



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

---

Corso di Laurea triennale in

**INGEGNERIA BIOMEDICA**

**RUOLO DELL'ALTERNANZA ELETTROCARDIOGRAFICA  
NELLA MORTE CARDIACA IMPROVVISA**

**ROLE OF THE ELECTROCARDIOGRAPHIC ALTERNANS IN SUDDEN CARDIAC  
DEATH**

Relatore: Prof.ssa Laura Burattini

Correlatore: Dott. Ilaria Marcantoni

Rapporto Finale di:

Eleonora Accili

Anno Accademico 2019/2020

## ABSTRACT

La morte cardiaca improvvisa è definita come una morte non attesa che si verifica entro un'ora dall'insorgenza di nuovi sintomi o di un loro peggioramento e che è legata a moltissimi fattori eziologici. Si stima che ci siano fino a 5 milioni di casi all'anno di morte cardiaca improvvisa a livello globale e l'incidenza elevata di tale fenomeno rende fondamentale la sua prevenzione. Lo scopo della mia tesi è cercare di definire la relazione tra il fenomeno della morte cardiaca improvvisa e l'alternanza elettrocardiografica, al fine di poter considerare quest'ultima come indice di rischio e mezzo di prevenzione.

Il cuore è l'organo centrale dell'apparato circolatorio sanguigno che grazie alle sue contrazioni ritmiche e autonome assicura la circolazione del sangue nei vasi. Il tessuto muscolare cardiaco si divide in quello comune, formato da cellule contrattili, e in quello specifico, formato da cellule capaci di originare e condurre l'impulso elettrico responsabile della contrazione delle quattro cavità cardiache (due atri e due ventricoli). L'attività elettrica del cuore è regolata da uno scambio di ioni a livello della membrana cellulare che porta alla genesi di potenziali d'azione in cui si verifica una rapida depolarizzazione (inversione della polarità della membrana tale per cui il potenziale da negativo risulta positivo) e conseguente ripolarizzazione (il potenziale di membrana torna verso i valori del potenziale di riposo).

Lo strumento che permette di valutare l'attività elettrica del cuore e che rappresenta il suo stato fisio-patologico è l'elettrocardiogramma, composto principalmente da onde, che riflettono la depolarizzazione e ripolarizzazione di atri e ventricoli, intervalli e segmenti. La registrazione elettrocardiografica viene effettuata tramite elettrodi posti sulla superficie corporea e, per avere una visione chiara dell'attività elettrica del cuore, si utilizzano sistemi di derivazioni per standardizzare la posizione di tali elettrodi. L'elettrocardiogramma fornisce informazioni sulla frequenza cardiaca, sul ritmo cardiaco, sulla velocità di conduzione e anche sulle condizioni dei tessuti del cuore. Valutando i cambiamenti dell'attività elettrica del cuore registrata con l'elettrocardiogramma, può essere valutata la funzionalità cardiaca. Per il rilevamento accurato di anomalie è necessario filtrare il segnale in modo da eliminare varie tipologie di segnali di interferenza come gli artefatti da movimento e la respirazione.

L'alternanza elettrocardiografica è definita come una variazione dell'ampiezza e/o della morfologia di un componente elettrocardiografico che può verificarsi in maniera differente da un battito all'altro. Il fenomeno dell'alternanza è stato riscontrato in una serie di patologie legate alla morte cardiaca improvvisa come le aritmie, le fibrillazioni e le cardiopatie ischemiche. Uno dei metodi utilizzati per l'identificazione delle alternanze è il metodo del

filtraggio adattativo che consiste in un filtro a banda passante molto stretta centrato ad una frequenza che è pari alla metà della frequenza cardiaca che permette di eliminare tutte le frequenze tranne quelle delle alternanze.

La morte cardiaca improvvisa è legata a moltissimi fattori eziologici ma soprattutto a cardiopatie ischemiche. Negli ultimi anni è stata riscontrata un'associazione tra l'alternanza elettrocardiografica, principalmente l'alternanza dell'onda T, e la morte cardiaca improvvisa. Per studiare la relazione tra la morte cardiaca improvvisa e l'alternanza elettrocardiografica è stato preso in analisi un Database contenente 23 registrazioni complete di Holter di una popolazione di soggetti che hanno presentato per la maggior parte fibrillazione ventricolare sostenuta e che presentavano in buona parte una storia clinica passata legata a problematiche cardiache. Infatti, un aumento del rischio di morte cardiaca improvvisa potrebbe essere legato a patologie cardiache passate e, inoltre, la fibrillazione ventricolare è una delle principali aritmie che possono concludersi con la manifestazione della morte cardiaca improvvisa. Per l'analisi dell'alternanza è stato utilizzato il metodo del filtraggio adattativo e l'analisi è stata portata a termine per 17 soggetti su 23, in quanto sono stati esclusi i soggetti che non presentavano un evento di fibrillazione ventricolare e quelli in cui si riscontrava già nella fase iniziale dell'analisi un'elevata variabilità del ritmo cardiaco. Nel caso in cui sia stato possibile applicare il metodo del filtraggio adattativo, ovvero nel caso in cui non era presente un elevato numero di battiti ectopici/rumori/artefatti che impedivano una corretta interpretazione del fenomeno, per ogni soggetto è stata valutata la media dell'ampiezza e dell'area dell'alternanza nelle tre onde (P, QRS, T).

Quello che è derivato dall'analisi è che nel 62.5% dei casi in cui l'analisi dell'alternanza è stata completata, si sono registrati dei valori di ampiezza elevati (superiori ai 30  $\mu\text{V}$ ), in particolare più elevati per l'alternanza dell'onda P e del complesso QRS, con valori anche superiori ai 100  $\mu\text{V}$ . Andando, invece, a confrontare tra loro le aree delle alternanze nelle diverse onde, che tengono in considerazione sia dell'ampiezza del fenomeno che della durata media dell'onda, si sono ottenuti valori molto più confrontabili tra di loro e quasi sempre maggiori nel caso dell'onda T.

