



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTÀ DI INGEGNERIA

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE (DII)

CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**ANGIOGRAFIA CORONARICA: ANALISI
ELETTROCARDIOGRAFICA SERIALE
DELL'INTERVALLO QT**

**CORONARY ANGIOGRAPHY: SERIAL
ELECTROCARDIOGRAPHIC ANALYSIS OF THE
QT INTERVAL**

Studente:
GIUSEPPE DI BITONTO

Relatore:
DOTT. AGNESE SBROLLINI

Correlatore:
PROF. LAURA BURATTINI

ANNO ACCADEMICO 2023-2024

ABSTRACT

Negli ultimi anni, l'analisi dell'intervallo QT negli elettrocardiogrammi (ECG) è emersa come un elemento cruciale nella valutazione delle patologie cardiache, in particolare l'ischemia cardiaca. L'apparato cardiocircolatorio, responsabile del trasporto di sangue e nutrienti, e il comportamento elettrico del cuore, monitorato attraverso l'ECG, sono fondamentali per comprendere il funzionamento del sistema cardiovascolare e identificare eventuali anomalie. L'elettrocardiogramma è uno strumento diagnostico essenziale che registra l'attività elettrica del cuore e può rivelare alterazioni significative, come quelle indotte dall'ischemia cardiaca. Si è visto infatti che le conseguenze di un'ischemia cardiaca sull'elettrocardiogramma sono, nella maggior parte dei casi, un sovraslivellamento del tratto ST e onda T alta e acuminata (in alcuni casi si è visto anche un sottoslivellamento del tratto ST e un'onda T negativa).

Questa tesi si propone di sviluppare un metodo avanzato per la segmentazione automatica dell'intervallo QT negli ECG e di valutare le variazioni seriali di questo intervallo in condizioni di ischemia cardiaca. Utilizzando database di registrazioni ECG ottenute durante procedure di angioplastica coronarica percutanea transluminale (PTCA), sono stati applicati filtri avanzati per garantire la qualità del segnale. Successivamente, attraverso la toolbox ECG di MATLAB si è potuta attuare una segmentazione automatica dell'intervallo QT. Nello specifico l'intervallo QT è stato ottenuto come somma di tre intervalli (calcolati attraverso la toolbox prima citata): QRS, JTpeak e TpeakTend, per poi correggerlo attraverso la formula di Bazett, ottenendo così il QTc. Tutto ciò è stato fatto per le acquisizioni pre e post-inflazione.

I metodi statistici applicati hanno permesso poi di confrontare i valori di questi intervalli prima e dopo l'inflazione del palloncino, ottenendo i p-value per ciascuno.

I risultati hanno mostrato variazioni significative nei valori del QTc e dei suoi intervalli componenti (QRS, JTpeak, TpeakTend) prima e dopo l'inflazione del palloncino, indicando che tali variazioni possono essere utilizzate come marker elettrocardiografici affidabili per la diagnosi precoce dell'ischemia cardiaca. In particolare, l'intervallo JTpeak, pur avendo un p-value inferiore a 0,05, ha mostrato un valore di 0,0208, che è il più grande tra gli intervalli considerati. Questo suggerisce che l'effetto dell'inflazione sull'intervallo JTpeak è minore

rispetto agli altri intervalli, rendendo necessarie ulteriori indagini per comprendere meglio le variazioni di questo intervallo.

Gli algoritmi utilizzati hanno dimostrato un'elevata precisione nella rilevazione dei punti di inizio e fine dell'intervallo QT, puntando a migliorare notevolmente l'accuratezza rispetto ai metodi tradizionali manuali. Inoltre, l'implementazione di metodi automatizzati è volta a ridurre la variabilità inter-osservatore, aumentare la riproducibilità dei risultati e standardizzare l'analisi del QT. La robustezza e l'affidabilità del metodo suggeriscono una potenziale applicabilità clinica, offrendo strumenti più precisi e automatizzati per l'analisi ECG, che potrebbero migliorare le pratiche diagnostiche in cardiologia.

In conclusione, questa ricerca fornisce un contributo significativo alla diagnosi cardiologica, migliorando la comprensione delle dinamiche dell'intervallo QT in relazione all'ischemia cardiaca e influenzando positivamente le pratiche cliniche per una diagnosi più tempestiva e accurata. L'approccio proposto ha il potenziale di migliorare significativamente le pratiche diagnostiche in cardiologia, offrendo strumenti più precisi e automatizzati per l'analisi ECG.

SOMMARIO

INTRODUZIONE E SCOPO DELLA TESI.....	I
CAPITOLO 1 “L’APPARATO CIRCOLATORIO”	1
1.1 L’apparato cardiocircolatorio	2
1.1.1 Il sangue.....	2
1.1.2 I vasi	3
1.2 Il cuore.....	5
1.2.1 Conformazione interna del cuore	6
1.2.2 Lo scheletro fibroso del cuore	7
1.2.3 Conformazione esterna del cuore	7
1.3 Il ciclo cardiaco	8
1.3.1 I rumori cardiaci	10
1.3.2 Dinamiche cardiache	10
1.4 Comportamento elettrico	10
1.4.1 Cellule contrattili	11
1.4.2 Il sistema di conduzione	13
CAPITOLO 2 “SEGNALE ELETTROCARDIOGRAFICO”	17
2.1 Elettrocardiogramma e la relazione con l’attività elettrica cardiaca	17
2.2 Acquisizione: la posizione degli elettrodi	20
2.2.1 Derivazioni monopolari di Wilson e aumentate.....	22
2.2.2 Derivazioni di Frank.....	24
2.3 L’elettrocardiografo.....	25
2.4 Tracciato elettrocardiografico.....	26
2.4.1 Interpretazione del tracciato elettrocardiografico.....	27
2.5 Intervallo QT	28
2.6 Meccanismi fisiopatologici legati all’intervallo QT.....	28
2.7 Problemi relativi all’intervallo QT	30
2.7.1 Tecniche per la misurazione del QT.....	31
2.8 Correzione dell’intervallo QT	33

2.8.1 Nomogramma	34
2.9 Anomalie dell'intervallo QT	35
2.9.1 QT lungo.....	35
2.9.2 QT corto.....	35
CAPITOLO 3 “ISCHEMIA CARDIACA”	36
3.1 Introduzione.....	36
3.2 Cause di ridotto apporto di ossigeno	37
3.2.1 Vasculite coronarica	38
3.2.2 Spasmo vascolare a carico delle coronarie	38
3.2.3 Aterosclerosi.....	39
3.3 Sintomi.....	41
3.3.1 Diagnosi.....	41
3.4 Ischemia elettrocardiografica	42
3.4.1 Test provocativi dell'ischemia	45
3.4.2 Elettrocardiogramma dinamico e pericardico	47
3.5 Alterazioni ischemiche con ST sopraslivellato e/o con T alta e acuminata	49
3.5.1 Studi su alterazioni elettrocardiografiche dovute a cardiopatie ischemiche	51
3.6 Alterazioni ischemiche con ST sottoslivellato	52
3.6.1 ST sottoslivellato reciproco.....	54
CAPITOLO 4 “SEGMENTAZIONE DELL'INTERVALLO QT PRE E POST INFLAZIONE” ..	56
4.1 Database.....	56
4.1.1 Raccolta dei dati	56
4.1.2 Commenti sulle annotazioni originali del gonfiaggio e l'introduzione di informazioni complementari	57
4.2 Metodo.....	58
4.2.1 Pre-elaborazione del segnale ECG	58
4.2.2 Segmentazione dell'intervallo QT e correzione	59
4.2.3 Analisi statistica.....	64
4.3 Risultati.....	64
DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	III
BIBLIOGRAFIA	V

INTRODUZIONE E SCOPO DELLA TESI

L'ischemia cardiaca è una condizione patologica che si verifica quando il flusso di sangue diretto al cuore è ridotto, impedendo quindi al tessuto cardiaco di ricevere ossigeno a sufficienza. Questa riduzione del flusso sanguigno può essere causata da una serie di fattori, tra cui l'accumulo di placche nelle arterie coronarie, spasmi arteriosi o altri problemi che riducono l'efficienza del sistema cardiovascolare. Una diagnosi tempestiva di ischemia cardiaca è fondamentale per prevenire danni permanenti al muscolo cardiaco e migliorare le possibilità di sopravvivenza dei pazienti.

L'elettrocardiogramma (ECG) è uno degli strumenti diagnostici principali utilizzati per rilevare anomalie cardiache, inclusa l'ischemia. Gli ECG permettono di monitorare l'attività elettrica del cuore in tempo reale e sono ampiamente utilizzati per diagnosticare una vasta gamma di condizioni cardiache. L'analisi dell'ECG consente ai medici di identificare irregolarità nel ritmo cardiaco, anomalie nella conduzione elettrica e segni di ischemia o infarto. Tra i vari parametri che possono essere estratti da un tracciato ECG, l'intervallo QT ha ricevuto particolare attenzione per la sua capacità di riflettere la salute elettrica del cuore.

L'intervallo QT misura il tempo necessario per la depolarizzazione e la successiva ripolarizzazione dei ventricoli e può essere influenzato da una varietà di condizioni patologiche e farmacologiche. Questo intervallo è considerato un indicatore chiave della funzionalità cardiaca perché riflette la durata complessiva del ciclo di contrazione e rilassamento ventricolare. Alterazioni dell'intervallo QT possono essere indicative di una serie di condizioni cardiache, tra cui aritmie potenzialmente letali, e possono essere influenzate da farmaci, anomalie elettrolitiche e altre patologie.

Nonostante l'importanza del QT, la sua determinazione rimane ancora oggi una sfida significativa, principalmente a causa delle variazioni fisiologiche e del rumore presente nei segnali ECG. La variabilità intrinseca dei segnali cardiaci, dovuta a fattori come la frequenza respiratoria, il movimento del paziente e altre interferenze, rende difficile la segmentazione accurata dell'intervallo QT. Inoltre, le differenze individuali tra i pazienti e le variazioni in condizioni di riposo e stress possono complicare ulteriormente l'analisi.

La necessità di metodi affidabili e automatizzati per la sua determinazione è quindi di grande rilevanza per la comunità medica e scientifica. L'implementazione di algoritmi avanzati per l'analisi automatizzata dell'intervallo QT può migliorare significativamente l'accuratezza e la tempestività delle diagnosi, riducendo la dipendenza dall'interpretazione manuale da parte dei clinici. Questi metodi possono inoltre standardizzare l'analisi del QT, riducendo la variabilità inter-osservatore e aumentando la riproducibilità dei risultati.

Lo scopo di questa tesi è quello di sviluppare un metodo avanzato per la segmentazione automatica dell'intervallo QT negli elettrocardiogrammi e di valutare le variazioni seriali dell'intervallo QT in condizioni di ischemia cardiaca. L'obiettivo è di creare un sistema che possa essere utilizzato in ambito clinico per migliorare la diagnosi e il monitoraggio delle condizioni cardiache, fornendo agli specialisti strumenti più efficaci e precisi per l'analisi ECG. Utilizzando tecniche di intelligenza artificiale e machine learning, si intende superare le limitazioni degli approcci tradizionali e offrire una soluzione innovativa e affidabile per la valutazione della salute cardiaca.

Capitolo 1

“L’APPARATO CIRCOLATORIO”

L’apparato circolatorio è una rete intricata di canali all’interno del corpo umano, comprendente sia i *vasi sanguigni* che quelli *linfatici*, che fungono da vie per il trasporto di fluidi essenziali come il *sangue* e la *linfa*. Questo sistema è essenziale per il *nutrimento*, l’*ossigenazione* e la *pulizia* delle cellule del corpo.

Il cuore, che funge da *pompa*, è il motore centrale di questo sistema. Attraverso la sua azione, il sangue viene spinto attraverso le *arterie*, che si diramano progressivamente in vasi sanguigni sempre più piccoli chiamati *capillari*. Questi capillari sono così sottili da permettere uno stretto contatto tra il sangue e i tessuti circostanti, facilitando lo *scambio di sostanze nutritive*, come l’*ossigeno* e i nutrienti, con le cellule circostanti.

Il sangue, una volta esauriti nutrienti e ossigeno, è arricchito di *scorie metaboliche* e *anidride carbonica*. Queste sostanze di rifiuto devono essere eliminate dal corpo al fine di mantenere un ambiente interno sano. Attraverso le pareti dei capillari, le scorie vengono rimosse e trasportate attraverso le vene verso il cuore, dove vengono quindi pompate nei polmoni per essere espulse dal corpo sotto forma di anidride carbonica tramite la respirazione.

Il *sistema linfatico* invece, parallelo al sistema sanguigno, ha il compito di drenare il *liquido interstiziale* e di *filtrare i rifiuti e i patogeni* attraverso i *linfonodi*, contribuendo così alla difesa immunitaria dell’organismo.

Inoltre, il sistema circolatorio è composto anche dagli *organi emolinfopoietici*, come il *midollo osseo*, che sono responsabili della produzione di cellule del sangue e dei *linfociti*, essenziali per la risposta immunitaria.

In sintesi, il sistema circolatorio non è soltanto un insieme di vasi e fluidi, ma un intricato e vitale sistema che garantisce il funzionamento e la salute di ogni cellula del corpo umano, svolgendo un ruolo cruciale nella nutrizione, nell’ossigenazione, nella pulizia e nella difesa dell’organismo [1].

1.1 L'apparato cardiocircolatorio

L'apparato cardiocircolatorio svolge un ruolo essenziale nel mantenimento dell'*omeostasi*¹, garantendo il trasporto di vari elementi vitali nell'ambiente interno del corpo. Questa funzione di trasporto non riguarda solo i gas respiratori, come l'ossigeno e l'anidride carbonica, ma anche una vasta gamma di sostanze nutritive, quali il *glucosio*, gli *aminoacidi*, gli *acidi grassi*, nonché i loro *prodotti di degradazione*, gli *ormoni* e il *calore*.

Il sangue è il veicolo principale di questi elementi e la sua circolazione all'interno di un sistema chiuso è considerata oggi una conoscenza consolidata. Tuttavia, è importante ricordare che questa concezione è stata introdotta relativamente di recente nella storia della fisiologia umana, principalmente grazie al lavoro pionieristico di *William Harvey* nel suo trattato "*Exercitatio Anatomica De Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus*", pubblicato nel 1623, dove ha chiaramente delineato il concetto di *circolazione sanguigna* [2].

Quando si parla di sistema cardiovascolare, è possibile suddividerlo in tre componenti fondamentali:

1. Il contenuto, ovvero il *sangue*;
2. Il sistema di vasi sanguigni, comprendente le *arterie*, i *capillari* e le *vene*;
3. La pompa, rappresentata dal *cuore*;

1.1.1 Il sangue

Il fluido circolante nel sistema è principalmente composto da una *sospensione di cellule*, principalmente *eritrociti*, in un liquido chiamato *plasma*, che contiene *proteine* ed *elettroliti*.

Tale fluido mostra comportamenti *non newtoniani*, poiché la sua viscosità diminuisce con l'aumentare della velocità e la riduzione del diametro dei vasi sanguigni. Questo è dovuto in parte alla componente plasmatica, che è relativamente costante grazie alla presenza di proteine, e in parte alla componente cellulare, che invece può variare [3].

Il comportamento non newtoniano del sangue è influenzato dalla disposizione delle cellule nel flusso circolatorio. Le cellule tendono ad allinearsi principalmente lungo l'asse centrale dei vasi sanguigni, ma possono anche avere moti trasversali. Nei capillari, dove il *lume*² può essere più stretto del diametro delle cellule, la dinamica del flusso rimane ancora oggetto di dibattito.

¹ **Omeostasi**: processo attraverso il quale il corpo regola e bilancia i suoi parametri interni per garantire il corretto funzionamento e la sopravvivenza.

² **Lume**: spazio interno del vaso attraverso il quale il flusso sanguigno viene veicolato.

Il volume del plasma è invece regolato dai meccanismi che controllano il volume totale e la composizione del liquido extracellulare, di cui il plasma ne è parte [1]. Questa regolazione avviene attraverso una *relazione lineare con saturazione*. Anche il volume delle componenti cellulari è regolato, principalmente in relazione al trasporto dell'ossigeno.

1.1.2 I vasi

I vasi sanguigni si distinguono principalmente in:

1. *Arterie*, che trasportano il sangue dal cuore verso la periferia;
2. *Vene*, che trasportano il sangue dalla periferia verso il cuore;
3. *Capillari*, che collegano arterie e vene e, come già detto, facilitano gli scambi di gas e nutrienti attraverso le loro sottili pareti;

Arterie e vene condividono una struttura anatomica simile, composte da tre strati:

1. *Tonaca intima*, interna;
2. *Tonaca media*, la più spessa. Tale strato è costituito da *tessuto connettivo elastico* e da *muscolatura liscia*, conferendo al vaso proprietà strutturali e funzionali, con proporzioni variabili tra arterie e vene a seconda del diametro dei vasi;
3. *Tonaca avventizia*, la più esterna.

Le arterie, caratterizzate da una parete più spessa rispetto alle vene, riescono a sopportare l'elevata pressione sanguigna generata dal cuore. Visivamente, presentano un colore biancorosato e pulsano in modo sincrono al ritmo cardiaco (Fig. 1).

Le arterie agevolano il flusso sanguigno verso la periferia grazie alla loro struttura: elasticamente rispondono alla spinta del cuore, accumulando energia elastica durante la dilatazione e restituendola al sangue durante la contrazione. Inoltre, si contraggono attivamente per favorire il movimento del sangue. Questa combinazione di caratteristiche consente alle arterie di trasformare il flusso intermittente del sangue in un *flusso continuo*.

Le arterie, man mano che si distribuiscono in periferia, diminuiscono di calibro emettendo *rami collaterali*. Ciò spiega la riduzione graduale della pressione arteriosa dal primo tratto dell'aorta fino al livello delle arteriole precapillari [3].

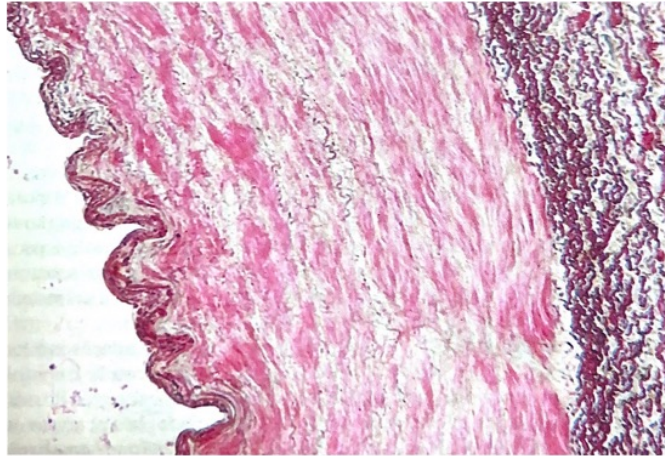


Fig. 1 Microfotografia ottica di un'arteria muscolare. Nello specifico si tratta dell'arteria femorale. Colorazione: fucsina, resorcina, azocarminio, 150X.

Nelle vene la parete è più sottile rispetto alle arterie, in quanto sopportano una pressione relativamente bassa. In caso di taglio, infatti, l'*emorragia* derivante è sempre meno importante rispetto che a quella dovuta al taglio di un'arteria [3].

Le vene aumentano di calibro man mano che, confluendo, si avvicinano al cuore e vale quindi la regola inversa osservata per le arterie: il *letto sanguigno complessivo* diminuisce dalla periferia al cuore, per cui la *velocità di deflusso* e la *pressione* tendono ad aumentare. È importante ricordare che la capacità totale delle vene è circa doppia di quella delle arterie [3].

La maggior parte delle vene presenta *dispositivi valvolari*, ovvero *tasche a nido di rondine*

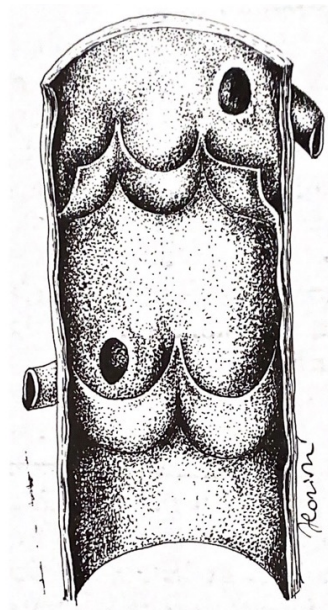


Fig. 2 Sezione di una vena di medio calibro, che dimostra i lembi valvolari a nido di rondine

rondine che servono a facilitare la *risalita del sangue* verso il cuore in quei vasi dove il sangue deve battere la forza di gravità per la sua risalita. Tali valvole hanno la funzione di assicurare la *unidirezionalità* del flusso sanguigno venoso e di *ridurre il carico pressorio* (Fig. 2).

Parlando invece dei capillari sanguiferi, questi ultimi vengono definiti anche come *vasi di scambio*, in quanto la composizione semplificata delle loro pareti permette il passaggio dei nutrienti come gas, acqua, etc...

Gli scambi avvengono per *diffusione* e per *gradienti pressori* e vengono regolati dalla *selettiva permeabilità capillare*, determinata principalmente dalle dimensioni dei pori che attraversano la *membrana basale*. Esistono *capillari fenestrati*, la cui permeabilità, anche all'acqua, è particolarmente elevata. Non tutte le sostanze contenute nel plasma possono attraversare la barriera capillare; pertanto, questi ultimi funzionano come *membrane semipermeabili* nei confronti delle proteine, creando *gradienti osmotici* [3].

1.2 Il cuore

Il cuore è un organo muscolare *sacciforme* (a forma di sacca) che svolge un ruolo fondamentale nel mantenimento della circolazione sanguigna tramite le sue *contrazioni ritmiche*. Diviso in due parti distinte, destra e sinistra, il cuore è completamente separato in due sezioni. Ogni metà è composta da due camere comunicanti: l'*atrio*, che riceve il sangue dalla periferia, e il *ventricolo*, che invece lo pompa verso la periferia. Posizionato nella *cavità toracica* tra i due polmoni, il cuore si trova sopra il centro del diaframma, noto come *centro frenico*. Nella cavità toracica, il cuore è spostato leggermente in avanti e verso sinistra [3].

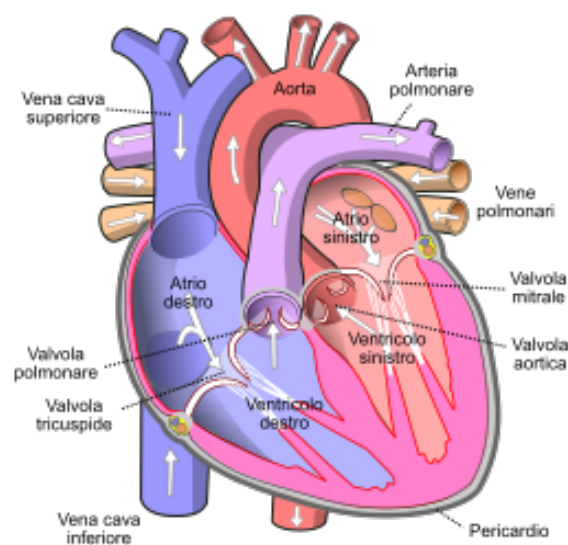


Fig. 3 Faccia anteriore del cuore

Ha una *forma conica* e appare *leggermente appiattito* in senso *antero-posteriore*.

Il cuore è completamente avvolto dal *pericardio*, una membrana sierosa che forma un *sacco a doppia parete*, bagnata internamente da un velo di *liquido pericardico*.

La faccia anteriore (Fig. 3) presenta in alto un solco trasverso, definito come *solco coronario* (o atrio-ventricolare), interrotto dall'emergenza dell'*arteria polmonare*, che si dirige in alto e a sinistra. Essa segna il confine tra atri e ventricoli.

Sulla faccia anteriore si trovano inoltre il *solco longitudinale anteriore* (o inter-ventricolare), che dal solco coronario si porta verso l'apice del cuore decorrendo spostato sulla sua destra. Esso segna il confine tra la parete dei ventricoli destro e sinistro [3].

1.2.1 Conformazione interna del cuore

L'atrio destro del cuore comunica con il ventricolo destro sottostante, così come l'atrio sinistro con il ventricolo sinistro. Dopo la nascita non esiste comunicazione né fra i due atri né fra i due ventricoli, che risultano quindi separati da un *setto* che divide completamente la parte destra del cuore dalla sinistra. Gli atri comunicano con i ventricoli sottostanti per mezzo di ampie *aperture ovalari*, gli *ostii atrio-ventricolari*, provvisti di *dispositivi valvolari*. La valvola destra è detta *valvola tricuspide*, mentre la sinistra è detta *valvola bicuspide* o *mitrale*.

