stata stimata attraverso quattro differenti metodi. Con essa, infine, è stato calcolato il rapporto delle frequenze delle onde F, un indice spettrale definito come il rapporto tra l'area spettrale nella banda di frequenze delle onde fibrillatorie (4-10 Hz) e l'intera area spettrale. I risultati ottenuti, considerando la media e la deviazione standard, per il periodo pre-ictale variano tra $(19,48 \pm 5,19) \%$ e $(23,02 \pm 5,60) \%$, per il periodo ictale tra $(14,61 \pm 5,39) \%$ e $(17,50 \pm 5,59) \%$, per il periodo post-ictale tra $(15,74 \pm 7,01) \%$ e $(19,49 \pm 8,32) \%$. In conclusione, dai risultati ottenuti attraverso questo lavoro sperimentale, sembrano non essere presenti componenti di fibrillazione atriale nei tracciati elettrocardiografici di pazienti affetti da epilessia parziale in nessuno dei tre periodi considerati.

INDICE

Introduzione.....pag. I

Capitolo 1 Sistema nervoso ed elettroencefalogramma

1.1. Il sistema nervoso centrale	1
1.1.1. Il cervello.....	2
1.1.2. Il midollo spinale.....	4
1.2. Il sistema nervoso periferico	5
1.2.1. Il sistema nervoso somatico.....	6
1.2.2. Il sistema nervoso autonomo.....	8
1.3. L'elettroencefalogramma	9

Capitolo 2 Sistema cardiovascolare ed elettrocardiogramma

2.1. Il cuore	12
2.1.1. Funzionamento meccanico.....	13
2.1.2. Funzionamento elettrico.....	14
2.2. La circolazione sanguigna	19
2.3. L'elettrocardiogramma	21
2.3.1. Genesi del tracciato elettrocardiografico.....	21
2.3.2. Caratteristiche standard del tracciato elettrocardiografico.....	26
2.3.3. Caratteristiche specifiche del tracciato elettrocardiografico: le onde di fibrillazione atriale	29

Capitolo 3 Epilessia

3.1. Definizione di epilessia	31
3.1.1. Classificazione principale.....	32
3.1.2. Diagnosi.....	37
3.1.3. Terapia.....	40

3.1.4. Morte improvvisa inattesa in soggetti affetti da epilessia.....	41
3.2. Epilessia e le sue implicazioni cardiovascolari.....	42
3.2.1. Alterazioni cardiache acute.....	42
3.2.2. Cambiamenti cardiaci cronici.....	46

Capitolo 4 Valutazione della presenza di onde F elettrocardiografiche in soggetti epilettici

4.1. Descrizione del database.....	48
4.2. Metodo per l'estrazione delle onde F elettrocardiografiche	49
4.2.1. Pre-processamento.....	49
4.2.2. F-waves Frequency Ratio.....	50
4.3. Risultati.....	51
4.4. Discussione.....	57

Conclusioni.....II

Bibliografia.....III

*A mia sorella Angelica, che possa sempre realizzare i suoi
sogni senza mai abbattersi di fronte alle avversità.*

Introduzione

L'epilessia è per definizione una sindrome neurologica complessa, caratterizzata dal periodico ripetersi di manifestazioni psicofisiche improvvise, denominate crisi epilettiche, dovute ad un'attività neuronale anomala. Ciò avviene quando un più o meno vasto numero di neuroni si scarica, ovvero trasmette impulsi elettrici, in modo sincrono e non controllato, producendo un insieme di manifestazioni, come sospensione o perdita della coscienza e, nelle forme più gravi, convulsioni muscolari. La forma di attacco epilettico dipende dalla sede e dal numero di neuroni coinvolti, nonché dal grado di maturazione cerebrale del soggetto che la presenta.

L'epilessia e le crisi epilettiche possono avere un profondo effetto sulle funzioni cardiache. Durante una crisi epilettica si ritiene che le scariche epilettiche, che si propagano nel sistema nervoso centrale, cambino o, perlomeno, disturbino il normale controllo automatico delle funzioni cardiache vitali.

La fibrillazione atriale è un'aritmia cardiaca innescata da impulsi elettrici provenienti da miocardiociti presenti a livello degli atri, i quali si depolarizzano in maniera indipendente gli uni dagli altri. L'attività elettrica degli atri è, dunque, completamente disorganizzata ed irregolare, a cui corrisponde un'attività meccanica ad alta frequenza, inefficace ai fini della propulsione sanguigna. Quest'attività elettrica caotica si riflette nel tracciato elettrocardiografico con la scomparsa dell'onda di depolarizzazione atriale e la comparsa di onde di fibrillazione atriale, o onde F, caratterizzate da oscillazioni a bassa ampiezza e frequenza compresa tra 4-10 Hz.

Il presente elaborato ha lo scopo di valutare la presenza di onde F elettrocardiografiche in pazienti affetti da forme di epilessia. Grazie all'utilizzo del "Segmented Beat Modulation Method", della "F-Waves Frequency Ratio", del database "Post-Ictal Heart Rate Oscillations in Partial Epilepsy" e all'ausilio di MATLAB, è stato possibile effettuare uno studio relativo alle onde di fibrillazione atriale e alla loro eventuale presenza in tracciati elettrocardiografici di pazienti con epilessia parziale.

Capitolo 1

Sistema nervoso ed elettroencefalogramma

1.1. IL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Il sistema nervoso centrale (SNC), anche chiamato *nevrasse*, è la parte di sistema nervoso formata da cervello e midollo spinale, atta a ricevere ed integrare le informazioni raccolte dagli altri organi; il SNC pianifica, poi, una risposta adeguata da trasmettere al resto dell'organismo. L'unità funzionale del sistema nervoso è la cellula nervosa, ovvero il *neurone*, il quale svolge il ruolo comunicativo del sistema. Esso possiede tre proprietà fisiologiche fondamentali per svolgere questa funzione:

- a. eccitabilità, ovvero la capacità di rispondere a stimoli ambientali trasformandoli in impulsi nervosi;
- b. conducibilità, la capacità di trasmettere tali impulsi elettrici ad altri neuroni;
- c. secrezione, quando il segnale elettrico raggiunge una terminazione nervosa, il neurone secerne un neurotrasmettitore chimico che stimola la cellula che vi si trova a ridosso.

Legate a queste tre funzionalità, vi sono tre classi generali di neuroni:

- a) neuroni sensitivi (afferenti), raccolgono stimoli luminosi, termici ecc. e trasmettono l'informazione al SNC;
- b) interneuroni, risiedono interamente nel SNC e ricevono segnali da altri neuroni, compiendo una funzione di integrazione;
- c) neuroni motori, o motoneuroni (efferenti), inviano segnali alle cellule muscolari e alle ghiandole per generare una risposta dell'organismo agli stimoli. [1]

Per quanto riguarda la struttura, il neurone è formato generalmente da (fig. 1.1):

- un corpo cellulare, o *soma*, che contiene il nucleo e gli altri organuli della cellula;
- i dendriti, prolungamenti di forma tubulare che dipartono dal soma e rappresentano il sito principale per la ricezione dei segnali provenienti dall'ambiente o dall'attività di altre cellule;

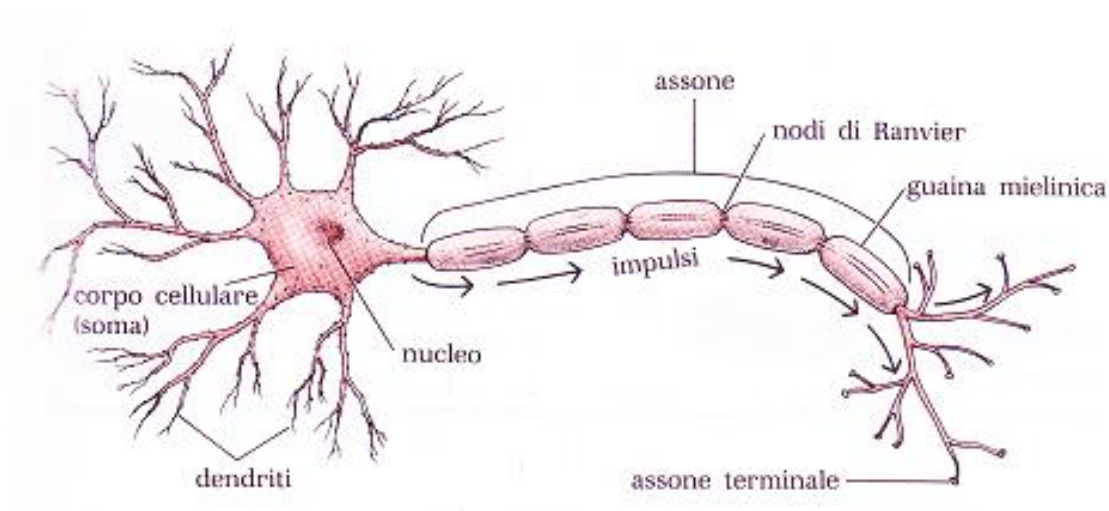


Figura 1.1 Struttura di un neurone.

- un monticolo assonico posto in un'estremità del soma, il quale rappresenta il punto in cui si origina l'assone, sottile prolungamento di lunghezza variabile. Qui il neurone origina i potenziali d'azione, ovvero i segnali elettrici che, muovendosi lungo l'assone, raggiungono le terminazioni sinaptiche. Gli assoni possono essere rivestiti di una speciale guaina, la *guaina mielinica*, un involucro isolante e segmentato che rende più rapida la trasmissione del segnale. Lo spazio tra un segmento e il successivo, lungo l'assone, è detto nodo di Ranvier;
- le terminazioni sinaptiche, il luogo in cui avviene la trasmissione dell'impulso tra il neurone e la cellula bersaglio. [1]

1.1.1. Il cervello

Il cervello costituisce la parte anteriore dell'encefalo¹, racchiuso nella scatola cranica, separato da essa tramite le meningi² e costituito da due formazioni sferiche chiamate *emisferi cerebrali*. Ciascun emisfero è poi formato da circonvoluzioni, separate tra di loro tramite solchi ed è ricoperto dalla *corteccia cerebrale* spessa dai 2 ai 3 mm. A separare l'emisfero destro da quello sinistro vi è un'invaginazione molto profonda chiamata *fessura longitudinale*, ma rimangono connessi tramite un fitto fascio di fibre mieliniche.

¹encefalo è l'insieme delle parti centrali del sistema nervoso diviso in tre porzioni principali: cervello, cervelletto e tronco encefalico.

²meningi, tre membrane di tessuto connettivale che proteggono il SNC: dura madre, aracnoide e pia madre.

Inoltre, sono presenti dei particolari solchi che dividono ciascun emisfero in cinque lobi, di cui quattro, presenti esternamente, prendono il nome dalle ossa craniche contigue (fig. 1.2):

1. lobo frontale, posto inferiormente all'osso frontale, è implicato nel pensiero, nel linguaggio e nel controllo motorio. Svolge un ruolo anche nel controllo delle emozioni e della motivazione, per cui le lesioni di quest'area producono perdita delle inibizioni e dell'autocontrollo;
2. lobo parietale, localizzato al di sotto dell'osso parietale, è il sito principale per l'interpretazione della sensibilità somatica³, oltre a presentare aree associative in cui si pianificano le risposte comportamentali adatte a ciascun contesto;
3. lobo occipitale, corrisponde alla parte posteriore del cervello, al di sotto dell'osso occipitale, è il principale centro visivo;
4. lobo temporale, è un lobo laterale posizionato al di sotto dell'osso temporale e implicato nella funzione uditiva, olfattiva, con l'apprendimento, la memoria e alcuni aspetti della visione e delle emozioni;
5. lobo dell'insula, o più semplicemente insula, è una ridotta porzione di corteccia cerebrale posizionata profondamente, che sembra avere un ruolo nella comprensione del linguaggio parlato, nel senso del gusto e nella sensibilità viscerale.

[1][2]

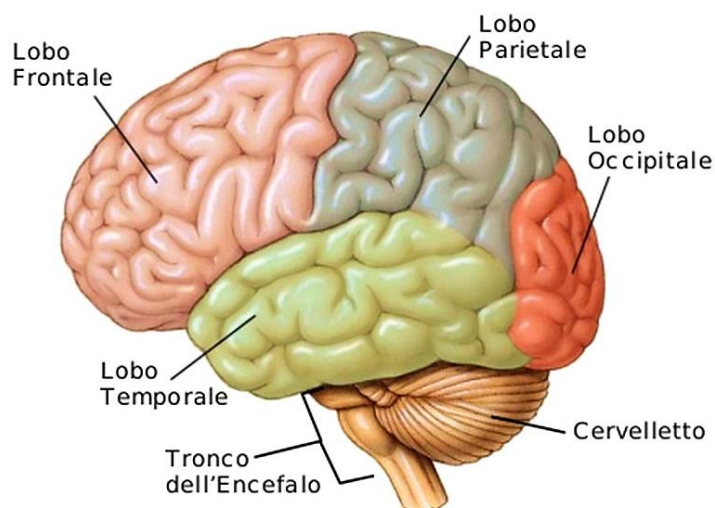


Figura 1.2 Visione esterna dell'encefalo.

³sensibilità somatica, si intende la sensibilità tattile, termica, dolorifica ecc. ovvero quella derivante da recettori sensoriali che convertono l'energia derivante da uno stimolo in un impulso elettrico diretto al SNC.

1.1.2. Il midollo spinale

Il midollo spinale è contenuto nel canale vertebrale, è di forma cilindrica e ha lunghezza di ca. 40-50 cm, a partire dalla base della scatola cranica fino a raggiungere la prima vertebra lombare. È costituito da tessuto nervoso e presenta due rigonfiamenti: uno iniziale, o cervicale, e uno terminale, o lombare. Da esso si originano 31 paia di nervi spinali, infatti ad ogni vertebra della colonna vertebrale corrispondono due nervi, più un primo nervo che è localizzato tra l'osso occipitale e l'atlante⁴. Inoltre, come per l'encefalo, è racchiuso dalle meningi che proteggono il delicato tessuto nervoso dalle ossa vertebrali. Il midollo spinale, in sezione, presenta due tipi di tessuto nervoso: la *sostanza grigia* e la *sostanza bianca*. La prima ha una colorazione scura dovuta alla scarsa presenza di mielina ed è costituita da soma, dendriti e parti degli assoni neuronali. Qui avvengono i contatti sinaptici tra i neuroni e perciò è il luogo in cui si realizza l'elaborazione delle informazioni del SNC. La seconda è, invece, ricca di mielina ed è costituita da fasci di assoni che percorrono il midollo spinale in direzione ascendente e discendente, creando vie di comunicazione tra livelli differenti di SNC. I fasci ascendenti trasportano informazioni sensitive verso l'alto lungo il midollo, quelli discendenti portano impulsi motori verso il basso (fig. 1.3). [1]

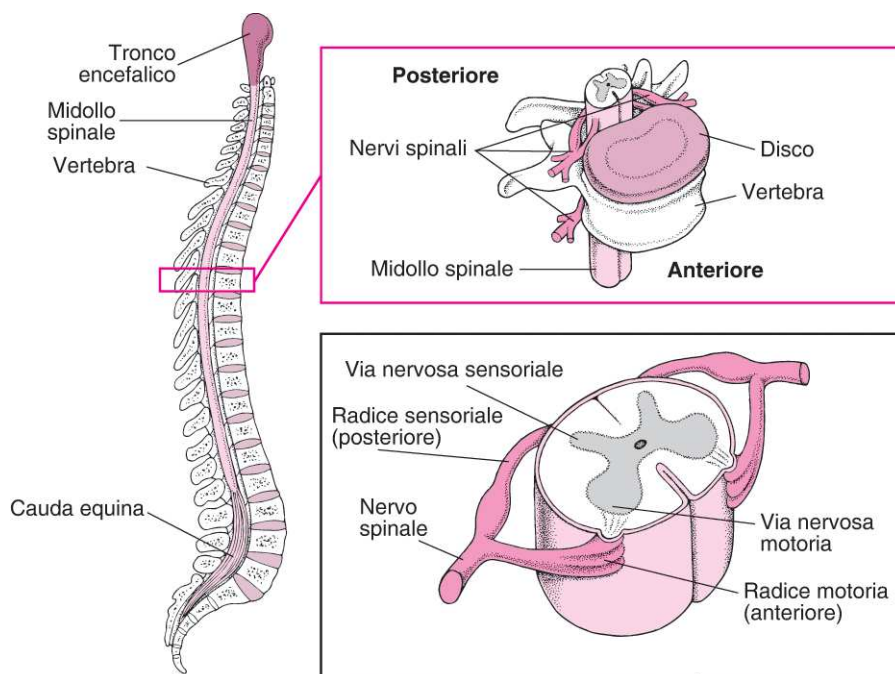


Figura 1.3 Struttura del midollo spinale.

⁴atlante è la prima vertebra cervicale (C1).

Possiamo, quindi, descrivere le tre funzioni principali del midollo spinale:

- conduzione, avviene grazie alla presenza dei fasci ascendenti e discendenti che permettono alle informazioni sensitive di raggiungere l'encefalo e, viceversa, ai comandi motori di raggiungere gli effettori;
- locomozione, partendo dai motoneuroni dell'encefalo, il segnale raggiunge un gruppo di neuroni del midollo spinale chiamati *generatori dello schema centrale* che producono la sequenza di stimoli necessari ai muscoli per produrre movimento;
- riflessi, ovvero una risposta motrice involontaria e stereotipata a una sollecitazione sensitiva. [1]

1.2. IL SISTEMA NERVOSO PERIFERICO

Il sistema nervoso periferico (SNP) connette le zone periferiche del corpo al SNC ed è composto da *nervi* e *gangli*: i primi sono organi cordoniformi composti da fasci di assoni tenuti insieme da tessuto connettivo, i quali emergono dal SNC attraverso i fori della base cranica e dalla colonna vertebrale e trasportano il segnale per e da altri organi del corpo; i secondi, invece, sono un'aggregazione di corpi cellulari neuronali posti al di fuori del SNC. Il SNP è funzionalmente suddiviso in un compartimento *sensitivo* e in uno *motorio*, ciascuno dei quali è suddiviso ulteriormente, in base alla zona che interessa, in *somatica* e in *viscerale*.

- **Compartimento sensitivo (afferente)**: trasporta al SNC i segnali sensitivi, informandolo degli stimoli che interessano l'organismo;
 - i. sensibilità somatica, raccoglie i segnali a livello di cute, muscoli, ossa e articolazioni;
 - ii. sensibilità viscerale, raccoglie i segnali dal cuore, polmoni ecc.
- **Compartimento motorio (efferente)**: trasporta dal SNC alle cellule effettrici i segnali per mettere in atto le risposte dell'organismo;

- i. efferenza motoria somatica, trasporta i segnali ai muscoli scheletrici che compiono azioni volontarie;
- ii. efferenza motoria viscerale, o sistema nervoso autonomo (SNA), trasporta il segnale, ad esempio al muscolo cardiaco, quindi non vi è un controllo volontario sugli effettori⁵. [1]

1.2.1. Il sistema nervoso somatico

Il sistema nervoso somatico è quella parte di SNP che comprende l'efferenza motoria somatica e la sensibilità somatica, la quale controlla le azioni volontarie dell'individuo. L'efferenza motoria viene svolta mediante motoneuroni che inviano segnali elettrici dal SNC ai muscoli scheletrici nel resto del corpo. Per ciò che concerne la sensibilità somatica, il sistema recepisce gli stimoli esterni tramite una struttura specializzata chiamata *recettore sensoriale* ed invia le informazioni raccolte al SNC attraverso neuroni sensitivi. A livello dei recettori avviene una traduzione dello stimolo, di tipo fisico o chimico, in treni di potenziali di azione che si propagano lungo l'assone del neurone sensitivo. Si hanno così delle scariche ritmiche che costituiscono il *codice sensoriale* trasmesso al SNC che lo decodifica e analizza. Il *potenziale d'azione* per una cellula nervosa è il valore di potenziale elettrico raggiunto il quale avviene una rapida inversione della polarità elettrica della membrana delle cellule nervose, che si verifica a seguito di una stimolazione. La propagazione di questo potenziale lungo la membrana della fibra nervosa dà origine all'impulso nervoso. In condizioni di riposo le cellule neuronali presentano, a livello della membrana plasmatica, una differenza di cariche tra interno ed esterno, la quale è responsabile di un *potenziale di membrana a riposo* di circa -70 mV. In tali condizioni vi è una più alta concentrazione di ioni potassio (K⁺) all'interno della cellula e di ioni sodio (Na⁺) all'esterno. L'arrivo di uno stimolo, di entità tale da raggiungere un valore di soglia di circa -55 mV, provoca l'apertura dei canali Na⁺ ed un conseguente aumento delle cariche positive all'interno della cellula, invertendo così la polarità del potenziale di membrana, ovvero provocandone la depolarizzazione, e generando un potenziale d'azione.

⁵effettori sono le cellule e gli organi che rispondono a segnali provenienti dal sistema nervoso.