Quindi, nel 62.5% dei casi, già da un'ora prima dell'evento di fibrillazione ventricolare, si potevano registrare tramite registrazione Holter, dei valori di alternanza elevati, che potevano suscitare particolare attenzione se non addirittura prevedere l'accaduto.

## INDICE

<b>INTRODUZIONE</b>	<b>I</b>
<b><u>CAPITOLO 1: IL SISTEMA CARDIOVASCOLARE</u></b>	
<b>1.1 Anatomia cardiaca</b>	<b>1</b>
1.1.1 Conformazione esterna del cuore	1
1.1.2 Conformazione interna del cuore	4
1.1.3 Struttura della parete cardiaca	6
<b>1.2 Fisiologia cardiaca</b>	<b>8</b>
1.2.1 Le basi ioniche dell'attività elettrica del cuore	8
1.2.2 Sistema di conduzione del cuore	12
1.2.3 Il ciclo cardiaco	13
<b>1.3 Circolazione sanguigna</b>	<b>14</b>
<b><u>CAPITOLO 2: L'ELETTROCARDIOGRAFIA</u></b>	
<b>2.1 Il tracciato elettrocardiografico</b>	<b>17</b>
<b>2.2 Morfologia del tracciato</b>	<b>19</b>
<b>2.3 Le derivazioni elettrocardiografiche</b>	<b>20</b>
2.3.1 Derivazioni bipolari	20
2.3.2 Derivazioni unipolari	22
2.3.3 Analisi vettoriale	24
<b>2.4 Interpretazione fisio-patologica del tracciato</b>	<b>27</b>
<b>2.5 Segnale elettrocardiografico reale</b>	<b>29</b>
<b><u>CAPITOLO 3: L'ALTERNANZA ELETTROCARDIOGRAFICA E LA MORTE CARDIACA IMPROVVISA</u></b>	
<b>3.1 Alternanze elettrocardiografiche</b>	<b>32</b>
3.1.1 Basi elettrofisiologiche e relazioni con il battito cardiaco	32
3.1.2 Identificazione automatica dell'alternanza elettrocardiografica: metodo di filtraggio adattativo	35
<b>3.2 Morte cardiaca improvvisa</b>	<b>37</b>
3.2.1 Definizione	37
3.2.2 Cause e fattori di rischio	38

3.2.3 Fattori epidemiologici	42
<b>3.3 Implicazioni cliniche dell'alternanza elettrocardiografica e sua correlazione con la morte cardiaca improvvisa</b>	<b>44</b>
<b><u>CAPITOLO 4: L'ANALISI DELL'ALTERNANZA ELETTROCARDIOGRAFICA IN CASO DI MORTE CARDIACA IMPROVVISA: POPOLAZIONE REALE</u></b>	
<b>4.1 Descrizione della popolazione</b>	<b>50</b>
<b>4.2 Analisi dell'alternanza elettrocardiografica nella popolazione</b>	<b>51</b>
<b>4.3 Risultati</b>	<b>52</b>
<b>4.4 Discussione</b>	<b>57</b>
<b>CONCLUSIONE</b>	<b>III</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>IV</b>
<b>RINGRAZIAMENTI</b>	<b>XI</b>

## INTRODUZIONE

Il fenomeno della morte cardiaca improvvisa è un fenomeno che interessa circa 300.000-350.000 persone all'anno negli Stati Uniti dai primi anni '80, suggerendo un'incidenza complessiva di circa 1-2 morti su 1.000 persone all'anno nella popolazione generale [56].

Si stima che vi siano fino a 5 milioni di casi di morte cardiaca improvvisa all'anno a livello globale [31].

La morte cardiaca improvvisa è definita come una morte non attesa che si verifica entro un'ora dall'insorgenza di nuovi sintomi o di un loro peggioramento (arresto cardiaco), o entro 24 ore dall'ultimo avvistamento in buona salute se il decesso è avvenuto in assenza di testimoni, ed è legata a moltissimi fattori eziologici [28].

L'incidenza di tale fenomeno ha reso fondamentale la sua prevenzione. In molti casi, in particolare in pazienti che presentano patologie cardiache ed una frazione di eiezione del ventricolo sinistro  $<35\%$ , il principale strumento di prevenzione è il defibrillatore impiantabile. Il problema rimane invece più complicato da risolvere se si considera che la maggior parte delle vittime di morte cardiaca improvvisa soffre di malattie cardiache nella fase iniziale e presenta una frazione di eiezione del ventricolo sinistro  $>35\%$ , non essendo quindi candidata per l'utilizzo del defibrillatore impiantabile [57]. Questo rende evidente la necessità di valutare altri parametri e indici di rischio per fare in modo di intervenire nella maniera più rapida ed efficiente possibile.

Come ormai è noto, lo strumento di fondamentale importanza che permette di analizzare in maniera più o meno approfondita e non invasiva l'attività elettrica del cuore e che rispecchia il suo stato fisio-patologico è il tracciato elettrocardiografico (ECG).

A questo proposito, negli ultimi anni è stata riscontrata una correlazione molto importante tra le alternanze elettrocardiografiche, in particolare l'alternanza dell'onda T che rispecchia la ripolarizzazione ventricolare, e la morte cardiaca improvvisa.

Per alternanza elettrocardiografica si intende la variazione dell'ampiezza e/o della morfologia di un componente dell'ECG che può verificarsi in maniera differente da un battito all'altro [18].

Gli studi che vengono fatti a dimostrazione di questa correlazione sono in continuo aumento e necessitano sempre di maggiori approfondimenti per cercare di individuare quali sono le cause della morte cardiaca improvvisa e in che modo le alternanze elettrocardiografiche possano aiutare a determinare i soggetti più a rischio e a diventare uno strumento di indagine e prevenzione.