Il loro nome deriva dalla presenza di *lamine connettivali* definite come *cuspidi* (Fig. 4). A valvole aperte le cuspidi ripiegano verso il ventricolo, spinte passivamente dalla corrente sanguigna. A valvole chiuse le cuspidi vengono invece mantenute orizzontali dalla contrazione dei *muscoli papillari* (strutture presenti all'interno dei ventricoli che stabilizzano le valvole

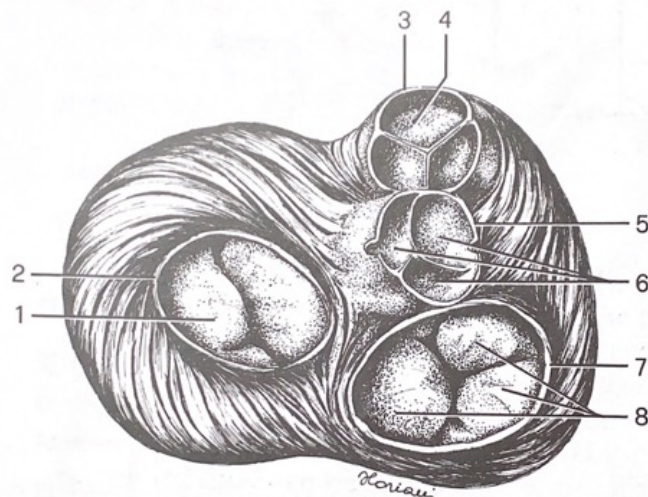


Fig. 4 Evidenziazione dei dispositivi valvolari, rappresentati in figura in fase di chiusura.

1, Valvola bicuspide o mitrale; **2**, Anello fibroso sinistro; **3**, Anello fibroso dell'a. polmonare; **4**, valvole semilunari dell'a. polmonare; **5**, anello fibroso dell'aorta; **6**, valvole semilunari aortiche; **7**, anello fibroso destro; **8**, lembi valvolari della valvola tricuspide

atrioventricolari durante la contrazione del cuore, prevenendo il loro *prolasso* e il *reflusso* del sangue negli atri), e quindi dalla tensione delle *corde tendinee* che si oppongono alla loro *estroflessione* negli atri per effetto della pressione intraventricolare.

Le valvole semilunari dell'arteria polmonare e dell'aorta sono formate ciascuna da tre lamine di *connettivo fibroso* rivestite da *endotelio*, a forma di tasche di nido di rondine, con la concavità in alto. Quando il sangue esce dai ventricoli spinto dalla contrazione della loro parete, e passa nelle arterie, le lamine valvolari aderiscono alla parete del vaso lasciando libero passaggio al sangue. Terminata la contrazione, il sangue riempie le tasche valvolari che, collabendo, si chiudono ed impediscono così il reflusso del sangue nei ventricoli. Al centro del margine libero delle lamine è presente un ispessimento che chiude anche il piccolo pertugio che, a valvole chiuse, rimane fra le tasche [3].

1.2.2 Lo scheletro fibroso del cuore

Lo *scheletro fibroso* del cuore consiste di dense bande di tessuto connettivo resistente ed elastico che circonda la base dei grandi vasi ematici che trasportano il sangue lontano dal cuore (tronco polmonare ed aorta), nonché le valvole del cuore. Lo scheletro fibroso stabilizza la posizione delle valvole cardiache ed inoltre isola fisicamente il tessuto muscolare atriale dal tessuto muscolare ventricolare. Questo isolamento è molto importante per il normale funzionamento del cuore perché significa che la sincronizzazione della contrazione ventricolare può essere controllata in modo preciso rispetto alla contrazione atriale [5].

1.2.3 Conformazione esterna del cuore

La parete del cuore è principalmente composta da tessuto muscolare, organizzato in tre strati sovrapposti. L'*epicardio*, il più esterno, formato dal *foglietto viscerale* del *sacco pericardico*. L'*endocardio*, il più interno, è costituito da una *sottile lamina endoteliale* che riveste la superficie degli atri, dei ventricoli e delle valvole cardiache. La *tonaca intermedia*, chiamata *miocardio*, che è composta da tessuto *muscolare striato cardiaco*.

Il miocardio costituisce la componente principale, sia in termini di quantità che di funzionalità, del cuore. Si compone principalmente di *tessuto muscolare striato involontario* o *miocardio comune*, le cui fibre formano una struttura tridimensionale. Questa disposizione è essenziale per la contrazione del cuore, che avviene in tutte le direzioni durante la fase di svuotamento delle cavità [3].

Le pareti atriali sono composte da muscolatura relativamente sottile e sono formate da due strati distinti. Il più interno costituisce un sacco incompleto specifico di ciascun atrio, mentre il più esterno è formato da fasci di fibre con direzione prevalentemente trasversale, comuni ad entrambi gli atri.

La muscolatura dei ventricoli si presenta sotto forma di due *sacchi conoidi* affiancati, noti come fasci propri, con la base corrispondente agli osti atrio-ventricolari; questi sono rivestiti sia esternamente sia internamente da fasci muscolari comuni.

I fasci più esterni si dirigono obliquamente dagli orifizi atrio-ventricolari verso l'apice del cuore dove dopo un ripiegamento a spirale, penetrano nei sacchi specifici di ciascun ventricolo e si dispongono sotto l'endocardio, formando lo strato muscolare più interno.

Il miocardio è fondamentale per la *conduzione degli impulsi elettrici* del cuore in quanto ricco di cellule specializzate chiamate *miociti*, che sono in grado di generare e propagare segnali elettrici attraverso il cuore.

In particolare, il miocardio è cruciale per la generazione e la conduzione del *potenziale d'azione cardiaco*, il segnale elettrico che determina la contrazione del cuore. Questi impulsi si diffondono attraverso il miocardio, innescando la contrazione sincronizzata degli atri, seguita poi dalla contrazione dei ventricoli.

La contrazione coordinata del miocardio è essenziale per mantenere un ritmo cardiaco regolare e per pompare efficacemente il sangue attraverso il cuore e il sistema circolatorio [3].

1.3 Il ciclo cardiaco

Il periodo compreso tra l'inizio di un battito cardiaco e l'inizio del successivo costituisce un singolo *ciclo cardiaco*, che comprende una fase di contrazione (*sistole*) seguita da una fase di rilassamento (*diastole*). Ogni camera del cuore attraversa due fasi durante il ciclo cardiaco.

Durante la sistole, la camera si contrae e spinge il sangue verso la camera adiacente o un'arteria. Successivamente, durante la diastole, la camera si rilassa e si riempie di sangue, preparandosi per il successivo ciclo cardiaco.

Durante il ciclo cardiaco, la pressione all'interno di ciascuna camera aumenta durante la sistole e diminuisce durante la diastole. Questo cambiamento di pressione fa sì che il sangue fluisca dalle camere a pressione più alta a quelle a pressione più bassa attraverso le valvole atrioventricolari e semilunari, garantendo un *flusso unidirezionale*.

Le contrazioni cardiache sono sincronizzate accuratamente per mantenere le relazioni di pressione corrette tra le camere cardiache [2].

Gli impulsi generati e condotti attraverso i sistemi di conduzione cardiaca regolano l'intervallo temporale tra la sistole atriale e ventricolare. In un cuore normale, la contrazione degli atri precede leggermente quella dei ventricoli per consentire il corretto flusso del sangue attraverso le valvole.

Il ciclo cardiaco inizia con la *sistole atriale*. Durante questa fase, gli atri si contraggono e i ventricoli si riempiono completamente di sangue. Successivamente, inizia la *diastole atriale* e la *sistole ventricolare*. Le valvole atrioventricolari si chiudono quando la pressione ventricolare supera quella atriale. Solo allora il sangue può iniziare a fluire nei tronchi arteriosi attraverso le valvole semilunari.

Durante la diastole ventricolare, le pressioni ventricolari diminuiscono rapidamente, causando la chiusura delle valvole semilunari. Quando le pressioni ventricolari scendono sotto quelle atriali, le valvole atrioventricolari si aprono e il sangue fluisce dagli atri ai ventricoli.

In questo momento, sia gli atri che i ventricoli sono in diastole e il sangue fluisce attraverso le vene principali, attraverso gli atri rilassati e nei ventricoli.

Il ciclo cardiaco si conclude quando la sistole atriale inizia un nuovo ciclo. Alla fine della diastole ventricolare, i ventricoli sono pieni di circa il 70% del loro volume. Questo spiega perché gli individui possono sopravvivere anche con gravi danni agli atri, mentre il danneggiamento dei ventricoli può portare a un'insufficienza cardiaca (Fig. 5).

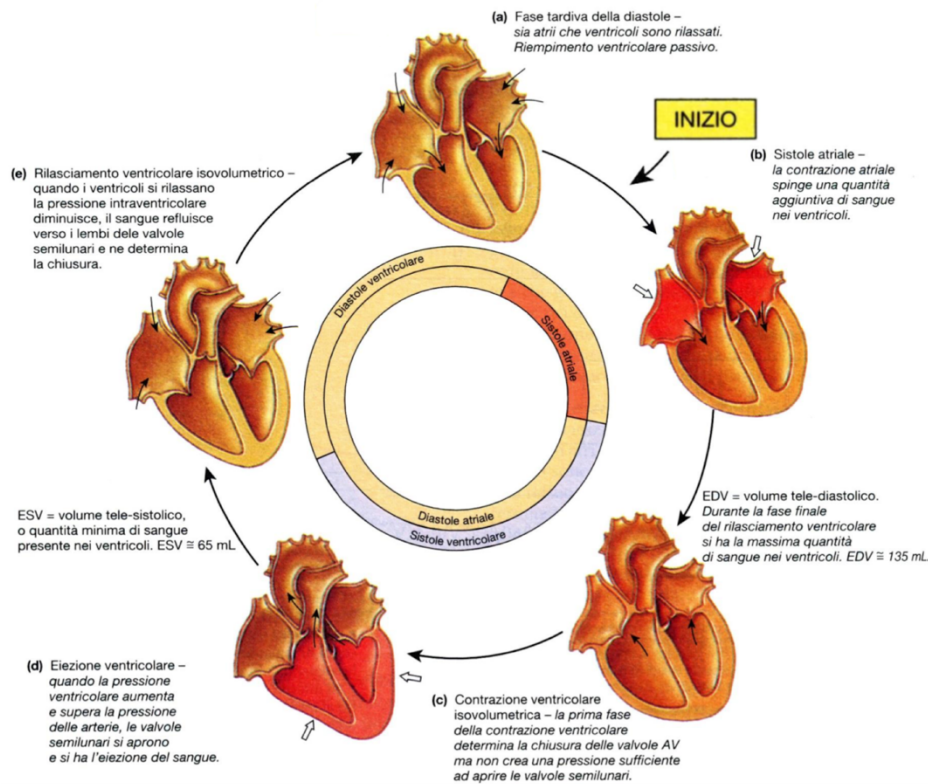


Fig. 5 Il ciclo cardiaco. Le frecce nere sottili indicano il flusso ematico e le frecce bianche indicano le contrazioni.

1.3.1 I rumori cardiaci

Gli operatori medici utilizzano uno strumento chiamato *stetoscopio* per ascoltare i suoni del cuore, che possono essere distinti in "*lubb*" e "*dupp*". Questi suoni sono causati da specifici movimenti delle valvole cardiache durante le fasi di contrazione e rilassamento del cuore.

Mentre il "*lubb*" si verifica quando le valvole atrioventricolari si chiudono e le valvole semilunari si aprono, indicando l'inizio della fase di pompaggio del sangue dai ventricoli, il "*dupp*" avviene quando le valvole semilunari si chiudono al termine di questa fase. Anche se ci sono ulteriori suoni cardiaci, come il terzo e il quarto, essi sono generalmente molto deboli e raramente percepibili nel cuore di un adulto sano. Di fatti sono principalmente legati più al movimento del sangue all'interno del cuore piuttosto che alla chiusura delle valvole [2].

1.3.2 Dinamiche cardiache

Il concetto di dinamiche cardiache riguarda i *movimenti* e le *forze generate* durante le contrazioni del cuore. Ogni volta che il cuore batte, i due ventricoli espellono la stessa quantità di sangue. Questa quantità di sangue espulsa da un ventricolo in un singolo battito è chiamata *volume di eiezione*. Poiché il volume di eiezione può variare da battito a battito, i professionisti medici spesso sono più interessati alla *gittata cardiaca*, che rappresenta la quantità di sangue pompata da ciascun ventricolo in un minuto. La gittata cardiaca fornisce una misura del flusso sanguigno verso i tessuti periferici; senza un adeguato flusso sanguigno, non può essere mantenuta l'omeostasi [3].

La gittata cardiaca può essere calcolata (eq. 1) moltiplicando: il *volume di eiezione medio* per la *frequenza cardiaca*:

$$\text{Gittata cardiaca} \left[\frac{\text{ml}}{\text{min}} \right] = \text{volume di eiezione} \left[\frac{\text{ml}}{\text{battito}} \right] \times \text{Frequenza cardiaca} \left[\frac{\text{battiti}}{\text{min}} \right] \quad (1)$$

1.4 Comportamento elettrico

Durante ogni singolo battito cardiaco, l'intero cuore (atri e ventricoli) si contrae in modo sincronizzato per garantire che il sangue fluisca nella direzione corretta al momento opportuno. Questa coordinazione richiede che le contrazioni delle singole cellule cardiache negli atri e nei ventricoli avvengano in una precisa sequenza.

Due tipi principali di cellule cardiache sono coinvolte in questo processo: (1) le *cellule contrattili*, responsabili delle forti contrazioni che spingono il sangue e (2) le *cellule muscolari specializzate del sistema di conduzione*, che regolano e coordinano l'attività delle cellule contrattili [3].

1.4.1 Cellule contrattili

Le cellule contrattili costituiscono la maggior parte del tessuto muscolare cardiaco, rappresentando circa il 99% di tutte le cellule cardiache. Tanto nelle cellule muscolari cardiache quanto nelle fibre muscolari scheletriche, il potenziale d'azione causa il rilascio di *ioni calcio* lungo le *miofibrille*. Questi ioni si legano alla *troponina*³ presente sui filamenti sottili, innescando così la contrazione muscolare. Tuttavia, ci sono differenze significative tra le cellule muscolari scheletriche e quelle cardiache in termini di durata del potenziale d'azione, origine degli ioni calcio e durata della contrazione risultante (Fig. 6b).

In una cellula muscolare cardiaca ventricolare, il potenziale d'azione inizia quando la membrana raggiunge il valore soglia, solitamente a seguito dell'eccitazione di una cellula muscolare adiacente. Il potenziale d'azione procede attraverso tre fasi (Fig. 6a):

Fase 1, Depolarizzazione rapida: Quando la membrana raggiunge il valore soglia, i canali del sodio voltaggio-dipendenti si aprono, consentendo un rapido flusso di ioni sodio all'interno della cellula e causando una rapida depolarizzazione del *sarcolemma*. I canali del sodio si chiudono quando il *potenziale transmembrana* raggiunge circa +30 mV;

Fase 2, Plateau: In questa fase, la cellula inizia a pompare attivamente il sodio all'esterno, mentre i canali del calcio voltaggio-dipendenti si aprono, consentendo agli ioni calcio extracellulari di entrare nel sarcoplasma. Questi canali del calcio rimangono aperti per un periodo relativamente lungo, mantenendo il potenziale transmembrana vicino a 0 mV e bilanciando la perdita di ioni sodio dalla cellula. Gli ioni calcio extracellulari ritardano la ripolarizzazione e avviano la contrazione muscolare. L'aumento della loro concentrazione all'interno della cellula induce anche il rilascio di ioni calcio dalle riserve nel *reticolo sarcoplasmatico* (RS), prolungando così la contrazione.

³ **Troponina:** proteina contrattile che si trova nel muscolo scheletrico e nel muscolo cardiaco fondamentale per il processo di contrazione muscolare poiché regola l'interazione tra i filamenti di actina e miosina, i componenti principali delle miofibrille.

Fase 3, Ripolarizzazione: Quando i canali del calcio iniziano a chiudersi, si verifica l'apertura dei canali del potassio e il conseguente *efflusso* di ioni potassio dalla cellula. Questo processo porta alla ripolarizzazione della membrana cellulare, riportando il potenziale transmembrana al suo *valore di riposo*.

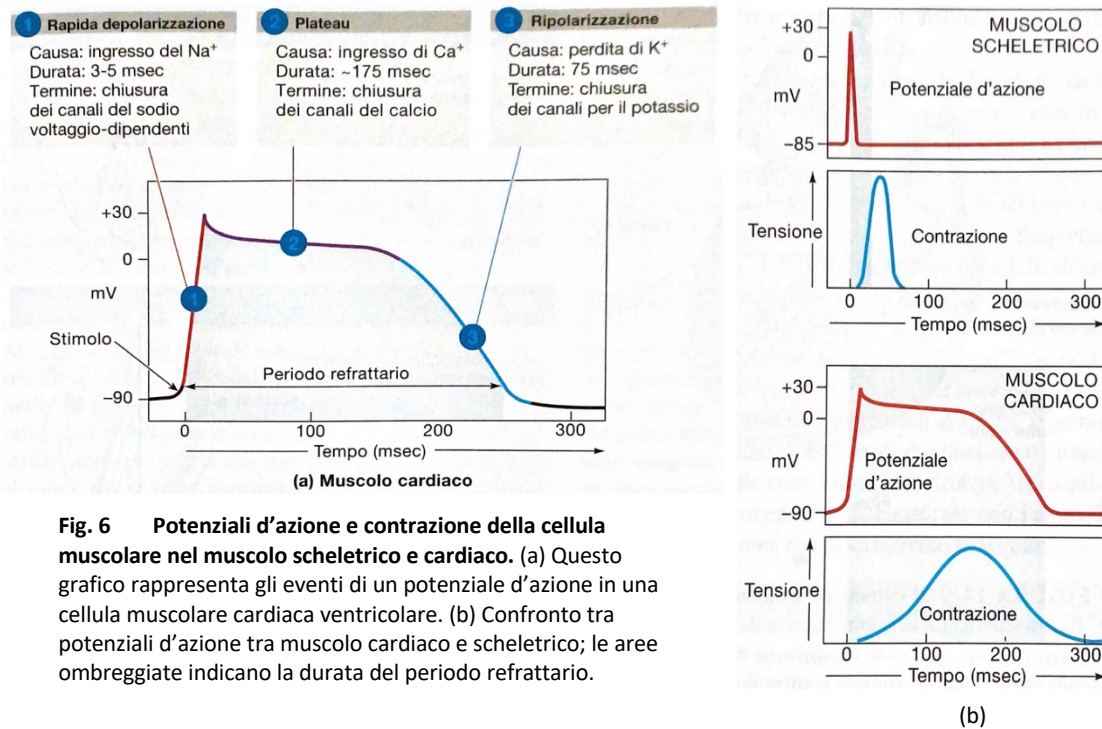


Fig. 6 Potenziali d'azione e contrazione della cellula muscolare nel muscolo scheletrico e cardiaco. (a) Questo grafico rappresenta gli eventi di un potenziale d'azione in una cellula muscolare cardiaca ventricolare. (b) Confronto tra potenziali d'azione tra muscolo cardiaco e scheletrico; le aree ombreggiate indicano la durata del periodo refrattario.

Nella fibra muscolare scheletrica, il potenziale d'azione è breve, caratterizzato da una rapida depolarizzazione seguita immediatamente da una rapida ripolarizzazione. La contrazione è anch'essa breve e termina quando il reticolo sarcoplasmatico richiama il calcio precedentemente rilasciato.

Al contrario, il potenziale d'azione in una cellula muscolare cardiaca è prolungato a causa dell'ingresso continuo di ioni calcio durante tutto il plateau. Questo prolunga il periodo di contrazione muscolare fino al termine del plateau. Quando i canali del calcio si chiudono, gli ioni calcio intracellulari vengono assorbiti dal RS o sono pompati fuori dalla cellula provocando così il rilassamento della cellula muscolare.

Il ciclo completo di depolarizzazione e ripolarizzazione in una cellula muscolare cardiaca dura circa 250-300 msec, molto più a lungo rispetto al potenziale d'azione in una fibra muscolare scheletrica, che dura solo 10 msec. Durante il periodo di ripolarizzazione, la cellula non può rispondere a ulteriori stimolazioni, poiché il suo *periodo refrattario* è relativamente

lungo. Pertanto, una cellula muscolare cardiaca normale ha un limite massimo di circa 200 *contrazioni al minuto*.

Nelle fibre muscolari scheletriche, il periodo refrattario termina prima che la fibra muscolare raggiunga il picco di tensione e si rilassi. Ciò consente alle contrazioni di sommarsi fino a raggiungere un picco sostenuto di tensione, noto come *tetano*. Tuttavia, nelle cellule muscolari cardiache, il periodo refrattario persiste fino al termine del rilassamento. Di conseguenza, la sommazione delle contrazioni non è possibile e le *contrazioni tetaniche* non si verificano in cellule muscolari cardiache normali, indipendentemente dalla frequenza e dall'intensità della stimolazione.

Questa distinzione è fondamentale poiché un cuore che entra in tetano potrebbe non essere in grado di pompare il sangue correttamente, portando a gravi conseguenze cardiovascolari [3].

1.4.2 Il sistema di conduzione

A differenza del muscolo scheletrico, il tessuto muscolare cardiaco ha la capacità di *contrarsi autonomamente*, senza la necessità di stimolazione nervosa o ormonale.

Nel normale modello di attività cardiaca, ogni contrazione segue una precisa sequenza: prima si contraggono gli atri, seguiti dai ventricoli. Questa coordinazione delle contrazioni cardiache è guidata dal *sistema di conduzione del cuore*, che è costituito da una rete di cellule muscolari cardiache specializzate. Queste cellule sono responsabili dell'innesco e della distribuzione degli impulsi elettrici che coordinano le contrazioni del cuore (Fig. 7).

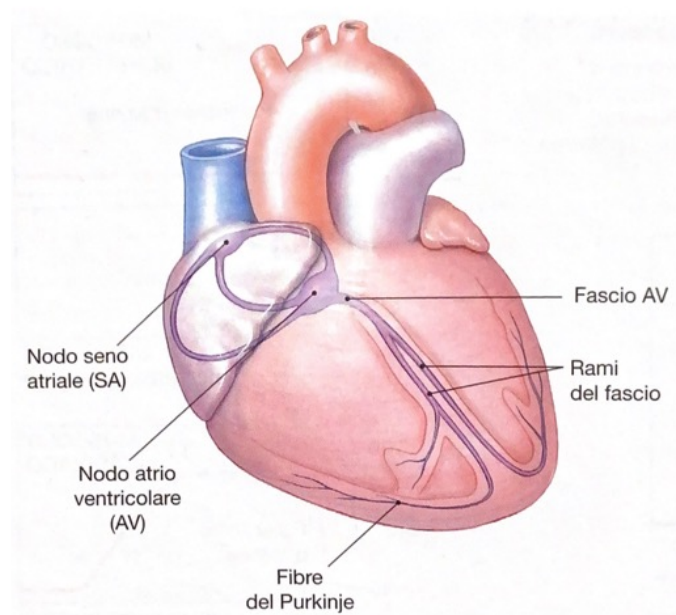


Fig. 7 Il sistema di conduzione del cuore

La rete è formata da due tipi di cellule muscolari cardiache che non partecipano direttamente alla contrazione: (1) le *cellule nodali*, che determinano la frequenza delle contrazioni cardiache e si trovano nei *nodi senoatriale (SA)* e *atrioventricolare (AV)*, e (2) le *fibre di conduzione* che distribuiscono lo stimolo contrattile al miocardio comune. I siti principali delle fibre di conduzione includono il *fascio AV*, i suoi rami e le *fibre di Purkinje*.

Le cellule nodali sono peculiari perché le loro membrane cellulari si depolarizzano spontaneamente, generando potenziali d'azione a intervalli regolari. Queste cellule sono elettricamente connesse tra loro, con le fibre di conduzione e con le normali cellule muscolari cardiache. Quando un potenziale d'azione ha origine in una cellula nodale, si propaga attraverso il sistema di conduzione, raggiungendo tutto il tessuto muscolare cardiaco e coordinando la contrazione. In questo modo, le cellule nodali stabiliscono il ritmo del battito cardiaco.

Non tutte le cellule nodali si depolarizzano alla stessa frequenza, e la frequenza normale del battito cardiaco è determinata dalle *cellule pacemaker*, che sono le prime a raggiungere il valore soglia. Queste cellule pacemaker si trovano nel nodo senoatriale (SA), noto anche come il *pacemaker cardiaco*, situato nella parete posteriore dell'atrio destro vicino all'ingresso della vena cava superiore.