Il potenziale d'azione si propaga lungo la membrana neuronale, per effetto della differenza di potenziale, fino alle terminazioni sinaptiche, dove vi è il rilascio di un neurotrasmettitore. Terminata la propagazione del potenziale d'azione, inizia la fase di ripolarizzazione: si chiudono i canali del Na^+ e si aprono quelli del K^+ , permettendo un flusso di ioni positivi verso l'esterno della cellula e il ritorno verso i valori di potenziale di membrana a riposo (fig. 1.4) [2]. Il sistema nervoso somatico è, inoltre, associato a quelli che vengono definiti come *riflessi somatici*, ovvero risposte rapide, involontarie e stereotipate da parte dei muscoli scheletrici ad una stimolazione di tipo somatico. Questi riflessi somatici interessano una via di conduzione degli stimoli nervosi chiamata *arco riflesso* i cui componenti sono:

- recettori somatici, presenti nella cute, nei muscoli o nei tendini;
- fibre nervose afferenti, costituite da neuroni sensitivi, che trasportano le informazioni dai recettori somatici alla parte posteriore midollo spinale;
- un centro di integrazione, posizionato nella sostanza grigia del midollo spinale, costituito da uno o più interneuroni che elaborano l'informazione e forniscono la risposta più appropriata;
- fibre nervose efferenti, costituite da motoneuroni, che hanno origine dalla parte anteriore del midollo spinale e trasportano impulsi motori ai muscoli scheletrici;
- muscoli scheletrici, ovvero gli effettori somatici che realizzano la risposta allo stimolo.

[1][2]

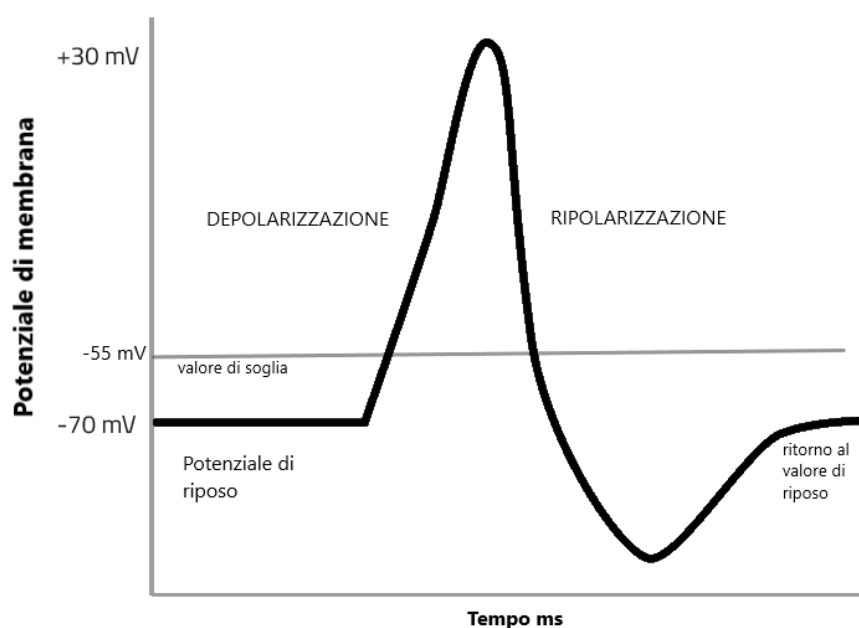


Figura 1.4 Potenziale d'azione di una cellula neuronale.

1.2.2. Il sistema nervoso autonomo

Il sistema nervoso autonomo (SNA) è quella parte di SNP che controlla la funzione degli organi interni e di alcuni muscoli, per questo viene anche chiamato sistema nervoso vegetativo o viscerale. Il SNA si occupa, dunque, delle azioni involontarie atte a regolare i processi fisiologici dell'organismo, quali il battito cardiaco, la secrezione delle ghiandole ecc. Inoltre, il SNA è responsabile dei *riflessi viscerali* che coinvolgono i recettori e gli effettori viscerali in una struttura chiamata *arco riflesso viscerale*. Come per quelli somatici, sono costituiti da recettori che rilevano gli stimoli interni, ad esempio la temperatura corporea, da neuroni afferenti che raggiungono il SNC, dagli interneuroni del SNC e da neuroni efferenti che trasportano segnali di moto agli effettori. Il SNA può essere suddiviso ulteriormente in:

- *sistema simpatico;*
- *sistema parasimpatico;*
- *sistema enterico o metasimpatico.*

Il sistema simpatico origina dalla regione toracica e lombare del midollo spinale dove i prolungamenti dei neuroni giungono ai gangli, formando fibre pregangliari. Dal ganglio, poi, si generano le fibre postgangliari, che si dirigono verso la ghiandola o il muscolo bersaglio. Questo sistema agisce quando sono necessari adattamenti corporei per svolgere attività fisica, come, ad esempio, l'aumento del ritmo cardiaco o della ventilazione polmonare. Il sistema parasimpatico, invece, origina dalla regione sacrale del midollo spinale e dal tronco encefalico. Le fibre pregangliari, che si generano da quelle zone, si dirigono verso i gangli vicini agli organi che questo sistema controlla tramite le fibre postgangliari. Il parasimpatico ha un effetto calmante su molte funzioni corporee, ha un ridotto dispendio di energie e ha il compito di conservare le attività ordinarie dell'organismo, quali la digestione e l'eliminazione delle scorie. In generale, si può affermare che entrambi i sistemi agiscono mantenendo tra di loro un certo equilibrio, il quale viene modificato in base alle diverse necessità corporee. Il sistema enterico innerva le ghiandole e la muscolatura liscia, regola la motilità dell'esofago, dello stomaco, dell'intestino e la secrezione acida. [1][3]

1.3. L'ELETTROENCEFALGRAMMA

L'elettroencefalogramma (EEG) è un tracciato che si ottiene mediante un esame chiamato elettroencefalografia, la quale registra l'attività elettrica del cervello. Questa attività non è altro che l'insieme degli impulsi elettrici che si originano e si sviluppano nei neuroni, come conseguenza di uno stimolo ricevuto, per il passaggio delle informazioni. La registrazione dei segnali viene svolta attraverso una cuffia, applicata sulla testa del paziente, che presenta 22 elettrodi⁶ in totale, posizionati secondo uno standard internazionale chiamato "SISTEMA 10-20", questo per rendere ripetibili e confrontabili i vari tracciati EEG (fig. 1.5). Poiché l'attività elettrica cerebrale non è né coordinata né periodica, si può solo ottenere un integrale dell'attività dei neuroni, ovvero una somma delle attività di ciascun neurone. La traccia nel tempo delle differenze di potenziale tra due elettrodi della cuffia mostra come la frequenza dei segnali oscilla tra i 0.5 e i 100 Hz, con un'ampiezza dell'ordine di decine di μV . Essendo l'entità del segnale molto bassa, bisogna utilizzare un sistema di amplificazione del segnale per poter muovere il complesso di pennini scriventi, nel caso di EEG analogico, oppure per poter essere tradotta in numero da un convertitore analogico-digitale, nel caso di EEG digitali. L'utilizzo di quest'amplificazione, però, comporta l'introduzione di un "rumore" ineliminabile e legato al circuito elettrico dell'amplificatore, che deve essere mantenuto basso per non alterare il segnale elettrico cerebrale [4].

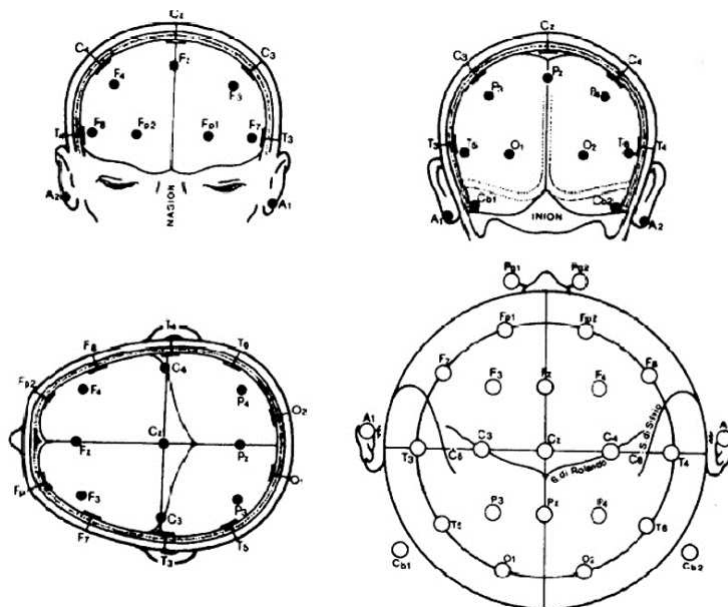


Figura 1.5 Posizionamento degli elettrodi secondo il SISTEMA 10-20 [2].

⁶elettrodi sono dei trasduttori di segnali chimici-biologici in segnali elettrici utilizzati negli strumenti di misura.

Per l'EEG si possono distinguere quattro bande di frequenza, dipendenti dall'attività mentale del soggetto: per esempio, una persona rilassata ha un EEG con segnali che presentano frequenze nel cosiddetto campo di onde α , tra gli 8 e i 13 Hz; mentre, in persone più attente, si hanno segnali con frequenze del campo di onde β dai 13 ai 30 Hz; altre onde θ e δ sono, rispettivamente, presenti in individui sottoposti a forte stress e nel sonno profondo (fig. 1.6). Nonostante l'avvento delle tecniche di neuroimaging⁷, l'EEG ha un ruolo indispensabile per: diagnosi di tumore cerebrale; valutazione dello stato di coma; svolgimento di ricerche sul sonno. Ma, soprattutto, svolge un ruolo fondamentale nel monitoraggio e nella diagnosi delle epilessie (fig. 1.7): l'esame standard prevede una registrazione della durata di 20 o 30 minuti, con il paziente rilassato in un luogo tranquillo e possono essere utilizzate metodiche di stimolazione, quali l'iperpnea⁸ o la stimolazione luminosa intermittente, che permettono l'individuazione di eventuali anomalie epilettogene. Altri metodi di attivazione sono rappresentati dal sonno e dalla deprivazione del sonno, che rivestono un ruolo importante nella valutazione del paziente con sospetta epilessia: vengono sfruttati sia lo stress della deprivazione, che abbassa la cosiddetta *soglia epilettogena*⁹, che la registrazione in sonno, il quale è un attivatore naturale delle anomalie epilettogene, aumentando così la probabilità di una loro registrazione. In generale, quindi, l'EEG registra le variazioni dei potenziali elettrici generati spontaneamente dalle strutture cerebrali. Nei casi in cui, invece, vengono dati degli stimoli in input al paziente, quelli che vengono registrati sono i cosiddetti *potenziali evocati*, ovvero risposte a stimoli esogeni, se gli stimoli sono visivi o acustici, oppure a stimoli endogeni, se legati all'attività cognitiva¹⁰. Il potenziale evocato viene utilizzato per testare l'integrità funzionale della via nervosa stimolata, nel caso di potenziale esogeno, oppure di valutare l'integrità funzionale di un particolare network cognitivo¹¹, nel caso di potenziale endogeno. In entrambi i casi, viene prodotta una risposta caratteristica che si va a sommare con la normale attività cerebrale: è necessario, quindi, processare il segnale tramite particolari procedure al fine di far emergere l'attività evocata di interesse. [4]

⁷neuroimaging, insieme di strumenti tecnologici e di procedure sperimentali per la visualizzazione del cervello in vivo, sia nei suoi dettagli strutturali e anatomici, sia nel corso di esecuzione di particolari compiti motori e cognitivi.

⁸iperpnea, aumento della ventilazione polmonare per maggiore frequenza e profondità degli atti respiratori.

⁹soglia epilettogena è il termine usato per indicare la quantità dello stimolo necessario affinché si verifichi una crisi epilettica. Nei pazienti epilettici tale soglia è molto più bassa rispetto ad un individuo sano.

¹⁰attività cognitiva, insieme di processi cognitivi definiti come una sequenza dei singoli eventi necessari alla formazione di un qualsiasi contenuto di conoscenza attraverso l'attività della mente.

¹¹network cognitivo, rete di processi cognitivi.

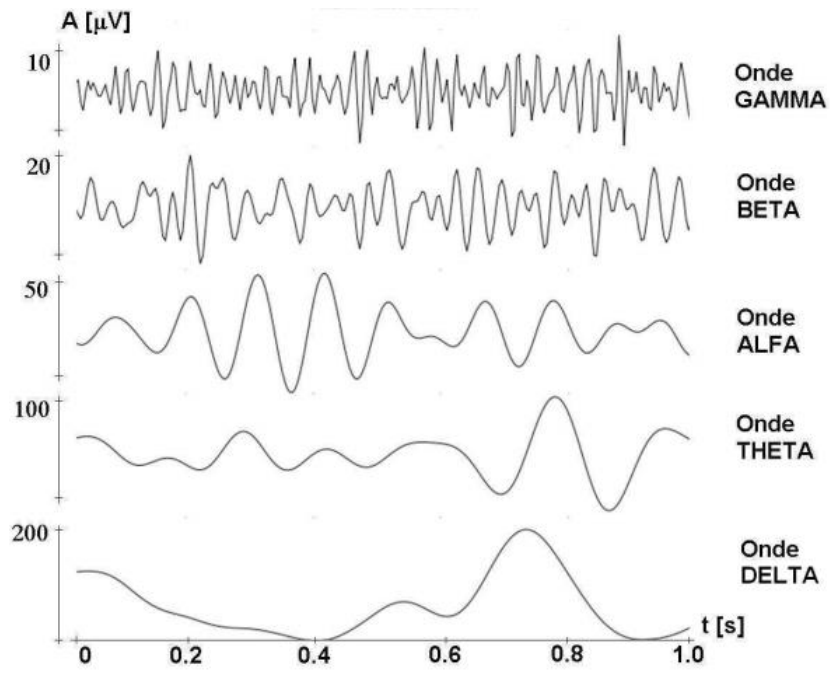


Figura 1.6 Andamento dei segnali EEG.

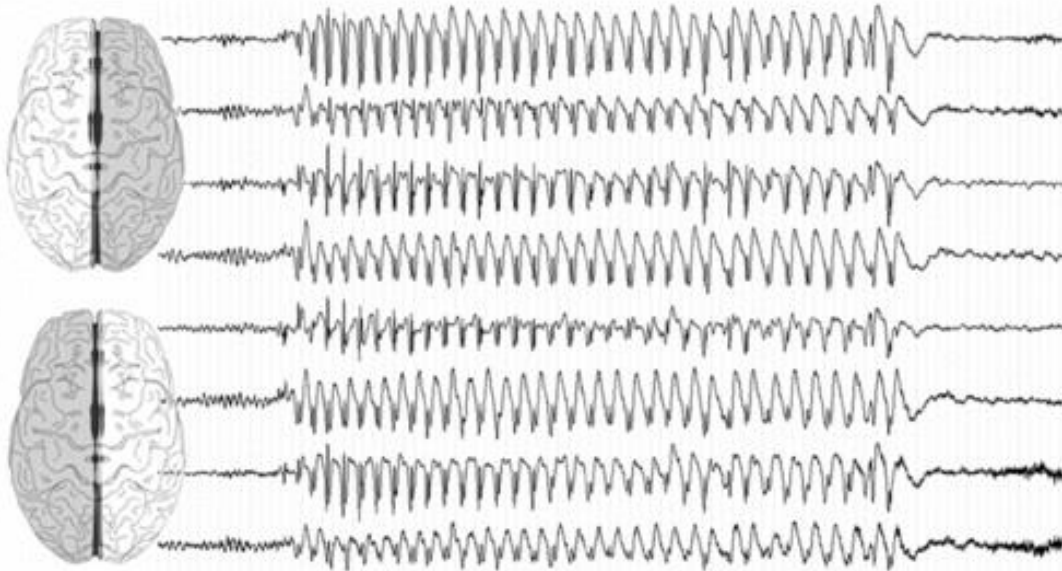


Figura 1.7 Tracciato EEG durante una crisi di assenza.

Capitolo 2

Sistema cardiovascolare ed elettrocardiogramma

2.1. IL CUORE

Il cuore è un organo cavo di natura muscolare, involontario, localizzato all'interno della cavità toracica, compreso tra i polmoni e posizionato sopra al diaframma, posteriormente allo sterno. Ha forma conoidale, coi due terzi localizzati alla sinistra del piano mediano, la cui porzione superiore è denominata *base*, mentre l'estremità inferiore si restringe in una punta smussata chiamata *apice*. È racchiuso in un sacco, costituito da due foglietti, chiamato *pericardio*: lo strato più esterno è formato, a sua volta, da uno strato fibroso e da uno sieroso più profondo, che costituisce l'*epicardio*, il quale riveste la superficie del cuore. Il pericardio ha il compito di isolare il cuore dagli altri organi toracici e gli permette di espandersi, evitando che lo faccia in maniera eccessiva. La parete cardiaca è costituita da tre strati: un sottile epicardio nella superficie esterna, uno spesso *miocardio muscolare* nel mezzo e un sottile *endocardio*, che riveste l'interno delle cavità cardiache. Inoltre, il cuore è costituito da una struttura di sostegno chiamata *scheletro fibroso*, presente soprattutto a livello della parete tra le cavità cardiache e ha il compito di: fornire supporto strutturale al cuore, mantenere gli orifizi aperti al passaggio del sangue e fungere da isolante tra atri e ventricoli. Inoltre, è provvisto di quattro cavità: due *atri*, destro e sinistro, localizzati nella parte superiore, e due *ventricoli*, destro e sinistro, nella parte inferiore. Gli atri ricevono il sangue che ritorna al cuore attraverso le grandi vene, mentre i ventricoli hanno il compito di spingere il sangue all'interno delle arterie, permettendogli di fluire in tutto l'organismo. Internamente, i due ventricoli sono separati da un *setto interventricolare*, mentre i due atri da un *setto interatriale*. Vi sono, poi, valvole che assicurano il flusso unidirezionale del sangue all'interno del cuore e sono presenti tra ciascun atrio e il corrispondente ventricolo, oltre che nel punto in cui da ogni ventricolo prende origine l'arteria. Nella parte destra la *valvola atrioventricolare* (AV) è chiamata *tricuspide*, mentre quella sinistra *bicuspidale* o *mitrale*, questo perché sono formate rispettivamente da tre e due lembi, ricoperti di endocardio. Le *valvole semilunari*, *polmonare* e *aortica*, regolano il flusso ematico, rispettivamente, tra ventricolo destro e l'*arteria polmonare* e tra ventricolo sinistro e *aorta* e sono provviste ciascuna di tre lembi (fig. 2.1). [1]

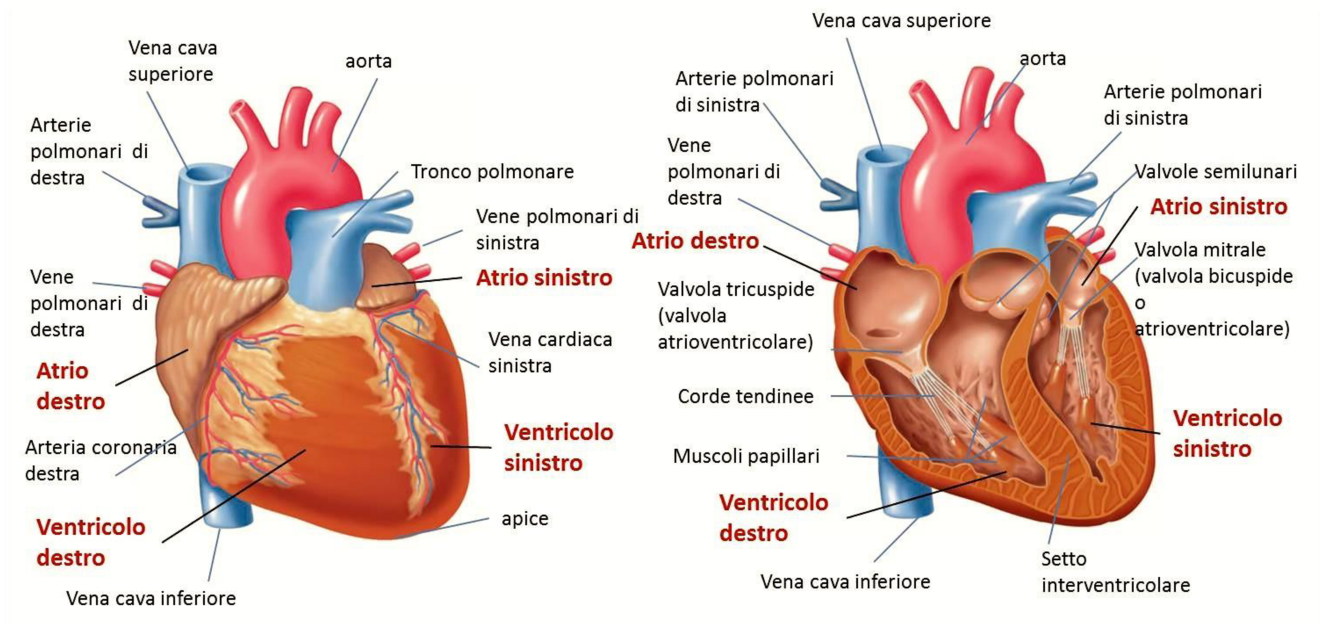


Figura 2.1 Anatomia del cuore umano.