Quindi, scopo della mia tesi è analizzare i principali fattori di rischio e le principali cause della morte cardiaca improvvisa, analizzare il fenomeno dell'alternanza elettrocardiografica, e cercare di definire l'eventuale correlazione tra questi due aspetti, prendendo in analisi per tal fine la registrazione elettrocardiografica di una popolazione di soggetti per la maggior parte con una storia clinica alle spalle legata a problematiche cardiache e che hanno presentato una fibrillazione ventricolare sostenuta e in molti casi un vero e proprio arresto cardiaco.

## IL SISTEMA CARDIOVASCOLARE

### **1.1 Anatomia cardiaca**

#### *1.1.1 Conformazione esterna del cuore*

Il cuore è l'organo centrale dell'apparato circolatorio sanguigno ed è situato nella cavità toracica, più precisamente in uno spazio (mediastino) che è compreso tra i due polmoni [1]. Non si trova in posizione perfettamente mediana, essendo per due terzi spostato a sinistra [2]. In basso riposa sulla cupola diaframmatica che lo separa dai visceri addominali, in avanti è protetto dallo sterno e dalle cartilagini costali, posteriormente corrisponde alle vertebre toraciche che vanno dalla quinta all'ottava e in alto si prolunga verso l'apertura superiore del torace tramite il peduncolo vascolare, costituito dall'aorta ascendente, dal tronco polmonare e dalla vena cava superiore. Ha una conformazione prevalentemente muscolare e grazie alle sue contrazioni ritmiche e autonome assicura la circolazione del sangue nei vasi. All'interno presenta quattro cavità, due atri e due ventricoli, rispettivamente destri e sinistri [1]. È contenuto in un sacco connettivale, il pericardio fibroso, mentre internamente è rivestito da una doppia membrana sierosa, il pericardio sieroso, formato da un foglietto parietale che aderisce alla superficie interna del pericardio fibroso, e da un foglietto viscerale che si applica al miocardio e che forma l'epicardio, cioè la tonaca più esterna delle pareti del cuore [2]. Il ruolo del pericardio è di fissare il cuore al diaframma e al contempo di isolarlo dagli organi circostanti [1].

Il pericardio fibroso ha la forma di un cono tronco con base inferiore che aderisce al centro frenico del diaframma, mentre l'apice circonda i grossi vasi annessi alla base del cuore. Si possono individuare quattro facce: una anteriore, in rapporto con lo sterno, le cartilagini costali e, in età giovanile con il timo, due laterali (destra e sinistra) che aderiscono alle rispettive pleure mediastiniche, e una posteriore che prende rapporto con gli organi del mediastino posteriore. Infine, è collegato alle formazioni circostanti per mezzo di piccoli cordoni fibrosi, i legamenti del pericardio, che aiutano a mantenere la superficie esterna distesa [2].

Il pericardio sieroso, ovvero la membrana sierosa propria del cuore, riveste il miocardio con il nome di epicardio e si prolunga per ricoprire il tratto iniziale delle arterie e il tratto terminale delle vene annesse alla base del cuore, per poi continuare con il foglietto parietale. Tra foglietto parietale e viscerale è presente una cavità contenente liquido pericardico, la cavità pericardica. Il cuore ha la forma di un cono leggermente appiattito in senso antero-posteriore, con la base rivolta in alto, a destra e all'indietro e l'apice in basso, a sinistra e in avanti [2]. La base (base del cuore) corrisponde alla porzione atriale, l'apice (punta del cuore) a quella ventricolare. Si

possono, inoltre, distinguere due facce, una anteriore o sternocostale (fig. 1) e una posteriore o diaframmatica (fig. 2). Presenta un colorito rossastro con delle macchie giallastre legate all'accumulo di grasso che aumentano con il progredire dell'età. Per quanto riguarda il suo peso, in un maschio adulto è compreso tra i 280 gr (grammi) e i 340 gr, in una femmina adulta tra i 230 gr e i 280 gr [1].

La faccia anteriore si estende dal margine acuto, che rappresenta il limite tra le due facce, al margine ottuso, dove le due facce continuano insensibilmente l'una nell'altra. È percorsa da un solco, il solco longitudinale o interventricolare anteriore, che dal margine ottuso arriva ad intaccare il margine acuto fino a ricongiungersi al solco interventricolare posteriore nella faccia diaframmatica. Tale solco segna il limite sulla faccia sternocostale fra i due ventricoli e corrisponde in profondità al setto interventricolare. La porzione riguardante il ventricolo destro è più ampia di quella riguardante il sinistro e in alto si solleva per formare una sporgenza, il cono arterioso, che prosegue nel tronco polmonare. Quest'ultimo nasconde la parte iniziale dell'aorta che, dopo essersi originata dal ventricolo sinistro, sale verso destra per poi curvare in alto a sinistra, andando a formare l'arco aortico. Lateralmente al complesso aorticopolmonare compaiono i prolungamenti anteriori degli atri, le auricole o appendici atriali. L'auricola destra circonda l'origine dell'aorta, mentre l'auricola sinistra avvolge l'origine del tronco polmonare. Fra le auricole e la sottostante porzione ventricolare è presente un solco (solco atrioventricolare o coronario) dove sono contenuti importanti rami dei vasi coronarici. In conclusione, su questa faccia ha massima espressione il ventricolo destro [1].

La faccia posteriore è attraversata completamente dal solco coronario dal margine acuto a quello ottuso, presentando la prosecuzione del solco omonimo nella faccia sternocostale. Tale solco rappresenta il limite tra la più estesa porzione ventricolare e la ristretta porzione atriale. Dal solco atrioventricolare si distacca il solco interventricolare posteriore che si porta verso la punta del cuore. Proprio per la presenza e la disposizione di quest'ultimo, risulta che sulla faccia diaframmatica la parte che ha la sua massima estensione è quella relativa al ventricolo sinistro. La porzione atriale corrisponde ad una striscia compresa tra il solco coronario e gli sbocchi della vena cava inferiore a destra e delle vene polmonari inferiori a sinistra [1].