Le cellule pacemaker si depolarizzano spontaneamente, generando da 70 a 80 potenziali d'azione al minuto, stabilendo così un ritmo cardiaco di 70-80 battiti al minuto (bpm).

Una volta che lo stimolo contrattile ha origine nel nodo SA, deve essere distribuito in modo che (1) gli atri si contraggano insieme, prima dei ventricoli; e (2) i ventricoli si contraggano insieme, in un'onda che si propaga dall'apice verso la base. Questo assicura che il sangue venga spinto verso l'aorta e il tronco polmonare quando i ventricoli si contraggono.

Il nodo SA è elettricamente connesso al nodo atrioventricolare (nodo AV), più grande, attraverso le fibre di conduzione presenti nelle pareti atriali. Sebbene le cellule del nodo AV si depolarizzino spontaneamente, generano solo da 40 a 60 potenziali d'azione al minuto. In circostanze normali, queste cellule vengono stimulate dai potenziali d'azione generate dal nodo SA. Tuttavia, se il nodo AV non riceve questi impulsi, diventa il pacemaker cardiaco, stabilendo una frequenza di 40-60 battiti al minuto.

Il nodo AV si trova nel pavimento dell'atrio destro, vicino all'apertura del seno coronarico, da cui il potenziale d'azione viaggia lungo il fascio AV, noto anche come *fascio di His*. Questo fascio si estende lungo il setto interventricolare prima di biforcarsi nei rami sinistro e destro, che si irradiano attraverso i ventricoli sinistro e destro. Le *fibre specializzate del Purkinje* convergono quindi gli impulsi alle cellule contrattili del miocardio ventricolare [6].

Il potenziale d'azione impiega circa 50 msec per viaggiare dal nodo SA al nodo AV, attraverso le vie di conduzione internodali. Lungo il percorso, le fibre di conduzione trasmettono lo stimolo contrattile alle cellule muscolari cardiache degli atri destro e sinistro.

L'*isolamento elettrico* degli atri dai ventricoli è garantito dallo scheletro fibroso, fatta eccezione per il fascio AV [6].

A livello del nodo AV, l'impulso subisce un rallentamento e occorrono ulteriori 100 msec prima che raggiunga il fascio AV. Questo ritardo è cruciale poiché consente agli atri di contrarsi e al sangue di essere trasferito prima che i ventricoli vengano stimolati. Una volta che l'impulso raggiunge il fascio AV, si propaga verso il basso nel setto interventricolare, lungo i rami del fascio e nel miocardio ventricolare attraverso le fibre del Purkinje. Entro altri 75 msec, lo stimolo per avviare la contrazione ha raggiunto tutte le cellule muscolari ventricolari (Fig. 8).

Numerosi problemi clinici derivano da deviazioni dalla normale funzione del pacemaker, che genera una frequenza cardiaca media di 70-80 battiti al minuto. La *bradycardia* (bradys, lento) è una condizione in cui la frequenza cardiaca è più bassa del normale (meno di 60 battiti al minuto). La *tachycardia* (tachys, veloce) è una frequenza più alta del normale (100 battiti al minuto o più). In alcuni casi, una fibra di conduzione o una cellula muscolare ventricolare anormale può iniziare a generare potenziali d'azione così rapidamente da prevalere su quelli del nodo SA o del nodo AV. Questo fenomeno è definito *pacemaker ectopico*. I potenziali d'azione possono evitare completamente il sistema di conduzione e alterare il ritmo delle

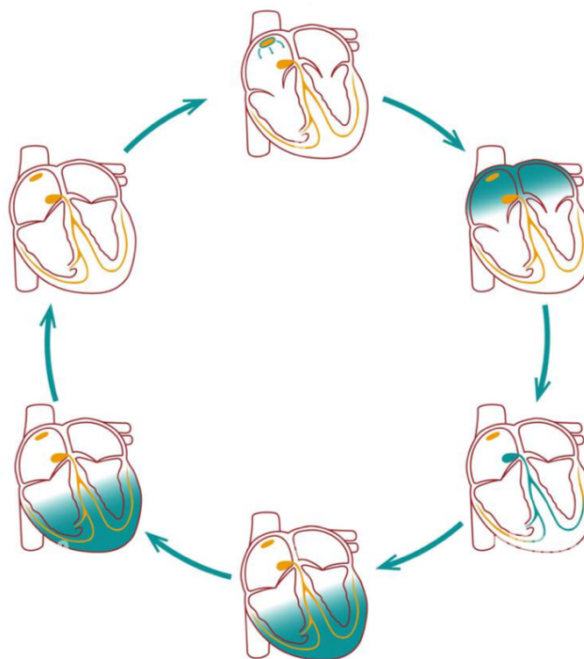


Fig. 8 Lo stimolo contrattile viaggia attraverso il cuore in una sequenza prevedibile di eventi

contrazioni ventricolari. Tali condizioni vengono comunemente diagnosticate tramite un *elettrocardiogramma* [6].

Capitolo 2

“SEGNALE ELETTROCARDIOGRAFICO”

2.1 Elettrocardiogramma e la relazione con l'attività elettrica cardiaca

I nervi e i muscoli che compongono il cuore possono essere considerati come una sorgente di cariche elettriche che si spostano lungo il torace che funge da *conduttore*. Il *campo elettrico* prodotto da queste cariche in movimento durante i processi di depolarizzazione e ripolarizzazione del muscolo cardiaco emerge sulla superficie del torace con le sue *linee di potenziale elettrico*. Pertanto, posizionando degli *elettrodi* sulla superficie toracica (anche se tale campo è rilevabile in tutto il corpo) su due linee con *potenziali differenti*, è possibile rilevare una *differenza di potenziale* (ddp). Questa ddp varia nel tempo insieme alla depolarizzazione e ripolarizzazione delle fibre cardiache, e la sua registrazione nel tempo è nota come *elettrocardiogramma* (ECG).

L'ECG rappresenta uno *strumento diagnostico fondamentale* nell'ambito della pratica clinica. È particolarmente utile al fine di identificare *disturbi del ritmo cardiaco*, *anomalie nella conduzione elettrica*, nonché per rilevare segni di *ischemia* e *infarto del miocardio*.

La relazione tra l'azione di pompaggio del cuore e i potenziali elettrici rilevabili sulla superficie corporea può essere compresa considerando che il muscolo cardiaco si contrae lungo una direzione specifica a causa della propagazione della depolarizzazione. Questo processo, simile a quanto avviene lungo una fibra nervosa che trasmette un segnale, genera una *corrente ionica* che comporta una variazione di potenziale tra due punti non coincidenti del tessuto biologico in cui scorre. Nella Figura 9, con "R" è indicata la generica resistenza elettrica del mezzo esterno al muscolo cardiaco (torace). Qui si osserva la variazione di potenziale prodotta dalla corrente ionica che fluisce dentro e fuori dalle cellule muscolari specializzate che compongono il fascio di His e la rete di Purkinje.

La distribuzione di potenziale che coinvolge l'intero muscolo cardiaco quando i ventricoli sono depolarizzati per metà è illustrata nella Figura 10. Le lettere A, B e C indicano gli elettrodi applicati sul torace e posizionati approssimativamente ai vertici di un *triangolo equilatero* [4].

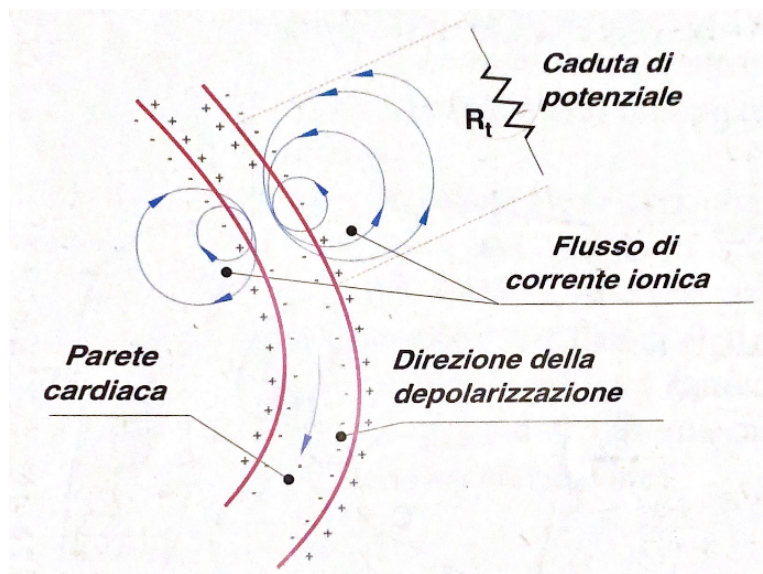


Fig. 9 Effetti della propagazione della depolarizzazione

È evidente che le differenze di potenziale registrate dipendono dalla posizione degli elettrodi e che la forma delle linee equipotenziali rispecchia quella di un *dipolo*, con due cariche elettriche di segno opposto. Questo implica che l'attività elettrica del cuore può essere astrattamente concepita come derivante da un dipolo e quindi rappresentata da un *vettore* che ciclicamente varia in *intensità* e *direzione* nel tempo.

Una volta eccitato dal nodo SA, l'impulso elettrico si propaga dal nodo AV con una velocità diversa lungo le due branche del fascio di His, determinando un *modesto ritardo* (circa 0,01 s) nella contrazione del ventricolo sinistro rispetto a quello destro.

Durante questo processo, la depolarizzazione avanza dalla superficie interna della parete dei ventricoli verso quella esterna e dall'apice del cuore verso la base dei ventricoli [4].

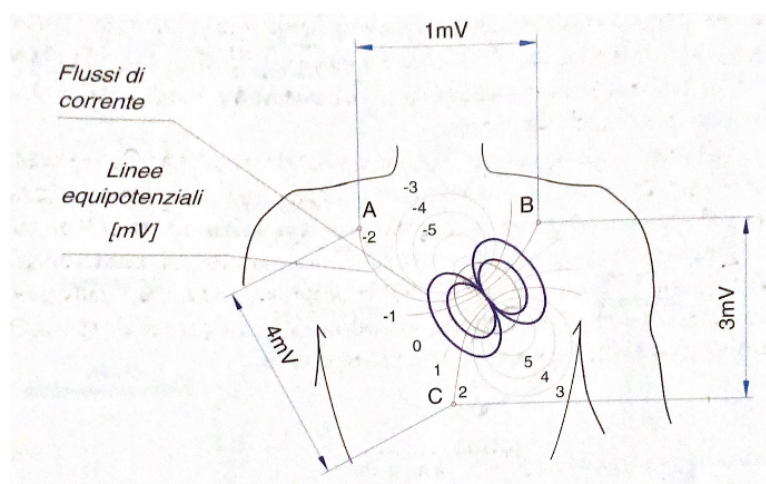


Fig. 10 Distribuzione di potenziale sul torace a metà della fase di depolarizzazione dei ventricoli

Di conseguenza, la distribuzione delle cariche negative e positive cambia istante per istante. Poiché l'intero sistema non si depolarizza e ripolarizza simultaneamente, il vettore rappresentativo del potenziale cardiaco varia nel tempo sia in lunghezza (intensità o modulo) sia in direzione (angolo o fase).

È importante notare che le differenze di potenziale registrate all'esterno della gabbia toracica costituiscono solo una frazione dei potenziali d'azione rilevabili. Per semplificare la descrizione dei campi elettrici risultanti dai movimenti delle cariche positive e negative durante la depolarizzazione e ripolarizzazione del muscolo cardiaco, è conveniente considerare tali campi elettrici come derivanti da un dipolo elettrico equivalente del cuore.

Come è noto, il *potenziale elettrico* E prodotto da una carica elettrica Q in un punto P a distanza d dalla carica elettrica stessa, vale (eq. 2):

$$E(d) = \frac{Q}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r d} \quad (2)$$

con ϵ_r costante dielettrica del mezzo ed ϵ_0 costante dielettrica del vuoto ($8.859 \cdot 10^{-12} \text{ F} \cdot \text{m}^{-1}$).

In questo contesto, è importante ricordare il principio secondo cui l'effetto combinato di numerose cariche elettriche, disposte in modo variegato in una determinata regione dello spazio, su un punto distante molto più grande delle loro stesse distanze reciproche, può essere approssimato considerando queste cariche come concentrate nel loro centro di carica, analogamente al concetto di centro di gravità. Di conseguenza, è possibile rappresentare, in qualsiasi istante, tutte le cariche positive presenti nel cuore con una singola carica positiva (la cui quantità è pari alla somma di tutte le cariche positive esistenti) collocata in un punto interno al cuore, e tutte le cariche negative (incluse quelle all'interno delle membrane polarizzate o al di fuori delle membrane depolarizzate) con una singola carica negativa situata in un altro punto.

Tuttavia, durante il processo di depolarizzazione e ripolarizzazione, il centro di tutte le cariche positive non coincide necessariamente con quello di tutte le cariche negative. Di conseguenza, possiamo immaginare il dipolo elettrico definito sopra con i seguenti parametri:

- *quantità di carica elettrica;*
- *distanza tra le due cariche;*
- *orientamento dell'asse che congiunge le due cariche (asse del dipolo);*

Da questo deriva che il potenziale elettrico E in un punto dello spazio P posto ad una distanza d molto maggiore rispetto alla distanza L presente tra le due cariche, è fornito da (eq. 3):

$$E(P) = \frac{\mu \cos \vartheta}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r d^2} \quad (3)$$

dove:

μ : momento del dipolo (con $\mu = Q \cdot L$);

Q : carica del dipolo;

d : distanza del punto P dal centro del dipolo;

ϑ : angolo tra asse del dipolo e la congiungente il punto P medio di L.

In base a quanto detto, è del tutto legittimo e altamente pratico esaminare l'evoluzione della distribuzione delle cariche durante il ciclo cardiaco in termini di variazioni del dipolo.

Questo dipolo, a causa della sua natura, è meglio concepito come un *dipolo equivalente*, la cui intensità (rappresentata dal momento del dipolo D) e orientamento dell'asse variano da momento a momento. L'asse del dipolo equivalente è comunemente definito come *l'asse elettrico istantaneo del cuore*.

Poiché il dipolo è caratterizzato da un'intensità (una grandezza scalare rappresentata dal momento del dipolo D) e da una direzione (l'asse del dipolo), può essere rappresentato da un *vettore H* che è la somma istantanea delle attività elettriche del cuore. Le proiezioni di H lungo specifiche direzioni possono essere misurate in termini di intensità e direzione mediante la registrazione delle differenze di potenziale elettrico sulla superficie corporea ottenendo così l'ECG che noi tutti conosciamo [4].

2.2 Acquisizione: la posizione degli elettrodi

Il rilevamento e la registrazione dei potenziali cardiaci richiedono, in linea di principio, almeno due elettrodi posizionati sulla superficie del corpo in luoghi non equipotenziali. È evidente che per confrontare elettrocardiogrammi eseguiti su individui diversi o in diverse circostanze su un singolo individuo, al fine di valutare la presenza di *eventuali patologie*, è essenziale *standardizzare le posizioni degli elettrodi* [4].

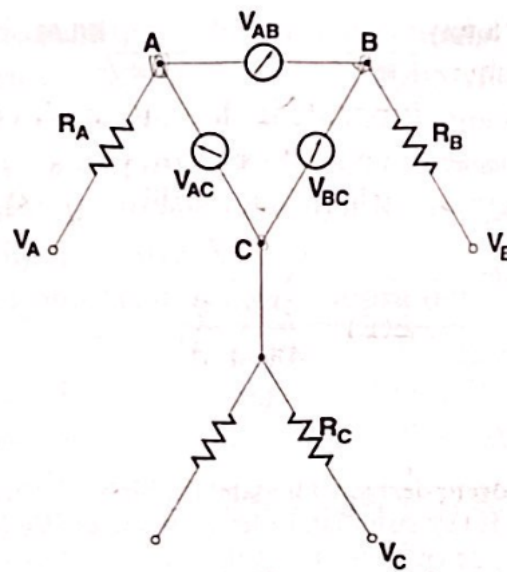


Fig. 11 Circuito equivalente relativo al triangolo di Einthoven

Willem Einthoven, considerato il padre della cardiologia moderna e premio Nobel per la medicina nel 1924, fu il primo a schematizzare il corpo umano come un *conduttore di ampio volume* con la sorgente di attività elettrica cardiaca posta al suo centro. Egli propose di posizionare gli elettrodi ai vertici di un *triangolo equilatero* al centro del quale ipotizzò la posizione del cuore. Questo schema (Fig. 11), con il punto A sul braccio destro, il punto B sul braccio sinistro e il punto C alla base dello sterno, fornisce un'indicazione delle proiezioni temporali del vettore H lungo tre direzioni nel piano frontale [4].

Anche se gli elettrodi non vengono posizionati esattamente come indicato da Einthoven, ad esempio se l'elettrodo B venisse collocato sul polso sinistro, le differenze nel tracciato elettrocardiografico sarebbero minime. Questo perché le braccia (e le gambe) si comportano come *circuiti aperti*, in cui non scorre una corrente apprezzabile indotta dalla presenza del cuore. Pertanto, tutto il braccio è considerato una *regione equipotenziale*, e il potenziale assunto da questa regione è approssimativamente equivalente a quello del punto B, dove idealmente è posizionato l'elettrodo [4].

Il triangolo in Figura 10 viene denominato *triangolo di Einthoven* ed i luoghi A, B e C, vengono meglio identificati rispettivamente come RA (*Right Arm*), LA (*Left Arm*), LL (*Left Leg*), simboli internazionalmente accettati e diffusi nella letteratura del settore. Le rette congiungenti tali luoghi individuano tre direzioni rappresentabili con tre *versori* che ci aiutano a individuare tre *quantità scalari* che chiameremo *derivazioni* [4].

In particolare, chiamando i versori a_i e le quantità scalari derivanti V_i , con $i = I, II, III$, possiamo distinguere le derivazioni in:

- ddp misurata tra RA ed LA, assume la denominazione di *I derivazione*;
- ddp misurata tra RA ed LL, assume la denominazione di *II derivazione*;
- ddp misurata tra LA ed LL, assume la denominazione di *III derivazione*;

Nella realtà il sito anatomico di RA è il *polso destro*, di LA il *polso sinistro* mentre di LL la *caviglia sinistra*. La scelta della *gamba sinistra* deriva dal fatto che si è scoperto che tale gamba potesse offrire maggiori vantaggi in relazione alla resistenza elettrica, data la posizione del cuore nella parte sinistra della gabbia toracica (in realtà un ECG eseguito invertendo il ruolo delle gambe non sarebbe significativamente diverso da un classico ECG). La gamba destra viene utilizzata come *potenziale di riferimento* e anche per *ridurre il rumore derivante dall'ambiente esterno* [4].

2.2.1 Derivazioni monopolari di Wilson e aumentate

Le tre derivazioni discusse fino ad ora sono comunemente utilizzate per eseguire *elettrocardiogrammi diagnostici* e per il *monitoraggio cardiaco*. Queste derivazioni sono note anche come *derivazioni bipolari*, poiché per registrarle è necessario utilizzare 2 dei 3 elettrodi disponibili.

Un altro metodo ampiamente impiegato per effettuare un ECG utilizza *derivazioni unipolari*, dove il potenziale viene rilevato in un sito anatomico rispetto a un riferimento.

Le derivazioni principali forniscono le componenti del vettore cardiaco lungo tre direzioni nel *piano frontale*, rendendole sufficienti per il *monitoraggio* e spesso anche per una *valutazione diagnostica preliminare*. Tuttavia, non sono sufficienti per individuare la posizione e l'intensità nel tempo del vettore H, necessario per una diagnosi più completa ed accurata. La conoscenza delle componenti di H sul piano trasversale risolve questo problema diagnostico nella maggior parte dei casi.

A questo scopo, nel 1944, *G.A. Wilson* propose di valutare lo spostamento del vettore cardiaco nel corso del ciclo su un *piano orizzontale*, utilizzando come riferimento un centro elettrico chiamato *Terminale Centrale di Wilson (W)*. Questo terminale viene creato connettendo ogni elettrodo delle tre derivazioni principali tramite una *resistenza* di valore identico (R) ad un nodo comune [4].

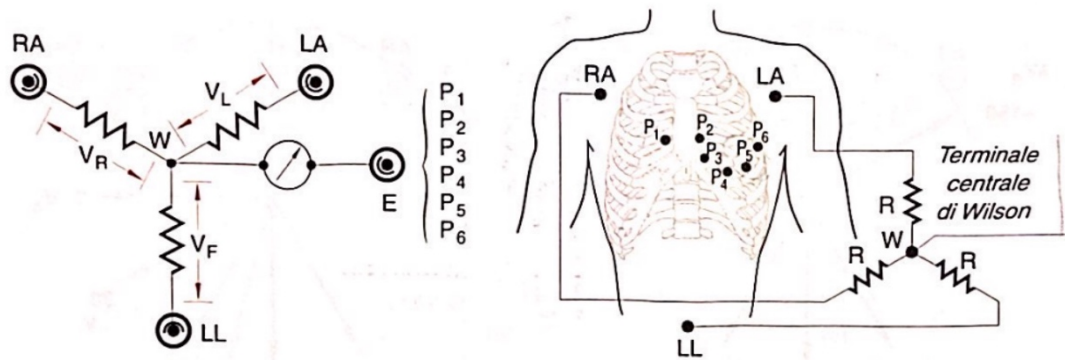


Fig. 12 Configurazione circuitale e disposizione degli elettrodi nel rilevamento delle derivazioni precordiali

In questo modo, l'uso del Terminale Centrale di Wilson consente di ottenere una visione più completa e dettagliata del vettore cardiaco nel corso del ciclo cardiaco, migliorando così la capacità diagnostica dell'elettrocardiogramma. Il terminale Centrale di Wilson ha un potenziale pari alla media dei potenziali delle tre derivazioni.

Disponendo di tale terminale, con un *elettrodo esplorante E* si sono valutate le differenze di potenziale rispetto a W in determinati siti chiamati P₁, P₂, P₃, P₄, P₅ e P₆ posti nelle seguenti posizioni anatomiche (Fig. 12):

- P₁ : *quarto spazio intercostale a destra del margine sternale;*
- P₂ : *quarto spazio intercostale a sinistra del margine sternale;*
- P₃ : *a metà tra P₂ e P₄;*
- P₄ : *nel quinto spazio intercostale;*
- P₅ : *sulla linea ascellare anteriore allineato con P₄;*
- P₆ : *allineato esternamente con P₄ e P₅;*

Tali differenze di potenziale vengono chiamate *derivazioni precordiali* e vengono indicate con V₁, V₂, V₃, V₄, V₅, V₆ e V₇. Tali derivazioni riflettono l'attività del cuore nel suo insieme e ci consentono di ottenere un quadro più completo della posizione del vettore H e di tutte le sue eventuali anomalie.

Un'altra significativa applicazione delle derivazioni unipolari deriva direttamente dal circuito utilizzato per ottenere le derivazioni precordiali, ed è quella delle *derivazioni aumentate*. Queste derivazioni aumentate sono anch'esse tre, proprio come le derivazioni standard, e utilizzano gli stessi punti di prelievo del segnale (RA, LA e LL). Vengono ottenute eliminando il resistore che nel circuito di Wilson è connesso rispettivamente al braccio destro, al braccio sinistro ed al piede sinistro andando a sostituirlo con il misuratore della ddp [4].

Le suddette derivazioni prendono il nome di aumentate poiché, seguendo il circuito di Wilson, la differenza di potenziale rilevabile tra il polo di riferimento e l'arto corrispondente è *aumentata di circa il 50%* grazie all'eliminazione del resistore R. Questa è l'origine della loro denominazione e dei simboli con cui vengono indicate (aV_R , aV_L e aV_F) [4].

Le derivazioni aumentate sono estremamente utili poiché forniscono un'informazione diagnostica aggiuntiva. Consentono infatti di proiettare il vettore cardiaco sui lati di un triangolo equilatero ruotato di 30° in senso antiorario rispetto a quello di Einthoven, offrendo così una nuova "vista" senza la necessità di spostare gli elettrodi di rilevamento del segnale.

2.2.2 Derivazioni di Frank

Le derivazioni bipolari e unipolari, così come gli andamenti dei tracciati che descrivono l'attività elettrica del cuore, si basano tutte sull'ipotesi semplificativa che tale attività possa essere rappresentata mediante un dipolo. Anche se questa ipotesi è stata fondamentale per la raccolta di una vasta quantità di dati sperimentali e clinici che consentono di formulare diagnosi accurate, non corrisponde esattamente alla realtà fisica per quanto riguarda l'individuazione effettiva del vettore cardiaco.