2.1.1. Funzionamento meccanico

Il cuore funge da centro motore dell'apparato cardiovascolare e propulsore del flusso di sangue che, attraverso i vasi, raggiunge tutti gli organi del corpo. Ciò avviene durante ogni *ciclo cardiaco* della durata complessiva di circa 0.9 s, comprendente due periodi: uno di contrazione, o *sistole*, e uno di rilassamento, o *diastole*. Questi due periodi vengono, a loro volta, suddivisi in quattro fasi, che a partire dalla diastole, sono:

- i. riempimento ventricolare, inizialmente le quattro cavità cardiache sono rilassate e le valvole AV aperte, il sangue che proviene dalle vene cave e da quelle polmonari passa attraverso gli atri e riempie parzialmente i ventricoli, aumentandone, dunque, il volume e la pressione. Si ha, poi, la contrazione atriale che determina l'ulteriore incremento di pressione e di volume all'interno dei ventricoli, provocando la chiusura delle valvole AV, le quali generano il primo tono cardiaco¹² e l'inizio del periodo sistolico;

¹²tono cardiaco, caratteristico fenomeno acustico legato all'attività cardiaca, riscontrabile nell'auscultazione del cuore. Quelli percepibili sono due. [2]

- ii. contrazione isovolumetrica, tutte le valvole sono chiuse e la pressione del ventricolo sale notevolmente per effetto della contrazione. Quando il valore della pressione nel ventricolo supera quella presente nell'arteria, le valvole semilunari si aprono e la pressione ventricolare continua a salire, fino a 80 mmHg nel ventricolo sinistro;
- iii. eiezione, il ventricolo si contrae spingendo il sangue nelle arterie, la pressione al suo interno continua a salire per effetto della contrazione, mentre il volume diminuisce rapidamente. Nel ventricolo sinistro si registra un aumento pressorio fino a 120 mmHg durante l'eiezione di sangue nell'aorta. Successivamente, si ha calo pressorio, proporzionale alla caduta della forza contrattile del ventricolo e alla riduzione del suo raggio. Si inverte, così, il gradiente pressorio tra ventricolo e arteria, e la diminuzione della pressione ventricolare porta alla chiusura delle valvole semilunari, producendo il secondo tono cardiaco;
- iv. rilasciamento isovolumetrico, una volta che il sangue è stato espulso e la pressione ventricolare comincia a scendere, i ventricoli tornano alla fase di rilassamento. Quando il valore di pressione degli atri supera quello dei ventricoli, le valvole AV si aprono lasciando scorrere il sangue per l'inizio di un nuovo ciclo cardiaco. [1]

2.1.2. Funzionamento elettrico

Una caratteristica importante del cuore è la sua ritmicità: si contrae ad intervalli regolari generando circa 75 bpm in un individuo adulto a riposo. Infatti il cuore possiede un proprio sistema di conduzione elettrica, costituito da un particolare tipo di cellule chiamate "miociti cardiaci", o *miocardiociti*, che sono autoritmici, ovvero si scaricano elettricamente in maniera spontanea e ad intervalli di tempo regolari. Queste cellule costituiscono, dunque, il *sistema cardiaco di conduzione*, che controlla la via e la regolazione della stimolazione per assicurare che le quattro cavità cardiache siano coordinate l'una con l'altra, garantendo la contrazione adatta a perfondere sangue a tutto il corpo [1]. Il ciclo cardiaco è assicurato dalla continua transizione dei miocardiociti da uno stato di riposo ad uno di eccitazione, per via di fenomeni di stimolazione cellulari.

Lo stato di riposo è caratterizzato da un *potenziale di membrana a riposo*, ovvero una condizione durante la quale la membrana plasmatica dei miocardiociti presenta un valore di circa -80 mV e si dice polarizzata. Tale stato si modifica in relazione a stimoli specifici, di valore tale da superare una certa soglia e legati al passaggio di ioni attraverso la membrana, che generano un *potenziale d'azione*, il quale inverte transitoriamente il potenziale di membrana, provocandone la depolarizzazione. Prendendo in considerazione il potenziale d'azione di una fibra del miocardio comune, ovvero del miocardio ventricolare, possiamo definire varie fasi (fig. 2.2):

- fase 0, in risposta ad uno stimolo elettrico vengono aperti i canali dello ione sodio (Na^+) che entrano nella cellula provocando una depolarizzazione, fino all'inversione del potenziale di membrana ad un valore che tende a +60 mV;
- fase 1, a +60 mV, ovvero il valore del potenziale di equilibrio per Na^+ non vengono raggiunti in quanto si attivano i processi di inibizione degli Na^+ . Tali processi producono una prima ripolarizzazione della fibra;
- fase 2, definita anche "fase plateau", si aprono i canali degli ioni calcio (Ca^{++}) e potassio (K^+), che causano, rispettivamente, l'ingresso di Ca^{++} e l'uscita di K^+ dalla cellula. Nonostante ciò, rimane ancora un eccesso di cariche positive all'interno della cellula in quanto la differenza tra Ca^{++} entrante e K^+ uscente è poca;
- fase 3, in questa fase i canali del Ca^{++} si inattivano, mentre K^+ continuano ad uscire dalla cellula, dunque le cariche positive in uscita sono maggiori di quelle in ingresso e il valore del potenziale continua a diminuire;
- fase 4, si ha il ripristino delle condizioni di riposo, con un potenziale di membrana attorno a -80 mV.

Dall'inizio della fase 0 fino a circa metà della fase 3, abbiamo il cosiddetto "periodo refrattario assoluto" della durata di 200 ms. In questo periodo, la cellula, qualunque sia l'entità dello stimolo che riceve, non produrrà alcuna ulteriore risposta, poiché i canali del Na^+ sono inattivati. Una volta che la cellula si ripolarizza completamente, i canali del Na^+ passano da inattivi a chiusi e la membrana entra nel "periodo refrattario relativo", durante la quale solo uno stimolo sufficientemente grande riesce a scaturire un nuovo potenziale d'azione, con conseguente riapertura dei canali Na^+ .

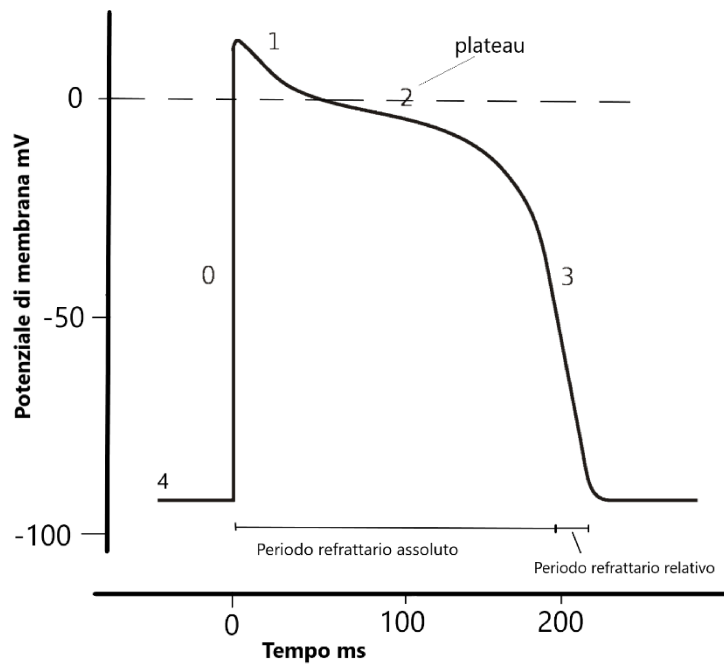


Figura 2.2 Potenziale d'azione di una cellula del miocardio ventricolare.

L'origine degli impulsi, necessari ad innescare quelle che sono le fasi del potenziale d'azione, è una porzione di miocardiociti situata nella parte posteriore dell'atrio destro, ovvero il *nodo senoatriale* (SA). Da qui parte, quindi, l'impulso necessario affinché le membrane dei miocardiociti passino dal potenziale di riposo al potenziale d'azione, che si propaga poi alle cellule contrattili adiacenti, costituendo il sistema cardiaco di conduzione. Le fasi relative alla conduzione degli impulsi elettrici sono le seguenti (fig. 2.3):

- i. gli impulsi elettrici vengono generati automaticamente dal nodo SA. Questo viene anche definito "pacemaker naturale", in quanto, depolarizzandosi, genera i potenziali d'azione nel miocardio, iniziando il battito cardiaco e determinandone il ritmo;
- ii. l'eccitazione si diffonde attraverso il miocardio atriale, fino a raggiungere il *nodo atrioventricolare* (AV), localizzato in prossimità della valvola atrioventricolare, producendo la contrazione atriale. Tutti i segnali elettrici che vanno verso i ventricoli devono passare attraverso questo nodo, in quanto lo scheletro fibroso agisce da isolante per impedire ad eventuali correnti di raggiungere i ventricoli per qualsiasi altra via;
- iii. i segnali lasciano il nodo AV tramite il *fascio di His*, o fascio atrioventricolare, che si dirama in branca destra e in branca sinistra, per cui la contrazione si muove verso l'apice del cuore;

- iv. l'onda di depolarizzazione si diffonde, poi, all'interno del miocardio ventricolare attraverso le *fibre del Purkinje*, che distribuiscono l'eccitazione elettrica ai miocardiociti dei ventricoli, provocando la contrazione ventricolare.

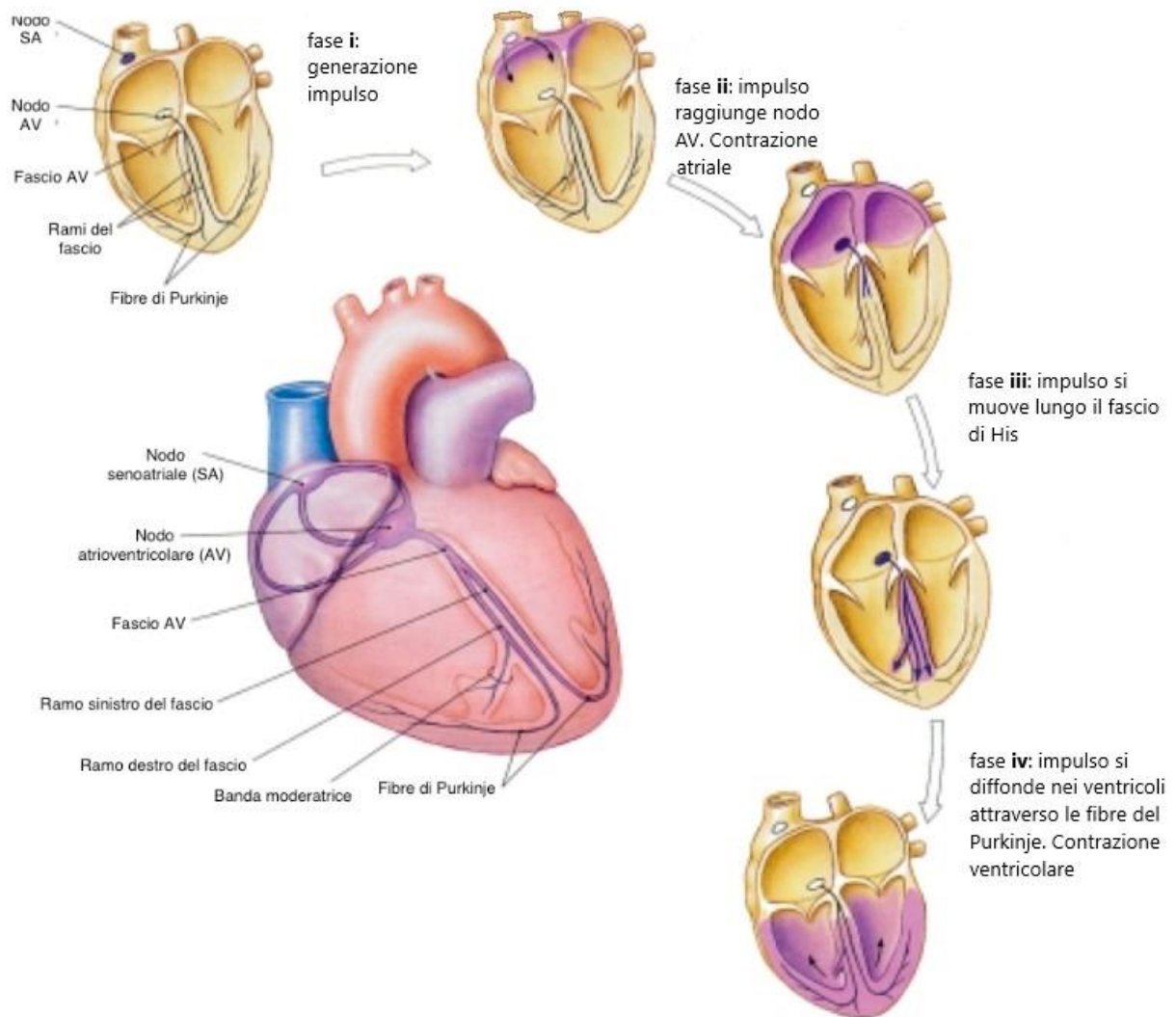


Figura 2.3 Fasi del sistema cardiaco di conduzione.

Questo ciclo di depolarizzazione e ripolarizzazione del miocardio atriale e ventricolare, genera correnti elettriche che sono condotte dagli elettroliti dei liquidi corporei alla superficie della cute, dove è possibile registrare piccole differenze di potenziale tra due luoghi non coincidenti. Il meccanismo di propagazione dell'impulso a partire dal nodo SA verso il resto del cuore è tale per cui la velocità di propagazione nelle due branche del fascio di His sia diversa, provocando un ritardo di circa 0.01 s tra la contrazione della parte sinistra del cuore e quella destra: ciò implica che ad ogni istante di tempo la mappa delle cariche negative e di quelle positive all'interno del cuore cambia. Considerando che l'effetto globale di un certo numero di cariche elettriche è lo stesso che si avrebbe se tutte le cariche fossero concentrate nel loro "centro di carica", il cuore può essere visto come un *dipolo elettrico* con le seguenti caratteristiche (fig. 2.4):

- una carica elettrica positiva $+Q$, rappresentante tutte le cariche positive del cuore in ogni istante e posta all'interno del cuore, misurata in coulomb (C);
- una carica elettrica negativa $-Q$ (C), che rappresenta tutte le cariche negative del cuore in ogni istante di tempo e posta internamente al cuore;
- la distanza L tra le due cariche costituenti il dipolo;
- orientazione dell'asse congiungente le due cariche, chiamato anche "asse elettrico istantaneo del cuore".

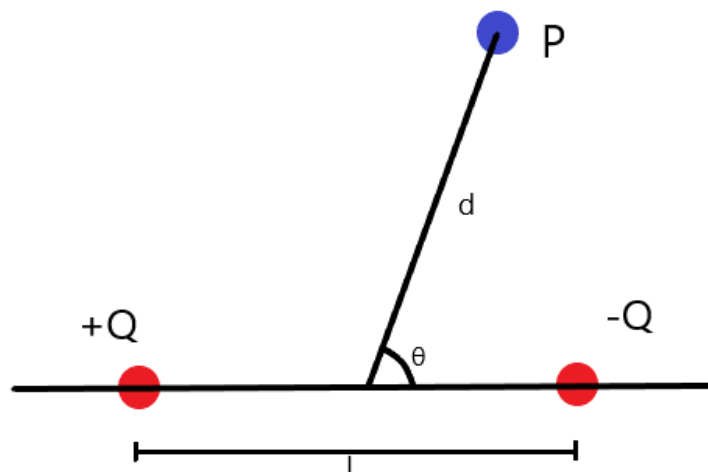


Figura 2.4 Dipolo elettrico.

Dunque, il potenziale elettrico (E), di un dipolo elettrico, in un punto dello spazio (P), posto ad una distanza (d) molto maggiore rispetto alla distanza tra le due cariche (L) è (1):

$$E(P) = \frac{\mu \cos \theta}{4\pi \epsilon_0 \epsilon_r d^2} \quad (1)$$

dove:

- μ è il momento di dipolo dato dal prodotto della carica Q per la distanza L;
- θ è l'angolo formato tra l'asse del dipolo e la congiungente tra il punto P considerato e il punto medio di L;
- ϵ_0 costante dielettrica¹³ nel vuoto;
- ϵ_r costante dielettrica relativa.

Il dipolo elettrico equivalente può essere rappresentato tramite un *vettore cardiaco*, il quale risulta espressione di tutte le attività cardiache e le cui proiezioni su determinati piani o le sue componenti lungo determinate direzioni, sono derivabili in intensità e verso per mezzo di misurazioni di differenza di potenziale effettuabili sulla superficie corporea.

2.2. LA CIRCOLAZIONE SANGUIGNA

L'apparato cardiovascolare è un sistema chiuso che presenta due suddivisioni principali: un *circolo polmonare*, detto anche *piccolo circolo*, responsabile del trasporto del sangue ai polmoni per lo scambio dei gas e adibito a riportarlo al cuore, e un *circolo sistemico*, o *grande circolo*, che fornisce il sangue ad ogni organo dell'organismo, comprese altre parti dei polmoni e la parete del cuore stesso, quest'ultima tramite la *circolazione coronarica* [1]. Il cuore funziona, dunque, come due pompe in serie, poiché mantiene il sangue povero di ossigeno e quello ricco in due sistemi circolatori distinti, ciascun avente la propria camera di ricezione del sangue, ovvero l'atrio, e una camera per la propulsione, cioè il ventricolo.

¹³costante dielettrica, rappresenta la propensione di un mezzo ad opporsi all'intensità di un campo elettrico presente al suo interno, il cui valore varia in relazione al mezzo cui si fa riferimento.

Nella circolazione polmonare, la parte destra del cuore riceve dalle vene sistemiche il sangue povero di ossigeno e lo invia ai polmoni tramite l'arteria polmonare. Raggiunti i polmoni, si ha lo scambio gassoso, in cui il sangue si libera di anidride carbonica e si carica di ossigeno, ritornando, poi, alla parte sinistra del cuore tramite le vene polmonari. Nella circolazione sistemica, la parte sinistra riceve il sangue ricco di ossigeno e lo pompa, attraverso l'aorta e le sue diramazioni, a tutti i distretti corporei. Dopo aver assunto anidride carbonica e scorie a livello dei tessuti, il sangue ritorna al cuore tramite la *vena cava superiore* e la *vena cava inferiore*, che drenano, rispettivamente, la parte superiore e quella inferiore del corpo. Nella grande circolazione, dunque, il sangue deve avere una spinta sufficiente a raggiungere tutto il resto del corpo: è per questo motivo che il ventricolo sinistro presenta valori di pressione notevolmente superiori rispetto a quelle presenti nel ventricolo destro, oltre che a pareti muscolari più spesse. Essendo il cuore un organo sottoposto ad un notevole carico di lavoro, necessita di un abbondante apporto di ossigeno e nutrienti: il miocardio possiede, infatti, vasi sanguigni che lo irrorano e che rilasciano il sangue a ciascuna cellula muscolare, costituendo la circolazione coronarica. Dopo che l'aorta lascia il ventricolo sinistro, si diramano da essa le arterie coronarie destra e sinistra. L'*arteria coronaria sinistra*, con le sue ramificazioni, irrorano anteriormente entrambi i ventricoli e l'atrio sinistro, mentre l'*arteria coronaria destra* irrorano l'atrio destro e il nodo SA, e le sue ramificazioni la parte laterale dell'atrio e dei ventricoli di destra, nonché la parte posteriore dei ventricoli (fig. 2.5).

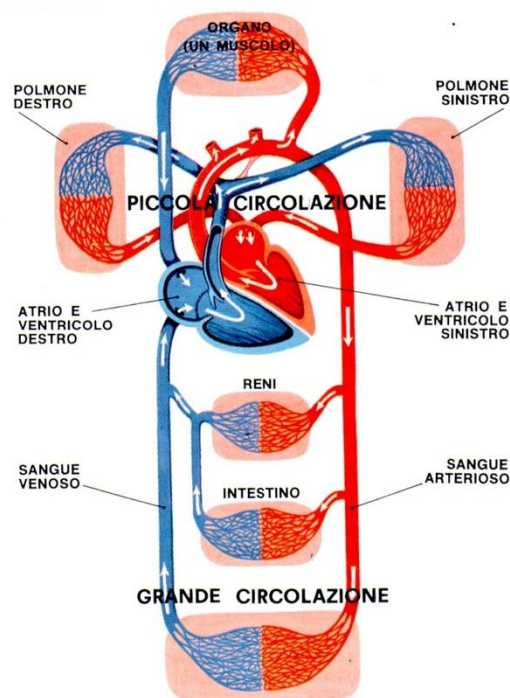


Figura 2.5 Schema della circolazione sanguigna.