La base del cuore ha come caratteristica la presenza dello sbocco delle grandi vene ed è costituita dalla parete posterosuperiore degli atri. La maggior parte della parete anteriore degli atri appartiene alla faccia sternocostale del cuore, anche se prevalentemente coperta dal complesso aorticopolmonare. La superficie esterna degli atri ha la massima estensione in corrispondenza della base cardiaca. Il limite tra atrio destro e sinistro è stabilito dal solco interatriale [1].

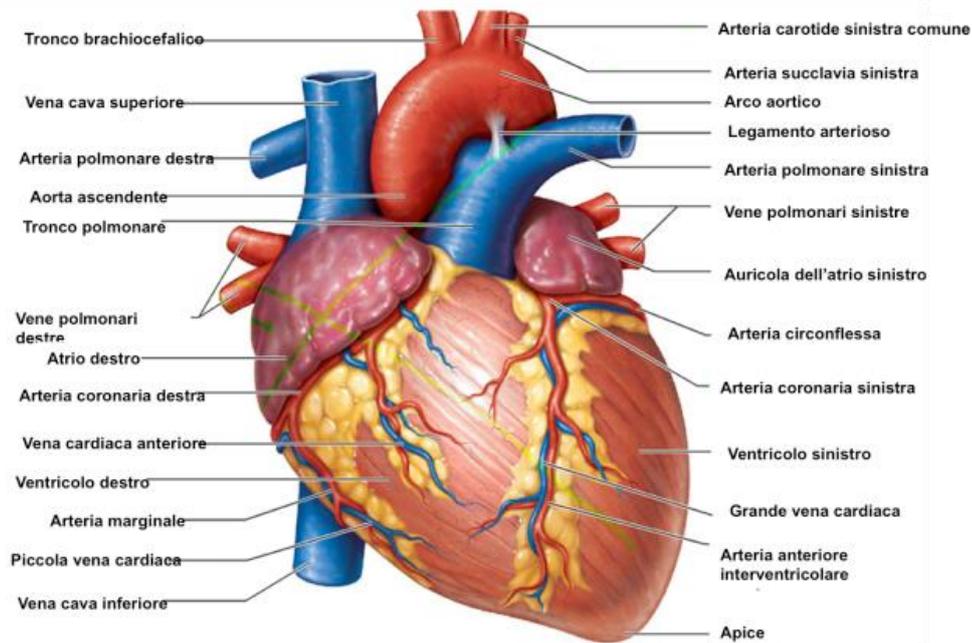


FIGURA 1: Faccia anteriore del cuore.

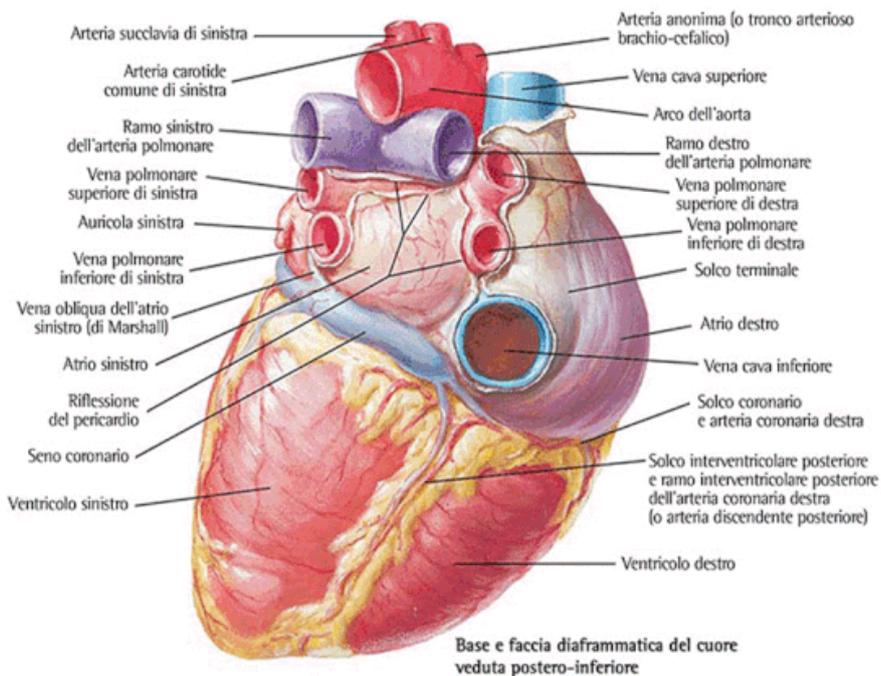


FIGURA 2: Faccia posteriore del cuore.

A destra di tale solco, quindi in corrispondenza dell'atrio destro, si trovano lo sbocco delle vene cave superiore e inferiore e lo sbocco del seno coronario. Un solco (solco terminale) delimita l'atrio destro in due porzioni, una mediale (seno venoso) e una laterale (atrio propriamente detto), rappresentando anche il punto di repere per il nodo senoatriale. A sinistra del solco interatriale si trova la parte corrispondente all'atrio sinistro, che presenta lo sbocco delle due vene polmonari destre, superiore e inferiore, e delle vene polmonari sinistre, superiore e

inferiore. La parte tra gli sbocchi delle vene polmonari di destra e di sinistra prende il nome di tetto o vestibolo dell'atrio sinistro [1].

La punta o apice del cuore, formata esclusivamente dal ventricolo sinistro, rappresenta la parte del cuore in più stretto rapporto con la parte anteriore del torace [1].