Alcuni studiosi, tra cui *E. Frank*, hanno proposto di individuare il vettore cardiaco utilizzando derivazioni con 7 elettrodi disposti in modo specifico ed elaborando il segnale ottenuto con una *rete di resistenze* (Fig. 13). Questo metodo permette di rilevare le componenti del vettore elettrico proiettato sui tre piani ortogonali. Le tensioni V_x , V_y e V_z , rappresentate sul *piano frontale*, *sagittale* e *trasverso*, rispettivamente, dell'estremità del vettore cardiaco, vengono tracciate per ogni ciclo cardiaco.

In teoria, la conoscenza di queste proiezioni consente la costruzione approssimativa del vettore cardiaco, ottenuta utilizzando solo sette elettrodi, il che sarebbe molto conveniente [4].

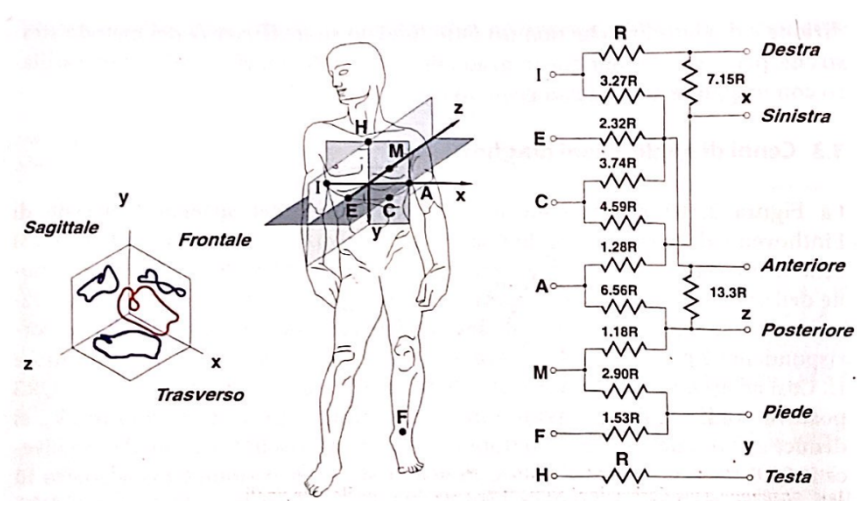


Fig. 13 Configurazione circuitale proposta da Frank per ottenere la decomposizione del vettore H secondo un sistema di piani cartesiani ortogonali

Tuttavia, le irregolarità del ritmo cardiaco e le variazioni anatomiche tra individui non sono pienamente considerate dalla matrice delle resistenze che costituiscono la rete, rendendo difficile l'applicazione pratica delle derivazioni di Frank. Anche se molti elettrocardiografi consentono l'uso di queste derivazioni, esse sono *poco utilizzate* nella pratica clinica, dove prevalgono le 12 derivazioni classiche già illustrate [4].

2.3 L'elettrocardiografo

Da quanto espresso in precedenza si può dedurre da quali blocchi funzionali debba essere costituito un *elettrocardiografo elementare monocanale*, e cioè fornito di una sola penna scrivente [4]. La registrazione delle 12 derivazioni viene eseguita in sequenza ruotando la manopola di un *commutatore* a mezzo del quale esse vengono selezionate. L'elettrodo esplorante per le derivazioni precordiali è unico (del tipo a *ventosa*) e viene spostato dall'operatore nelle posizioni stabilite al fine di acquisire in sequenza i vari tracciati.

L'elettrocardiografo monocanale risulta pertanto costituito dalle seguenti parti:

- Il *cavo paziente* e cioè quell'insieme di conduttori destinati ad inviare il segnale disponibile sugli elettrodi all'ingresso di una rete di resistori;
- Un gruppo di resistori per realizzare i *potenziali di riferimento* per le derivazioni monopolari sia aumentate che precordiali; è inoltre previsto un circuito idoneo a fornire la tensione di calibrazione fissata internazionalmente ad 1mV;
- *Preamplificatori e filtri* che assolvono il compito di prelevare il segnale proveniente dal cavo paziente, depurarlo da disturbi indotti dall'esterno e presentarlo all'ingresso dell'amplificatore di potenza (pen. amp.);
- Un *amplificatore di potenza* idoneo a pilotare il galvanometro registratore a penna calda (o di altro tipo), che traccia sulla carta le variazioni di ddp prelevate dagli elettrodi;
- Il *galvanometro registratore* con gli accessori per il suo funzionamento (posizione, riscaldamento penna);
- Il *gruppo motore* ed i relativi riduttori per il trascinamento della carta alla velocità costante di 25mms^{-1} o 50mms^{-1} ;
- *Alimentatore* in corrente alternata e/o continua.

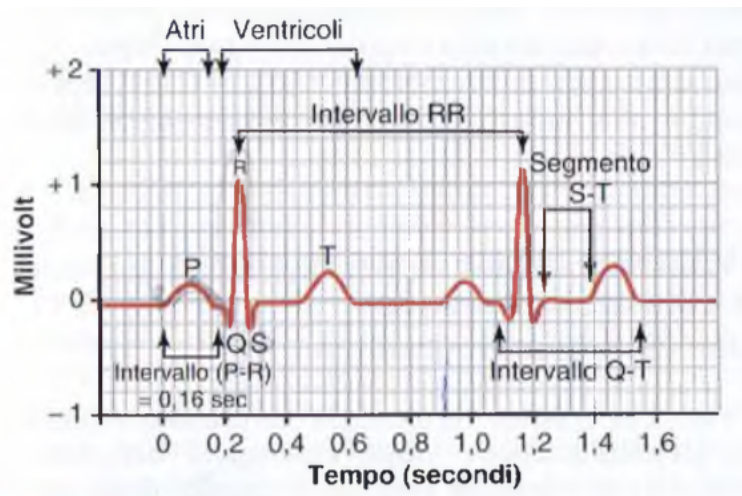


Fig. 14 Elettrocardiogramma normale

2.4 Tracciato elettrocardiografico

L'ECG normale (Fig. 14) è composto da tre principali componenti: l'onda *P*, il complesso *QRS* e l'onda *T*.

Il complesso QRS, spesso ma non sempre, consiste in *tre onde separate*: l'onda *Q*, l'onda *R* e l'onda *S*. L'onda *P* è generata dai potenziali elettrici che si originano quando gli atri si depolarizzano prima dell'inizio della contrazione atriale. Il complesso QRS, invece, è causato dai potenziali generati durante la depolarizzazione dei ventricoli, che precede la contrazione ventricolare. Sia l'onda *P* che le componenti del complesso QRS rappresentano quindi onde di depolarizzazione.

L'onda *T* è prodotta dai potenziali generati durante il recupero dei ventricoli dallo stato di depolarizzazione. Questo processo avviene normalmente nel muscolo ventricolare circa 0,25-0,35sec dopo la depolarizzazione; l'onda *T* è anche conosciuta *come onda di ripolarizzazione ventricolare*.

L'ECG, si sviluppa su una *linea di base* definita con il nome di *isoelettrica* che rappresenta lo stato elettrico del cuore quando non vi è né depolarizzazione né ripolarizzazione in corso.

In altre parole, è la linea di riferimento da cui partono le variazioni durante il ciclo cardiaco.

Quando il cuore è in uno stato di riposo e non ci sono attività elettriche significative, l'isoelettrica appare come una *linea piatta* sul *tracciato* dell'ECG. Questo punto di riferimento è fondamentale per l'interpretazione corretta delle variazioni nei tracciati dell'ECG durante la depolarizzazione e la ripolarizzazione cardiaca [7].

È importante specificare che esiste anche un'onda *T atriale*, ovvero l'onda legata alla ripolarizzazione degli atri dopo la loro depolarizzazione. Quest'ultima viene nascosta dal complesso QRS in quanto quest'ultimo è molto più ampio in termini di voltaggio [7].

2.4.1 Interpretazione del tracciato elettrocardiografico

Partiamo innanzitutto col ricordare che l'ECG è una “vista” elettrica di un oggetto tridimensionale. Pensiamo di guardare un'automobile da diverse prospettive; questa avrà diverse forme in base al nostro punto di vista. Allo stesso modo le diverse derivazioni di un ECG forniscono “visuali” elettriche diverse e danno informazioni circa le differenti regioni del cuore.

Un elettrocardiogramma (ECG) fornisce preziose informazioni sulla salute del cuore, ma interpretarne i dettagli può risultare complesso. L'analisi di un ECG inizia con diverse domande; si inizia valutando la *frequenza cardiaca*, che è il numero di battiti cardiaci al minuto e solitamente si misura contando il numero di onde P o il numero di complessi QRS in un dato intervallo di tempo. Una frequenza cardiaca normale a riposo è di 60-100 battiti al minuto, ma può variare a seconda delle condizioni individuali. Valori al di fuori di questo range possono indicare tachicardia o bradicardia.

Successivamente, si verifica se il *ritmo cardiaco* è regolare o irregolare. Un ritmo irregolare, o *aritmia*, può essere causato da varie condizioni, da semplici *battiti extrasistolici* a patologie più serie come la *fibrillazione atriale* [8].

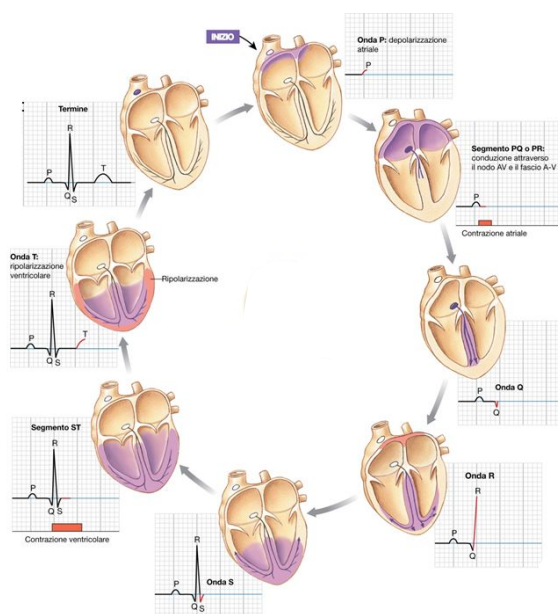


Fig. 15 Corrispondenza tra eventi elettrici nell'ECG e le regioni in depolarizzazione (in viola) e in ripolarizzazione (color pesca) del cuore

Dopo aver valutato la frequenza e il ritmo cardiaco, si controlla se sono presenti tutte le onde normali dell'ECG in modo riconoscibile, come l'onda P, il complesso QRS e l'onda T.

Ogni onda fornisce informazioni specifiche sulla funzionalità del cuore.

Infine, si analizza se esiste un *complesso QRS per ogni onda P* e se la *lunghezza del segmento P-R è costante*. Variazioni in queste misurazioni possono indicare *problemi di conduzione* del segnale attraverso il nodo atrioventricolare (AV), come nei casi di *blocco cardiaco*. In forme più gravi di blocco cardiaco, gli atri si depolarizzano regolarmente a una certa frequenza, mentre i ventricoli si contraggono a una frequenza molto più bassa [8].

2.5 Intervallo QT

Per comprendere appieno l'importanza di un intervallo *QT anomalo*, dobbiamo analizzare i primi studi sull'ECG e il crescente riconoscimento della sua rilevanza nel corso del tempo.

All'inizio, nel 1895, Einthoven classificò le onde dell'ECG, identificando le onde P, il complesso QRS e l'onda T, e successivamente individuò anche un' *onda anomala* definita poi come *onda U* nel 1906 di origini tutt'oggi ancora poco chiare. Tuttavia, non si attribuiva grande valore all'intervallo QT [9].

Nel 1957, Jervell e Lange-Nielsen cambiarono questa percezione descrivendo una famiglia con una *cardiopatìa peculiare* associata alla *sordità*, in cui il *prolungamento* dell'intervallo QT era evidente negli elettrocardiogrammi. Questi pazienti sperimentavano episodi di *svenimento e morte improvvisa*, nonostante una struttura cardiaca apparentemente normale.

Negli anni successivi, furono identificate numerose altre famiglie con morti improvvise premature e intervallo QT prolungato, alle volte senza un' associata sordità come nel caso della prima famiglia. Ciò ha portato alla scoperta delle *sindromi di Jervell-Lange-Nielsen* e di *Romano-Ward*, legate al *QT lungo*, e successivamente della *sindrome del QT corto*.

Questi sviluppi evidenziano l'importanza di comprendere e monitorare attentamente l'intervallo QT per prevenire eventi cardiaci fatali e migliorare la gestione delle condizioni cardiovascolari [9].

2.6 Meccanismi fisiopatologici legati all'intervallo QT

Dopo aver esaminato brevemente la storia dell'intervallo QT e delle patologie ad esso correlate, esploreremo ora i *meccanismi fisiopatologici* sottostanti [10].

L'intervallo QT rappresenta una misura della *combinazione di depolarizzazione e ripolarizzazione cardiaca*, includendo sia il complesso QRS che l'onda T. Spesso, un ritardo nella conduzione ventricolare è associato a un *leggero allungamento dell'intervallo QT* [10].

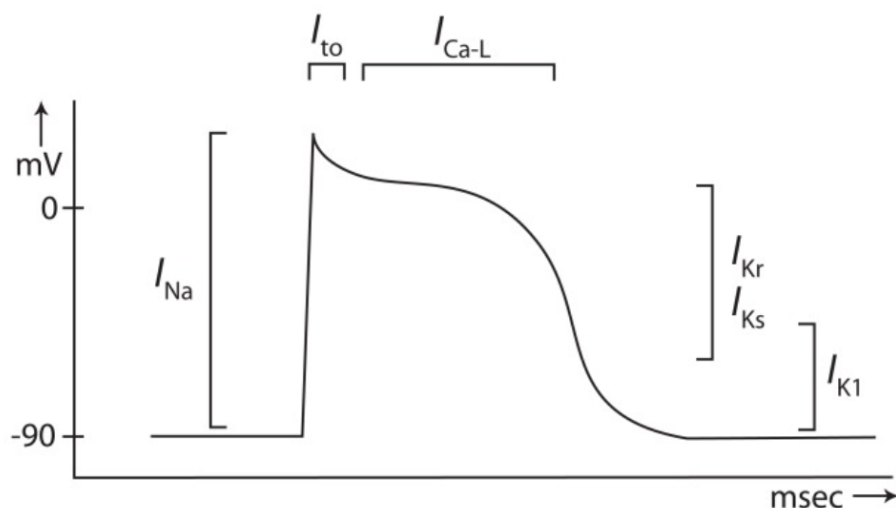


Fig. 16 Potenziale d'azione ventricolare con le correnti ioniche specificate dal testo.

La depolarizzazione cardiaca dipende principalmente dalla *corrente di sodio in entrata veloce* (I_{Na}) attraverso i canali del sodio cardiaci, con la *subunità α^4* codificata dal gene *SCN5A*.

La ripolarizzazione cardiaca, invece, coinvolge diverse correnti ioniche, tra cui le *correnti di sodio persistenti verso l'interno* (I_{Na}), le *correnti di calcio lente verso l'interno* (I_{Ca-L}) e le *correnti di potassio verso l'esterno* (I_{to} , I_{Kr} , I_{Ks} , I_{K1}).

Le subunità α dei canali del calcio sono codificate dal gene *CACNA1c*, mentre quattro diverse subunità α dei canali del potassio sono codificate rispettivamente dai geni *KCND3*, *KCNH2*, *KCNQ1* e *KCNJ2*.

Le variazioni nella funzionalità di questi canali ionici, dovute a *mutazioni genetiche*, *effetti farmacologici* o *squilibri elettrolitici*, influenzano la densità di corrente e, di conseguenza, la durata del potenziale d'azione cardiaco, causando alterazioni nell'intervallo QT e nel complesso QRS [11].

⁴ **Subunità α** : Sono proteine transmembrana che regolano il flusso di ioni attraverso le membrane cellulari. Le subunità α determinano le caratteristiche principali della corrente ionica, mentre le subunità β modulano l'attività dei canali. Nel contesto dell'intervallo QT, le subunità α e β dei canali del sodio, del calcio e del potassio sono cruciali per la generazione e la regolazione del potenziale d'azione cardiaco. Variazioni nella loro funzionalità possono influenzare la conduzione elettrica del cuore, portando a condizioni come il QT lungo o corto e aumentando il rischio di aritmie cardiache.

Ad esempio, una mutazione con perdita di funzione nel gene *KCNH2* riduce l' I_{Kr} ripolarizzante, ritardando la ripolarizzazione e *allungando l'intervallo QT*. È da notare che esistono anche *subunità β* che modulano l'attività di questi canali ionici e che il flusso di calcio attraverso i canali del calcio è cruciale per innescare il rilascio di calcio dal reticolo sarcoplasmatico, che a sua volta induce la contrazione cardiaca [11].

2.7 Problemi relativi all'intervallo QT

L'intervallo QT, come tutti i parametri dell'ECG, varia a seconda delle diverse derivazioni, a causa delle diverse proiezioni sugli assi vettoriali. Storicamente, la misurazione degli intervalli P-QRS-T è stata preferibilmente eseguita nella *derivazione II*. Questa pratica risale al 1912, quando *Lewis* misurò gli intervalli PR nella derivazione II, e al 1920, quando *Bazett* fece lo stesso per gli intervalli QT [12].

Le ragioni di questa consuetudine sono varie. Inizialmente, non esistevano derivazioni precordiali nell'ECG, quindi la scelta delle derivazioni era limitata a quelle degli arti. Inoltre, l'asse vettoriale delle onde P, QRS e TU è prevalentemente diretto in senso *infero-laterale*, che è la direzione della derivazione II. Questo rende le onde P, QRS, T e U facilmente riconoscibili nella derivazione II, facilitando la loro misurazione.

Nella maggior parte dei bambini con sindrome del QT lungo, l'intervallo QT è risultato più lungo proprio nella derivazione II ma alle volte, l'onda T non può essere facilmente misurata in tale derivazione; quindi, si possono utilizzare le derivazioni V5, V6 o I come alternative.

L'intervallo QT implica che l'onda U non dovrebbe essere inclusa nella misurazione, altrimenti sarebbe necessario determinare l'intervallo QU. Tuttavia, è evidente che la ripolarizzazione cardiaca termina solo dopo la fine dell'onda U. Ma poiché l'onda U è spesso soppressa dal filtraggio standard dell'ECG o dall'onda P a frequenze cardiache più elevate, spesso non è ben visibile su un ECG standard di 10 sec. ***Pertanto, è comune misurare l'intervallo QT invece dell'intervallo QU come indicatore della durata della ripolarizzazione cardiaca.*** Non esistono valori di riferimento accertati per l'intervallo QU e spesso sono necessarie tecniche elettrocardiografiche speciali per concentrarsi sull'onda U. In alcune malattie, come la sindrome di *Andersen-Tawil* (caratterizzata da una perdita di funzione del gene *KCNJ2*, che causa una diminuzione della corrente I_{K1} rettificante tardiva), l'onda U aumenta significativamente. Quando l'onda U viene studiata attentamente, ha una durata compresa tra i 200 e i 350 msec e l'inclusione nell'intervallo QT porterebbe a valori QT

estremamente alti ed errati. Tuttavia, se si accetta che l'onda TU riflette un processo continuo di ripolarizzazione, non è sorprendente che definire la vera fine dell'onda T sia complicato.

La distinzione tra l'onda T e l'onda U può essere molto difficile, soprattutto in presenza di *morfologie TU anomale*. Ma anche su ECG con morfologie TU normali, questo sembra essere un compito difficile. Nel 2005, *Viskin* e colleghi hanno condotto uno studio su 877 medici in tutto il mondo, chiedendo loro di determinare l'intervallo QT su 4 ECG relativamente semplici (cioè con onde T concordanti di ampiezza sufficiente durante il ritmo sinusale regolare) e di classificare questi intervalli QT come normali o prolungati.

Le loro risposte sono state confrontate con un gold standard stabilito da 25 esperti di QT di fama mondiale. È risultato che meno del 25% dei 771 cardiologi e non cardiologi di questo studio ha classificato correttamente tutti e 4 gli intervalli QT come normali o prolungati. Gli autori hanno quindi concluso che ***“la maggior parte dei medici non è in grado di riconoscere un QT lungo quando ne vede uno”*** [12].

2.7.1 Tecniche per la misurazione del QT

La misurazione della *dispersione dell'intervallo QT* è un processo noto per la sua complessità. Da tempo è risaputo che la determinazione manuale del termine dell'onda T può essere molto imprecisa. Purtroppo, i metodi automatici attualmente disponibili non hanno mostrato di essere più affidabili. Le principali cause di errore, sia per gli umani che per i computer, sono la *bassa ampiezza dell'onda T* e l'*interferenza delle onde T* con le onde U e/o P. Inoltre, la forma dell'onda T ha un grande impatto sulla misurazione dell'intervallo QT soprattutto in pazienti con sintomi collegati ad eventi ischemici [12].

Esistono vari algoritmi fondamentali per la determinazione automatica del termine dell'onda T, i più utilizzati sono:

- Il *metodo della soglia differenziale* (Fig. 17) individua il terminale T come un punto in cui l'onda T o la sua derivata intersecano una soglia sopra la linea isoelettrica, di solito espressa come una percentuale dell'ampiezza dell'onda T, per poi misurare la distanza di tale termine con il complesso QRS [12].

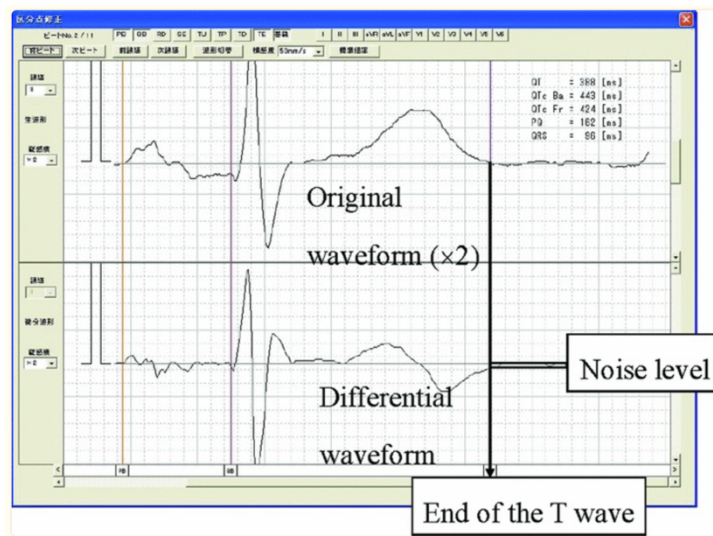


Fig. 17 Misurazione del terminale T con il metodo della soglia differenziale. Con questo metodo, il punto in cui la forma d'onda in questione ritorna al livello del rumore di fondo viene identificato come terminale dell'onda T. Si calcolerà poi la distanza dal complesso QRS.

- Il *metodo della soglia tangente* (Fig. 18) individua invece il terminale T come un punto in cui la pendenza della parte discendente dell'onda T interseca la linea isoelettrica o una linea di soglia sopra di essa. La pendenza può essere la tangente più ripida calcolata da vari algoritmi di adattamento di linea o una linea retta che passa per il punto di flessione e il picco dell'onda T [12].

Nello specifico, in questo metodo il punto di massima pendenza del tratto discendente dell'onda T viene identificato dal massimo valore negativo della forma d'onda differenziata. Da questo punto, viene quindi tracciata una tangente e viene misurata la

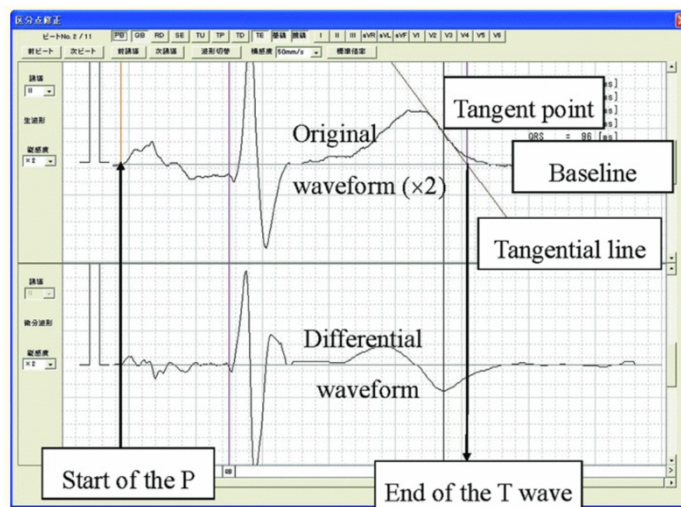


Fig. 18 Misurazione del terminale T con il metodo della tangente.

distanza dal punto in cui la tangente interseca la linea di base dall'inizio del complesso QRS.