2.3. L'ELETTROCARDIOGRAMMA

L'elettrocardiogramma (ECG) è un tracciato che si ottiene mediante un esame diagnostico chiamato elettrocardiografia, che permette di registrare l'attività elettrica cardiaca. Questa attività è correlata al sistema cardiaco di conduzione degli impulsi elettrici e quindi all'azione coordinata di gruppi di cellule che si depolarizzano e ripolarizzano ad ogni ciclo cardiaco. L'azione sincronizzata di gruppi di cellule si propaga attraverso i fluidi che li circondano, generando correnti ioniche e, di conseguenza, delle differenze di potenziale tra regioni diverse del corpo. In elettrofisiologia si misurano proprio tali differenze di potenziale attraverso: elettrodi ad ago, a contatto direttamente con l'epicardio nel caso di *ECG interno*, un metodo di registrazione invasivo utilizzato in poche occasioni; elettrodi cutanei, nel caso di *ECG di superficie*, in cui gli elettrodi sono posti a contatto con la pelle. L'ECG è un esame semplice e sicuro che può essere richiesto dal medico di famiglia, dal cardiologo o da altri specialisti che sospettino la presenza di un problema a livello cardiaco, ma anche dal medico dello sport prima di rilasciare il certificato di idoneità alla pratica sportiva a livello agonistico [5]. L'ECG può essere utile per individuare: aritmie; cardiopatia ischemica, che compare quando l'afflusso di sangue al cuore è bloccato a causa del restringimento dell'arteria coronaria; infarto del miocardio, che si verifica quando l'afflusso di sangue al cuore si interrompe improvvisamente; cardiomiopatie, che consistono nell'ispessimento o nella dilatazione delle pareti del cuore [5]. Sono disponibili tre tipi principali di ECG, utilizzati in dipendenza dai sintomi e dal tipo di problema cardiaco sospettato: *l'ECG a riposo*, eseguito in posizione supina; *l'ECG sotto sforzo*, svolto durante l'esecuzione di un esercizio fisico a intensità crescente, capace di evidenziare cardiopatie latenti; *l'ECG dinamico*, chiamato anche *Holter cardiaco*, eseguito da un piccolo elettrocardiografo portatile collegato tramite elettrodi al paziente di cui si vuole registrare l'attività cardiaca per un periodo prolungato, in genere 24 o 48 ore [5].

2.3.1. Genesi del tracciato elettrocardiografico

L'ECG è la registrazione, nel tempo, dell'attività elettrica del cuore, dovuta alla propagazione del potenziale d'azione nelle diverse parti del cuore e ai conseguenti fenomeni di depolarizzazione e ripolarizzazione, a loro volta generanti campi elettrici che si estendono alla superficie corporea attraverso linee equipotenziali¹⁴.

¹⁴linee equipotenziali, sono linee ideali dello spazio in cui il potenziale relativo ad un campo elettrico assume sempre lo stesso valore.

Le variazioni istantanee di grandezza e direzione di tali campi elettrici si rispecchiano in variazioni delle differenze di potenziale, che possono essere misurate tra punti diversi del corpo. La registrazione viene effettuata tramite l'applicazione di almeno due elettrodi posti sulla superficie corporea e in punti non equipotenziali¹⁵. Per rendere le registrazioni di diversi individui confrontabili, le posizioni degli elettrodi devono essere standardizzate, seguendo un preciso sistema di derivazioni. Tipicamente, l'esecuzione di un ECG viene effettuata seguendo uno *schema a 12 derivazioni*: 3 derivazioni fondamentali; 3 derivazioni aumentate; 6 derivazioni precordiali.

▪ **Derivazioni fondamentali**

Il fisiologo olandese Willem Einthoven, decise di situare gli elettrodi ai vertici di un triangolo equilatero, definito poi il *triangolo di Einthoven*: uno posizionato nel braccio destro (RA), uno posizionato nel braccio sinistro (LA) ed un elettrodo posizionato in un punto definito gamba sinistra (LL). Tale punto deve essere posto in modo tale che, proiettando il vettore cardiaco sul piano frontale del corpo, la somma delle proiezioni sia uguale a zero in ogni istante di tempo durante il ciclo cardiaco (2).

$$I + II + III = 0 \quad (2)$$

Dove definiamo: I, che è la prima derivazione, data dalla differenza di potenziale tra RA, polo negativo, e LA, polo positivo; II, seconda derivazione, differenza di potenziale tra RA, polo negativo, e LL, polo positivo; III, terza derivazione, differenza di potenziale tra LA, polo negativo, e LL, polo positivo (fig. 2.6). Queste derivazioni sono *derivazioni bipolari*, in quanto per registrare una differenza di potenziale servono due elettrodi posti in punti differenti, i quali rappresentano un polo positivo e uno negativo.

¹⁵punti non equipotenziali, posizionati su linee equipotenziali differenti, perciò aventi diverso potenziale.

Generalmente, viene posto un elettrodo anche sulla gamba destra, utilizzando il suo potenziale come riferimento a terra per ridurre le interferenze elettromagnetiche. Il vettore cardiaco viene posto al centro del triangolo di Einthoven e, unendo ortogonalmente la coda e la punta del vettore con i lati del triangolo, otteniamo le proiezioni del vettore sugli assi di derivazione. In questo modo possiamo identificare con buona approssimazione l'orientazione del vettore rispetto al piano frontale del torace.

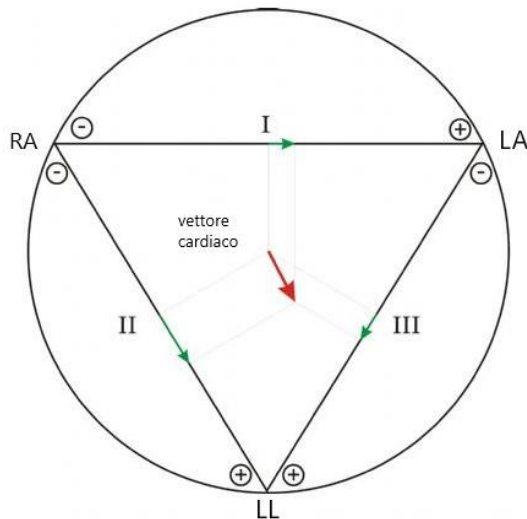


Figura 2.6 Triangolo di Einthoven.

▪ **Derivazioni aumentate**

Le 3 derivazioni aumentate si ricavano dalle derivazioni fondamentali, considerando sempre il piano frontale. Sono *derivazioni unipolari*, cioè ottenute tramite una differenza di potenziale tra due resistenze di pochi ohm, collegate, rispettivamente, una ad un elettrodo del triangolo di Einthoven e l'altra alla combinazione degli altri due, che costituiscono un *riferimento elettrico*.

1. derivazione aumentata del braccio destro (aV_R) ottenuta considerando il potenziale del RA e il riferimento elettrico costituito da LA e LL (fig.2.7);
2. derivazione aumentata del braccio sinistro (aV_L) ottenuta considerando il potenziale del LA e il riferimento elettrico costituito da RA e LL;
3. derivazione aumentata della gamba sinistra (aV_F) ottenuta considerando il potenziale della LL e il riferimento elettrico costituito da RA e LA.

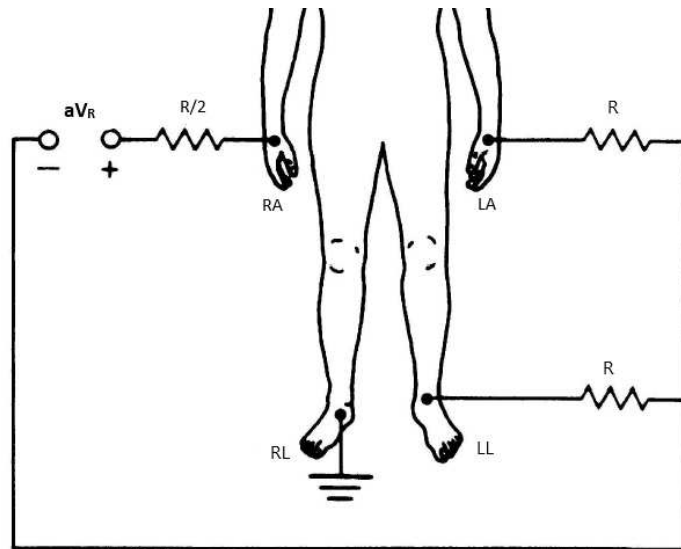


Figura 2.7 Schema circuitale derivazione aumentata aV_R .

- **Derivazioni precordiali**

Le derivazioni precordiali sono derivazioni unipolari che forniscono la proiezione del vettore cardiaco rispetto al piano trasversale del corpo. In questo caso il riferimento elettrico è chiamato *terminale centrale di Wilson*, connesso, attraverso una resistenza di ugual valore, a ciascun elettrodo del triangolo di Einthoven. Vengono, poi, posizionati 6 elettrodi in siti posti sul torace chiamati $V_1, V_2, V_3, V_4, V_5, V_6$ e si misura la differenza di potenziale tra questi e il terminale centrale (fig. 2.8).

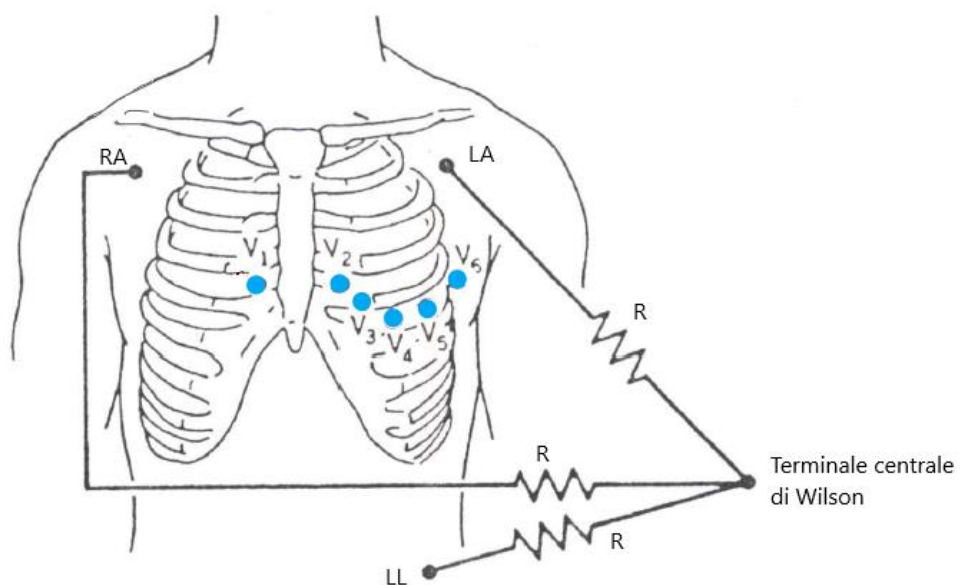


Figura 2.8 Posizione degli elettrodi per le derivazioni precordiali.

Il segnale ottenuto effettuando un ECG di superficie, in un individuo sano, presenta deflessioni positive e negative, ciascuna delle quali ha un determinato significato fisiologico, separate da segmenti (fig. 2.9):

- *onda P*, è la prima onda che si ha nel tracciato, all'inizio di un ciclo cardiaco e indica la depolarizzazione degli atri;
- *complesso QRS*, indica la depolarizzazione dei ventricoli. Coincide con la ripolarizzazione del miocardio atriale indicata tramite un'onda T_a, non visibile sul tracciato poiché caratterizzato da variazioni di potenziali minori rispetto alla depolarizzazione ventricolare. L'onda Q rappresenta la depolarizzazione del setto interventricolare, il picco R la depolarizzazione della parete libera dei ventricoli, mentre l'onda S della base dei ventricoli [6];
- *onda T*, indica la ripolarizzazione dei ventricoli;
- *onda U*, non sempre presente, è un'onda a basso voltaggio che talora segue l'onda T. Rappresenterebbe la ripolarizzazione delle fibre del Purkinje, ma ad oggi il significato resta ancora poco conosciuto [6];
- *intervallo P-R*, comprende l'onda P e l'inizio del complesso QRS e rappresenta il tempo di conduzione atrio-ventricolare;
- *intervallo Q-T*, dall'inizio del complesso QRS fino alla fine dell'onda T, indica il tempo di depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare;
- *segmento P-R*, va dalla fine dell'onda P all'inizio del complesso QRS. Gli atri sono completamente depolarizzati;
- *segmento S-T*, dalla fine dell'onda S all'inizio dell'onda T. I ventricoli sono totalmente depolarizzati.

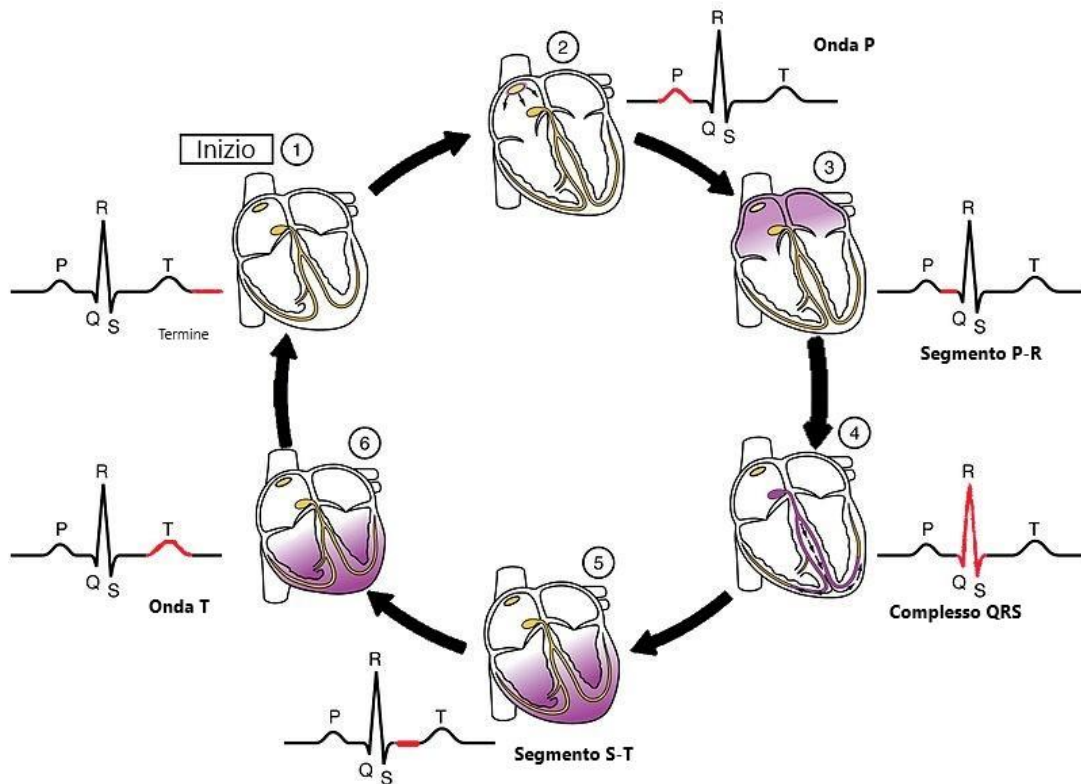


Figura 2.9 Genesi del tracciato ECG durante un ciclo cardiaco.

2.3.2. Caratteristiche standard del tracciato

Un tipico tracciato ECG, riportato su carta millimetrata, presenta sull'asse delle ascisse il tempo espresso in secondi, mentre sull'asse delle ordinate l'ampiezza dei segnali, definita in mV. In assenza di segnali elettrici la registrazione si assesta su una linea di riferimento chiamata *isoelettrica* e corrispondente al segmento P-R. Generalmente, l'elettrocardiografo ha "taratura intera", ovvero fa corrispondere ad una variazione di 1 mV una deflessione di 10 mm. Nei casi in cui si ha un segnale molto ampio oppure un segnale molto debole, si può ricorrere, rispettivamente, alla "mezza taratura" o a "doppia taratura". Il segnale presenta sia variazioni lente, ovvero componenti a bassa frequenza, che transizioni rapide con componenti ad alta frequenza: il range di frequenze teorico è tra 0.5 e 150 Hz. Prendendo in considerazione le derivazioni fondamentali, l'ampiezza e la direzione delle deflessioni presenti sul tracciato ECG dipendono dall'ampiezza del vettore cardiaco e dalla sua proiezione sulle tre derivazioni.

Proiettando, dunque, per ogni istante di tempo, il vettore cardiaco sulle derivazioni, si ottengono caratteristiche specifiche dei tratti ECG (fig. 2.10).

- **onda P**

Ha una durata media di 0.08 s, con un voltaggio di 0.1-0.2 mV. Il vettore cardiaco è orientato verso il basso, in quanto la depolarizzazione iniziata dal nodo SA si sposta verso il basso. L'onda possiede polarità positiva per tutte e tre le derivazioni fondamentali, in quanto tutte le proiezioni del vettore vanno dal polo negativo al polo positivo, quindi con la stessa direzione degli assi delle derivazioni. [6]

- **complesso QRS**

Ha una durata di 0.06-0.08 s ed un voltaggio nel picco R di 0.6-1 mV. Durante l'onda Q la depolarizzazione si sposta da sinistra a destra e dall'alto verso il basso e le proiezioni del vettore danno una deflessione negativa per la I e la II derivazione, perché hanno verso opposto rispetto agli assi di derivazione, mentre una positiva per la III, perché la proiezione ha lo stesso verso. Durante il picco R si ha che la depolarizzazione si sposta verso l'apice del cuore, col il vettore cardiaco leggermente orientato verso sinistra e poi dall'interno verso l'esterno del ventricolo. Le proiezioni danno una deflessione positiva per tutte e tre le derivazioni. Per l'onda S la depolarizzazione si sposta dall'apice del cuore alla base, il vettore è orientato dal basso verso l'alto e provoca una deflessione negativa per tutte le derivazioni, verso discorde rispetto a tutti e tre gli assi. [6]

- **onda T**

Quest'onda ha inizio gradualmente dopo il complesso QRS perciò la durata è difficile da stabilire, generalmente viene riportata di 0.27 s, con un voltaggio di 0.3-0.4 mV. L'onda di ripolarizzazione inizia dall'ultimo tratto di miocardio depolarizzato, ossia dalla parte sinistra del cuore ed ha verso opposto rispetto all'onda di depolarizzazione, dunque si ha una deflessione positiva rispetto alla I e II derivazione, ma negativa rispetto alla III. L'ampiezza di tale deflessione è minore rispetto a quella del picco R, in dipendenza dal fatto che nella ripolarizzazione la differenza di potenziale tra la parte del miocardio polarizzato e quello ancora depolarizzato è minore alla differenza che si ha durante la depolarizzazione, a causa di una parziale ripolarizzazione che interessa tutto quanto il tessuto ancora depolarizzato. [6]

- **intervallo P-R**, ha una durata di 0.12-0.20 s in situazioni normali, con una media di 0.16 s. Se supera i 0.2 s può essere segno di un blocco atrio-ventricolare di I grado¹⁶. [6]
- **intervallo Q-T**, ha una durata di 0.43-0.44 s. [6]
- **segmento P-R**, ha una durata dipendente da quella dell'onda P. [6]
- **segmento S-T**, dato l'inizio progressivo dell'onda T, il suo andamento non può essere definito con certezza. Rappresenta il periodo in cui i ventricoli sono completamente depolarizzati, perciò non sono rilevabili movimenti elettrici fino all'inizio della ripolarizzazione. Ne deriva che solitamente questo tratto è posto sulla linea isoelettrica, con spostamenti al massimo di 0.1 mV verso l'alto o verso il basso, in condizioni normali.[6]
- **intervallo R-R**, rappresenta un ciclo cardiaco. Attraverso l'analisi di questi intervalli, viene svolto lo studio della variabilità della frequenza cardiaca (in inglese "heart-rate variability", HRV). L'HRV può essere utilizzata come strumento per mostrare informazioni sullo stato funzionale del SNA: è lo specchio dell'influenza neuronale sul pacemaker cardiaco naturale, ovvero il nodo SA, inteso come una delle importanti funzioni svolte dal SNA. [7]

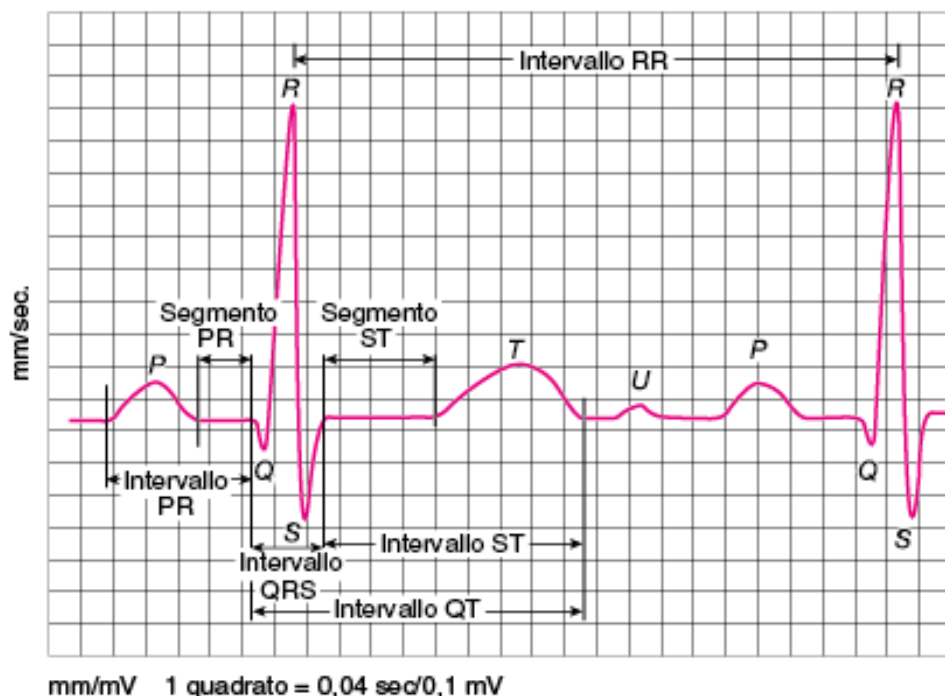


Figura 2.10 Genesi del tracciato ECG durante un ciclo cardiaco.