### 1.1.2 *Conformazione interna del cuore*

Il cuore è composto da quattro cavità, due atri e due ventricoli, che presentano una superficie interna con caratteristiche particolari in base alla funzione che esse svolgono [1]. Ciascun atrio può comunicare con il corrispondente ventricolo ma non esiste, dopo la nascita, la possibilità di comunicazione tra i due atri e i due ventricoli. Per questo, il cuore risulta diviso in una metà destra e una metà sinistra. La cavità dell'atrio destro comunica con quella del ventricolo destro tramite l'orifizio atrioventricolare che è munito di una valvola atrioventricolare, la valvola tricuspide, mentre l'atrio sinistro comunica con il ventricolo sinistro tramite un orifizio atrioventricolare che presenta la valvola bicuspidale o mitrale. La parte destra e la parte sinistra del cuore sono separate per mezzo di un setto in parte fibrosa ma soprattutto di natura muscolare, diviso in una parte superiore (setto interatriale) che divide gli atri, e una parte inferiore (setto interventricolare) che separa i due ventricoli [2].

La superficie interna degli atri appare liscia e regolare in prossimità dello sbocco delle grosse vene (vene cave e seno coronario), mentre si presenta con un aspetto trabecolato nella parte laterale e anteriore. La demarcazione tra queste due zone è assicurata, nell'atrio destro, dalla cresta terminale, da cui originano i muscoli pettinati. Medialmente a questa troviamo gli sbocchi delle grosse vene. La vena cava inferiore presenta un orifizio circondato dalla valvola di Eustachio che dopo la nascita non ha più particolare rilevanza. Al di sotto di questo orifizio, in prossimità dell'orifizio atrioventricolare e del setto interatriale, si trova lo sbocco del seno coronario, il cui orifizio presenta la valvola di Tebesio, che ha il compito di impedire il reflusso di sangue nel seno coronario durante la contrazione atriale. Mentre l'atrio destro ha uno sviluppo prevalentemente verticale, l'atrio sinistro lo ha prevalentemente trasversale e presenta un tetto, compreso tra gli sbocchi delle vene polmonari, un pavimento, in corrispondenza dell'orifizio atrioventricolare, e una parete anteriore, in rapporto con l'aorta. Nell'atrio sinistro, inoltre, non c'è un limite netto tra la parte liscia, dove sboccano le vene polmonari con orifizi privi di valvole, e la parte trabecolata [1].

La cavità del ventricolo destro presenta una faccia anteriore che corrisponde alla maggior parte della faccia sternocostale del cuore, e una faccia posteroinferiore che costituisce la porzione destra della faccia diaframmatica. Il ventricolo sinistro ha una base posterosuperiore e un apice

anteroinferiore che corrisponde alla punta del cuore. La superficie dei ventricoli presenta dei rilievi chiamati trabecole carnee dalle cui estremità libere prendono origine dei sottilissimi tendini di tessuto fibroso denso che si inseriscono nei lembi delle valvole atrioventricolari con il nome di corde tendinee. I muscoli papillari (anch'essi originati dalle trabecole) e le corde tendinee formano l'apparato di tensione e ancoraggio valvolare. La base di ciascun ventricolo presenta due orifizi: uno posteriore che comunica con il corrispondente atrio (orifizio atrioventricolare) e uno anteriore che rappresenta l'origine dell'arteria polmonare (a destra) e aortica (a sinistra). Gli orifizi atrioventricolari e arteriosi sono provvisti di valvole che hanno il compito di indirizzare il flusso di sangue in un'unica direzione. Le valvole atrioventricolari sono dette valvole a lembi o a cuspidi perché sono formate da tre (per la parte di destra) e due (per quella di sinistra) lembi di forma triangolare originati dal contorno dell'orifizio. Ogni cuspidi contiene una lamina fibrosa continua con l'anello fibroso che circonda l'orifizio atrioventricolare, una superficie assiale e una superficie parietale su cui prendono attacco le corde tendinee. Le cuspidi, non essendo vascolarizzate, si nutrono per diffusione direttamente dal sangue nel quale sono immerse. Quando la pressione dei ventricoli aumenta nella fase di contrazione, le cuspidi permettono la chiusura dell'orifizio atrioventricolare. Le valvole arteriose, anche dette valvole semilunari o a nido di rondine, sono costituite da tre pieghe membranose a tasca (semilune) situate in corrispondenza dell'anello fibroso che circonda l'orifizio arterioso. Ogni semiluna ha un margine che si attacca all'anello fibroso e uno che sporge nel lume del vaso ed è costituita da una lamina fibrosa rivestita da endocardio. La lamina presenta un ispessimento che prende il nome di nodulo di Morgagni per la valvola polmonare e nodulo di Aranzio per la valvola aortica. Quando la valvola si chiude i noduli delle tre tasche si incontrano per permettere una completa chiusura delle valvole. Anche le valvole arteriose non sono vascolarizzate [1].

Quindi, per quanto riguarda il ruolo specifico delle quattro valvole, la valvola tricuspide assicura la chiusura dell'orifizio durante la contrazione (sistole) del ventricolo, impedendo il reflusso del sangue nell'atrio, e permette al sangue venoso di raggiungere dall'atrio il ventricolo. Le tre valvole semilunari costituenti l'orifizio dell'arteria polmonare permettono la chiusura completa dell'orifizio durante la fase di riempimento del ventricolo (diastole), in quanto in questa fase si riempiono di sangue che tende a refluire dall'arteria polmonare e quindi, mantenendo i margini adesi, impediscono il ritorno del sangue dall'arteria al ventricolo. Al contrario, durante la sistole ventricolare, rimangono adese alla parete dell'arteria grazie al sangue che viene spinto via dal ventricolo. La valvola bicuspidi permette al sangue di passare dall'atrio al ventricolo durante la sistole atriale e impedisce il reflusso di sangue dal ventricolo

all'atrio durante la sistole ventricolare. Le tre valvole semilunari che costituiscono l'orifizio aortico, hanno morfologia e funzione analoga alle valvole che costituiscono l'orifizio dell'arteria polmonare [2].