- Il *metodo manuale* dove prima viene scelta la giusta derivazione (solitamente II o V5) e poi viene effettuata la misura manuale. Dopodiché per correggere il dato acquisito possono essere utilizzate apposite formule o un nomogramma [12].

Naturalmente, i valori misurati dell'intervallo QT dipendono fortemente dalla forma della parte discendente dell'onda T.

L'ampiezza di tale onda ha un forte impatto sull'affidabilità sia della misurazione automatica che di quella manuale.

Infine, è importante specificare che la forma della parte discendente dell'onda T ha un effetto più significativo sull'intervallo QT misurato con il metodo della tangente. Di fatti, due ipotetiche onde T possono avere un termine T comune, ma una forma significativamente diversa della parte discendente. Di conseguenza, una tangente al punto più ripido può *sottostimare* o *sovrastimare* significativamente il termine dell'onda T [12].

2.8 Correzione dell'intervallo QT

Sebbene esistano diverse *formule correttive*, nessuna ha dimostrato la propria *superiorità*; la formula più utilizzata per il calcolo del QTc⁵ è la *formula di Bazett* (eq. 4), data da:

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}} \quad (4)$$

dove RR indica il periodo di tempo tra i complessi QRS (intervallo R-R) [12].

Dopo essere stato corretto con tale formula l'intervallo viene comunemente abbreviato in *QTcB*. Nonostante sia stata criticata per l'*imprecisione* con frequenze cardiache al di fuori dell'intervallo normale, questa formula rimane in uso a causa della mancanza di un'alternativa universalmente accettata (viene spesso riportato sulle stampe automatizzate delle macchine ECG) [12].

Esistono diverse alternative alla formula Bazett, ma nessuna di queste si è rivelata superiore (Tab. 1).

⁵ **QTc**: indica l'intervallo QT corretto.

Formula	Equazione	Pro	Contro	Utilizzo
Bazett	$QT_c = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$	Formula semplice, ampiamente accettato e usato	Tende a sovra-stimare il QT lungo in quanto sovra-corregge a frequenze cardiache elevate e sotto-corregge a frequenze cardiache basse	50-70 [bpm]
Fridericia	$QT_c = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$	Più accurata della Bazett a frequenze cardiache anormali	Tende a correggere eccessivamente a frequenze cardiache elevate	Casi di bradicardia
Framingham	$QT_c = QT + 0.154 (1 - RR)$	Meno influenzato da frequenze cardiache anormali	Formula complessa	In qualsiasi paziente
Hodges	$QT_c = QT + 105 \left(\frac{1}{RR - 1} \right)$	Più influenzato da frequenze cardiache anormali	Formula complessa	In qualsiasi paziente

Tab. 1 Formule di correzione dell'intervallo QT (RR corrisponde alla distanza tra due onde R)

2.8.1 Nomogramma

Il *nomogramma* (Fig. 19) è uno strumento grafico che permette di interpretare l'intervallo QT in modo più intuitivo rispetto all'applicazione diretta di *formule matematiche*. Si tracciano la frequenza cardiaca sull'asse delle ascisse e il QT non corretto sull'asse delle ordinate in un grafico. La zona al di sopra di una linea predefinita indica un rischio maggiore di *torsioni di punta* (TDP), ovvero un tipo di aritmia cardiaca pericolosa [12].

Questo nomogramma è stato confrontato con la formula di Bazett e ha dimostrato di avere una sensibilità e una specificità equivalenti in uno studio sistematico che ha coinvolto 129 casi di TDP. Inoltre, è stato riscontrato che il nomogramma aveva meno probabilità di generare risultati falsi positivi in due studi retrospettivi.

Il nomogramma non è citato nelle principali linee guida, e ciò potrebbe essere dovuto alla mancanza di studi prospettici che confermino la sua validità predittiva. Tuttavia, è importante notare che questo strumento può essere utile nella pratica clinica per valutare il rischio di

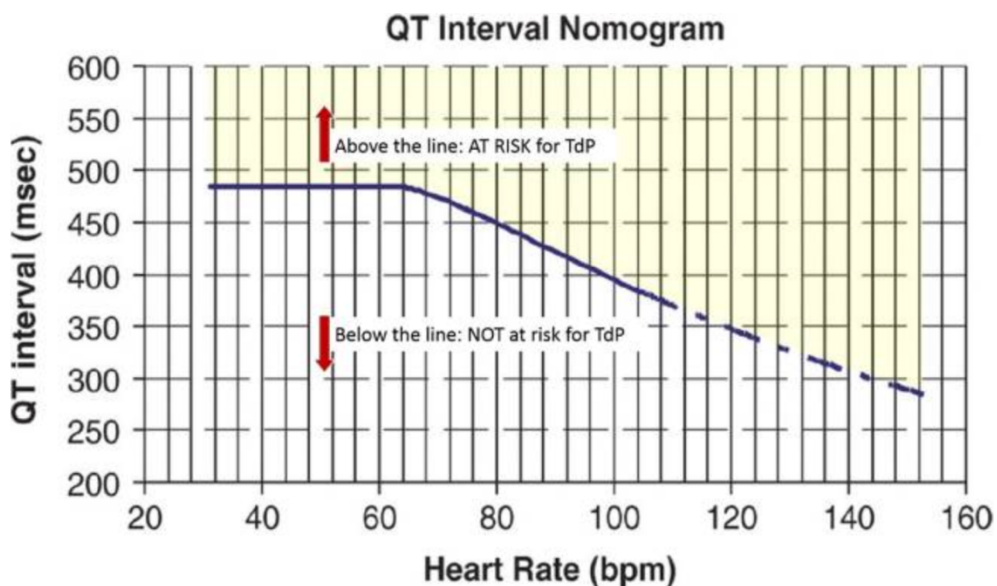


Fig. 19 Esempio di nomogramma

aritmie cardiache, poiché offre un metodo più semplice ed intuitivo per interpretare l'intervallo QT rispetto alle formule matematiche [12].

2.9 Anomalie dell'intervallo QT

La valutazione completa di un ECG deve prevedere lo studio dell'intervallo QT, o meglio del QTc, in quanto permette di valutare il rischio di malattie benigne e morte cardiaca improvvisa. Una variazione di tale intervallo si ha quando i canali ionici delle cellule del miocardio ventricolare hanno un guadagno o una perdita di funzione. Tutto ciò si rifletterà nell'intensità di corrente e nel potenziale d'azione causando, appunto, cambiamenti di durata dell'intervallo QT [21].

2.9.1 *QT lungo*

La sindrome del QT lungo (LQTS) è caratterizzata da un prolungamento dell'intervallo QT sull'ECG, indicativo di un'anomalia nella ripolarizzazione del miocardio. Questa condizione aumenta il rischio di torsioni di punta, sincope e morte cardiaca improvvisa, particolarmente tra individui giovani e previamente sani. È spesso ereditaria, causata principalmente da mutazioni genetiche in geni come KCNQ1, KCNH2 e SCN5A. L'ECG mostra caratteristiche distintive delle onde T che possono variare tra i diversi tipi di LQTS [21].

2.9.2 *QT corto*

D'altra parte, la sindrome del QT corto (SQTS) è una condizione meno comune caratterizzata da un accorciamento dell'intervallo QT, indicativo di una rapida ripolarizzazione cardiaca. Può essere congenita o acquisita, e aumenta il rischio di fibrillazione atriale e morte cardiaca improvvisa. Le mutazioni genetiche coinvolte nella SQTS alterano il flusso di potassio fuoriuscente durante la ripolarizzazione, abbreviando il potenziale d'azione cardiaco [21].

Capitolo 3

“ISCHEMIA CARDIACA”

3.1 Introduzione

L'ischemia cardiaca, conosciuta anche come *cardiopatía ischemica* o *ischemia miocardica*, è una condizione (Fig. 20) in cui le arterie coronarie si restringono progressivamente, impedendo al cuore di ricevere adeguato apporto di sangue e ossigeno. Fortunatamente, grazie agli avanzamenti nella medicina e alla diagnosi precoce sempre più diffusa, insieme a miglioramenti nelle abitudini di vita, la mortalità cardiovascolare è diminuita significativamente [13].

Tuttavia, nonostante questi progressi, l'ischemia cardiaca rimane una delle *principali cause di decesso* legate alle malattie cardiovascolari, responsabile del 35% dei casi, soprattutto nei paesi occidentali.

Esistono diverse forme di ischemia cardiaca, ciascuna con caratteristiche distintive:

1. ***Ischemia Miocardica Transitoria***: In questa condizione, si verifica una temporanea diminuzione del flusso sanguigno al miocardio, che si risolve spontaneamente entro un breve periodo, solitamente entro circa 15 minuti. Durante questo periodo, le cellule cardiache possono essere prive di ossigeno e nutrienti in modo transitorio. È comune che i pazienti non sviluppino sintomi durante questa fase, ma è importante monitorare attentamente la situazione per evitare il rischio di progressione verso forme più gravi di ischemia.
2. ***Ischemia Miocardica Acuta***: Questa forma di ischemia si verifica quando c'è una diminuzione improvvisa e significativa del flusso sanguigno al miocardio, causando un'insufficienza nell'apporto di ossigeno al tessuto cardiaco. Ciò può provocare una grave sofferenza cardiaca e, in alcuni casi, può portare alla necrosi del tessuto miocardico, determinando un infarto miocardico. È una condizione grave e richiede un'azione medica immediata per prevenire danni irreversibili al cuore.

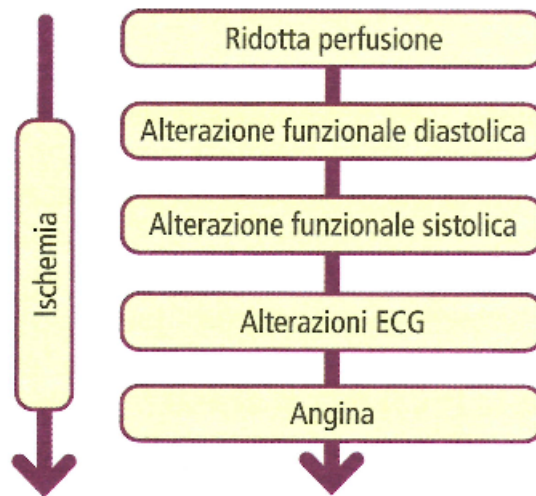


Fig. 20 Cascata ischemica

3. **Ischemia Cardiaca Cronica:** Questo tipo di ischemia si verifica quando vi è una riduzione persistente e costante del flusso sanguigno al miocardio, anche durante le attività quotidiane e in condizioni di riposo. Questo può essere causato da un'ostruzione cronica delle arterie coronarie, come nel caso della malattia coronarica, e può portare a sintomi cronici come dolore toracico (angina stabile), dispnea e affaticamento.

4. **Ischemia Cardiaca Silente:** Questa forma di ischemia è caratterizzata dalla presenza di ischemia miocardica *senza sintomi evidenti*. I pazienti possono non avvertire dolore toracico o altri sintomi caratteristici. È spesso diagnosticata tramite esami strumentali, come l'*ECG da sforzo* o il *monitoraggio ambulatoriale dell'ECG*. Anche se asintomatica, l'ischemia cardiaca silente è associata a un aumento del rischio di eventi cardiaci avversi e può indicare la presenza di una malattia cardiaca sottostante.

3.2 Cause di ridotto apporto di ossigeno

L'ischemia miocardica insorge per la presenza di un'*occlusione/ostruzione delle coronarie*, condizione che in medicina prende il nome di *coronaropatia* o, in termini più gergali, *coronarie ostruite*. La cascata ischemica inizia proprio da una *ridotta perfusione del miocardio*; andiamo ad analizzare le cause che provocano tale comportamento [13].

3.2.1 Vasculite coronarica

Nel campo medico, il termine "*vasculite*" indica l'*infiammazione* delle pareti dei vasi sanguigni, e la vasculite coronarica si riferisce specificamente all'*infiammazione* delle arterie coronarie [14]. La causa esatta degli episodi di vasculite coronarica non è completamente compresa, ma ci sono diverse correlazioni note tra le infiammazioni delle pareti vascolari e:

1. *Infezioni*, come l'epatite B e C, che possono scatenare una risposta infiammatoria nelle arterie coronarie.
2. *Malattie autoimmuni*, tra cui l'*artrite reumatoide*, la *dermatomiosite giovanile* e la *sclerodermia*, che possono provocare un'*infiammazione* delle pareti dei vasi sanguigni, comprese le arterie coronarie.
3. *Reazioni allergiche a sostanze chimiche*, come pesticidi o farmaci come FANS, sulfamidici e chinoloni, che possono causare infiammazione vascolare, inclusa quella delle arterie coronarie.
4. *Tumori delle cellule del sangue*, come la leucemia, che possono influenzare negativamente l'integrità delle pareti vascolari, aumentando il rischio di infiammazione arteriosa, compresa la vasculite coronarica.

Queste condizioni possono contribuire all'*infiammazione* delle arterie coronarie, predisponendo il paziente a problemi cardiaci come l'*ischemia miocardica* e l'*infarto del miocardio* [14].

3.2.2 Spasmo vascolare a carico delle coronarie

Lo spasmo coronarico è un evento caratterizzato dal *repentino restringimento di un'arteria coronaria*, causato dalla *contrazione improvvisa e intensa* della componente muscolare della parete vasale [14]. Questo fenomeno può essere innescato o favorito da diversi fattori, tra cui:

1. *L'uso di sostanze stupefacenti*, come cocaina, anfetamine e metanfetamine, che possono provocare una reazione vascolare anomala e spasmi delle arterie coronarie.
2. *L'esposizione prolungata al freddo* può causare una risposta vascolare accentuata, portando a spasmi delle arterie coronarie in soggetti predisposti.
3. *Forti stress emotivi*, ansia o tensione possono attivare il sistema nervoso simpatico, che a sua volta può influenzare il tono vascolare e causare spasmi coronarici.

4. *Il fumo di tabacco* è noto per avere effetti negativi sul sistema cardiovascolare, tra cui la predisposizione agli spasmi delle arterie coronarie attraverso vari meccanismi, come l'infiammazione delle pareti vascolari e l'aumento della coagulabilità del sangue.

Questi fattori possono contribuire al verificarsi di spasmi coronarici, compromettendo temporaneamente il flusso sanguigno al cuore e aumentando il rischio di complicanze cardiache gravi come l'infarto miocardico [14].

3.2.3 Aterosclerosi

La coronaropatia riconosce, come cause principali, l'*aterosclerosi* e i suoi effetti a livello vascolare (*trombo-embolia*).

L'aterosclerosi è un *disturbo cronico immuno-infiammatorio*, progressivo e legato all'età, caratterizzato dalla presenza di *placche* ricche di *lipidi* nella parete arteriosa. Nonostante i continui progressi terapeutici in cardiologia, l'aterosclerosi rimane la principale causa di mortalità a livello globale. La deposizione eccessiva di lipidi e *lipoproteine pro-aterogeniche* nell'intima arteriosa porta alla distruzione strutturale e al deterioramento funzionale delle *cellule endoteliali*, con conseguente reclutamento e migrazione di *monociti* attraverso la *barriera endoteliale*. I monociti⁶ migrati si differenziano poi in *macrofagi* per eliminare i lipidi e le lipoproteine accumulati, trasformandosi però in *cellule schiumose* quando sovraccarichi, andando ad aggravare così la formazione e lo sviluppo delle placche aterosclerotiche e innescando una risposta infiammatoria mediante il rilascio di fattori pro-infiammatori [15].

Nel frattempo, le *cellule muscolari lisce vascolari* (VSMC) migrano anch'esse nell'intima arteriosa, circondando i fattori infiammatori e i lipidi. Queste VSMC altamente proliferative formano quindi una *capsula fibrosa* per *stabilizzare* le placche aterosclerotiche da un lato, mentre, paradossalmente, secernono varie metalloproteasi (enzimi) di matrice (MMP) che promuovono la *rottura* delle placche dall'altro, rendendo quindi le placche più vulnerabili alla rottura. Le VSMC possono trasformarsi in una *fenotipizzazione* simile a cellule schiumose in alcune placche aterosclerotiche avanzate, aggravando ulteriormente la progressione e l'instabilità delle placche. Inoltre, le *cellule staminali endoteliali progenitrici* (EPC), una fonte principale di nuove cellule endoteliali, svolgono un ruolo vitale nella riparazione vascolare e nell'aterosclerosi [15].

⁶ **Monociti**: cellule immunitarie attratte dall'infiammazione dovuta ai lipidi che si depositano sulle pareti arteriose.

La ridotta quantità e la funzione compromessa delle EPC sono *importanti biomarcatori e predittori* per l'aterosclerosi. Inoltre, il *tessuto adiposo perivascolare (PVAT)*, un componente di supporto che circonda i vasi sanguigni, regola la funzione vascolare e l'aterosclerosi.

La *secrezione paracrina*⁷ di vari fattori bioattivi da parte delle *cellule staminali mesenchimali* derivate dal tessuto adiposo (AMSC) potrebbe essere cruciale durante questo processo. Di conseguenza, il malfunzionamento di tutti questi tipi di cellule gioca un ruolo cruciale nell'aterosclerosi [16].

L'*invecchiamento* è un fattore di rischio indipendente per l'aumento della *morbilità e mortalità* dell'aterosclerosi. A livello cellulare, l'invecchiamento è causato dall'accumulo di *cellule senescenti*⁸ che partecipano al processo fisiopatologico dell'aterosclerosi.

Tra i vari stimoli che causano la senescenza cellulare durante l'aterosclerosi, la *dislipidemia* sembra essere la più comune.

La dislipidemia è caratterizzata da una serie di *disturbi del metabolismo lipidico* che coinvolgono livelli plasmatici anormalmente elevati o compromissione funzionale di lipidi o lipoproteine. Vi è molta evidenza che le *lipoproteine a bassa densità (LDL)* e le loro modificazioni esercitano effetti *pro-aterogenici*⁹ attraverso l'induzione della senescenza delle cellule vascolari, mentre l'eliminazione di queste cellule senescenti stabilizza la capsula fibrosa [16].

Inoltre, le lipoproteine simili ai resti (RLP) e gli acidi grassi che sono prodotti idrolizzati dalle lipoproteine ricche di trigliceridi accelerano la senescenza cellulare nell'aterosclerosi. In aggiunta, le lipoproteine ad alta densità (HDL), di solito considerate lipoproteine anti-senescenza, possono causare senescenza cellulare quando sono a concentrazioni elevate o disfunzionali. Queste osservazioni suggeriscono che la dislipidemia possa essere un fattore contributivo chiave che collega la senescenza cellulare e l'aterosclerosi.

⁷ **Secrezione paracrina:** è un processo mediante il quale le cellule rilasciano segnali chimici (noti come "fattori paracrini") nel loro ambiente locale per influenzare il comportamento, la funzione o lo stato delle cellule circostanti.

⁸ **Cellule senescenti:** sono cellule che hanno perso la loro capacità di dividere e proliferare, entrando in uno stato di inattività irreversibile.

⁹ **Effetti pro-aterogenici:** si riferiscono a quei fattori, sostanze o condizioni che favoriscono o contribuiscono allo sviluppo e alla progressione dell'aterosclerosi.

3.3 Sintomi

L'ischemia miocardica si manifesta principalmente attraverso il *dolore al torace*, spesso accompagnato da una *sensazione di pressione* nella stessa zona [16]. Questo dolore può essere associato a diversi altri sintomi, tra cui:

- Dolore alla spalla e/o al braccio sinistro;
- Dolore alla schiena, al collo e/o alla mandibola;
- Dispnea, ossia difficoltà respiratoria o respiro affannoso;
- Tachicardia, ovvero un aumento della frequenza cardiaca;
- Sudorazione eccessiva;
- Vertigini;
- Limitazione delle capacità fisiche, con una sensazione di stanchezza che si presenta anche dopo un lieve sforzo;
- Nausea e vomito;
- Sensazione di ansia;

Tutti i sintomi elencati vengono indicati con il nome di “*angina pectoris*” che è uno dei sintomi più comuni in caso di cardiopatia ischemica e come già detto sono causati dalla difficoltà del miocardio nel pompare sangue ossigenato in circolo, dovuta a un'offerta di sangue inferiore alle esigenze.

Quando l'occlusione delle arterie coronarie diventa permanente e il miocardio rimane privo di ossigeno per un periodo prolungato, si verifica la *necrosi*, ovvero la *morte* delle cellule cardiache.

Questo evento è *irreversibile* e può portare a gravi complicazioni, come gravi aritmie cardiache (come la *fibrillazione ventricolare*) e *insufficienza cardiaca*, mettendo a rischio la vita del paziente in molti casi [16].

3.3.1 Diagnosi

La diagnosi dell'angina pectoris si basa principalmente sull'*anamnesi clinica*¹⁰, che può essere supportata da esami complementari. Durante l'episodio di angina, l'ECG può mostrare

¹⁰ **Anamnesi clinica:** indagine dettagliata della storia clinica del paziente

una *depressione transitoria del tratto ST*, che tende a normalizzarsi con la scomparsa dei sintomi. Tuttavia, in alcuni pazienti, l'ECG può essere normale durante l'episodio.

L'*ecocardiogramma* è importante per valutare la funzione ventricolare, specialmente se vi è una disfunzione ventricolare sospetta, che potrebbe richiedere una *coronarografia* per una visualizzazione dettagliata delle arterie coronarie.

Altri test di stress che possono essere utilizzati per rilevare segni di ischemia sono:

1. *Radiografia del torace*, non è specifica e può mostrare solo patologie concomitanti;
2. *Coronarografia*, è fondamentale per la valutazione diretta dell'anatomia coronarica e la presenza di stenosi;
3. *ECG da sforzo*;

3.4 Ischemia elettrocardiografica

Il concetto di *ischemia elettrocardiografica* nasce con molto ritardo nella storia dell'elettrocardiografia. È curioso segnalare oggi come i risultati delle varie ricerche eseguite in questo ambito, nonostante avessero messo in evidenza le tipiche modificazioni del tratto ST e dell'onda T nell'*infarto miocardico acuto (IMA)*, fossero stati recepiti con scarso interesse dalla classe medica. Le ragioni vanno ricercate nella difficoltà di utilizzare apparecchi ingombranti, imperfetti e costosi, quali erano gli elettrocardiografi del tempo, nell'esplorazione incompleta della diffusione del fenomeno elettrico sul nostro corpo per la mancanza delle derivazioni precordiali, proposte in seguito da *Wilson* solo nel 1944, e nell'osservazione che altre patologie potevano dare le stesse alterazioni della ripolarizzazione ventricolare [19].

Quasi contemporaneamente e con maggiore successo anche *Pardee* segnalò degli slivellamenti in alto del tratto ST e la comparsa di onde Q nella cardiopatia ischemica (ciò gli valse l'attribuzione da parte dei posteri di "*onde di Pardee*" a queste alterazioni).

La grande svolta nelle conoscenze cliniche del fenomeno ischemico acuto registrato con l'ECG è stata indotta da *Myron Prinzmetal* nel 1959, quando egli descrisse la *forma variante a risoluzione spontanea*, caratterizzata da *angina pectoris* e da *ST sopraslivellato (ST↑)* di grado variabile nel tempo, e correttamente interpretata come dovuta a vasospasmo coronarico.

Queste prime osservazioni su un quadro clinico particolare hanno portato ad una serie di ricerche condotte su animali dalla stessa scuola, mirate a comprendere meglio le modificazioni dell'ECG durante l'ischemia acuta [19].

Queste ricerche hanno contribuito a migliorare la comprensione delle basi delle alterazioni elettrocardiografiche nell'ischemia acuta, già stabilite dalle ricerche sperimentali precedenti.