¹⁶nel blocco di I grado si verifica una dilatazione del tempo entro il quale l'impulso eccitatorio transita attraverso il nodo AV: ne deriva che ogni impulso arriva tardi ai ventricoli.

2.3.3. Caratteristiche specifiche del tracciato elettrocardiografico: le onde di fibrillazione atriale

La fibrillazione atriale (FA) è un'aritmia cardiaca innescata da impulsi elettrici provenienti non dal nodo SA, ma da miocardiociti presenti a livello degli atri, i quali si depolarizzano in maniera indipendente gli uni dagli altri. L'attività elettrica degli atri è, dunque, completamente disorganizzata ed irregolare, a cui corrisponde un'attività meccanica ad alta frequenza, inefficace ai fini della propulsione sanguigna [3][8]. Lo stimolo giunge ai ventricoli irregolarmente per azione di controllo svolta dal nodo AV, per cui si ha una completa aritmia, detta appunto "aritmia assoluta da fibrillazione atriale". Questa condizione colpisce tra lo 0.5% e 1% della popolazione, con una prevalenza che aumenta con l'età, e può verificarsi in assenza di una cardiopatia sottostante, ma spesso si associa a una concomitante patologia cardiovascolare. Può avere, a volte, un decorso asintomatico, ma nella maggior parte dei casi è caratterizzata da sintomi quali palpitazioni, percezione irregolare del battito, dispnea ed episodi vertiginosi [2][3]. Dal punto di vista clinico la FA si suddivide in:

- *parossistica*, quando gli episodi si presentano e si risolvono spontaneamente in un tempo inferiore a una settimana;
- *persistente*, quando l'episodio aritmico non si interrompe spontaneamente ma solo a seguito di interventi terapeutici esterni;
- *permanente*, quando gli interventi terapeutici sono inefficaci. [3]

Gli esami diagnostici da effettuare sono l'ECG a riposo oppure l'Holter cardiaco eseguito per 24 ore; nel caso non siano sufficienti si può decidere di eseguire indagini più approfondite e maggiormente invasive [3]. Il tratto caratteristico della FA è l'assenza delle onde P nel tracciato ECG, oltre che un'irregolarità nel ritmo ventricolare. La linea isoelettrica è caratterizzata da onde di depolarizzazione atriale, o *onde F*, completamente irregolari rispetto al ritmo e alla morfologia, con una frequenza compresa tra i 350 e 500 bpm, con picchi anche a 650 bpm, ovvero tra i 4 e i 10 Hz, e un'ampiezza variabile (fig. 2.11) [9][10]. Le caratteristiche delle onde F differiscono nei diversi pazienti affetti da FA, in relazione alle condizioni cliniche, agli effetti dei medicinali e al tono autonomo. Per valutare quantitativamente le onde F, si deve eliminare dall'ECG il contributo del complesso QRS e delle onde T e U, se presente, attraverso un processo di cancellazione.

In uno studio si sono presi in considerazione tracciati ECG di diversi pazienti che presentano le tre diverse tipologie di FA, in relazione all'utilizzo di farmaci e all'età. La risposta ventricolare alla FA è stata variabile tra i 38 e i 178 bpm, mentre l'ampiezza delle onde F è stata tra 0.03 e 0.53 mV e non si è evidenziata alcuna correlazione tra le due. Circa il 27% dei pazienti sottoposti a tale studio risulta avere un pattern sconosciuto; per coloro che, invece, utilizzano farmaci per tenere sotto controllo il ritmo cardiaco, le onde F presentano una frequenza minore rispetto a coloro che non ne fanno uso, mentre le ampiezze sono risultate uguali. I pazienti più giovani, aventi una tra le tre tipologie di FA, presentano onde F con frequenza intorno a 6 Hz, mentre coloro i quali hanno un'età superiore evidenziano una frequenza minore. È definibile, quindi, una relazione inversa tra frequenza delle onde F ed età dell'individuo. In conclusione, lo studio svolto mostra come la frequenza delle onde F in un ECG di superficie rifletta specifiche variabili cliniche: queste considerazioni sono in accordo con l'idea che le onde F siano modificabili sia dal rimodellamento elettrofisiologico che strutturale [11]. Nel percorso terapeutico va valutata la tipologia di insorgenza della FA la presenza di una cardiopatia strutturale o di altre condizioni favorevoli. In genere, si procede con la cardioversione, il cui principio di funzionamento si basa sulla considerazione che fornire energia dall'esterno può ripristinare il corretto funzionamento del circuito di conduzione cardiaco. I dispositivi attualmente disponibili permettono di eseguire procedure di cardioversione sia esterna che interna. In alcuni casi può essere altrimenti impiantato un defibrillatore interno in grado di ripristinare automaticamente il ritmo sinusale ogni volta sia necessario [8].



Figura 2.11 Onde F nella II derivazione di un tracciato ECG [10].

Capitolo 3

Epilessia

3.1. DEFINIZIONE DI EPILESSIA

L'epilessia è per definizione una sindrome neurologica complessa, caratterizzata dal periodico ripetersi di manifestazioni psicofisiche improvvise, denominate *crisi epilettiche*, dovute ad un'attività neuronale anomala. Ciò avviene quando un più o meno vasto numero di neuroni si scarica, ovvero trasmette impulsi elettrici, in modo sincrono e non controllato, producendo un insieme di manifestazioni quali, ad esempio, sospensione o perdita della coscienza, stato confusionale, movimenti automatici e, nelle forme più gravi, convulsioni muscolari. L'epilessia come malattia va distinta dalla crisi epilettica, che è un evento clinico transitorio, privo di quella tendenza al ripetersi delle crisi che è un criterio fondamentale della diagnosi [2]. Il dizionario dell'Epilessia edito dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (O.M.S.) ha definito l'epilessia come "un'affezione cronica ad eziologia diversa, caratterizzata dalla ripetizione di crisi che derivano da una scarica eccessiva di neuroni cerebrali" [12]. I neuroni da cui parte il disturbo sono chiamati *foci epilettogeni*, ovvero zone cerebrali in cui si concentra la popolazione neuronale con attività anomala. Questi possono rimanere silenti per periodi più o meno prolungati, in quanto circondati da neuroni sani che tendendo a inibire le scariche elettriche anomale. Tuttavia, quando l'attività di questi neuroni sani viene sopraffatta ed è superata la cosiddetta *soglia epilettogena*, insorgono i sintomi tipici della malattia [13]. La crisi epilettica è, dunque, la manifestazione esterna di questa scarica anomala, o *scarica epilettica*, che si propaga all'interno del SNC. Il cervello, infatti, in condizioni normali, funziona grazie ad un ininterrotto scambio di correnti elettriche, ovvero di informazioni, tra neuroni, finalizzato al conseguimento delle mansioni di un individuo. Quando questo equilibrio si altera a causa dell'eccessiva eccitabilità di alcune cellule, si genera una scarica epilettica. Avere una singola crisi, però, non significa soffrire di epilessia: infatti fino al 10% delle persone in tutto il mondo è colpito da almeno un episodio durante la vita ed il rischio che possa ripetersi, in assenza di lesioni cerebrali, varia dal 16% al 70%. Si può parlare di epilessia se si verificano due o più convulsioni non provocate, mentre non si tratta di epilessia se c'è una causa sottostante, di cui la crisi epilettica è solo un sintomo. [5]

3.1.1. Classificazione principale

Nel mondo, circa 50 milioni di persone soffrono di epilessia ed è stimato che venga diagnosticata ogni anno ad oltre 2,4 milioni di persone, ciò la rende, dunque, una delle malattie neurologiche più comuni a livello globale [14]. In circa la metà delle persone che soffrono di epilessia, le cause all'origine del disturbo sono ancora sconosciute, ma tra quelle individuate possiamo trovare:

- fattori genetici, caratterizzati da diverse modalità di trasmissione, localizzazione cromosomica e tipo di mutazione genetica implicata;
- fattori acquisiti, caratterizzati da alterazioni congenite che originano durante lo sviluppo del SNC, anomalie dello sviluppo della corteccia cerebrale, esiti di traumi cranici, infezioni cerebrali e interventi chirurgici, ecc. [13]

Inoltre, possiamo definire periodi specifici nell'epilessia:

- *periodo ictale*, stato durante una crisi epilettica;
- *pre-ictale*, stato immediatamente precedente ad una crisi;
- *post-ictale*, breve stato dopo la crisi;
- *interictale*, stato tra due eventi, crisi o convulsioni;
- *peri-ictale*, comprende tutti gli stati elencati in precedenza.

La forma di attacco epilettico dipende dalla sede e dal numero di neuroni coinvolti, nonché dal grado di maturazione cerebrale del soggetto che la presenta. L'attuale classificazione delle crisi epilettiche e delle sindromi a esse correlate individua tre categorie principali:

1. **idiopatiche**, o primarie, dipendenti dall'età, la cui causa non è una lesione, ma la presenza di una predisposizione genetica;
2. **criptogenetiche**, di cui non si conosce l'origine;
3. **sintomatiche**, o secondarie, in cui è documentabile una lesione responsabile delle crisi. [2]

Inoltre le epilessie possono distinguersi in **generalizzate** e **parziali**, o focali, a seconda di dove si origini la scarica anomala: nel primo caso essa si genera contemporaneamente nei due emisferi cerebrali; nel secondo caso, invece, ha luogo solo in un determinato punto del cervello.

I più frequenti tipi di crisi, generalizzate e parziali, sono tre:

- a. crisi convulsive tonico-cloniche, definite anche *grande male*, consistenti in scosse ritmiche con alternanza di contrazione e rilassamento della muscolatura somatica;
- b. crisi di assenza, definite anche *piccolo male*;
- c. mioclonie, brusche contrazioni muscolari involontarie. [2][3]

1. EPILESSIE IDIOPATICHE

Le forme idiopatiche, sia parziali che generalizzate, sono ad elevata predisposizione genetica, il cui esordio è legato all'età del soggetto, prive di deficit neurologici, caratterizzate da una risposta in genere buona alla terapia farmacologica e da una tendenza alla guarigione spontanea con la crescita. [2][15]

▪ **Forme Parziali**

Epilessia a parossismi rolandici

È la forma più frequente di epilessia infantile parziale e benigna, che si manifesta, in genere, tra i 5 e i 10 anni di età in bambini con un'anamnesi¹⁷ ed uno sviluppo psicomotorio normali che spesso presentano una familiarità positiva per epilessia o convulsioni febbrili. Questa forma di epilessia è caratterizzata da crisi parziali semplici motorie coinvolgenti un lato del volto o l'arto superiore, sono piuttosto rare e si manifestano per lo più durante il sonno, sono di breve durata e solitamente non si ha la perdita di coscienza. La rarità delle crisi, che tendono a regredire in genere in età prepuberale, e l'orario notturno nelle quali generalmente si manifestano, consentono di evitare nella maggior parte dei casi una terapia farmacologica continuativa. [15]

Epilessia a parossismi occipitali

È la seconda forma più frequente fra le parziali benigne ed è caratterizzata da crisi piuttosto rare, che nel bambino più piccolo avvengono prevalentemente durante il sonno. Le manifestazioni critiche comprendono allucinazioni visive, sintomi motori e spesso vomito.

¹⁷anamnesi, è la storia clinica del paziente.

L'EEG evidenzia delle anomalie tipiche. Anche in tale forma la rarità delle crisi consente in genere di non instaurare una terapia farmacologica continuativa. [15]

- **Forme Generalizzate**

Grande male

Si tratta della forma più grave di crisi che può esordire in epoca infantile, anche se più frequentemente in epoca adolescenziale, caratterizzata da crisi tonico-cloniche generalizzate, della durata di 5 o 10 minuti. Durante le crisi si ha prima una fase tonica di contrazione intensa che riguarda tutto il corpo, la lingua è stretta tra i denti e il viso è cianotico; in seguito si ha la fase clonica con bava e respiro rumoroso. Infine si ha una fase di recupero con il progressivo ritorno alla normalità, il paziente non ricorda nulla di ciò che è successo. In casi eccezionali questo tipo di crisi può essere letale, soprattutto quando si ha il ripetersi della crisi senza ritorno alla coscienza o una crisi di durata superiore ai 30 minuti ed è una condizione definita “stato di male epilettico”, che può verificarsi quando il paziente interrompe bruscamente il trattamento antiepilettico. L'EEG può evidenziare anomalie generalizzate e talora una sensibilità alla stimolazione luminosa intermittente. La necessità di un trattamento farmacologico dipende sia dalla frequenza degli episodi critici che dalla loro distribuzione nella giornata. [3][15][16]

Piccolo male

Rappresentano più della metà delle epilessie generalizzate idiopatiche. Le assenze sono crisi generalizzate e brevi, inferiori ai 30 s, caratterizzate da un improvviso arresto motorio durante il quale c'è una perdita temporanea di coscienza, possono verificarsi anche molte volte al giorno. L'esordio avviene in bambini privi di lesioni neurologiche, in età scolare o prescolare, con azioni come la sospensione del contatto, sguardo fisso e minime contrazioni della muscolatura facciale che si verificano più volte al giorno, a volte associate a crisi di tipo tonico-cloniche. Le crisi possono essere di tipo flessorio, estensorio o misto e si presentano prima del risveglio, prima di addormentarsi, oppure durante la notte.

Questa forma di epilessia è facilmente individuabile tramite EEG, attraverso prove come l'iperpnea o l'addormentamento che permettono di attivare e registrare la crisi, e si utilizza un trattamento farmacologico in relazione alla frequenza degli episodi e alla loro interferenza con una normale vita relazionale. L'evoluzione è generalmente favorevole e la guarigione si realizza nella maggior parte dei casi prima dell'età adulta. [5][15]

Sindrome di Janz

Definita anche "epilessia mioclonica giovanile", è una forma tipica dell'età pubero-adolescenziale, tra i 12 e i 18 anni, dovuta a una malformazione genetica, è caratterizzata da improvvise contrazioni a carico prevalentemente degli arti superiori che avvengono al risveglio o all'addormentamento, solitamente senza perdita di coscienza. Anche in questo caso l'utilizzo di farmaci antiepilettici è consigliato, pur essendo una forma sostanzialmente benigna e il trattamento va di solito proseguito molto a lungo per evitare una ricomparsa dei sintomi. [15]

2. EPILESSIE CRIPTOGENETICHE

Per definizione, una malattia criptogenetica è una malattia la cui origine e la cui patogenesi sono sconosciute [2]. In questo caso, si tratta di forme epilettiche di cui non si conosce l'origine, ma che si suppone derivino da alterazioni strutturali del cervello, caratterizzate da un grave quadro di alterazioni neurologiche e dalla presenza di più tipi di crisi contemporaneamente. Si manifestano nella prima infanzia e hanno generalmente una prognosi non buona per quanto riguarda il controllo delle crisi e lo sviluppo del bambino.

Sindrome di West

È una grave forma di epilessia criptogenetica della prima infanzia, chiamata anche "spasmi infantili", che insorge in bambini con età inferiore ad 1 anno, caratterizzata dalla presenza di spasmi a grappolo e uno specifico quadro EEG. Inoltre, gli spasmi possono essere accompagnati da un arresto dello sviluppo psicomotorio del bambino o, addirittura, da una regressione e consistono in una brusca e breve contrazione seguita da una meno intensa, della durata di 1 o 2 s, che interessa i muscoli del collo, del tronco e delle gambe.

Spesso gli spasmi vengono accompagnati da deviazione degli occhi e cambiamento nel ritmo respiratorio, con pianto e urla che precedono o seguono la fase ictale. Le cause possono essere diverse: anomalie cerebrali dovute a malformazioni o a infezioni, anomalie genetiche e in molti casi ad anomalie non individuate. La diagnosi si basa sull'anamnesi e attraverso un esame EEG in veglia e sonno, dove generalmente il quadro che si presenta è quello dell'ipsaritmia, ovvero onde caotiche polimorfiche ad alto voltaggio. [17][18]

Sindrome di Lennox-Gastaut

È una grave forma di epilessia criptogenetica che insorge in un'età compresa tra 1 e 8 anni; è caratterizzata dalla coesistenza di molti tipi differenti di crisi, da un quadro EEG alterato sia in veglia che in sonno e da un grave ritardo psicomotorio. È una forma farmacoresistente¹⁸, anche se col passare degli anni le crisi mostrano tendenza alla rarefazione. Spesso la sindrome di Lennox-Gastaut segue la Sindrome di West. [15]

3. EPILESSIE SINTOMATICHE

Si tratta più spesso di epilessie caratterizzate da crisi parziali che tendono ad essere più difficilmente controllabili dalla terapia farmacologica. Vengono chiamate anche "secondarie" in quanto le crisi epilettiche sono la conseguenza di un problema sottostante. Possono derivare da diverse patologie note oppure avere un andamento età-dipendente come per le forme idiopatiche. [15]

Epilessia del lobo temporale

È la più frequente sindrome epilettica di tipo parziale e sintomatica, il cui nome deriva dalla zona del cervello, ovvero il lobo temporale, dove originano le crisi. Accade frequentemente che le crisi epilettiche si presentino con sintomi prevalentemente psichici, quali scatti di ira, o disturbi cognitivi, perciò è possibile che venga confusa con una malattia psichiatrica.

¹⁸farmacoresistenza, la riduzione dell'efficacia terapeutica di un farmaco.

La causa più frequente dell'epilessia del lobo temporale (in inglese "temporal-lobe epilepsy", TLE) è la "sclerosi dell'ippocampo", una malformazione congenita di questa zona del cervello. L'ippocampo e le adiacenti strutture anatomiche del lobo temporale mediale, sono implicate nell'acquisizione, il temporaneo immagazzinamento e recupero della memoria esplicita¹⁹ di fatti ed eventi e sono fondamentali per la formazione della memoria episodica²⁰. Pazienti con TLE presentano, quindi, deficit di memoria riguardanti l'emisfero coinvolto. [19]

3.1.2. Diagnosi

La diagnosi dell'epilessia si basa, prima di tutto, su una valutazione clinica, la quale deve determinare se sia una crisi o si tratti di un'altra causa dell'ottundimento sensorio, come ad esempio una sincope, individuando i fattori scatenanti [18]. Si procede, poi, con l'anamnesi del paziente, ovvero gli si richiedono informazioni riguardo alla presenza di sensazioni strane prima della crisi. Molto spesso, però, i pazienti non hanno memoria di quello che è successo, dunque è necessario reperire informazioni da eventuali testimoni. Il paziente deve essere anche interrogato sui fattori di rischio, che possono portare a crisi epilettiche, come: eventuali malattie neurologiche note; consumo di droghe o alcol ed eventualmente astinenza da esse; luci intermittenti; privazione del sonno, la quale può abbassare la soglia epilettogena [18]. Inoltre il paziente può essere sottoposto ad esami specifici quali, ad esempio, esami neurologici, per testare il comportamento e le capacità motorie del paziente; esami del sangue, per verificare la presenza di infezioni o di malattie genetiche che possono essere associate all'epilessia; EEG, che consente di avere informazioni sulla funzionalità elettrica di diverse aree neuronali e di registrare le scariche elevate responsabili delle crisi [2][3]. L'EEG è un'analisi fondamentale nella diagnosi dell'epilessia, anche se individuare una crisi direttamente nel corso di questo esame non è frequente.

¹⁹memoria esplicita, anche definita dichiarativa, è un tipo di memoria accessibile alla consapevolezza, che può essere richiamata alla mente verbalmente o non verbalmente.