### 1.1.3 *Struttura della parete cardiaca*

Il tessuto muscolare striato si divide in scheletrico, che costituisce per la maggior parte i muscoli dell'apparato locomotore, e cardiaco o miocardio [2].

Il tessuto muscolare striato scheletrico è costituito da fibre muscolari, strutture derivanti dalla fusione di molti elementi cellulari durante il periodo embrionale e fetale. Ciascuna fibra è formata da più nuclei localizzati al di sotto della membrana plasmatica o sarcolemma e possiede un abbondante reticolo sarcoplasmatico che, a sua volta, è ricco di ioni  $Ca^{++}$ . Il sarcoplasma delle fibre muscolari presenta delle proteine contrattili organizzate in miofilamenti che a loro volta costituiscono fasci detti miofibrille. Ogni singola miofibrilla è formata da due tipologie di filamenti, spessi e sottili. I filamenti spessi sono costituiti da molecole di miosina, mentre quelli sottili di actina. La particolare struttura delle fibre muscolari dà luogo ad un'alternanza di bande chiare e bande scure [2].

Il tessuto muscolare striato cardiaco è costituito da singole fibrocellule (cardiomiociti) collegate tramite delle giunzioni intercellulari note come dischi intercalari. Gli stimoli per la contrazione passano da una cellula all'altra tramite queste giunzioni. I cardiomiociti presentano un singolo nucleo centrale e una ramificazione ad 'Y' alle estremità. Anche queste cellule presentano le tipiche 'striature' delle fibre muscolari scheletriche, così come un'analoga organizzazione dei filamenti di actina e miosina. Hanno, però, mitocondri molto più numerosi e un reticolo sarcoplasmatico molto sviluppato. Questo si riferisce alla maggior parte del tessuto muscolare del cuore che prende il nome di miocardio comune. Esiste poi il miocardio specifico che ha la funzione di condurre impulsi per la contrazione e che è caratterizzato da una scarsa presenza di fibrille contrattili e dalla mancanza di striature [2].

La parete del cuore è formata da tre tonache sovrapposte che dall'interno all'esterno sono l'endocardio, il miocardio e l'epicardio. Lo spessore delle tonache, specialmente del miocardio, varia nelle quattro cavità in relazione alla forza contrattile che deve essere esercitata per la spinta del sangue. Ne risulta, quindi, che la parete ventricolare sarà maggiormente sviluppata rispetto a quella atriale e che quella del ventricolo sinistro risulterà essere all'incirca tre volte più spessa rispetto a quella del ventricolo destro [2].

La muscolatura atriale è costituita da fasci muscolari propri per ciascun atrio e fasci comuni ai due atri. I fasci propri si trovano maggiormente disposti negli sbocchi delle grandi vene. I fasci

comuni costituiscono un sistema trasversale e uno verticale, dove il primo origina dal setto interatriale e dalla parete atriale destra in corrispondenza dell'orifizio della vena cava superiore, portandosi trasversalmente sulla parete anteriore dell'atrio sinistro e proseguendo su quella posteriore andandosi ad inserire sugli anelli fibrosi degli orifizi atrioventricolari, mentre il secondo, perpendicolare al precedente, origina dall'anello fibroso della valvola mitrale, risale sulla faccia anteriore dell'atrio sinistro e si porta su quella posteriore, raggiungendo il solco interatriale e terminando sull'atrio destro nei pressi dello sbocco della vena cava inferiore. Inoltre, nell'atrio sono presenti dei muscoli (pettinati) che originano da una serie di fascetti muscolari paralleli tra loro [1].

Anche la muscolatura ventricolare può essere divisa in una parte propria a ciascuna cavità e una comune a entrambe. La muscolatura propria è formata da fascetti muscolari che si fissano agli anelli fibrosi dei rispettivi orifizi arterioso e atrioventricolare, discendendo in modo obliquo verso il margine del ventricolo di appartenenza e risalendo per tornare a fissarsi agli anelli fibrosi di origine. I fasci comuni formano due sistemi, uno anteriore e uno posteriore. Il sistema anteriore presenta dei fasci che, originati dal contorno anteriore degli anelli fibrosi, scendono in basso e superficialmente in corrispondenza della faccia sternocostale fino al margine ottuso per arrivare a convergere verso la punta del cuore. Qui formano una specie di vortice e risalgono nella cavità ventricolare sinistra. Entrano in gioco nella costituzione dei muscoli papillari. Il sistema posteriore è costituito da fasci che, originati dal contorno posteriore degli anelli fibrosi, si portano in basso andando a ricoprire i fasci propri in corrispondenza della faccia diaframmatica. Circondano il margine acuto ed entrano anch'essi in gioco nella costituzione dei muscoli papillari. Inoltre, nei ventricoli, esiste il sistema delle fibre suturali che originano dall'anello fibroso della valvola tricuspide e lungo il loro decorso oltrepassano il setto interventricolare per andare a fissarsi sull'anello fibroso della valvola mitrale [1].

Infine, lo scheletro fibroso (fig. 3) del cuore è un insieme di formazioni connettivali che hanno il compito di permettere l'attacco dei fasci muscolari costituenti la muscolatura atriale e ventricolare, di realizzare un supporto per le valvole cardiache, e di garantire la separazione tra le due muscolature e, in ragione a questo, si trova posizionato a livello del limite atrioventricolare [1].