Nel tempo, le descrizioni emerse da queste ricerche sperimentali si sono dimostrate molto simili a quanto osservato nella pratica clinica con gli esseri umani. Queste osservazioni possono essere riassunte come segue:

1. La temporanea occlusione di un'arteria coronarica in posizione prossimale porta ad un'area ischemica in cui l'ST si eleva (ST \uparrow) maggiormente al centro e diminuisce gradualmente verso la periferia, indicando un *grado maggiore di ischemia al centro e un grado minore verso la periferia*;
2. Nelle zone adiacenti all'area ischemica con elevazione dell'ST \uparrow e in *posizione opposta diametralmente*, si possono osservare *depressioni dell'ST (ST \downarrow)*, indicando un grado minore di ischemia nel primo caso e una situazione speculare nel secondo;
3. L'ischemia con elevazione dell'ST \uparrow è spesso accompagnata, nelle fasi iniziali, da un aumento del voltaggio e da una tendenza all'*acuminazione dell'onda T*;
4. Una riduzione della pressione arteriosa mediante sottrazione di sangue accentua le alterazioni ischemiche da occlusione coronarica, le quali possono recuperare dopo successiva trasfusione, indicando l'importanza della pressione di flusso e dell'apporto di ossigeno;
5. La legatura di rami collaterali alla zona resa ischemica accentua le alterazioni di ST (da sotto a sopraslivellato) nelle zone periferiche dell'area ischemica indicando l'importanza del *circolo collaterale*;

Nel 1960 *Samson e Scher*, e nel 1977 *Vincent, Abildskov e Burgess*, documentarono sperimentalmente che lo slivellamento del tratto ST causato dall'ischemia è il risultato di due modificazioni elettrocardiografiche: il *sottoslivellamento del tratto TQ* e l'*elevazione del tratto ST* (vero ST) [19].

La somma di questi due slivellamenti, con il sottoslivellamento del TQ predominante, si traduce in un'elevazione complessiva del tratto ST nell'ECG, principalmente attribuibile al TQ, e in un'onda T alta e appuntita. Dal punto di vista elettrogenetico, le modificazioni del TQ sono causate da una riduzione del potenziale di riposo della cellula ischemica, mentre le modificazioni intrinseche del tratto ST (vero ST) e dell'onda T sono generate da cambiamenti nel potenziale di membrana, anch'essi provocati dall'ischemia (Fig. 21).

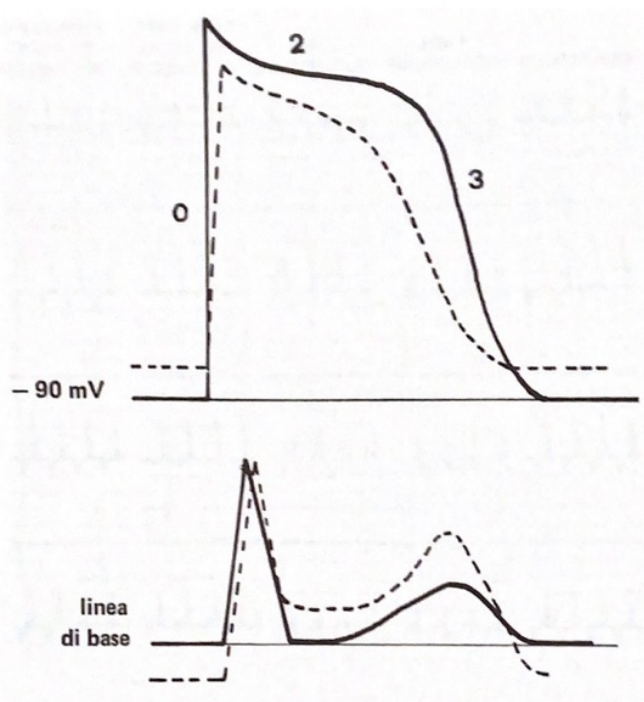


Fig. 21 Potenziale d'azione e di riposo monofasico in condizioni normali (linea continua) e durante ischemia (linea tratteggiata).

In studi condotti su cani, queste alterazioni si manifestano entro 30 secondi dall'occlusione coronarica e raggiungono il picco in circa 5 minuti. Dopo la rimozione precoce dell'occlusione, l'ECG si normalizza entro 60-90 secondi, ma se l'occlusione persiste per oltre 20 minuti, le alterazioni del tratto ST possono persistere. Inoltre, una *riduzione parziale* del flusso coronarico induce modificazioni evidenti *solo nel subendocardio*, mentre un'occlusione completa coinvolge sia il subendocardio che il subepicardio (*ischemia transmurale*) [19].

L'aumento della frequenza cardiaca durante l'occlusione del flusso porta a un aumento del tratto ST (TQ + vero ST) sia nel subendocardio che nel subepicardio, mentre una riduzione parziale del flusso determina un tratto ST elevato solo nel subendocardio e minime modificazioni nel subepicardio. In presenza di un flusso coronarico normale, la tachicardia non provoca modificazioni nel TQ, ma solo una lieve elevazione del vero tratto ST, causata dalle ben note modificazioni del potenziale d'azione dovute all'aumento della frequenza.

Questi dati spiegano perché nella tachicardia umana si osserva spesso un sottoslivellamento del tratto ST, che può evolvere in un vero tratto ST elevato in presenza di coronaropatia.

L'*ischemia cronica* sperimentalmente determina un *allungamento dei tempi di attivazione cellulare* nelle fasi 2 e 3 del potenziale d'azione (Fig. 21), con conseguente *aumento del periodo refrattario*. In ambito clinico, ciò si manifesta con alterazioni elettrocardiografiche caratterizzate da un'*onda T negativa* più o meno profonda e ampia (*onda T postischemica*).

Questo aumento del periodo refrattario può essere associato a riduzioni temporanee o prolungate del flusso coronarico, fenomeni noti come "stunning" o "hibernating".

Le ricerche suggeriscono che il sottoslivellamento del tratto TQ, causato dalla riduzione del potenziale di riposo, sia il segno più distintivo e specifico dell'ischemia, responsabile dell'elevazione del tratto ST nell'ischemia transmurale e subendocardica.

Questo sottoslivellamento è più evidente nel centro dell'area ischemica e durante l'occlusione completa. Le modificazioni dell'ST causate dai cambiamenti del potenziale d'azione cellulare (vero tratto ST) sono meno specifiche e possono essere influenzate da altri fattori come la *tachicardia*.

Anche le alterazioni dell'onda T, alta e appuntita durante la fase acuta dell'ischemia e invertita dopo 24 ore a causa dell'allungamento del potenziale d'azione, sono attribuibili a questi cambiamenti definendo la cosiddetta onda T negativa post-ischemica che è tipica dell'ischemia cronica ed è correlata ai fenomeni di miocardio stordito o ibernato.

Negli anni settanta il *gruppo di Pisa*, coordinato da *Attilio Maseri*, e quasi contemporaneamente altri ricercatori, mettendo in relazione l'*angiografia coronarica*¹¹ con l'ECG durante *angina spontanea* o *provocata*, confermarono e dimostrarono quanto aveva ipotizzato Prinzmetal, ovvero che l'ischemia acuta e le sue alterazioni elettrocardiografiche possono essere indotte da un *angiospasma*. Lo stesso gruppo osservò che un'ischemia probabilmente transmurale può determinare l'inversione di un'onda T negativa "stabilizzata" o post-ischemica e chiamò tale segno come "*pseudonormalizzazione di T*" [19].

3.4.1 Test provocativi dell'ischemia

I test provocativi dell'ischemia sono da tempo un metodo clinico prezioso per la diagnosi e la comprensione del fenomeno ischemico elettrocardiografico. Le prime osservazioni sulla manifestazione di ST in relazione all'attività fisica risalgono a più di 80 anni fa, ma la standardizzazione della tecnica ergometrica, utilizzando l'*analisi bayesiana*, cioè la prevalenza della malattia, è stata implementata da *MASTER* e successivamente da *BRUCE*.

Durante il *test di stress* al *cicloergometro* o al *tapis roulant*, si possono osservare varie alterazioni dell'ECG, come l'ST↑ e l'ST↓, la T alta e appuntita, l'inversione di T e l'onda U negativa. Tuttavia, queste modifiche della ripolarizzazione ventricolare possono essere osservate anche in individui con arterie coronarie normali [19].

¹¹ **Angiografia coronarica:** procedura diagnostica utilizzata per valutare lo stato delle arterie coronarie

Pertanto, sono stati introdotti dei “*correttivi*” per dare maggiore specificità a questi segni. Questi includono il *grado* e la *morfologia* dello slivellamento di ST, la relazione con la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa, il carico di lavoro svolto, il consumo di ossigeno, la loro apparizione o persistenza durante il recupero e, infine, l’associazione o meno con il dolore anginoso [19].

La comprensione del significato fisiopatologico, clinico e prognostico delle alterazioni elettrocardiografiche sotto sforzo è migliorata soprattutto confrontando i *dati perfusionali*¹² (scintigrafia e PET), il confronto angiografico coronarico e il test all’*eco-dobutamina*¹³. Da tutti questi studi ed esperienze si possono trarre le seguenti conclusioni:

1. Il segno più comune è l’ST↓, che si caratterizza come indicatore di ischemia tanto più il grado di slivellamento è elevato (>1-1.5 mm a 80 msec dal *punto J*¹⁴), quanto più tende alla linearità e all’inclinazione verso il basso e quanto più lenta è la regressione nella fase di recupero;
2. L’ST↑ è un segno raro ma specifico, a condizione che non sia in relazione con un’area infartuata o non corrisponda a soggetti con basso rischio coronarico. È anche incostante, cioè non ripetibile nello stesso soggetto a distanza di tempo, ed è più facilmente positivo nelle ore del mattino, il che suggerisce una componente angiospastica;
3. L’onda U negativa o l’inversione di una U positiva, più visibile nelle derivazioni da V2 a V5, ha una sensibilità molto bassa, ma sembra essere specifica di *gravi stenosi* dei grossi vasi, in particolare della DA;
4. Sono stati indicati altri segni, come la diminuzione dell’onda Q in V5 o V6 come possibile espressione di una *riduzione dei vettori dell’attivazione settale* dovuta a ischemia, o un aumento di voltaggio dell’onda R da ritardo analogo a quello riscontrabile nell’ischemia acuta, ma tutti questi segni si sono rivelati scarsamente sensibili e specifici;
5. Un’osservazione interessante riguarda la positivizzazione dell’onda T negativa postinfartuale sotto sforzo, in particolare nelle derivazioni anteriori e con un carico di sforzo non superiore a 50 Watt. Questo segno, correlato con la PET, è altamente indicativo di miocardio vitale nell’area dell’infarto;

¹² **Dati perfusionali:** si riferiscono alla valutazione della perfusione tissutale.

¹³ **Test all’eco-dobutamina:** procedura diagnostica non invasiva utilizzata per valutare la funzione del cuore e la perfusione miocardica.

¹⁴ **Punto J:** punto di transizione tra la fine del complesso QRS e l’inizio dell’onda ST.

3.4.2 Elettrocardiogramma dinamico e pericardico

È importante citare in questo capitolo l'elettrocardiogramma dinamico con il metodo di *Holter*, in quanto nella valutazione del fenomeno ischemico ha consentito di rilevare:

1. L'importanza innanzitutto di discriminare un segnale aspecifico, non dovuto a ischemia, da quello che invece la indica. Questo può presentarsi come sopra o sottoslivellamento del tratto ST, pseudonormalizzazione di una T negativa o aumento di voltaggio di T, ma deve avere una durata di almeno 1 minuto con intervalli di normalizzazione fra le crisi, mostrare un andamento in *crescendo-decrescendo* ed essere chiaramente diverso dal tracciato di base;
2. L'Holter si è dimostrato utile soprattutto nell'ischemia *spontanea* o *primaria*, dove il numero degli attacchi asintomatici raggiunge il 75% del totale. Gli attacchi sintomatici si sono dimostrati in media con alterazioni ischemiche nell'ECG di maggiore grado e durata rispetto agli asintomatici. La percentuale di attacchi asintomatici in pazienti con angina a riposo ed ST↓ è pressochè identica a quella osservata nei pazienti con angina da sforzo.
3. La *distribuzione circadiana* (Fig. 22) degli attacchi ischemici spontanei, specie quelli con ST↑, mostra una maggiore frequenza nelle prime ore del mattino e dopo le 18. Episodi asintomatici notturni sono quasi sempre indicativi di *patologia di due o tre vasi* o di *interessamento del tronco comune*.

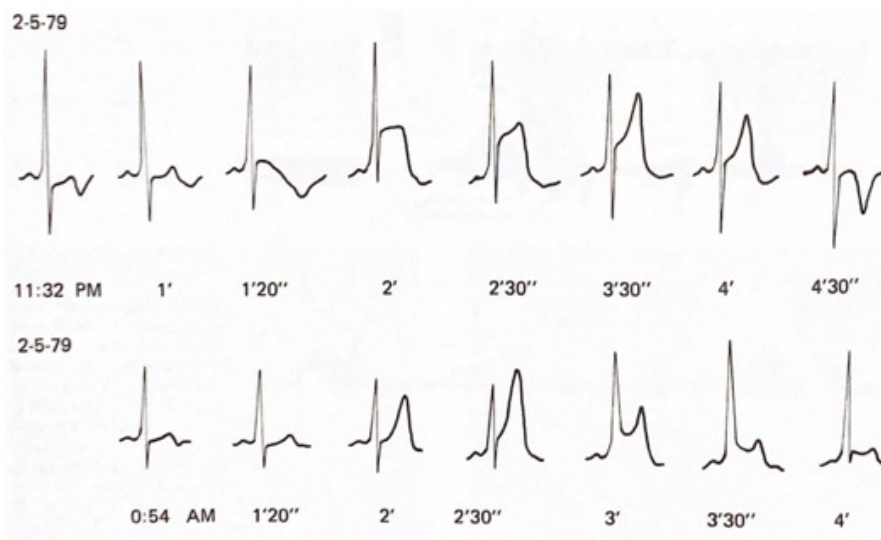


Fig. 22 Uomo di 51 anni con angina variante. Registrazione Holter di due episodi ischemici notturni della durata di 4-5 minuti con varie tappe evolutive dell'ST↑ e di T alta e acuminata.

La comprensione delle alterazioni di ST nell'ischemia e dei suoi effetti sulle derivazioni dell'ECG standard utilizzato in clinica è stata notevolmente arricchita dalla registrazione simultanea di queste derivazioni e dell'ECG "epicardico", ottenuto con un *catetere intracoronarico* durante l'angioplastica. L'ischemia, causata dall'occlusione coronarica attraverso l'espansione del palloncino, ha rivelato che:

1. Gli spostamenti di ST e l'aumento del voltaggio di T registrati nella coronaria spesso non si accompagnano a cambiamenti simili nell'ECG di superficie, a meno che tali segni, a causa della durata dell'occlusione o della posizione più o meno proximale dell'arteria occlusa, non raggiungano livelli elevati.
2. Le alterazioni intracoronariche si riflettono meglio sulla superficie del corpo se coinvolgono la discendente anteriore o la coronaria destra, meno se coinvolgono la circonflessa.
3. Nel corso di ripetute insufflazioni del palloncino con occlusione dello stesso vaso e allo stesso livello, le modifiche di ST e T si riducono progressivamente se esiste un circolo collaterale di reclutamento, altrimenti rimangono stabili.

Secondo *Sclarovsky*, durante le *ripetute insufflazioni* si possono osservare quattro comportamenti:

1. Evoluzione del sopra-slivellamento di ST e dell'aumento di T fino al grado massimo (*onda monofasica*), indicativa di *miocardio non protetto*, cioè senza recupero in breve tempo di circolo collaterale.
2. Evoluzione di ST e T fino al grado massimo durante la prima insufflazione e regressione ai gradi minori nelle successive, indicativa di miocardio protetto.
3. Evoluzione dell'ischemia solo fino ai gradi intermedi di ST durante tutte le insufflazioni, indicativa di protezione parziale.
4. Evoluzione solo fino ai gradi minori di ischemia (T alta e acuminata con o senza lieve ST \uparrow) in tutte le insufflazioni, indicativa di buona protezione miocardica.

Ricerche più recenti, sia sperimentali che nelle condizioni cliniche presumibili dell'uomo, indicano che nell'adattamento ischemico, come quello provocato dall'angioplastica, il *precondizionamento ischemico cellulare* ha un ruolo più importante del *circolo collaterale* [19].

3.5 Alterazioni ischemiche con ST sopraslivellato e/o con T alta e acuminata

Le ricerche sperimentali hanno dimostrato che l'ischemia, sia nell'animale che nell'uomo, può causare una serie di cambiamenti nell'elettrocardiogramma (ECG). Questi includono l'innalzamento del segmento ST (ST↑), che è un segno di ischemia transmurale, principalmente dovuto alla riduzione del potenziale di riposo della cellula miocardica, che si riflette nell'ECG come una discesa del tratto TQ. Tale cambiamento non è direttamente rilevabile nell'ECG clinico, ma può essere identificato indirettamente. Inoltre, le modifiche del potenziale di membrana cellulare possono contribuire all'innalzamento del segmento ST.

In ambito clinico, queste alterazioni della ripolarizzazione ventricolare sono tipiche delle sindromi ischemiche acute, che includono l'angina instabile e l'*infarto miocardico non-Q*.

Queste condizioni possono presentarsi in diverse forme, tra cui l'*angina di Prinzmetal*, l'*angina ingravescente*, l'*angina di prima insorgenza*, l'*angina post-infartuale* e l'*angina secondaria a vari fattori* (come febbre, tachicardia, anemia, ipotensione, ipertensione, iperattività tiroidea, insufficienza respiratoria). L'*infarto miocardico acuto* (IMA) può presentarsi con varianti come l'*IMA non-Q* e il *re-IMA* [19].

L'innalzamento del segmento ST può essere accompagnato da un'onda T alta e appuntita, che è anch'essa legata alle modifiche del potenziale di membrana delle cellule miocardiche.

Questi segni possono presentarsi con *diversi gradi di innalzamento*, che indicano *diversi livelli di intensità ischemica*. Un maggiore innalzamento indica una maggiore ischemia. Questi segni hanno una *corrispondenza topografica precisa con l'area miocardica interessata*.

L'evoluzione di questi segni di ischemia transmurale è molto variabile. Solo con l'introduzione delle *unità coronariche* e dei *sistemi di monitoraggio continuo* è stato possibile chiarire molti aspetti di questa evoluzione. Tuttavia, non tutte le modalità di insorgenza e di evoluzione di ST e T sono ancora note. Ad esempio, l'esordio può essere caratterizzato da un'onda T alta e appuntita, che può scomparire se l'ischemia si risolve, o può essere seguita o accompagnata dall'innalzamento del segmento ST. Quest'ultimo può anche presentarsi da solo e può essere accompagnato o meno da alterazioni dell'onda T [19].

Dopo la fase acuta, che può risolversi come *crisi ischemica senza infarto* o può evolvere come IMA, la ripolarizzazione ventricolare può tornare alla normalità, soprattutto nell'IMA, può progredire verso una T negativa (definita con il nome di T post-ischemica).

La registrazione di un'onda T post-ischemica può avere un *significato clinico importante*, poiché può indicare un precedente episodio di ischemia acuta in un individuo che si sottopone

a un controllo elettrocardiografico qualche ora o giorno dopo un disturbo tipico o non chiaramente ischemico [19].

L'elettrocardiogramma (ECG) può mostrare, seppur non sempre, transitori livellamenti del segmento ST in alto o in basso, o inversione dell'onda T, che regrediscono parzialmente o completamente dopo la scomparsa dei sintomi. In alcuni casi, l'angina instabile può anche manifestarsi con un'onda U negativa. Questi segni possono essere considerati *marker* di una possibile comparsa successiva di infarto miocardico o di eventi fatali. Se persistono per oltre 12 ore senza cambiamenti nel complesso QRS, indicano l'instaurarsi di un infarto miocardico non-Q. Nei pazienti sintomatici monitorati con ECG, il dolore compare generalmente dopo 50-120 secondi dall'inizio delle alterazioni dell'ST-T, in linea con la progressione degli eventi ischemici [19].

È importante notare che i pazienti con pregressa cardiopatia coronarica possono essere facilmente diagnosticati sulla base della sintomatologia, anche in assenza di alterazioni elettrocardiografiche, mentre quelli senza una tale storia clinica possono essere più difficili da diagnosticare senza modifiche dell'ECG [19].

L'Holter ha consentito di scoprire, da un lato, che il 66% dei pazienti con angina instabile presenta slivellamenti del tratto ST, di cui il 62% con ST↓, il 20% con ST↑ e il 16% con entrambi e, dall'altro che la presenza di qualsiasi elevazione del segmento ST è associata a una prognosi ospedaliera sfavorevole, a una maggiore patologia coronarica e a un più frequente coinvolgimento del tronco comune [19].

Gli episodi asintomatici sono più comuni dei sintomatici, e la maggior parte di questi pazienti presenta episodi ischemici asintomatici con elevazioni del segmento ST durante lo sforzo. Nel tentativo di valutare la prognosi con l'ECG nell'angina instabile, si è osservato che il rischio è basso quando l'ECG è normale o mostra solo lievi variazioni rispetto ai controlli precedenti, medio se ci sono alterazioni patologiche o elevazioni del segmento ST in più derivazioni insieme all'età superiore ai 65 anni, e alto se vi è angina a riposo con significative variazioni dell'elevazione del segmento ST [19].

Nei pazienti con sindrome coronarica acuta e assenza di elevazione del segmento ST (ST↑), è importante valutare se erano in trattamento con aspirina, poiché coloro che lo erano mostrano una correlazione significativa tra concentrazioni più elevate di proteina C reattiva e maggior rischio di mortalità o infarto nel follow-up a 12 mesi [19].

L'analisi dell'ECG è stata fondamentale per comprendere meglio la sindrome coronarica acuta, in particolare per quanto riguarda la presenza o l'assenza dell'onda Q patologica, che è correlata con i reperti anatomici e i meccanismi fisiopatologici ed elettrofisiologici. Dai vari

studi è emerso che la *necrosi anatomica* si localizza principalmente nel subendocardio, mentre il subepicardio è più sensibile all'ischemia causata da patologie coronariche stenosanti.

Si preferisce oggi utilizzare i termini "*infarto miocardico acuto non-Q*" e "*infarto miocardico acuto Q*" anziché "*subendocardico*" e "*transmurale*". L'infarto miocardico acuto non-Q è associato a una certa *instabilità clinica* e una *prognosi peggiore rispetto all'infarto miocardico acuto Q*, sebbene i pazienti con infarto miocardico acuto non-Q presentino una mortalità a 30 giorni inferiore rispetto a quelli con infarto miocardico acuto Q [19].

3.5.1 Studi su alterazioni elettrocardiografiche dovute a cardiopatie ischemiche

Uno studio policentrico europeo (*ENACT Study*) ha messo a confronto in fase iniziale (ingresso) e in fase finale (dimissione) l'ECG con la diagnosi clinica in 3092 pazienti con sindrome coronarica acuta [18]. Vi si può osservare che:

1. Il 43.0% dei pazienti ha presentato elevazione del segmento ST (ST↑), il 46.3% ha mostrato altre alterazioni dell'ECG (come ST↓, T invertita, ecc.), mentre il 10.6% non ha avuto alterazioni dell'ECG.
2. L'elevazione del segmento ST (ST↑) è stata prevalentemente associata all'infarto miocardico acuto (IMA), mentre le altre alterazioni dell'ECG e l'assenza di alterazioni dell'ECG sono state prevalentemente associate all'angina instabile, sia all'ingresso che alla dimissione dei pazienti.

Lo Studio *GUSTO-IIb*, condotto su oltre 12.000 pazienti giunti all'osservazione medica entro 12 ore dalla comparsa di una sintomatologia ischemica associata ad alterazioni elettrocardiografiche della ripolarizzazione ventricolare, ha rivelato che [17]:

- 1) L'IMA si è sviluppato nel 32% dei pazienti con T negativa, nel 48% di quelli con elevazione del segmento ST (ST↑), nell'81% di quelli con elevazione del segmento ST e nell'89% di quelli con elevazione del segmento ST associata a depressione del segmento ST (ST↑ + STV).
- 2) Lo studio angiografico ha mostrato che le coronarie erano normali soprattutto nei pazienti con T negativa, mentre la malattia dei 3 vasi era più frequente nei pazienti con elevazione del segmento ST o con elevazione del segmento ST associata a depressione del segmento ST (ST↑ + STV).

3.6 Alterazioni ischemiche con ST sottoslivellato

La ricerca sperimentale ha evidenziato che l'elevazione del segmento ST (ST↑) può manifestarsi in due condizioni: 1) in ischemie di minore intensità, principalmente subendocardiche, dovute a una subocclusione di un vaso principale o all'occlusione di un vaso secondario periferico di un'area ischemica più intensa, e 2) come fenomeno reciproco di un'ischemia transmurale con elevazione del segmento ST in un'area opposta [19].

A differenza dell'elevazione del segmento ST, il sottoslivellamento del segmento ST (ST↓) presenta una correlazione meno precisa con l'area miocardica coinvolta, poiché può derivare da diverse condizioni non strettamente legate all'ischemia, come sovraccarichi ventricolari, disfunzioni, effetti farmacologici o altri fattori.

La valutazione dell'intensità dell'ischemia subendocardica o reciproca si basa sul grado di abbassamento dello ST rispetto alla linea di base e sulla sua morfologia. In particolare, uno slivellamento ST↓ rettilineo e inclinato verso il basso tende ad essere più specifico.