²⁰memoria episodica, fa parte della memoria esplicita, riguarda tutti gli avvenimenti della nostra vita ed è a lungo termine.

È per questo che si può chiedere al paziente di effettuare azioni, quali, ad esempio, respirare velocemente o fissare luci intermittenti essendo questi potenti attivatori di scariche generalizzate. Il sonno, invece, tende ad attivare le anomalie epilettiche focali, per questo si dovrebbe svolgere un esame EEG in sonno e deprivazione di sonno [4]. In casi particolari, si può effettuare un *EEG ambulatoriale*, chiamato anche EEG dinamico Holter, cioè un EEG della durata di 24 ore, durante le quali il paziente svolge le sue normali attività con applicati degli elettrodi, a loro volta collegati ad un registratore. Nel caso in cui in questo lasso di tempo si verifichi una crisi, il medico sarà in grado di valutarne il tracciato e fare una diagnosi [5]. Recentemente ha acquistato molta importanza il *video-EEG*, un metodo che permette la contemporanea registrazione su video del segnale EEG e della fenomenologia clinica presentata dal paziente. In questo modo è possibile svolgere un'analisi simultanea dei dati acquisiti, studiando la crisi epilettica nella sua globalità [2]. Altri esami diagnostici includono la tomografia assiale computerizzata (TAC) e risonanza magnetica (RM), entrambi in grado di rilevare lesioni ed anomalie cerebrali in grado di causare le crisi e, in seguito, si può valutare la possibilità di un intervento chirurgico per rimuoverle. La TAC utilizza i raggi X e impiega poco tempo, mentre la RM utilizza campi magnetici e richiede tempi di esecuzione più lunghi, ma offre immagini più dettagliate. In particolare, la risonanza magnetica funzionale (RMF) misura le variazioni del flusso sanguigno che si verificano quando parti specifiche del cervello si attivano, come ad esempio quelle collegate alla parola e al movimento. L'unione tra tracciato EEG e RMF è un metodo non-invasivo in grado di studiare le regioni cerebrali coinvolte durante una scarica epilettica. La scarica neuronale ha luogo durante un picco interictale, dando origine ad un aumento della risposta metabolica e della circolazione sanguigna, nelle regioni in cui si genera la scarica e nelle regioni limitrofe, ripercuotendosi nel segnale BOLD²¹ misurato dalla RMF (fig. 3.1) [20]. Infine, di rado, si possono svolgere esami specialistici come la tomografia a emissione di protoni (PET) e la tomografia computerizzata a emissione singola di fotoni (SPECT) che utilizzano una piccola quantità di materiale radioattivo iniettato al paziente per visualizzare le aree attive del cervello e rilevare eventuali anomalie. [5]

²¹BOLD, ovvero "Blood Oxigenation Level Dependent signal", segnale sensibile al livello di ossigeno nel sangue. Essendo le variazioni del segnale BOLD dominate dall'emodinamica, e non direttamente dall'attività dei neuroni, l'aumento del segnale BOLD conseguente a un'attivazione neurale è lento e protratto nel tempo. Di conseguenza, anche un evento breve che provoca attivazione neurale solo per poche decine di ms genera una risposta BOLD con una durata di circa 15 s. [2]

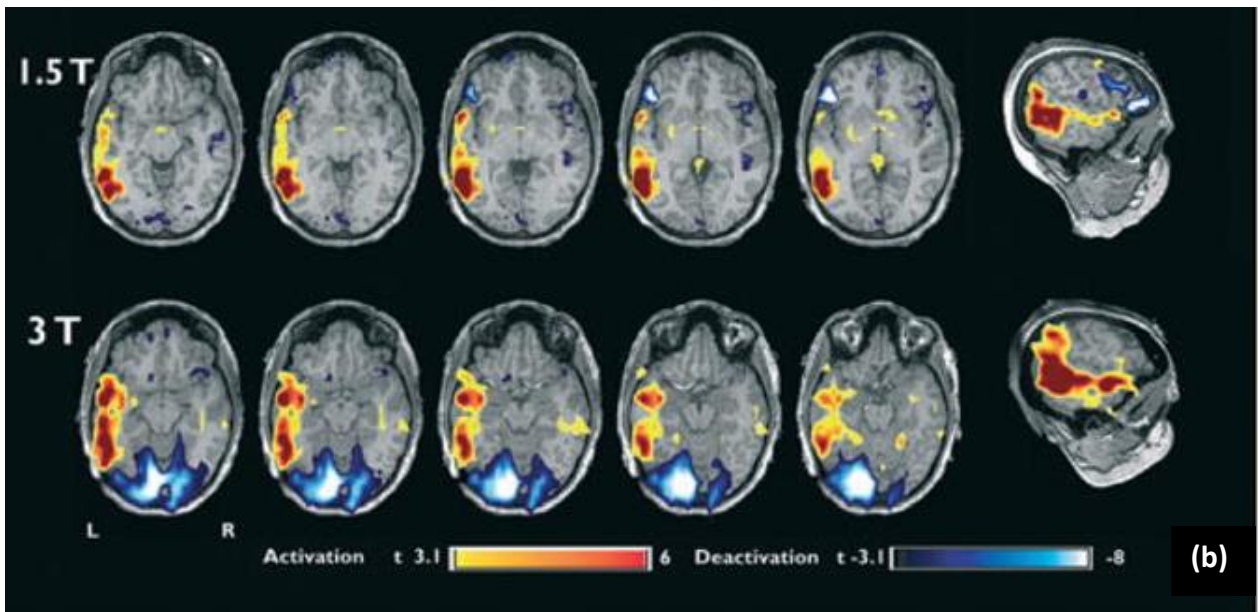
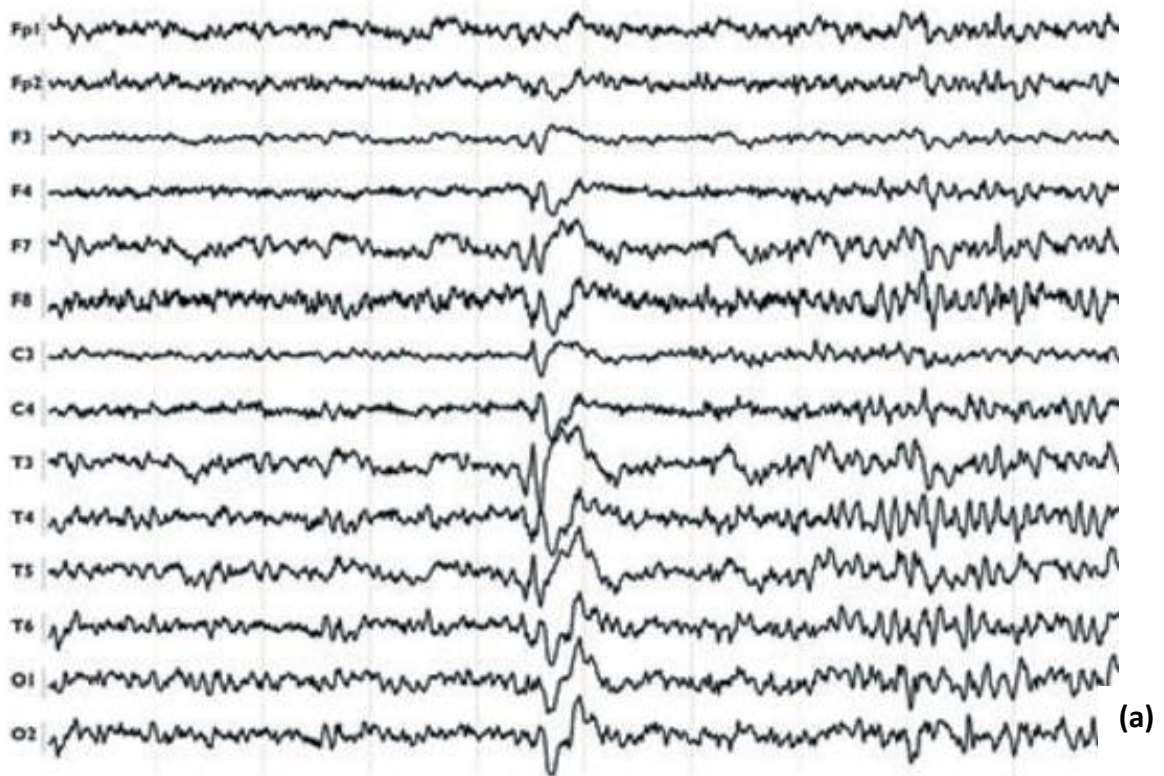


Figura 3.1 Combinazione di EEG-RMF. Questo studio mostra un picco nel lobo temporale sinistro (pannello **b**) con associata la corrispondente onda EEG (pannello **a**). È evidente l'aumento di risposta BOLD vicino alle zone interessate dai picchi, con campo magnetico, rispettivamente, a 1.5 e 3T (**b**) [20].

3.1.3. Terapia

La terapia delle epilessie è per lo più di tipo farmacologico, generalmente iniziata con un unico farmaco anti-epilettico (monoterapia) legato al tipo di epilessia diagnosticato. Se non si ottiene un completo controllo delle crisi, è necessario aumentare la posologia del farmaco sino alla dose massima tollerata e, in caso di insuccesso, si procede a un cambio della terapia in atto con un secondo ed eventualmente un terzo farmaco. Nel caso in cui la diagnosi formulata sia esatta e l'iter terapeutico sia stato correttamente seguito, si ottiene un controllo delle crisi in circa il 70% dei casi [2]. La durata della terapia antiepilettica dipende dal tipo, dalla causa e dall'evoluzione spontanea dell'epilessia. Generalmente si propone una graduale riduzione dei farmaci quando per 2-5 anni non si sono più verificate crisi epilettiche e quando sono assenti o minime le alterazioni dell'EEG. Un altro approccio terapeutico per pazienti epilettici nel caso di farmaco-resistenza è l'intervento chirurgico, soprattutto per coloro che presentano una forma di epilessia parziale, con un solo focus epilettogeno stabile nel tempo, non eccessivamente esteso e asportabile senza causare deficit neurologici. In questo caso l'operazione guarisce completamente il disturbo nell'80% dei casi e riduce progressivamente i farmaci fino a sospenderli nel 35-50% dei pazienti che vi si sottopongono [16]. Negli ultimi anni è stato sviluppato, inoltre, un approccio terapeutico che consiste nella *stimolazione del nervo vago* (in inglese "Vagus Nerve Stimulation", VNS), indicata per pazienti farmaco-resistenti e che non possono sottoporsi ad un intervento chirurgico. L'impianto consiste di uno stimolatore a batterie impiantato in una tasca sottocutanea del torace, da cui diparte un elettrocattetero avvolto attorno al nervo vago²² cervicale sinistro. Una volta impiantato viene programmato appositamente per il paziente, ma si può comunque cambiare il programma di stimolo quando il paziente stesso sente l'arrivo di una crisi. Gli effetti collaterali più comuni sono un abbassamento di voce, tosse e raucedine, facilmente mitigabili tramite una variazione dei parametri di stimolo. Il meccanismo tramite il quale la VNS causi cambiamenti nella struttura dei neuroni e prevenga crisi epilettiche, non è ancora totalmente chiaro, anche se prove suggeriscono che il nervo vago giochi un ruolo nello smorzare l'innescamento delle crisi in quelle regioni maggiormente eccitabili. [16][18][21]

²²nervo vago è il X nervo cranico che trasporta circa il 90% delle fibre pregangliari parasimpatiche discendendo lungo il collo. [1]

3.1.4. Morte improvvisa inattesa in soggetti affetti da epilessia

La morte improvvisa inattesa in soggetti affetti da epilessia (in inglese “Sudden Unexpected Death in Epilepsy Patients”, SUDEP) è definita come inaspettata, non traumatica e priva di soffocamento, di pazienti epilettici con o senza prove di un’avvenuta crisi e nei quali un’esaminazione post-mortem non rivela una vera causa strutturale o tossicologica. L’esatto meccanismo per cui si verifica SUDEP rimane ancora una questione aperta, ma è probabilmente dovuta a più fattori. Si suppone sia causata da un’interazione tra il SNC, il SNA e il sistema cardio-polmonare. Per ora si conoscono tre meccanismi fisiopatologici che provocano SUDEP:

- a. Cardiovascolare: aritmie ictali incluse le asistolie ictali;
- b. Neurogenico: edema polmonare neurogeno;
- c. Respiratorio: soffocamento respiratorio ictale, apnea centrale od ostruttiva.

Il primo possibile meccanismo che sta dietro a SUDEP, sono le crisi epilettiche legate ad aritmie cardiache con tachiaritmia, bradicardia e asistolia ictale. Le tachiaritmie possono evolvere in tachicardia ventricolare ed infine in fibrillazione ventricolare, mentre nelle bradiaritmie, l’evoluzione in asistolia ictale è osservata in pazienti con forme epilettiche parziali. Sia un improvviso aumento del tono vagale che l’effetto di una scarica epilettica nelle fibre post-gangliari del cuore possono essere considerati come una spiegazione per il disturbo del ritmo cardiaco nelle crisi epilettiche. Il secondo, l’edema polmonare neurogeno, è conosciuto come una complicazione rara e potenzialmente fatale ai danni del SNC. Studi sperimentali hanno ipotizzato che alla base dell’edema polmonare neurogeno vi siano gravi scariche simpatiche. Un terzo possibile meccanismo è l’insufficienza respiratoria: l’ipoventilazione può essere il risultato di una crisi epilettica. L’apnea è una caratteristica clinica rara delle crisi e insieme agli spasmi laringei, sono riportati come caratteristiche epilettiche isolate o in complesse forme parziali. Le crisi caratterizzate da apnea pare che si originino, nella maggior parte dei casi, dal lobo temporale. Oltre a questi tre meccanismi, le prove di una predisposizione genetica stanno crescendo. In alcuni casi, infatti, pazienti con l’epilessia causata da una mutazione nel gene del canale sodio o epilessia mioclonica infantile sembra abbiano un rischio maggiore di SUDEP. Oltretutto, forme di epilessia cronica o farmacoresistente e i trattamenti con farmaci antiepilettici, hanno un’influenza sull’equilibrio dato dal SNA, predisponendo anch’essi a complicazioni cardiovascolari. [7]

3.2. EPILESSIA E LE SUE IMPLICAZIONI CARDIOVASCOLARI

L'epilessia e le crisi epilettiche possono avere un profondo effetto sulle funzioni cardiache, infatti anche un discreto cambiamento del ritmo cardiaco nel periodo pre-ictale o ictale può essere considerato come un potenziale biomarcatore²³ e usato in algoritmi appositi per anticipare e rilevare le crisi. Il fenomeno della SUDEP è strettamente legato ai cambiamenti cardiaci nel periodo ictale. In generale, il SNA ha il compito di mantenere l'omeostasi nel corpo attraverso la regolazione del ritmo cardiaco, la respirazione, la minzione, la digestione e la riproduzione. L'output dal SNA è stabilito tramite un equilibrio tra i riflessi midollari e l'influenza della corteccia cerebrale. Il midollo integra le informazioni dai centri di riflesso della respirazione, da quelli cardio vagali e vasomotori dove può essere fatta una distinzione tra centri di riflesso simpatici o parasimpatici. Nel controllo cardiaco, l'output parasimpatico è mediato attraverso il nervo vago. L'output simpatico è, invece, mediato tramite i neuroni dal midollo rostrale ventrolaterale che dà luogo a un aumento dell'automatismo nel nodo senoatriale, un aumento nella conduzione atrioventricolare e un'eccitazione e successiva contrazione ventricolare. L'insula e la corteccia prefrontale si ritiene rappresentino il SNA a livello corticale. L'input dall'insula può dare luogo a una risposta *eccitatoria*, o pressoria, oppure ad una *inibitoria*, o depressoria, a livello cardiaco. Ciò è prova di una precisa organizzazione emisferica: la risposta pressoria si localizza nell'emisfero destro, mentre quella depressoria nell'emisfero sinistro. [7]

3.2.1. Alterazioni cardiache acute

Durante una crisi epilettica, se si verificano variazioni nelle funzioni cardiache, si ha una conseguente attivazione del SNC, infatti si ritiene che le scariche epilettiche, che si propagano nel SNC, cambino o, perlomeno, disturbino il normale controllo automatico delle funzioni cardiache vitali. Quest'attivazione del SNC è ritenuta responsabile dei sintomi cardiaci evidenziati nel periodo peri-ictale in pazienti epilettici.

²³biomarcatore, indicatore biologico, genetico o biochimico che può essere messo in relazione con l'insorgenza o lo sviluppo di una patologia, come la presenza di un agente infettivo o l'esistenza di un tumore.

Per via della specifica organizzazione emisferica del SNC, è importante identificare i sintomi autonomici²⁴ durante le crisi epilettiche così da poter localizzare il gruppo di neuroni responsabili di queste; viceversa, una migliore identificazione di questi sintomi può fornire maggiori informazioni sull'organizzazione del SNC. [7]

- **Tachicardia**

La tachicardia ictale viene riportata nel 100% delle crisi epilettiche e può precedere, coincidere o seguire le scariche ictali²⁵. L'intervallo tra la tachicardia e l'insorgere di una crisi varia tra 0.7e 49.3 s. Un possibile meccanismo che provoca la tachicardia potrebbe essere la propagazione della scarica epilettica nell'insula destra, anche se alcuni studi confermano l'influenza di altri fattori per spiegare la tachicardia. Inoltre, la tachicardia ictale sembra essere predominante nei pazienti in cui le crisi si sviluppano nel lobo temporale (TLE) piuttosto che per coloro le cui crisi si sviluppano al di fuori di questo (XTLE). Ciò non fa altro che rafforzare l'ipotesi secondo cui l'insula abbia un ruolo chiave nello sviluppo della tachicardia ictale. Anche la durata sembra essere maggiore nei pazienti con epilessia TLE piuttosto che in pazienti XTLE, probabilmente perché nei primi la scarica epilettica si propaga attraverso l'insula in maniera più semplice e duratura. Durante una crisi, la tachicardia e lo sviluppo di tachiaritmia può essere una delle possibili cause di SUDEP. [7]

- **Bradycardia e asistolia**

Bradycardia e bradiaritmia, ovvero tutti i disturbi del ritmo cardiaco caratterizzati da un battito estremamente lento, sono molto meno frequenti e sono presenti in pazienti con crisi di varia origine. L'elevato rallentamento del ritmo cardiaco che porta ad asistolia e sincope viene definito *sindrome da bradycardia ictale*. I fattori che predispongono certi pazienti a questa sindrome sono difficili da definire, probabilmente sono legati ad una stimolazione dell'insula sinistra e dell'amigdala.

²⁴sintomi autonomici, sono dovuti a disfunzioni del SNA, vengono definiti anche disautonomie e colpiscono i nervi che trasportano le informazioni dal cervello e dal midollo spinale a cuore, intestino ecc.

²⁵scariche ictali, sono specifiche forme d'onda presenti nell'EEG.

La zona di insorgenza delle scariche epilettiche in pazienti con bradicardia ictale è, più frequentemente, temporale e meno frontale, supportando l'ipotesi di un coinvolgimento dell'insula. Anche in questo caso, la bradicardia ictale e l'asistolia ictale sono correlati con la SUDEP. [7]

- **Disturbi della conduzione cardiaca**

Il disturbo della conduzione dello stimolo cardiaco è comune durante crisi epilettiche in casi di epilessia farmacoresistente. È stata dimostrata, infatti, la presenza di aritmie o disturbi della conduzione in crisi che si presentano prolungate o generalizzate, includendo la presenza di fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare e prematura depolarizzazione ventricolare. Cambiamenti nell'ECG, inclusi casi di inversione dell'onda T e depressione del segmento ST, sono più frequenti e potenzialmente più pericolosi in pazienti con forme di epilessia generalizzata. [7]

- **Sincope**

Prendendo in considerazione pazienti epilettici bisogna fare una distinzione tra cause cardiovascolari ed epilettiche, che provocano perdita di conoscenza e sincope. Come detto in precedenza, pazienti con crisi epilettiche possono sviluppare problemi cardiovascolari i quali, a loro volta, possono indurre sincope ictale come risultato di un'ipoperfusione cerebrale²⁶. D'altro canto, l'improvvisa perdita di tono in pazienti con asistolia ictale potrebbe essere il risultato di un'attivazione ictale di specifiche aree cerebrali che portano ad una perdita di conoscenza. [7]

- **Ischemia cardiaca**

Come detto in precedenza, un eccessivo stimolo autonomo può concludersi in aritmie cardiache, ma uno stimolo autonomo ripetitivo può anche portare ad un danno strutturale del cuore: aumenta la predisposizione ad aritmie cardiache o ischemia. [7]

²⁶ipoperfusione cerebrale, intesa come riduzione del flusso ematico cerebrale.