Dello scheletro fibroso fanno parte gli anelli fibrosi, posti in corrispondenza degli orifizi atrioventricolari destro e sinistro e a livello dell'origine dei grossi vasi arteriosi, i trigoni fibrosi destro e sinistro, e la parte membranacea del setto interventricolare. Fra gli anelli fibrosi si interpongono i trigoni fibrosi che hanno un ruolo importante nel mantenimento della coesione

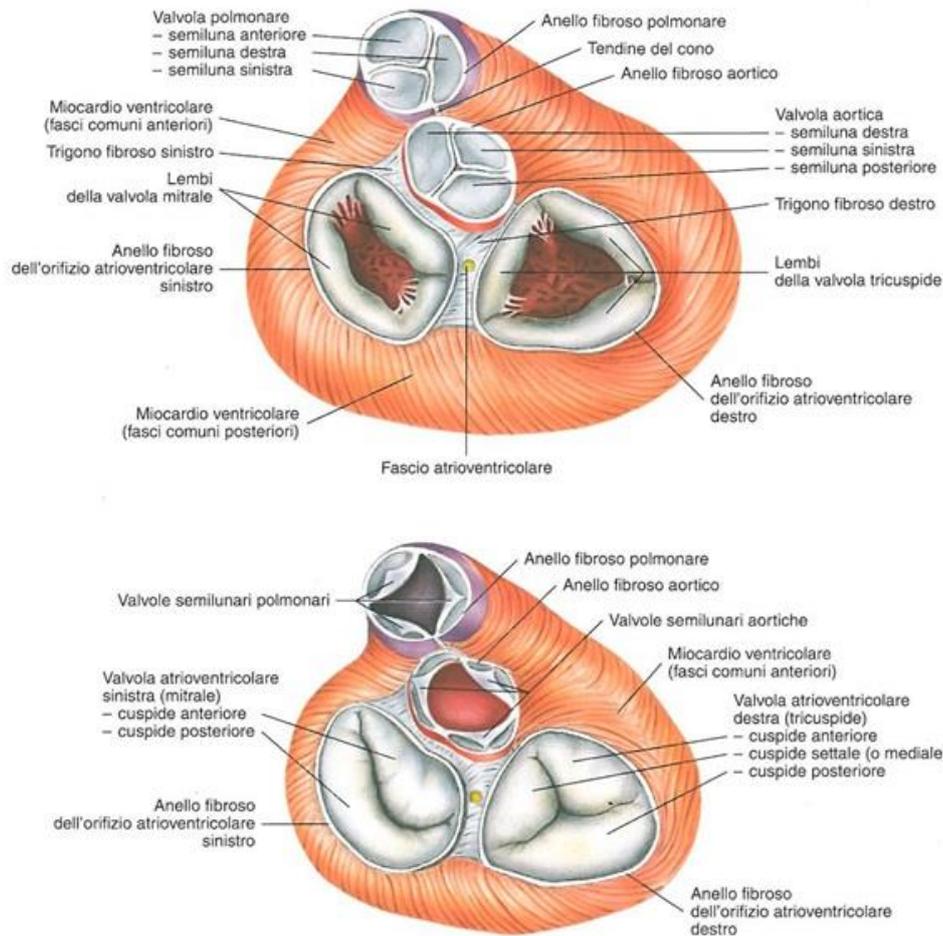


FIGURA 3: Scheletro fibroso del cuore.

delle strutture. In particolare, il trigono fibroso destro si trova tra gli orifizi atrioventricolari e l'antistante orifizio aortico, mentre il trigono fibroso sinistro, meno sviluppato del destro, si trova tra gli anelli fibrosi degli orifizi atrioventricolare sinistro e aortico, collegandoli strettamente. L'anello fibroso dell'orifizio polmonare non partecipa alla costituzione dello scheletro cardiaco in maniera diretta a causa della sua posizione [1].

## 1.2 Fisiologia cardiaca

### 1.2.1 Le basi ioniche dell'attività elettrica del cuore

Molti dei soluti nell'organismo sono ioni e portano una carica elettrica netta. Il potassio ( $K^+$ ) è il catione principale all'interno delle cellule, mentre il sodio ( $Na^+$ ) prevale nel liquido extracellulare insieme al cloro ( $Cl^-$ ). Nel complesso l'organismo è elettricamente neutro, ma gli ioni non sono distribuiti in maniera uniforme tra il liquido intracellulare, che risulta carico negativamente, ed extracellulare, che risulta carico positivamente. La separazione delle cariche avviene tramite la membrana cellulare. Tutti e quattro i tipi di ioni presenti ( $Na^+$ ,  $Cl^-$ ,  $Ca^{++}$ ,  $K^+$ ) possono attraversare la membrana tramite meccanismi di trasporto attivo e passivo. I

meccanismi di trasporto passivo non richiedono l'utilizzo di energia e permettono il movimento delle sostanze secondo gradiente di concentrazione, ovvero da zone a concentrazione maggiore a zone a concentrazione minore, finché questa non diventa uguale ovunque. Questo processo prende il nome di diffusione, che può essere semplice o facilitata se mediata da proteine trasportatrici (carrier). La diffusione semplice è regolata dalla legge di Fick, che dice che la velocità di diffusione aumenta quando aumentano l'area della superficie, il gradiente di concentrazione e la permeabilità della membrana. Un meccanismo di trasporto attivo, cioè che richiede dispendio di energia, di fondamentale importanza è la pompa sodio-potassio che, pompando 3 ioni sodio fuori dalla cellula e 2 ioni potassio dentro la cellula per ogni molecola di ATP consumata, mantiene i gradienti di concentrazione di  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  attraverso la membrana cellulare. Oltre al gradiente di concentrazione, c'è un'altra forza in gioco, di tipologia elettrica. Se, partendo da una situazione di equilibrio elettrico, gli ioni potassio iniziassero, per il gradiente di concentrazione, a uscire dalla cellula conferendo a quest'ultima una carica negativa, l'equilibrio elettrico risulterebbe alterato e di conseguenza si andrebbe a creare un gradiente elettrico, cioè una differenza nella carica tra le due regioni. La combinazione dei due gradienti è detta gradiente elettrochimico. Ad un certo punto, la forza elettrica che guida gli ioni  $\text{K}^+$  all'interno della cellula andrà ad uguagliare la forza che spinge  $\text{K}^+$  all'esterno, permettendo di raggiungere l'equilibrio elettrochimico. Il gradiente elettrico è detto differenza di potenziale di membrana a riposo o, in breve, potenziale di membrana e vale all'incirca -70/-90 mV. L'espressione 'a riposo' indica il fatto che esso è presente in tutte le cellule vitali, anche in quelle che sembrano non avere attività elettrica. In una cellula permeabile ad un singolo ione, il potenziale di membrana che si oppone al gradiente di concentrazione è detto potenziale di equilibrio e può essere calcolato tramite l'equazione di Nerst (eq. 1):