In ambito clinico, l'ST↓ può essere riscontrato in varie condizioni, tra cui sindromi ischemiche acute come l'angina instabile (Fig. 23) e l'infarto miocardico non-Q, la sindrome X, l'infarto miocardico Q, l'angina stabile durante i test provocativi e come fenomeno reciproco. Studi come il RISC e il GUSTO IIb hanno evidenziato che l'ST↓ può essere un segno predittivo di esito avverso, con una mortalità più alta rispetto ad altri segni come l'elevazione del segmento ST o l'inversione dell'onda T. In particolare, l'ST↓ è stato associato a una maggiore incidenza di infarto miocardico acuto rispetto all'elevazione del segmento ST.

Nello studio PRAIS-UK, relativo a pazienti con angina instabile o infarto miocardico acuto senza elevazione del segmento ST (ST↑), e distinti in tre categorie elettrocardiografiche: 1)

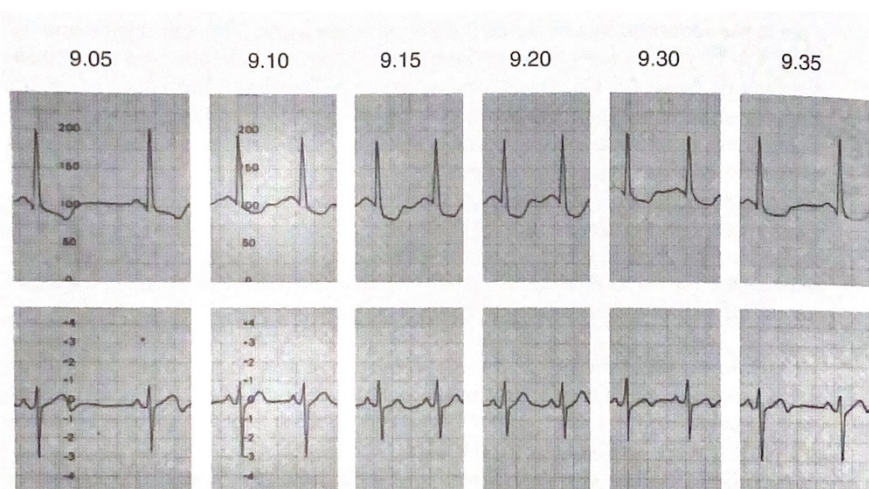


Fig. 23 Uomo di 56 anni con angina instabile. Registrazione Holter di un episodio ischemico sintomatico con ST↓. Si noti il crescendo-decrescendo dello slivellamento del tratto ST.

normali, 2) con T alterata o invertita, e 3) con abbassamento del tratto ST di almeno 1 mm o con blocco di branca, l'incidenza di morte e/o di infarto risultò rispettivamente del 6.0%, 10.4%, e 25.3%. In particolare, quest'ultima incidenza nei pazienti di età >70 anni e con abbassamento del tratto ST o blocco di branca fu del 31.7%, mentre in quelli di età <60 anni e con ECG normali fu del 4.0% [19].

Esiste una controversia sul miglior trattamento nei pazienti con angina instabile e senza elevazione del segmento ST. Le strategie che si contendono la priorità con risultati spesso incerti sono quella conservativa con farmaci con conseguente osservazione attenta dei fenomeni evolutivi e quella invasiva mediante la rivascolarizzazione precoce (PTCA primaria). Uno studio recente ha dimostrato che nei pazienti con angina instabile e senza persistente abbassamento del tratto ST, ma con abbassamento del tratto ST o inversione di T, il trattamento invasivo con la rivascolarizzazione precoce ha prodotto migliori risultati in termini di mortalità, reinfarto e riospedalizzazione nei primi sei mesi rispetto al trattamento conservativo [19].

In conclusione, i pazienti che si presentano all'emergenza con dolore toracico e alterazioni dell'ECG di tipo ischemico hanno un rapporto di 1.2:1 tra angina instabile e infarto miocardico acuto. Le modalità di presentazione elettrocardiografica in questi casi sono: 1) elevazione del segmento ST nel 28%; 2) elevazione del segmento ST + abbassamento del tratto ST nel 15%; 3) abbassamento del tratto ST nel 35%; inversione dell'onda T nel 25%. Il riscontro enzimatico in queste categorie elettrocardiografiche è praticamente uguale nei pazienti con abbassamento del tratto ST, elevazione del segmento ST + abbassamento del tratto ST, o con inversione dell'onda T (11%), mentre è significativamente più elevato in quelli con elevazione del segmento ST (16%). Dal punto di vista angiografico, l'interessamento di 0-1 vasi è per l'abbassamento del tratto ST del 55%, per l'inversione dell'onda T del 54%, per l'elevazione del segmento ST + abbassamento del tratto ST del 47%, e per l'abbassamento del tratto ST del 37%; mentre l'interessamento di 3 vasi è maggiore per l'abbassamento del tratto ST (36%),

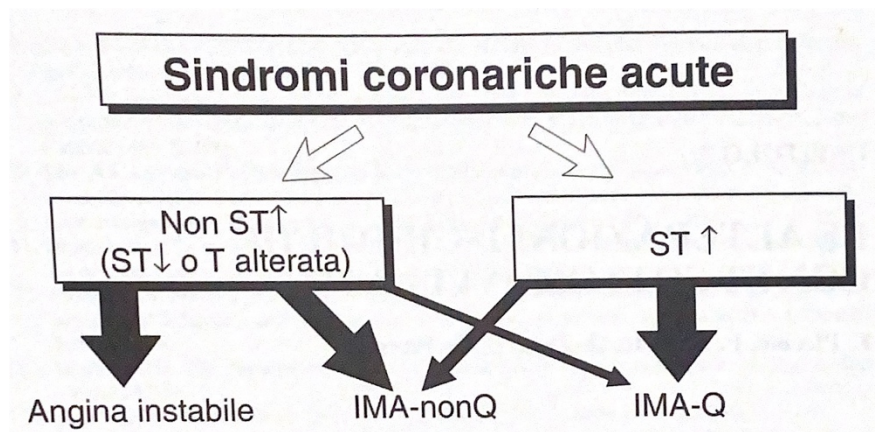


Fig. 24 Classificazione clinico-elettrocardiografica delle sindromi coronariche acute.

seguito dall'elevazione del segmento ST + abbassamento del tratto ST (25%), dall'inversione dell'onda T (21%), e dall'elevazione del segmento ST (18%) [19].

La prognosi migliore riguarda i pazienti con inversione dell'onda T, indipendentemente dalla presenza o meno di aumento enzimatico, con una mortalità a 30 giorni inferiore al 2%. In particolare, per l'elevazione del segmento ST la mortalità è dell'8.7% con enzimi positivi e del 4.5% con enzimi negativi; per l'abbassamento del tratto ST dell'11.3% con enzimi positivi e del 4.3% con enzimi negativi; per l'elevazione del segmento ST + abbassamento del tratto ST del 14.4% con enzimi positivi e 5.7% con enzimi negativi. La mortalità a sei mesi aumenta per tutti in maniera proporzionale. Gli eventi postischemici, anche per i pazienti con angina instabile senza elevazione del segmento ST, sembrano favoriti dalla terapia invasiva [19].

3.6.1 *ST sottoslivellato reciproco*

Ogni zona del miocardio ventricolare colpita da un'ischemia transmurale, che provoca un'elevazione del segmento ST (ST↑) sulle derivazioni che la esplorano direttamente, è in grado di determinare sulla superficie diametralmente opposta un abbassamento del tratto ST (ST↓) reciproco. Questo fenomeno si verifica a due condizioni: 1) che l'elevazione del segmento ST nella zona ischemica sia sufficientemente pronunciata da poter essere trasmessa attraverso il tessuto cardiaco e i tessuti circostanti sulla zona diametralmente opposta, secondo le leggi della diffusione del fenomeno elettrico; 2) che in questa zona opposta o nelle zone vicine, con un angolo superiore a 90° rispetto al centro dell'area ischemica, vi siano derivazioni in grado di registrare questo abbassamento del tratto ST. Anche le modificazioni dell'onda T osservate durante la fase acuta dell'ischemia, come l'elevazione della T seguita da una negativizzazione, possono essere registrate in modo invertito in zona opposta [19].

Considerando che le zone più frequentemente colpite da ischemia nella patologia umana sono quella anteriore (V1-V4) e quella inferiore (D2, D3, aVF), ne consegue che l'abbassamento del tratto ST reciproco nella prima evenienza si localizzerà nelle derivazioni inferiori, soprattutto se l'ischemia si estenderà verso l'alto (zona parasettale anteriore alta), mentre nell'ischemia inferiore esso comparirà nelle derivazioni anteriori tanto più quanto più questa si estenderà posteriormente (zona dorsale) [19].

L'ischemia destra (V4R, V3R e V1-V2) tenderà a produrre un abbassamento del tratto ST in sede laterale (D1, aVL, V5-V7), e viceversa l'ischemia laterale e laterale alta (V5-V6, D1, aVL) potrà dare un abbassamento del tratto ST sulle derivazioni destre, mentre l'ischemia latero-posteriore (V5-V9) potrà far registrare un abbassamento del tratto ST reciproco in V1-V3 [19].

In passato si è discusso sulla possibilità che l'abbassamento del tratto ST reciproco fosse anche espressione di un'ischemia subendocardica nella stessa zona in cui veniva registrato o comunque di un'ischemia in altra sede, ma oggi si ritiene che esso sia principalmente un segno reciproco e non "un'ischemia a distanza" [19].

Tuttavia, ciò indica comunque la presenza in sede opposta di un'ischemia vera e tanto più intensa quanto più riuscirà a trasmettersi reciprocamente, forse indicando anche una maggiore compromissione vascolare. Un altro significato importante dell'abbassamento del tratto ST reciproco può essere quello di indicare il livello di coinvolgimento della coronaria responsabile dell'ischemia diretta o l'estensione della coronaropatia [19].

Capitolo 4

“SEGMENTAZIONE DELL’INTERVALLO QT PRE E POST INFLAZIONE”

4.1 Database

Il database STAFF III [20] è stato acquisito nel periodo tra il 1995 e il 1996 presso il *Charleston Area Medical Center* (WV, USA), dove era stato introdotto il gonfiaggio prolungato dello *stent* (palloncino) per ottenere risultati ottimali nelle procedure di *angioplastica coronarica percutanea transluminale* (PTCA), sostituendo la tipica serie di brevi gonfiaggi.

Il principale ricercatore, *Dr. Stafford Warren*, ha progettato il protocollo di studio insieme al *Dr. Galen Wagner* del *Duke University Medical Center* (Durham, NC, USA); il *Dr. Michael Ringborn* (Blekinge Hospital, Karlskrona, Svezia) era responsabile dell'acquisizione dei dati.

Il database consiste in registrazioni ECG di 104 pazienti, tenendo conto della significativa variabilità inter-paziente nella reazione al gonfiaggio prolungato dello *stent* così come della variabilità del ritmo cardiaco e della morfologia delle onde. Sono stati inclusi solo pazienti sottoposti a PTCA elettiva in una delle principali arterie coronariche. Sono stati invece esclusi pazienti affetti da tachicardia ventricolare, sottoposti a una procedura d'emergenza o che presentavano perdita di segnale durante l'acquisizione.

4.1.1 Raccolta dei dati

La procedura standard era definita come segue. Gli ECG *pre-gonfiaggio* (baseline) venivano acquisiti per 5 minuti a riposo in *posizione supina* in una *stanza rilassante* o nel *laboratorio di cateterizzazione*, o in entrambi, prima di qualsiasi inserimento del catetere [20]. Gli ECG durante il gonfiaggio venivano acquisiti fino a cinque volte per ogni paziente. Il tempo medio di gonfiaggio era di 4 minuti e 23 secondi, variando da 1 minuto e 30 secondi a 9 minuti e 54 secondi. In 86 gonfiaggi, il pallone non si è gonfiato immediatamente all'inizio della registrazione, ma dai 4 a 205 secondi dall'inizio della registrazione. Inoltre, in alcuni casi,

il pallone è stato sgonfiato prima che la registrazione finisse, con un periodo post-gonfiaggio maggiore di 60 secondi in tutti tranne che in 11 gonfiaggi [20].

Tutti i momenti relativi al gonfiaggio/sgonfiaggio del pallone sono stati annotati manualmente. Gli ECG post-gonfiaggio sono stati acquisiti per 5 minuti a riposo in posizione supina nella sala di cateterizzazione o nella stanza rilassante, o in entrambe [20].

Il database contiene un totale di 152 *occlusioni* nelle principali arterie coronariche, distribuite come 58 occlusioni nell'*arteria discendente anteriore sinistra* (LAD), 59 nell'*arteria coronaria destra* (RCA), 32 nell'*arteria circonflessa sinistra* (LCX) e 3 nell'*arteria principale sinistra* (LM). Basandosi su criteri ECG, 35 pazienti avevano avuto un precedente *infarto miocardico* [20].

Il database è composto da dati ECG standard a 12 *derivazioni*. Sono stati utilizzati posizionamenti elettrodi standard per le derivazioni precordiali, mentre le derivazioni degli arti sono state ottenute con la *configurazione elettrodiaca Mason-Likar* per ridurre il rumore proveniente dai muscoli scheletrici. L'acquisizione dei dati si basava su attrezzature personalizzate da *Siemens-Elema AB* (Solna, Svezia) con una straordinaria gamma dinamica di ampiezza di ingresso. L'ECG è stato *digitalizzato* a una frequenza di campionamento di 1000 Hz e una risoluzione di ampiezza di 0,625 μV . Queste specifiche hanno assicurato la produzione di segnali digitali ad alta risoluzione, rendendo possibile l'analisi delle componenti ad alta frequenza e di altri sottili fenomeni elettrofisiologici [20].

Originariamente, sono state anche ottenute *immagini scintigrafiche* iniettando il *Technetium Tc99m Sestamibi* per localizzare il miocardio fornito dall'arteria temporaneamente occlusa. Tuttavia, queste immagini non hanno giocato un ruolo significativo poiché sono disponibili solo per un piccolo numero di pazienti, e quindi non sono fornite per il download sul sito di PhysioNet [20].

Le iniezioni di contrasto durante la cateterizzazione e l'angiografia possono causare cambiamenti nella morfologia dell'ECG, e le iniezioni sono quindi annotate; tuttavia, non tutte le iniezioni sono state annotate [20].

4.1.2 *Commenti sulle annotazioni originali del gonfiaggio e l'introduzione di informazioni complementari*

In alcuni file (segnalati in rosso nel foglio di calcolo), vengono identificati *gonfiaggi aggiuntivi*, non indicati originariamente nel foglio di calcolo originale [20]. Questo è stato fatto controllando la lunghezza di una registrazione rispetto alla lunghezza dei gonfiaggi; se questi due numeri concordavano, si è assunto che due o più gonfiaggi fossero avvenuti nella

registrazione. Questo è stato il caso per i seguenti file: *7c*, *11c*, *39d*, *53c* e *64b* (2 gonfiaggi in totale), e *39c* (3 gonfiaggi).

Inoltre, tre registrazioni: *29c*, *31c* e *77c*, erano già segnalate come contenenti due gonfiaggi nel foglio di calcolo originale. Tutti questi gonfiaggi estrapolati sono inclusi nei file di “*annotazione. event*” [20].

Nel file *27c* (con gonfiaggio), è stato annotato il tempo fino al gonfiaggio. Si è quindi assunto che la parte rimanente fosse registrata durante il gonfiaggio. Può essere che il pallone sia stato sgonfiato prima della fine della registrazione, ma questa informazione manca.

Per il secondo e il terzo gonfiaggio, se esiste, il tempo annotato fino al gonfiaggio (D0) non è strettamente il tempo fino al gonfiaggio poiché D0 include anche le durate dei precedenti pre-gonfiaggi, gonfiaggi e post-gonfiaggi [20].

4.2 Metodo

Partendo dai dati precedentemente citati inerenti al pre e post-inflazione, attraverso il software MATLAB, è stato possibile *elaborare i segnali grezzi* di partenza al fine di estrarre tutte le *features* di interesse. Vediamo le varie fasi.

4.2.1 Pre-elaborazione del segnale ECG

Questa fase è fondamentale per rimuovere *artefatti da movimento*, *interferenze di rete* o qualsiasi altra *fonte di rumore*, assicurando che i dati in seguito analizzati possano essere accurati e affidabili.

I *filtraggi* eseguiti sui segnali di partenza sono:

1. **Rimozione della linea di base:** ha lo scopo di eliminare le variazioni lente nel segnale ECG che non sono correlate all'attività cardiaca. Queste variazioni possono essere causate da vari fattori, come i movimenti respiratori, i cambiamenti nella posizione del paziente o i movimenti nel corpo. Tali variazioni della linea di base potrebbero influire sulle misurazioni degli intervalli e distorcere la forma d'onda dell'ECG. Eliminando quindi queste variazioni, andremo a migliorare l'accuratezza nell'identificazione dei punti caratteristici del segnale ECG. La funzione utilizzata è stata “*ECG_baseline_removal*” che vuole in *ingresso quattro parametri* quali il *segnale grezzo*, la *frequenza di campionamento*, la *lunghezza della finestra* che sta ad indicare

il numero di campioni del segnale considerati in ogni segmento durante l'elaborazione e l'*overlap* ovvero il numero di campioni condivisi tra finestre adiacenti;

2. **Filtro Passa-Banda:** il segnale viene poi passato attraverso un filtro passa-banda per rimuovere le componenti di rumore a bassa e alta frequenza. La funzione utilizzata è stata “*ECG_High_Low_Filter*” che prende in *input quattro parametri* quali il *segnale ECG con la linea di base rimossa*, la *frequenza di campionamento*, la *frequenza di taglio inferiore* (0,5 Hz) e quella *superiore* (48 Hz);
3. **Filtro Notch:** successivamente viene applicato un filtro Notch utile a *rimuovere il rumore di rete corrispondente ai 50 Hz*, comune in molte apparecchiature elettriche. La funzione utilizzata è stata “*Notch_Filter*” che prende in *ingresso il segnale con la linea di base rimossa e filtrato*, la *frequenza di campionamento*, la *frequenza centrale del filtro di Notch* (50 Hz come già detto) e la *larghezza di banda del filtro* (in Hz);
4. **Correzione dell'isoelettrica:** infine viene applicata una correzione all'isoelettrica per *stabilizzare il segnale ECG* e correggere eventuali deviazioni residue della linea di base. La funzione utilizzata è stata “*Isoline_Correction*” che vuole come *input il segnale ECG filtrato precedentemente*.

Le funzioni utilizzate per la pre-elaborazione del segnale grezzo ma anche per l'individuazione dei punti caratteristici del segnale fanno parte di una *toolbox* utilizzabile in MATLAB denominata “*ECGdeli*” [22] che ci aiuta ad *automatizzare il rilevamento dell'onset e dell'offset, nonché il picco di ciascuna forma d'onda ECG* (onda P, complesso QRS, onda T) in quanto la determinazione manuale di tali punti richiede molto tempo ma soprattutto la conoscenza approfondita di un medico.

4.2.2 Segmentazione dell'intervallo QT e correzione

Il calcolo degli intervalli ECG e la correzione dell'intervallo QT sono fondamentali per l'analisi del comportamento elettrico del cuore. I *punti di interesse* per calcolare gli intervalli che compongono l'intervallo QT sono stati ottenuti attraverso la funzione “*Annotate_ECG_Multi*” contenuta nella *toolbox ECGdeli* che, attraverso il segnale ECG filtrato in input, annota i vari punti di interesse restituendo una *cella di annotazioni* “*FPT_Cell*” contenente i diversi punti caratteristici del segnale.

Tali punti sono stati poi *estratti* dalla cella. I punti di interesse (Fig. 25) nel caso di studio analizzato sono:

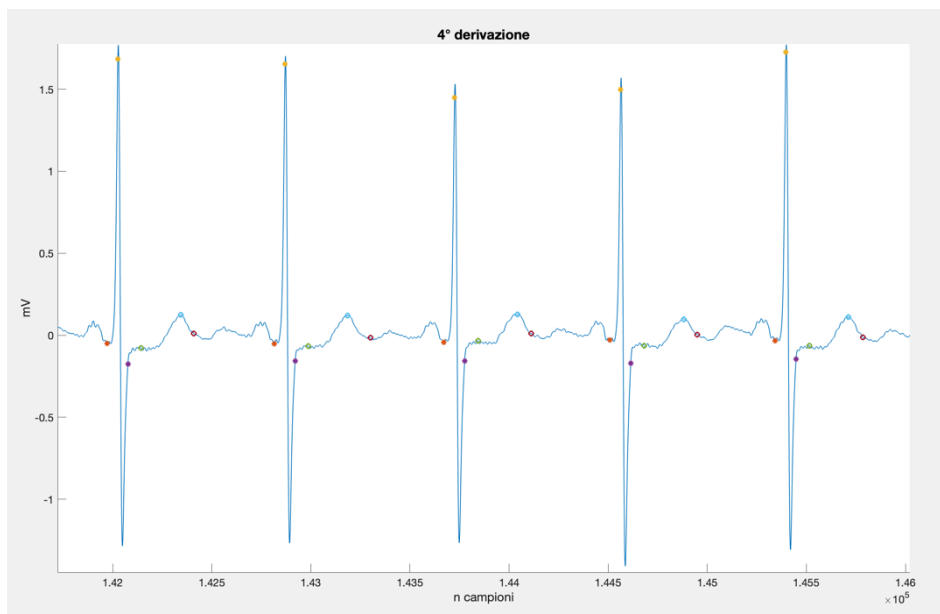


Fig. 25 Plot quarta derivazione pre-inflazione del paziente 1 dove è possibile notare i punti caratteristici del segnale ECG evidenziati

1. ***QRS on***, inizio del complesso QRS, in arancione;
2. ***QRS end***, fine del complesso QRS, in viola;
3. ***T on***, inizio dell'onda T, in verde;
4. ***T peak***, picco dell'onda T, in azzurro;
5. ***T end***, fine dell'onda T, in rosso;
6. ***R peak***, picco dell'onda R inerente al complesso QRS, in giallo;

Una volta definiti tali punti sono stati calcolati i *segmenti che compongono l'intervallo QT* come segue:

1. ***Complesso QRS*** (eq. 5):

$$QRS = QRSend - QRSon \quad (5)$$

2. ***Intervallo JTpeak*** (eq. 6):

$$JTpeak = Tpeak - Ton \quad (6)$$

3. ***Intervallo TpeakTend*** (eq. 7):

$$TpeakTend = Tend - Tpeak \quad (7)$$

4. **Intervallo QT** (eq. 8):

$$QT = QRS + JT_{peak} + T_{peakTend} \quad (8)$$

Attraverso il QT è stato possibile *ricavare il QTc* mediante l'*equazione di Bazett* (eq. 4) precedentemente citata. Infine, sono state calcolate le *mediane* tra tutti gli intervalli ottenuti per poi essere raccolte in una *tabella Excel* (Tab. 2/2.1/2.2) che ha come *righe i pazienti* e come *colonne i valori mediani degli intervalli di interesse*:

#	PRE				POST			
	QRS [ms]	Jtpeak [ms]	TpeakTend [ms]	QTc [ms]	QRS [ms]	JTpeak [ms]	TpeakTend [ms]	QTc [ms]
1	136	169	73	409	136	155	120	433
2	127	137	107	444	127	133	117	461
3	110	183	73	485	113	207	88	535
4	111	171	70	426	110	184	69	441
5	135	104	75	402	131	139	95	397
6	124	184	70	408	127	189	77	450
7	116	184	67	444	117	192	68	503
8	112	183	72	409	110	183	69	461
9	129	133	67	409	131	157	67	430
10	101	54	65	413	100	41	75	369
11	122	181	70	421	120	185	71	463
12	130	166	69	441	129	155	71	442
14	111	168	71	445	130	155	67	497
15	130	178	71	412	129	188	72	422
16	129	132	70	418	131	133	70	424
17	127	164	113	430	127	178	116	451
18	137	143	93	449	143	149	69	482
19	126	177	75	422	131	155	68	486
20	114	140	103	445	114	150	98	488
21	108	167	72	435	109	187	66	453
22	129	163	72	408	129	176	98	444
23	111	149	110	401	112	192	90	479
24	109	175	71	427	109	186	75	461
25	113	180	70	415	121	184	74	442
26	133	135	112	455	134	136	90	465
27	106	189	87	431	107	194	95	448
29	109	169	68	472	112	213	70	526
30	121	158	86	454	116	168	109	507
31	115	166	93	476	122	215	78	504