- **Cambiamenti nel tracciato ECG**

- **Onda P e intervallo P-R**

Questi due parametri rappresentano l'attività elettrica atriale e una loro alterazione riflette un ritardo nella conduzione del miocardio o nel fascio di His e nelle fibre del Purkinje, oppure nel nodo AV. Un più lungo intervallo P-R è associato ad un più alto tasso di fibrillazione atriale, arresto cardiaco o necessità di un pacemaker. È stato dimostrato che pazienti con epilessia possono essere affetti da un intervallo P-R più lungo, anche se ciò può variare in base ai farmaci antiepilettici che il paziente assume ed è difficile da verificare fin tanto che il paziente è sotto trattamento e, soprattutto, se con una grande varietà di farmaci. Nei pazienti affetti da epilessia, attivazioni reiterate del SNA durante le crisi possono ledere i miociti e le strutture cardiache che conducono l'impulso elettrico quali, per esempio, le fibre interstiziali, come osservato in uno studio post-mortem svolto su alcuni pazienti epilettici colti da SUDEP [22]. Inoltre è stato riportato che nei pazienti epilettici è comune avere l'atrio sinistro ingrandito oltre che un blocco atrioventricolare. Il genere maschile, età avanzata e terapia con più farmaci sono definiti come fattori di rischio per queste anomalie del tracciato ECG [23]. Infine, bisogna sottolineare che, quando queste anomalie sono riportate nel periodo interictale, appaiono benigne piuttosto che nel periodo ictale. [23]

- **Intervallo Q-T**

Le anomalie dell'intervallo Q-T sono di gran lunga le più riportate del tracciato ECG [23]. Quando tale intervallo è prolungato, e ciò accade frequentemente durante le registrazioni ictali di ECG, si crea un ambiente elettrofisiologico favorevole allo sviluppo di aritmie e di tachiaritmie ventricolari potenzialmente fatali [22][23]. Essendo l'intervallo Q-T dipendente dalla frequenza cardiaca, di solito si tende a considerare l'intervallo Q-T corretto (QTc) per valutare se presenta o meno anomalie. Vi è una lunga lista di medicinali implicati nel prolungamento dell'intervallo Q-T quali, ad esempio, antibiotici, antipsicotici, anestetici ecc. Non ci sono studi, però, che dimostrano una relazione tra l'utilizzo di farmaci antiepilettici e la durata del QTc [22].

Anche nel periodo interictale è comune trovare anomalie del QTc, infatti pazienti epilettici presentano un intervallo Q-T sensibilmente più lungo durante periodi senza crisi, piuttosto che pazienti non affetti da epilessia [23].

Segmento S-T e inversione dell'onda T

Le anomalie del segmento S-T sono riportate meno frequentemente, ma appaiono gravi quando si presentano nel periodo ictale, associate spesso a crisi generalizzate. In generale, variazioni del tratto S-T non sono comuni in pazienti senza epilessia, persino durante test sotto sforzo. Alcuni studi hanno ricercato delle comorbilità²⁷ e hanno trovato che la durata della crisi, il sesso del paziente e la zona da cui si origina la crisi non preannunciano un cambiamento del segmento S-T. Durante il periodo interictale, invece, cambiamenti del segmento S-T e anomalie dell'onda T sembrano essere meno gravi rispetto a quelli individuati nel periodo ictale. Studi hanno trovato che pazienti con epilessia farmaco-resistente mostrano gravi alternanze dell'onda T, ovvero una variazione dell'ampiezza dell'onda tra un battito e l'altro valutata attraverso il "Modified Moving Average method" (MMA), maggiori di 60 μ V. Questa anomalia è stata poi diminuita attraverso la VNS. [23]

3.2.2. Cambiamenti cardiaci cronici nell'epilessia

▪ Farmaci anti-epilettici e variabilità della frequenza cardiaca

L'HRV sembra essere differente in pazienti trattati con farmaci anti-epilettici (in inglese "anti-epileptic drugs", AED) rispetto a quelli non trattati. È possibile che il trattamento di crisi epilettiche prevenga effetti deleteri sul SNA. Alcuni studi hanno dimostrato che gruppi di pazienti trattati presentano una HRV nei range di normalità, mentre in quelli non trattati si evince un'inibizione dell'attività parasimpatica. Ma il trattamento può avere anche effetti negativi, come dimostrato in altri pazienti in cui alcuni AED hanno provocato, invece, un aumento sia delle funzioni parasimpatiche che simpatiche. [7]

²⁷comorbilità, presenza di più patologie in uno stesso individuo.

- **Epilessia cronica e farmacoresistente e variabilità della frequenza cardiaca**

Pazienti con crisi frequenti e durature sembrano essere inclini ad avere disfunzioni croniche riguardanti il controllo cardiaco autonomo. In pazienti a cui è stata diagnosticata recentemente l'epilessia e che non subiscono alcun trattamento, non è stato trovato nessun cambiamento nell'HRV. Alcuni studi hanno preso in considerazione un gruppo di pazienti controllo ed un gruppo di pazienti farmacoresistenti. Si è mostrato, attraverso alcuni test specifici, che un più alto tono vasomotorio, un maggiore tono simpatico, un minore tono parasimpatico, appartengono al gruppo di pazienti farmacoresistenti: la disautonomia osservata, ovvero una disfunzione a livello dei nervi che trasportano le informazioni dal SNC al cuore, potrebbe essere un fattore di predisposizione per la SUDEP. [7]

Capitolo 4

Valutazione della presenza di onde F elettrocardiografiche in soggetti epilettici

4.1. DESCRIZIONE DEL DATABASE

I dati clinici analizzati provengono dal database "Post-Ictal Heart Rate Oscillations in Partial Epilepsy" [24] di Physionet [25] contiene oscillazioni cardiache post-ictali di un gruppo eterogeneo di persone affette da epilessia parziale, con frequenza compresa tra 0.01 Hz e 0.1 Hz. I dati provengono da dieci crisi parziali, di durata tra 15-115 s, registrate in cinque pazienti donne, durante un EEG continuo, un ECG a singola derivazione e un monitoraggio video. Le pazienti hanno un'età variabile tra i 31 e i 48 anni, non presentano alcuna evidenza clinica su eventuali cardiopatie e hanno una forma parziale di epilessia, con o senza generalizzazione secondaria da foci epilettogene temporali o frontali. Le registrazioni, in alcuni casi eseguite più volte per lo stesso soggetto, sono state svolte seguendo un protocollo approvato dal comitato per le indagini cliniche del Beth Israel Medical Center. Per ogni paziente sono state osservate oscillazioni cardiache nel periodo post-ictale, mentre non se ne sono avute nel periodo pre-ictale, per nessuna delle dieci crisi. Durante le crisi epilettiche le pazienti hanno avuto un aumento del ritmo cardiaco, variabile tra +28 bpm e +88 bpm per cinque eventi con oscillazioni post-ictali, mentre tra +3 bpm e +68 bpm per le crisi che non hanno presentato oscillazioni. Due di queste cinque crisi con oscillazioni sono associate ad una forma di epilessia con generalizzazione secondaria, le rimanenti tre, invece, sono legate a forme di epilessia parziale e complesse. Tutte le pazienti, che hanno presentato o meno le oscillazioni, erano o addormentate oppure stavano riposando tranquillamente prima delle crisi. Le registrazioni sono state effettuate con una frequenza di campionamento di 200 Hz. Inoltre, sono stati prelevati dei segmenti di ECG di ciascun paziente, in particolare: un minuto prima della crisi, nel periodo pre-ictale; un minuto durante la crisi, ovvero nel periodo ictale; un minuto dopo la crisi, nel periodo post-ictale. Ciò è stato reso possibile grazie alle annotazioni, fornite da Physionet, di inizio e di fine crisi epilettiche per ciascuna delle pazienti (Tabella 1). [24][26]

Registrazioni	Durata ECG	Inizio crisi	Fine crisi
R1	1h 29' 59''	0h 14' 36''	0h 16' 12''
R2	3h 29' 59''	1h 02' 43'' 2h 55' 51''	1h 03' 43'' 2h 56' 16''
R3	3h 45' 59''	1h 24' 34'' 2h 34' 27''	1h 26' 22'' 2h 36' 17''
R4	1h 29' 59''	0h 20' 10''	0h 21' 55''
R5	1h 30' 00''	0h 24' 07''	0h 25' 30''
R6	2h 59' 59''	0h 51' 25'' 2h 04' 45''	0h 52' 19'' 2h 06' 10''
R7	1h 59' 59''	1h 08' 02''	1h 09' 31''

Tabella 1. Durata delle registrazioni ECG e delle crisi epilettiche [26].

4.2. METODO PER L'ESTRAZIONE DELLE ONDE F ELETTROCARDIOGRAFICHE

4.2.1. Pre-processamento

L'ECG di ciascun paziente è stato processato attraverso l'uso di MATLAB. Dopo aver caricato il segnale in tutta la sua lunghezza, vi è stato applicato un filtro bidirezionale passa-banda Butterworth di 6° ordine, con frequenze di taglio di 0.5-45 Hz per eliminare il rumore e la linea di base. Di seguito, sono stati prelevati i segmenti di ECG, di durata un minuto, nei tre periodi considerati: pre-ictale, ictale, post-ictale. Sono stati considerati i picchi R annotati nel database, scaricati in formato MATLAB attraverso il Physiobank ATM [25] e, utilizzando una finestra di 20 ms, ne è stata corretta la posizione all'interno dei tre periodi.

Tutto ciò è stato svolto per permettere l'utilizzo del "Segmented Beat Modulation Method" (SBMM), una tecnica di filtraggio basata su un modello che permette di estrarre la forma d'onda fondamentale di un ECG (in inglese "fundamental ECG", FECG), da un ECG potenzialmente affetto da variazione della linea di base, modulazione della respirazione, variazioni nella morfologia ECG e onde F, la somma delle quali costituisce la forma d'onda residua dell'ECG (in inglese "residual ECG", RECG) [26]. La RECG viene, dunque, ottenuta come segue (3)[27]:

$$\text{RECG} = \text{ECG} - \text{FECG} \quad (3)$$

4.2.2. F-waves Frequency Ratio

Dopo aver applicato l' SBMM sul segnale ECG di ciascuno dei tre periodi e ottenute la FECG e la RECG, si è calcolata la densità spettrale di potenza (in inglese "Power Spectral Density", PSD) della RECG attraverso quattro metodi:

1. metodo del periodogramma²⁸ calcolato utilizzando la trasformata di Fourier (in inglese "Fast Fourier Transform", FFT), con una finestra rettangolare (attenuazione 13.3 dB);
2. metodo di Welch (WLC). La RECG è stata divisa in 8 segmenti e il periodogramma è stato calcolato per ciascuno di essi utilizzando una finestra di Hamming (attenuazione di 42.5 dB) e di tutti i periodogrammi risultanti è stata fatta una media per calcolare la stima finale della PSD;
3. metodo multitaper di Thomson (THM). Viene svolta la media pesata, rispetto ai relativi autovalori, delle PSD di finestre mutuamente ortogonali (in inglese "tapers").
4. metodo di Yule-Walker (YWK), la PSD è stata stimata utilizzando un modello autoregressivo del 25° ordine, il quale è stato determinato sperimentalmente;

²⁸periodogramma, stima della densità spettrale di un segnale.

In seguito, la presenza di componenti delle onde F in ogni spettro è stata quantificata attraverso il calcolo del rapporto delle frequenze delle onde F (in inglese “F-Waves Frequency Ratio”, FWFR), un indice spettrale definito come il rapporto tra l’area spettrale nella banda di frequenze delle onde F, ovvero tra 4-10 Hz, e l’intera area spettrale. La FWFR è espressa in termini di percentuale e, per ogni periodo considerato, relativamente a ciascun metodo, sono stati ottenuti i valori R_PER, R_PSD, R_PT e R_PY. [27]

In aggiunta, al fine di ottenere un valore rappresentativo per ogni metodo, sono stati calcolati media e deviazione standard delle varie crisi.

4.3. RISULTATI

Nella figura 4.1 sono riportati i segmenti ECG con i picchi R aggiustati dei tre periodi considerati.

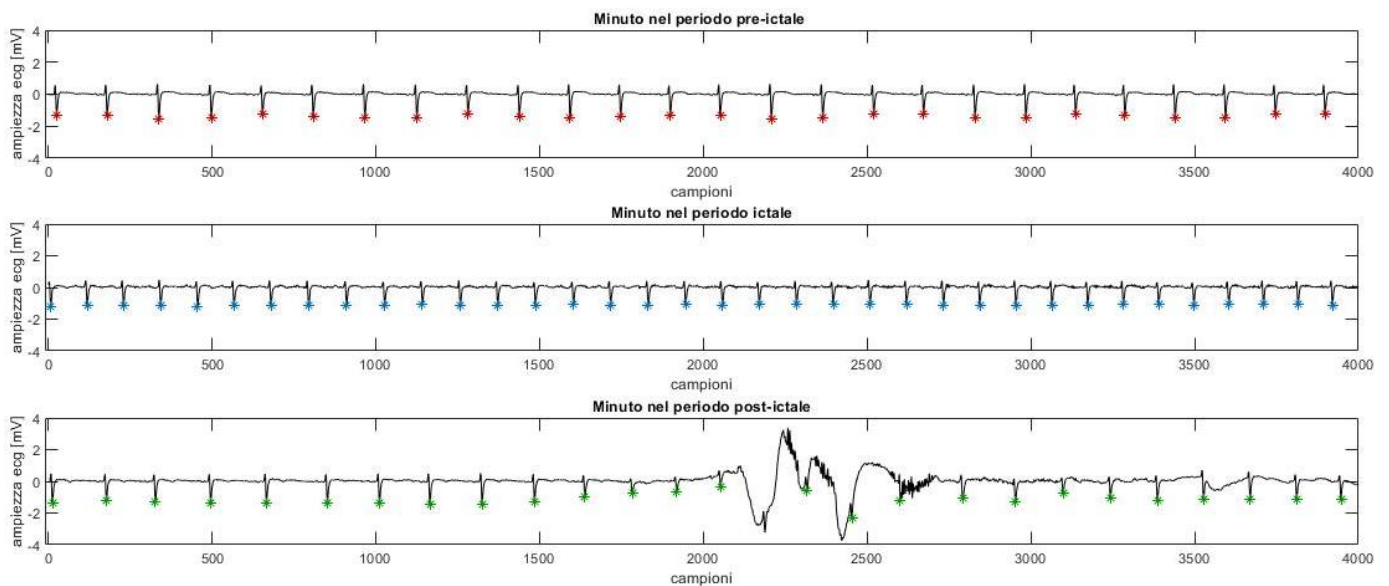


Fig. 4.1. I primi quattromila campioni dei segmenti ECG nei tre periodi, con evidenziati i picchi R.

Nelle figure 4.2 e 4.3 sono riportate, rispettivamente, le PSD relative ai quattro metodi e il SBMM applicato all'ECG del periodo pre-ictale.

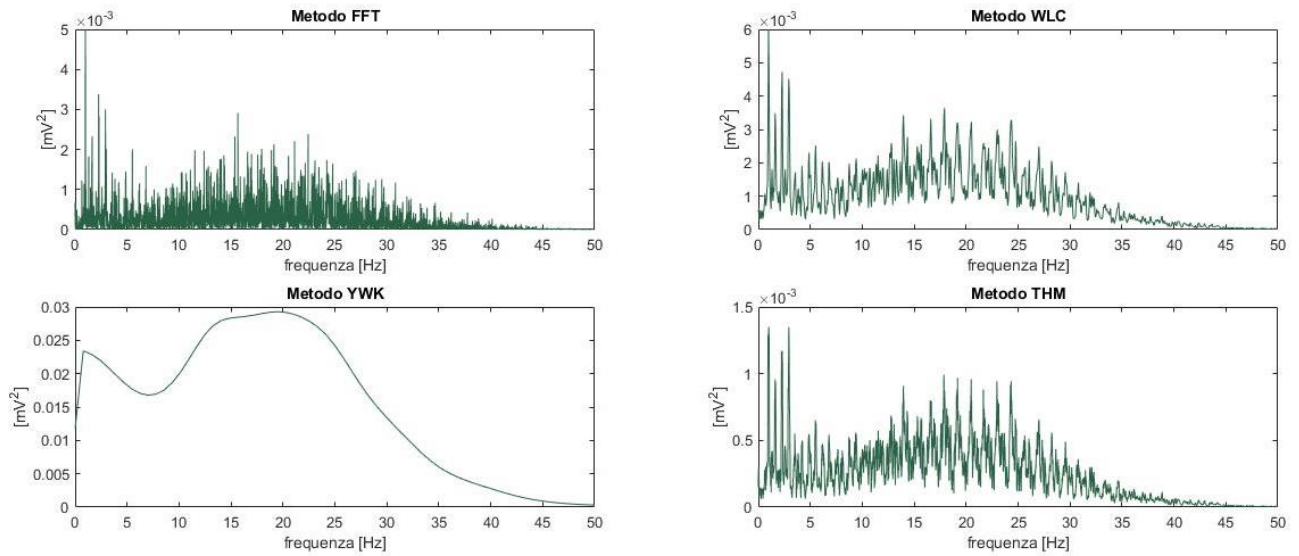


Fig. 4.2. Quattro metodi per la stima della PSD per il periodo pre-ictale.

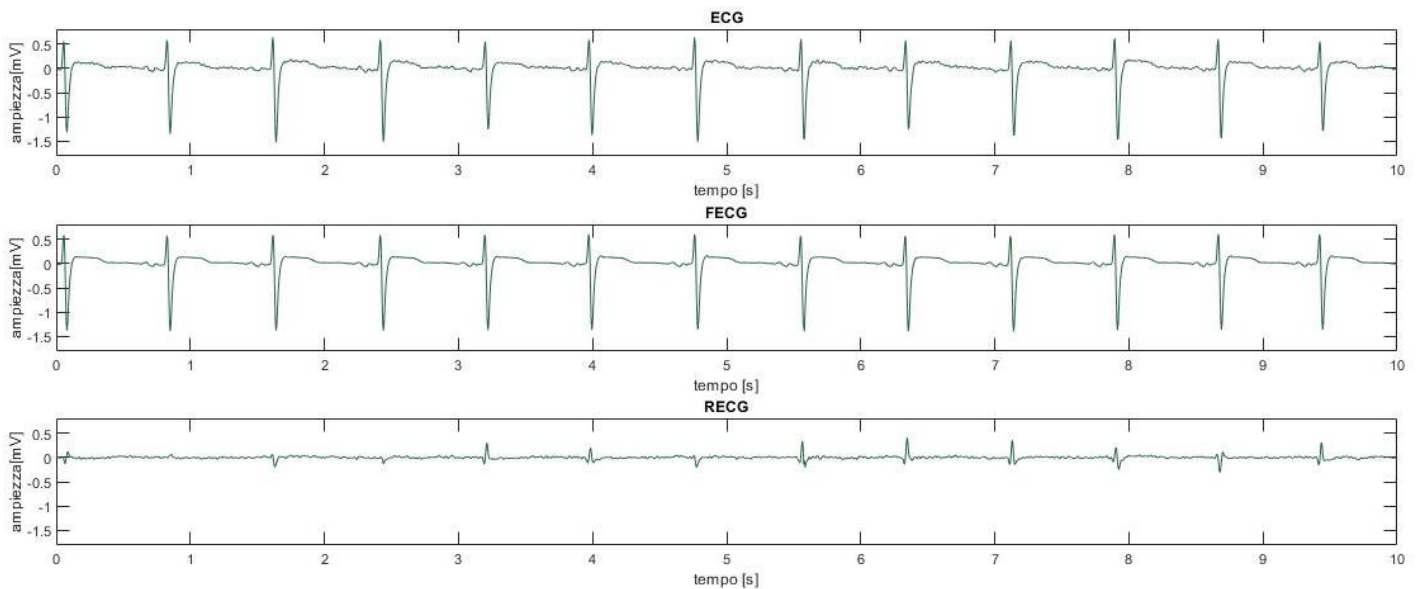


Fig. 4.3. I primi dieci secondi di ECG, FECCG, RECG del periodo pre-ictale.

Nelle figure 4.4 e 4.5 sono riportate, rispettivamente, le PSD relative ai quattro metodi e il SBMM applicato all'ECG del periodo ictale.