Tabella 2 Contiene i valori mediani pre e post inflazione per ogni intervallo calcolato

#	PRE				POST			
	QRS [ms]	Jtpeak [ms]	TpeakTend [ms]	QTc [ms]	QRS [ms]	JTpeak [ms]	TpeakTend [ms]	QTc [ms]
32	112	183	74	432	113	143	81	432
33	120	199	72	420	139	184	77	461
34	126	106	83	467	124	112	75	471
35	137	136	120	470	140	149	85	483
36	131	166	69	414	131	181	72	453
37	105	204	96	501	108	227	104	516
39	131	166	76	438	129	156	111	446
40	124	177	73	462	127	165	84	485
41	125	138	73	369	125	156	104	432
42	98	132	67	443	101	151	72	450
43	139	157	123	491	139	181	124	519
44	108	184	85	423	108	200	83	419
45	116	180	103	441	117	173,5	124	473
46	122	207	116	503	127	213	108	513
47	111	176	88	469	120	227	75	515
48	111	146	84	432	112	151	82	464
49	123	157	66	478	119	154	67	477
50	115	178	72	415	116	163	75	429
51	112	186	79	466	112	165	118	445
52	113	167	79	412	111	171	70	466
53	132	211	101	500	124	85	114	301
54	117	119	159	399	118	183	71	495
55	118	176	67	411	119	186	70	438
56	112	142	76	383	115	190	78	451
57	128	160	105	414	115	123	109	395
59	129	193	110	498	137	205	116	520
60	111	178	73	415	111	110	148	376
61	115	142	95	406	114	136	76	386
62	111	149	66	448	110	133	65	455
63	124	186	67	520	120	203	72	567
64	107	165	69	510	108	198	70	541
65	112	153	67	476	114	151	72	482
66	118	197	75	412	120	195	78	460
68	129	154	67	441	128	167	71	472
69	124	169	69	432	123	185	78	473
70	126	161	71	480	126	171	67	497
72	111	47	65	327	123	197	69	497
73	110	201	111	457	117	175	93	454
74	113	232	89	469	115	212	102	473

Tabella 2.1

#	PRE				POST			
	QRS [ms]	Jtpeak [ms]	TpeakTend [ms]	QTc [ms]	QRS [ms]	JTpeak [ms]	TpeakTend [ms]	QTc [ms]
75	106	171	71	448	107	170	72	488
76	105	42	65	344	109	60	67	362
77	109	141	71	376	113	166	83	420
79	111	177	70	416	111	82	81	388
80	131	127	72	437	133	115	74	466
81	129	148	103	436	134	150	96	488
82	119	174	83	425	123	161	127	468
83	109	178	77	386	111	171	92	470
84	138	161	92	418	139	177	123	460
85	126	186	88	411	130	213	91	465
86	121	186	77	451	125	215	71	505
87	141	144	94	406	138	122	113	424
88	132	128	78	430	132	135	105	412
89	121	195	97	467	143	141	129	400
90	111	187	79	428	111	184	104	474
91	125	159	70	451	118	153	73	445
92	100	0	63	321	104	176	74	456
93	126	192	81	413	129	194	86	451
94	111	128	83	482	112	136	95	478
95	112	191	84	414	112	97	130	373
96	104	196	66	515	107	172	66	504
97	113	158	69	428	118	178	75	473
98	113	174	71	447	110	77	76	392
99	130	153	81	462	130	150	82	488
100	122	183	124	481	119	204	115	528
101	111	56	67	371	112	63	85	393
102	132	150	73	440	134	161	83	469
104	110	190	69	430	112	177	77	472
105	116	159	74	457	117	164	79	480
106	107	133	65	415	109	151	84	477
107	117	139	68	414	107	39	68	374
108	111	139	73	430	112	166	73	419

Tabella 2.2

4.2.3 Analisi statistica

Successivamente al raccoglimento della durata degli intervalli pre e post-inflazione si è svolta un'analisi statistica attraverso il **test del rango con segno di Wilcoxon** attraverso la funzione MATLAB “*signrank*”. È stato scelto questo test in quanto permette di *valutare la variabilità dello stesso dato misurato in due campioni correlati* fornendo una valutazione delle differenze mediane. I risultati del test statistico sono riportati di seguito (Tab. 3):

Parametro	$\mu \pm \sigma$ PRE	$\mu \pm \sigma$ POST	P_Value	Statistic
QTc	118.77 \pm 9.98	120.23 \pm 10.29	6,37714E-10	824
QRS	159.27 \pm 36.32	162.29 \pm 38.11	0,000295574	977,5
JTpeak	81.14 \pm 17.17	86.51 \pm 19.20	0,020805545	1975,5
TpeakTend	435.54 \pm 36.82	458.51 \pm 43.63	0,000163542	1395,5

Tabella 3 La prima e la seconda colonna riportano le bande di deviazione per ogni intervallo pre e post inflazione dove μ indica la media e σ la deviazione standard. Terza e quarta colonna contengono i risultati del test del rango con segno di Wilcoxon.

Tale test ci da come *output* due valori quali il *P-value* e la *statistica del test*. Il *P-value* è una *misura della probabilità che le differenze osservate tra i campioni si verifichino per puro caso*; in particolare un *P-value inferiore a 0,05* indica che il cambiamento è *statisticamente significativo*, viceversa se maggiore di 0,05.

La statistica del test nel contesto del test dei ranghi con segno di Wilcoxon è invece il valore calcolato che rappresenta la *somma dei ranghi dei valori assoluti delle differenze tra i due campioni*, tenendo conto del segno delle differenze (positivo o negativo). Oltre al test prima citato si è eseguito anche il calcolo delle *bande di deviazione* (media \pm deviazione standard) per ogni segmento pre e post-inflazione.

4.3 Risultati

I risultati indicano che ci sono *differenze significative tra gli intervalli cardiaci pre e post inflazione*, con **tutti i P-value inferiori a 0,05**. Questo suggerisce che *l'inflazione ha un effetto misurabile sugli intervalli cardiaci*. In particolare, l'intervallo JTpeak, pur avendo un *P-value inferiore a 0,05*, è molto vicino al valore soglia con un *P-value di 0,020805545*, suggerendo

che potrebbe essere utile indagare ulteriormente su questo intervallo per comprenderne meglio le variazioni.

Al fine di poter osservare al meglio tali variazioni si è ritenuto opportuno produrre dei *grafici* (Fig. 26-27-28-29) che mettessero a confronto l'effetto dell'inflazione sulla durata degli intervalli di interesse.

La *differenza altamente significativa negli intervalli QTc* (P-value più basso di tutti) suggerisce che l'inflazione ha un ***impatto sostanziale sulla depolarizzazione/ripolarizzazione globale dei ventricoli***. Questa variazione può indicare un *cambiamento nella funzione elettrica* del cuore che potrebbe essere rilevante per la valutazione del *rischio di aritmie*.

L'aspetto interessante è che l'intervallo JTpeak, come già detto, ha un P-value inferiore a 0,05 ma molto più alto rispetto agli altri; questo suggerisce che l'inflazione ha un effetto "minore" sulla ripolarizzazione iniziale del ventricolo.

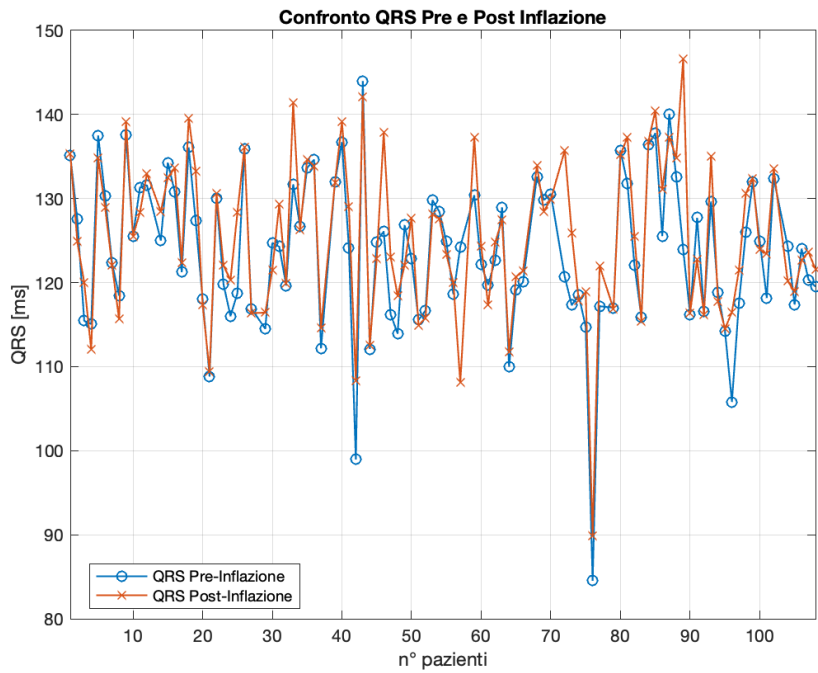


Fig. 26 Durata in ms del complesso QRS messa a confronto per le acquisizioni pre e post-inflazione.

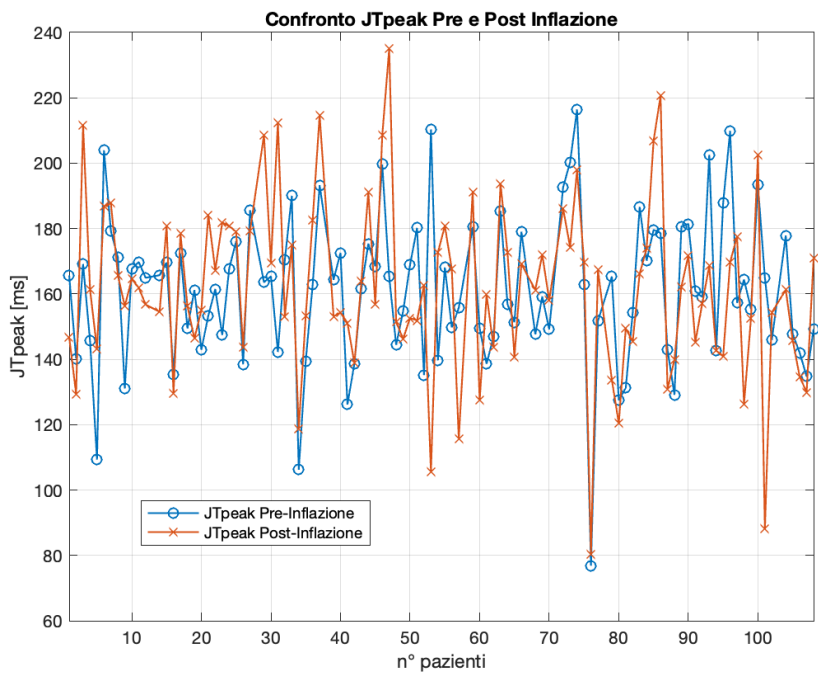


Fig. 27 Durata in ms dell'intervallo JTpeak messa a confronto per le acquisizioni pre e post-inflazione.

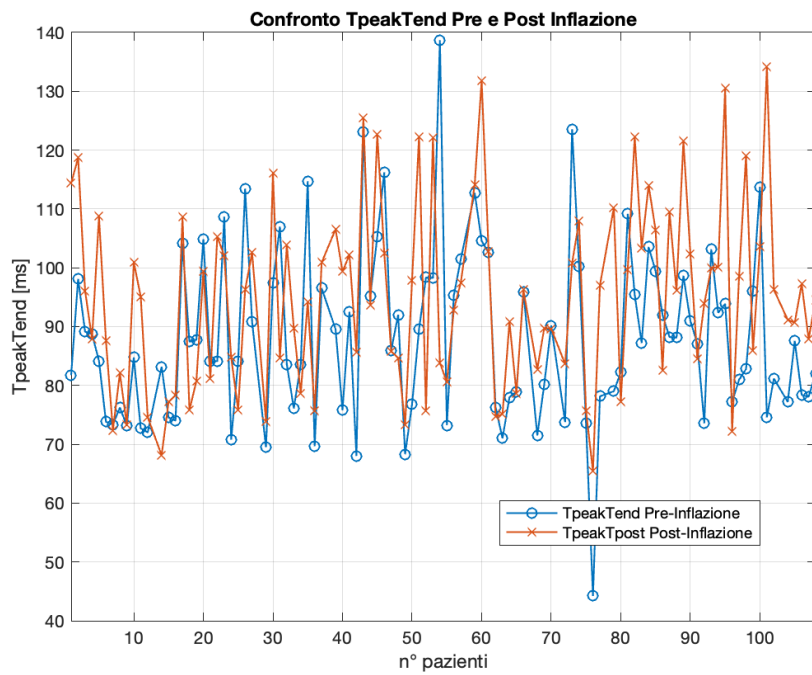


Fig. 28 Durata in ms dell'intervallo TpeakTend messa a confronto per le acquisizioni pre e post-inflazione.

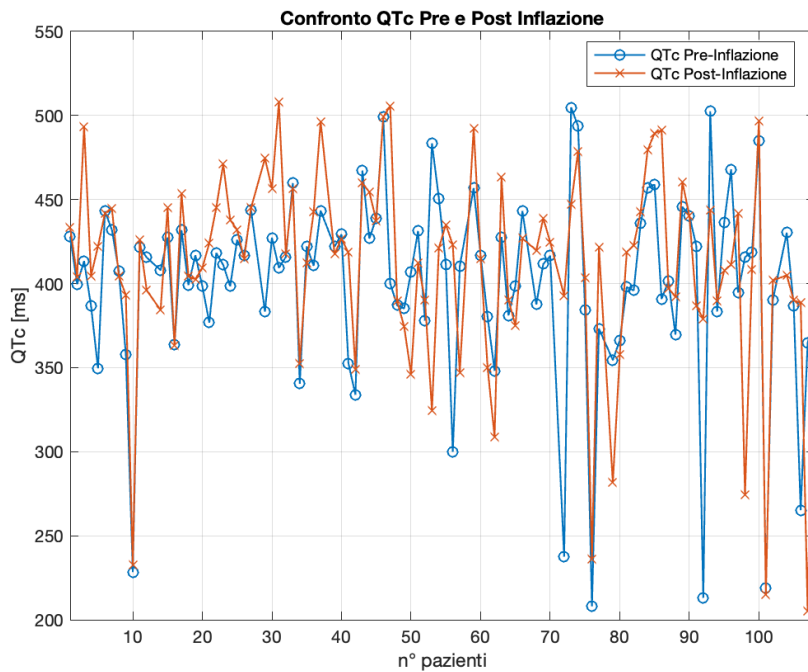


Fig. 29 Durata in ms dell'intervallo QT corretto (QTc) messa a confronto per le acquisizioni pre e post-inflazione.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'analisi approfondita condotta nel corso di questa tesi ha permesso di mettere in luce numerosi aspetti rilevanti riguardanti l'intervallo QT e le sue variazioni in condizioni di ischemia cardiaca. Grazie all'utilizzo di un approccio metodologico rigoroso, che ha incluso la raccolta e la pre-elaborazione dei dati, lo sviluppo di un metodo avanzato di segmentazione automatica e un'accurata analisi statistica, sono state ottenute informazioni cruciali sul comportamento dell'ECG durante episodi di ischemia.

I risultati mostrano che esistono differenze statisticamente significative tra gli intervalli cardiaci pre e post-inflazione, con tutti i P-value ottenuti inferiori a 0,05. Questo indica che la procedura di inflazione ha un effetto misurabile sugli intervalli cardiaci. In particolare, l'intervallo QTc ha mostrato il P-value più basso, suggerendo un impatto sostanziale della procedura di inflazione sulla depolarizzazione e ripolarizzazione globale dei ventricoli. Questo è un indicatore rilevante di potenziali alterazioni nella funzione elettrica del cuore, che potrebbe aumentare il rischio di aritmie.

L'analisi dell'ECG e la valutazione delle variazioni dell'intervallo QT in condizioni di ischemia cardiaca sono fondamentali per la diagnosi e la gestione di patologie cardiache. Le variazioni dell'intervallo JTpeak, sebbene significative, richiedono ulteriori approfondimenti per comprendere appieno le loro implicazioni cliniche. Queste osservazioni sottolineano l'importanza di un monitoraggio accurato durante e dopo tali procedure per prevenire potenziali complicazioni.

I risultati ottenuti suggeriscono l'importanza di monitorare attentamente gli intervalli QTc e JTpeak durante e dopo procedure di angioplastica coronarica. La capacità di rilevare cambiamenti significativi in questi intervalli potrebbe migliorare la valutazione del rischio di aritmie e altre complicazioni post-operatorie. Inoltre, l'utilizzo di algoritmi avanzati di segmentazione automatica può offrire un supporto efficace nella pratica clinica, riducendo il carico di lavoro ai professionisti e aumentando l'accuratezza della diagnosi.

La standardizzazione e l'adozione di tali tecnologie potrebbero diventare parte integrante dei protocolli clinici, migliorando la qualità dell'assistenza sanitaria fornita ai pazienti con patologie cardiache.

L'integrazione di questi strumenti diagnostici avanzati può anche facilitare una diagnosi più tempestiva e accurata, consentendo interventi più mirati e personalizzati.

Nonostante i risultati promettenti, è importante riconoscere alcune limitazioni dello studio. La dimensione del campione e la specificità della popolazione studiata potrebbero limitare la generalizzabilità dei risultati. Inoltre, la complessità del segnale ECG e la variabilità individuale richiedono ulteriori studi per confermare i risultati ottenuti e per esplorare eventuali variabili confondenti non considerate in questa ricerca.

Per approfondire ulteriormente le conoscenze acquisite, sarebbe utile condurre studi longitudinali che seguano i pazienti per periodi più lunghi in post-inflazione, valutando l'incidenza di aritmie e altre complicazioni cardiache. Questo tipo di studi potrebbe fornire dati più robusti e consentire una valutazione più completa dell'efficacia delle procedure di angioplastica nel lungo termine.

Inoltre, lo sviluppo e l'integrazione di nuove tecnologie di intelligenza artificiale e machine learning potrebbero migliorare ulteriormente la precisione nella segmentazione e nell'analisi degli intervalli QT e QTc. Queste tecnologie potrebbero anche essere utilizzate per identificare pattern complessi e sottili nel segnale ECG che potrebbero sfuggire all'analisi umana, offrendo strumenti diagnostici sempre più affidabili e avanzati.

Un'altra direzione promettente per future ricerche potrebbe riguardare l'esplorazione di altri marker elettrocardiografici che potrebbero essere influenzati da procedure di angioplastica e che potrebbero fornire ulteriori informazioni utili per la gestione clinica dei pazienti.

In conclusione, questa tesi ha contribuito in modo significativo alla comprensione delle variazioni dell'intervallo QT in condizioni di ischemia cardiaca, fornendo una base solida per futuri studi e applicazioni cliniche. L'integrazione di tecniche avanzate di elaborazione del segnale ECG e di analisi statistica rappresenta un passo avanti significativo nella valutazione e gestione delle patologie cardiache. Questi risultati non solo migliorano la nostra comprensione delle dinamiche dell'intervallo QT, ma potrebbero anche influenzare positivamente le pratiche cliniche, portando a diagnosi sempre più tempestive e accurate e migliorando la salute e la qualità della vita dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Arisi G, Avanzolini G, Balocchi R, Baroni M, Baselli G, Bedini R, Belardinelli E, Bencivelli W, Bracale M, Bravar D, Burattini R, Cappello A, Cerutti S, Cevese A, Coppini G, Castaldo R, Degani R, Donato L, Dubini S, Fumero R, Giribona P, Giuricin C, Gnudi G, L'Abbate A, Liberati D, Macerata A, Mancini P, Marchesi C, Passolunghi P, Pinotti O, Raciti M, Taccardi B, Taddei A, Tommasini M, Trivella M.G, Valli G, Varanini M, "BIOINGEGNERIA DEL SISTEMA CARDIOVASCOLARE a cura di Enzo Belardinelli Guido Valli e Carlo Marchesi", Pàtron editore, 1^a edizione, settembre 1987
- [2] Castano P, Cocco L, De Barbieri A, D' Este L, Floriani F, Gheri G, Mondello M R, Papa S, Petriglieri P, Pizzini G, Ridola C, Rossi S, Sacchi G, Sirigu P, Spinella S, "ANATOMIA UMANA", edi-ermes, 3^a edizione, luglio 2003
- [3] Arcuri C, Artico M, Bertagnolo V, Cataldi A, Conconi M.T, Falconi M, Gobbi P, Grimaldi P, Maxia C, Onori P, Pirino A, Santoro G, Sassoli C, Sferra R, Sisto M, Soldani P, Szychlinska M A, Toni R, Turci M, Zarcone D, "ANATOMIA UMANA ELEMENTI con istituzioni di Istologia", edi-ermes, 1^a edizione, luglio 2019
- [4] Branca F P, Cannella M, Galo J, Marinozzi F, Rubegni S, Silvestri S, "FONDAMENTI DI INGEGNERIA CLINICA Volume 1", Springer, 1^a edizione, 2005
- [5] Cocco L, Gaudio E, Manzoli L, Zummo G, Martini F H, Bartholomew E F, "Elementi di Anatomia, Istologia e Fisiologia dell'uomo", EdiSES, 4^a edizione, 2007
- [6] Guyton A C, Hall J E, Zocchi L, "Fisiologia medica", ELSEVIER, 11^a edizione, 2011
- [7] Dee Unglaub Silverthorn, "FISIOLOGIA UMANA Un approccio integrato", Pearson, 6^a edizione, 2005
- [8] Biondi C, Bucherelli C, Cannella C, Cotugno M, Goglia F, Izzo G, Lanni A, Miniaci M C, Monda M, Mondola P, Perrone Capano C, Pinto A, Puzzo D, Scotto P, "FISIOLOGIA", Poletto Editore, 1^a edizione, 2005

- [9] Kasamaki Y, Ozawa Y, Ohta M, Sezai A, Yamaki T, Kaneko M, Watanabe I, Hirayama A, Nakayam T, “Automated versus Manual Measurement of the QT Interval and Corrected QT Interval”, *Annals Noninvasive Electrocardiol*, 2011 Apr 18, (2):156-164.
- [10] Malik M, Batchvarov V N, “Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion”, *Journal of the American College of Cardiology*, 2000 Nov 15, (36):1749-1766.
- [11] J Gen Intern Med, “Measurement and Management of QT Interval Prolongation for General Physicians”, *Journal of General Internal Medicine*, 2019 Oct 25, 35(3):865-873.
- [12] Pieter G Postema, Arthur A.M Wilde, “The Measurement of the QT interval”, *Curr Cardiol Rev*, 2014 Aug, 10(3):287-294.
- [13] Qunyan Xiang, Feng Tian, Xiao Du, Shilan Zhang, Ling Liu “New insight into dyslipidemia induced cellular senescence in atherosclerosis”, *Biological Reviews*, 2022, 97:1844-1867.
- [14] Onori P, De Barbieri A, “CARDIO Manuale di CARDIOLOGIA, CHIRURGIA VASCOLARE E CARDIOVASCOLARE”, aims, 5^a edizione, 2018.
- [15] Sclarovsky S, “Electrocardiography of acute myocardial ischaemic syndromes”, CRC Press, 1^a edizione, 1999.
- [16] Savonitto S, Ardissino D, Cristopher B “Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary sindromes”, *JAMA*, 1999;281:707;
- [17] Armstrong PW, Fu Y, Chang WC “Acute coronary syndromes in the GUSTO IIb trial: prognostic insights and impact of recurrent ischemia”, *Circulation*, 1998;98:1860;
- [18] Fox KAA, Cokkinos DV, Deckers J “The ENACT study: a pan-European survey of acuta coronary syndromes”, *Eur Heart J*, 2000;21:1440;
- [19] Piccolo E, Zuin G, Di Pede F, Gasparini G “L’ELETTROCARDIOGRAMMA NELLE SINDROMI ISCHEMICHE ACUTE”, Piccin, 1^a edizione, 2001.
- [20] Martínéz JP, Pahlm O, Ringborn M, Warren S, Laguna P, Sörnmo L. The STAFF III Database: ECGs Recorded During Acutely Induced Myocardial Ischemia. *Comput Cardiol*, 44:266-133, 2017.
- [21] Schwartzl PJ, Altamura AC, “FARMACI ANTIDEPRESSIVI, INTERVALLO QT E RISCHIO CARDIOVASCOLARE. TIMORI FONDATI?”, *Journal of Pshycopathology* 2012; vol. 18; pp. 183-191.

[22] Pilia N, Nagel C, Lenis G, Becker S, Dössel O, Loewe A, “ECGdeli – An open source ECG delineation toolbox for MATLAB”, 2020 Nov.