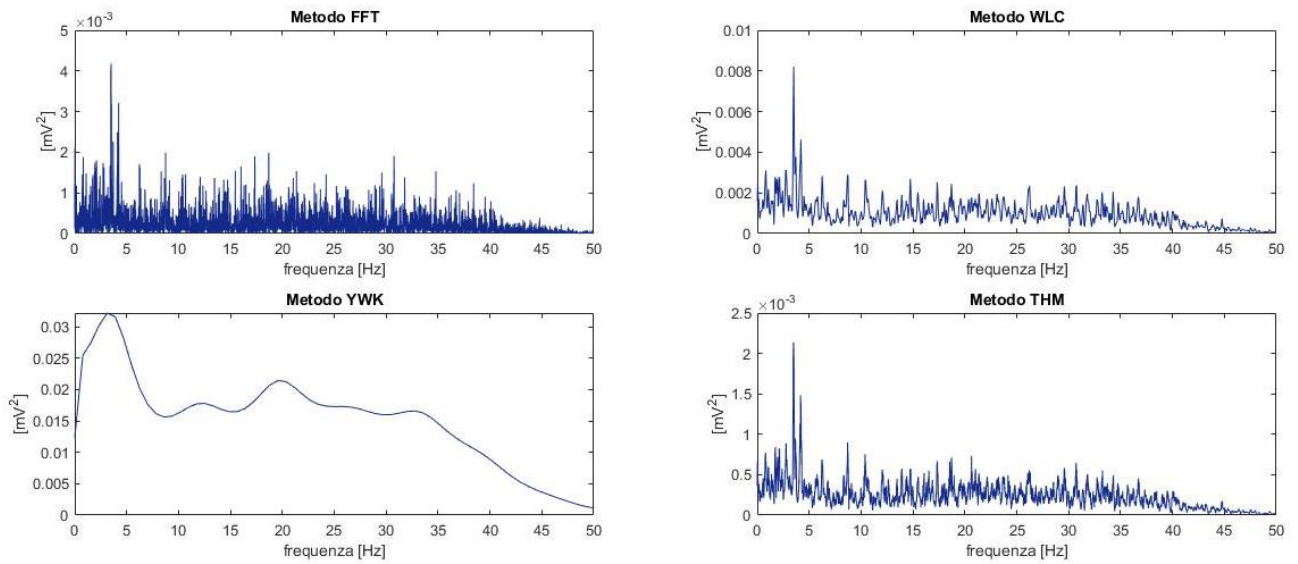


Fig. 4.4. Quattro metodi per la stima della PSD per il periodo ictale.

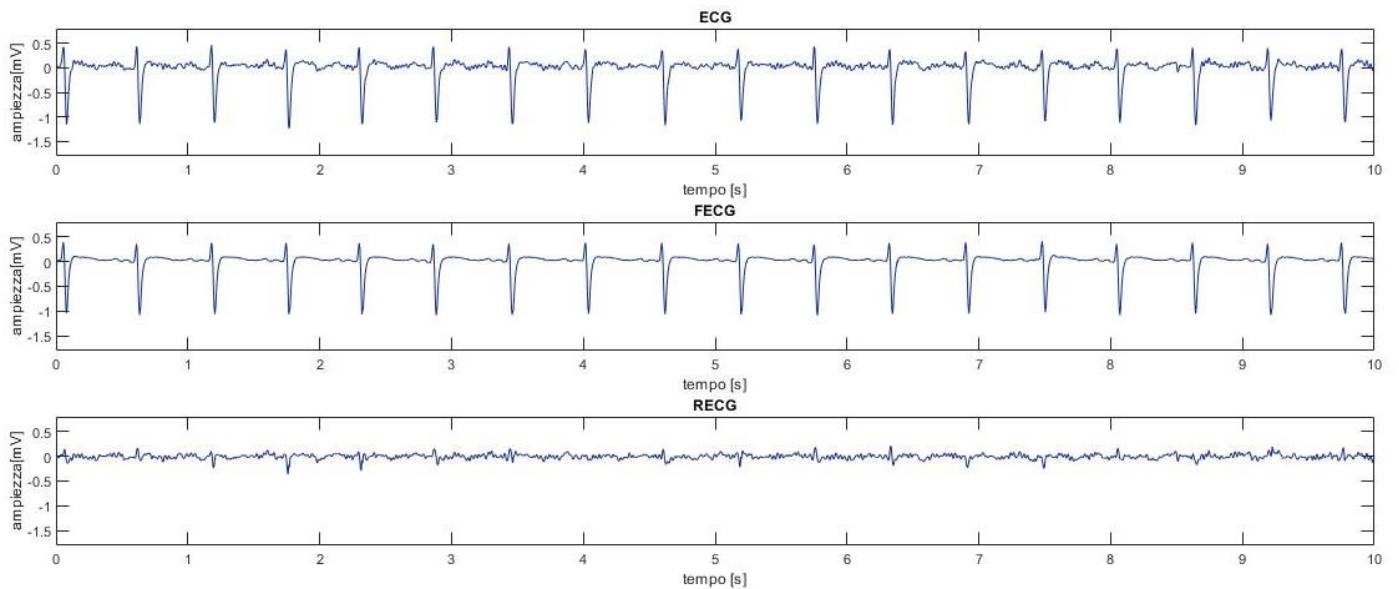


Fig. 4.5. I primi dieci secondi di ECG, FECG, RECG del periodo ictale.

Nelle figure 4.6 e 4.7 sono riportate, rispettivamente, le PSD relative ai quattro metodi e il SBMM applicato all'ECG del periodo post-ictale.

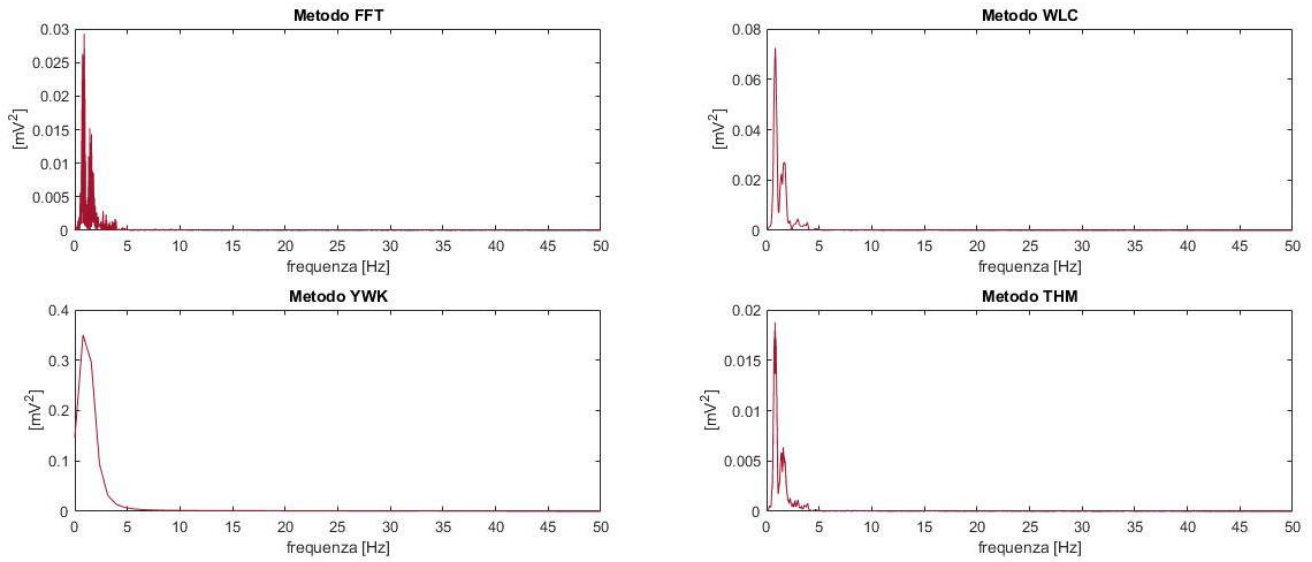


Fig. 4.6. Quattro metodi per la stima della PSD per il periodo post-ictale.

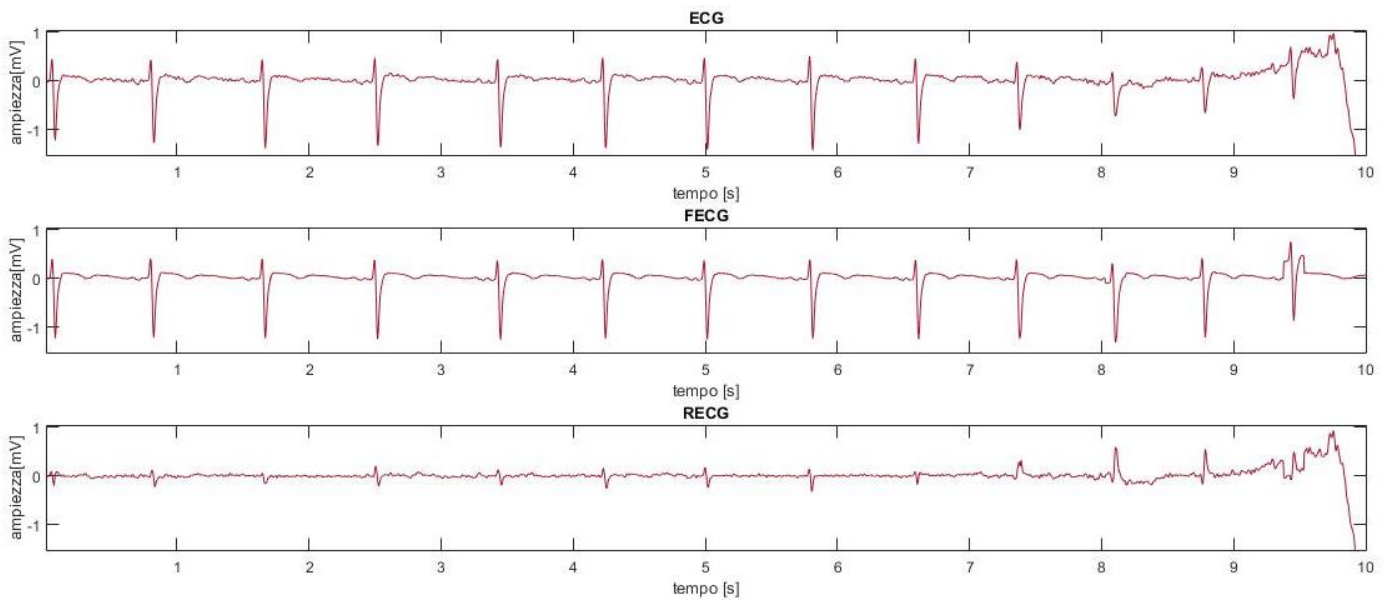


Fig. 4.7. I primi dieci secondi di ECG, FECG, RECG del periodo post-ictale.

Nelle tabelle 2,3,4 e 5 sono riportati i valori di FWFR rispetto ai quattro metodi per la stima della PSD e riguardanti i tre periodi considerati per le dieci crisi. Inoltre, nell'ultima riga, vengono riportati i valori di media e deviazione standard tra le dieci crisi nei tre periodi valutati.

FWFR (%)	Crisi	Periodo pre-ictale	Periodo ictale	Periodo post-ictale
R_PER	1	13,30 %	14,97 %	2,73 %
	2	28,43 %	14,66 %	22,08 %
	3	19,61 %	11,56 %	11,07 %
	4	19,06 %	13,15 %	12,91 %
	5	21,07 %	13,82 %	21,68 %
	6	21,96 %	9,04 %	24,19 %
	7	14,50 %	15,79 %	8,37 %
	8	13,65 %	25,41 %	19,85 %
	9	17,11 %	20,90 %	15,22 %
	10	22,10 %	6,80 %	18,47 %
Tot.	-	(19,08±4,68) %	(14,61±5,39) %	(15,66±6,87) %

Tabella 2. Valori di R_PER delle dieci crisi per i tre periodi.

FWFR (%)	Crisi	Periodo pre-ictale	Periodo ictale	Periodo post-ictale
R_PSD	1	13,39 %	14,25 %	2,19 %
	2	32,01 %	13,76 %	22,66 %
	3	22,50 %	11,97 %	13,26 %
	4	18,93 %	13,21 %	13,06 %
	5	21,05 %	14,61 %	22,42 %
	6	22,48 %	9,07 %	25,12 %
	7	14,58 %	17,72 %	8,78 %
	8	14,03 %	26,91 %	19,64 %
	9	18,32 %	22,31 %	17,10 %
	10	22,52 %	6,81 %	19,16 %
Tot.	-	(19,98±5,55) %	(15,06±5,96) %	(16,34±7,08) %

Tabella 3. Valori di R_PSD delle dieci crisi per i tre periodi.

FWFR (%)	Crisi	Periodo pre-ictale	Periodo ictale	Periodo post-ictale
R_PT	1	13,32 %	14,68 %	2,59 %
	2	30,62 %	14,10 %	22,13 %
	3	20,48 %	11,84 %	11,08 %
	4	19,16 %	13,06 %	13,00 %
	5	20,91 %	14,13 %	22,20 %
	6	22,52 %	9,26 %	24,46 %
	7	14,38 %	16,87 %	8,11 %
	8	13,88 %	26,04 %	19,57 %
	9	17,49 %	21,60 %	15,63 %
	10	22,04 %	6,88 %	18,59 %
Tot.	-	(19,48±5,19) %	(14,85±5,61) %	(15,74±7,01) %

Tabella 4. Valori di R_PT delle dieci crisi per i tre periodi.

FWFR (%)	Crisi	Periodo pre-ictale	Periodo ictale	Periodo post-ictale
R_PY	1	16,35 %	18,55 %	4,23 %
	2	32,67 %	18,18 %	28,43 %
	3	23,33 %	13,98 %	16,98 %
	4	24,72 %	15,90 %	15,65 %
	5	26,56 %	17,18 %	27,01 %
	6	27,81 %	11,97 %	30,19 %
	7	17,39 %	18,96 %	9,77 %
	8	16,11 %	28,57 %	21,91 %
	9	19,00 %	23,03 %	17,57 %
	10	26,28 %	8,63 %	23,17 %
Tot.	-	(23,02±5,60) %	(17,50±5,59) %	(19,49±8,32) %

Tabella 5. Valori di R_PY delle dieci crisi per i tre periodi.

4.4. DISCUSSIONE

Lo scopo di questa tesi era di valutare la presenza delle onde F nei tracciati ECG di pazienti affetti da epilessia parziale. Prendendo in considerazione i tracciati ECG forniti dal database di Physionet "Post-Ictal Heart Rate Oscillations in Partial Epilepsy", si è valutata la FWFR relativa a quattro metodi utilizzati per stimare la PSD dei RECG nei periodi pre-ictale, ictale e post-ictale. Si può notare come i valori di FWFR inerenti al metodo di Yule-Walker, ovvero i valori di R_{PY} , siano leggermente più alti rispetto a quelli di R_{PER} , R_{PSD} , R_{PT} . In generale, comunque, confrontando tutti i risultati ottenuti con quelli raggiunti nello studio "Automatic Identification of Atrial Fibrillation by Spectral Analysis of Fibrillatory Waves" [27], è possibile notare come si posizionino nei range di normalità, piuttosto che nei valori tipici di FA. Oltre all'assenza di onde F, i risultati evidenziano una diminuzione dei valori di FWFR, per tutti i quattro metodi, nel periodo ictale. Ciò potrebbe essere riconducibile ad una normalizzazione dei valori di FWFR dovuta alla possibile presenza di componenti in alte bande di frequenza quali, ad esempio, quelle caratteristiche del movimento muscolare. È, però, doveroso sottolineare che il numero di crisi prese in considerazione è esiguo e, inoltre, proveniente da un gruppo di sole cinque pazienti donne. Per poter svolgere un'analisi più approfondita servirebbero, dunque, più pazienti, sia uomini che donne di diverse età, e un maggior numero di crisi. Concludiamo dicendo che da questa analisi preliminare non sembrano esserci componenti di onde F prima, durante e dopo crisi epilettiche parziali.

Conclusioni

L'epilessia è per definizione una sindrome neurologica complessa, caratterizzata dal periodico ripetersi di manifestazioni psicofisiche improvvise, denominate crisi epilettiche, dovute ad un'attività neuronale anomala. L'epilessia e le crisi epilettiche possono avere un profondo effetto sulle funzioni cardiache. Infatti si ritiene che le scariche epilettiche, che si propagano nel sistema nervoso centrale, cambino o, perlomeno, disturbino il normale controllo automatico delle funzioni cardiache vitali, come ad esempio l'attività del nodo senoatriale.

Si è indagato se tale disturbo potesse provocare fibrillazione atriale durante crisi epilettiche, attraverso uno studio sulla presenza di onde fibrillatorie atriali in tracciati elettrocardiografici. Dai risultati ottenuti attraverso questo lavoro sperimentale, sembrano non essere presenti componenti di fibrillazione atriale nei tracciati elettrocardiografici di pazienti affetti da epilessia parziale. Studi futuri prenderanno in considerazione un maggior numero di crisi e di pazienti epilettici e svolgeranno un'analisi più approfondita sulla questione.

Bibliografia

- [1] K. S. Saladin: "ANATOMIA UMANA", Piccin, 3ª edizione, 2012.
- [2] Enciclopedia Treccani [Online]. Available: <http://www.treccani.it/enciclopedia/>
- [3] Enciclopedia Humanitas [Online]. Available: <https://www.humanitas.it/page/enciclopedia>
- [4] C. Angelini, L. Battistin: "NEUROLOGIA CLINICA", Esculapio, 2ª edizione, 2014.
- [5] Istituto Superiore di Sanità [Online]. Available: <https://www.iss.it/>
- [6] G. Losano, R. Rastaldo, A. Chiribiri, P. Pagliaro: "FISIOLOGIA CARDIOVASCOLARE: UN APPROCCIO INTEGRATO", River Publishers, 2013.
- [7] K. Jansen, L. Lagae: "Cardiac changes in epilepsy". British Epilepsy Association. Published by Elsevier, n.19, pag. 455-458, 2010.
- [8] F. Censi, G. Calcagnini, P. Bartolini: "Fibrillazione atriale: analisi dell'onda P di superficie". Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2008. (Rapporti ISTISAN 08/13).
- [9] M. Gertsch: "THE ECG MANUAL, AN EVIDENCE-BASED APPROACH", Springer-Verlag, 2009.
- [10] [Online]. Available: <https://ecgwaves.com/>
- [11] Q. Xi, A. V.Sahakian, T. G. Frohlich et al.: "Relationship between pattern of occurrence of atrial fibrillation and surface electrocardiographic fibrillatory wave characteristics". Heart Rhythm published by Elsevier, vol. 1, n. 6, pag. 656-663, 2004.
- [12] [Online]. Available: <https://doc.studenti.it/podcast/definizione-di-epilessia.html>
- [13] S. S. Mader: "IMMAGINI E CONCETTI DELLA BIOLOGIA", Zanichelli, 2ª edizione, 2019.
- [14] Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) [Online]. Available: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
- [15] Fondazione per la Ricerca sull'Epilessia e Sindromi Correlate [Online]. Available: <http://www.forep.it/>
- [16] Enciclopedia Sapere [Online]. Available: <http://www.sapere.it/sapere/enciclopedia.html>

- [17] P. Pavone, P. Striano, R. Falsaperla, L. Pavone, M. Ruggieri: "Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: What we know in 2013". *Brain & Development*. Published by Elsevier, vol. 36, n.9, pag. 740, 2014.
- [18] [Online]. Available: <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale>
- [19] D. King, G.H. Baltuch: "Magnetic resonance imaging and temporal lobe epilepsy". *Acta Neurologica Scandinavica*. Published by Wiley Online Library, vol. 98, n.4, pag. 217-218, 1998.
- [20] J. Gotman, F. Pittau: "Combining EEG and fMRI in the study of epileptic discharges". Published by *Epilepsia*, n.52, pag. 38-40, 2011.
- [21] R. L. Johnson, C. G. Wilson: "A review of vagus nerve stimulation as a therapeutic intervention". *Journal of Inflammation Research*, n.11, pag. 204-205, 2018.
- [22] J. M. B. de Sousa, G. L. Fialho, P. Wolf, R. Walz, K. Lin: "Determining factors of electrocardiographic abnormalities in patients with epilepsy: A case-control study". *Epilepsy Research*. Published by Elsevier, n.129, pag. 110-114, 2017.
- [23] C. Ufongene, R. El Atrache, T. Loddenkemper, C. Meisel: "Electrocardiographic changes associated with epilepsy beyond heart rate and their utilization in future seizure detection and forecasting methods". *Clinical Neurophysiology*. Published by Elsevier, n.131, pag. 873-875, 2020.
- [24] I.C. Al-Aweel, K.B. Krishnamurthy, J.M. Hausdorff, J.E. Mietus, J.R. Ives, A.S. Blum, D.L. Schomer, A.L. Goldberger: "Post-Ictal Heart Rate Oscillations in Partial Epilepsy". Published by *Neurology*, n.53(7), pag. 1590-1592, 1999.
- [25] A. Goldberger, L. Amaral et al.: "PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a new research resource for complex physiologic signals". *Circulation*, vol. 101, n.23, pag. e215–e220, 2000.
- [26] I. Marcantoni, V. Cerquetti, V. Cotechini, M. Lattanzi, A. Sbröllini, M. Morettini, L. Burattini: "T-Wave Alternans in Partial Epileptic Patients". Published by *Computing in Cardiology*, n.45, pag. 1-4, 2018.
- [27] A. Sbröllini, K. Cicchetti, A. De Martinis, I. Marcantoni, M. Morettini, L. Burattini: "Automatic Identification of Atrial Fibrillation by Spectral Analysis of Fibrillatory Waves". Published by *Computing in Cardiology*, n.45, pag. 1-4, 2018.