$$E_{\text{ione}} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[\text{ione}]_{\text{ext}}}{[\text{ione}]_{\text{int}}} \quad (1)$$

Dove R è la costante dei gas, T è la temperatura assoluta, F è la costante di Faraday, z è la carica elettrica dello ione e  $[\text{ione}]_{\text{ext}}$ ,  $[\text{ione}]_{\text{int}}$  sono le concentrazioni dello ione rispettivamente fuori e dentro la cellula [3].

La relazione che mette in evidenza il contributo di diverse specie ioniche per la genesi del potenziale di membrana, è l'equazione di Goldman (caso reale), che dipende sia dal gradiente di concentrazione a cavallo della membrana, sia dalla permeabilità (P) che la membrana ha per quella particolare specie ionica (eq. 2): [4]

$$E = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_{\text{K}}[\text{K}^+]_{\text{ext}} + P_{\text{Na}}[\text{Na}^+]_{\text{ext}} + P_{\text{Cl}}[\text{Cl}^-]_{\text{int}}}{P_{\text{K}}[\text{K}^+]_{\text{int}} + P_{\text{Na}}[\text{Na}^+]_{\text{int}} + P_{\text{Cl}}[\text{Cl}^-]_{\text{ext}}} \quad (2)$$

Se la permeabilità della cellula a uno degli ioni cambia, questo si sposta secondo gradiente di concentrazione e il potenziale di membrana cambia. L'entrata nella cellula degli ioni calcio e sodio porta alla depolarizzazione della cellula, ovvero rende il suo potenziale di membrana più positivo. Al contrario, l'entrata di ioni cloro iperpolarizza la cellula, ovvero la rende a potenziale di membrana più negativo. Inoltre, la maggior parte delle cellule a riposo è abbastanza permeabile agli ioni potassio, ma si possono rendere ancora più permeabili permettendo, dunque, ad un maggior numero di questi ioni di uscire dalla cellula, portando alla sua iperpolarizzazione, così come è possibile renderle meno permeabili e portare ad una depolarizzazione [3]. Si definisce potenziale d'azione l'insieme degli eventi elettrici che si verificano nelle cellule eccitabili a seguito di uno stimolo consistente in una rapida depolarizzazione e conseguente ripolarizzazione del potenziale di riposo della membrana. Il potenziale d'azione è dovuto alla presenza, in questa tipologia di cellule, di canali in grado di scambiare ioni e, quindi, cariche elettriche, dall'interno all'esterno della membrana. Una volta che la membrana supera, a causa di uno stimolo, un valore di soglia, si verifica una rapida depolarizzazione, caratterizzata dall'ingresso di ioni sodio nella cellula, che porta all'inversione della polarità della membrana stessa tale per cui il potenziale da negativo risulti positivo. Successivamente il potenziale di membrana torna verso i valori del potenziale di riposo tramite il meccanismo di ripolarizzazione, caratterizzato dall'uscita degli ioni potassio dalla cellula. In seguito al potenziale d'azione, esiste un periodo refrattario in cui la membrana diventa meno eccitabile e non è più in grado di generare altri potenziali d'azione. Questo periodo si divide in un periodo refrattario assoluto, in cui la generazione del potenziale d'azione, qualunque sia l'intensità dello stimolo, è completamente impedita, e un periodo refrattario relativo, in cui uno stimolo sufficientemente intenso può portare alla genesi di un altro potenziale d'azione [4].

Come già detto, la maggior parte del muscolo cardiaco è contrattile, ma una parte è costituita da cellule specializzate nel generare e condurre impulsi. Grazie a queste cellule specializzate, denominate pacemaker, il cuore può contrarsi senza stimoli esterni. Il muscolo cardiaco è un muscolo eccitabile, cioè in grado di generare potenziali d'azione, e in entrambe le tipologie di cellule (contrattili e pacemaker) il  $\text{Ca}^{2+}$  ha un ruolo di primaria importanza nella generazione di tali potenziali [3].

Per quanto riguarda le cellule contrattili miocardiche, la principale caratteristica è che il potenziale d'azione è prolungato dall'ingresso di  $\text{Ca}^{2+}$  (fig. 4).

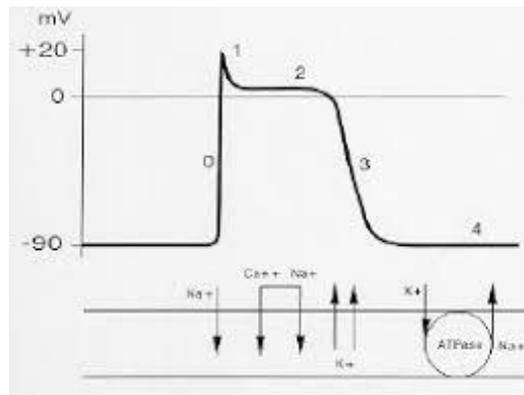


FIGURA 4: Potenziale d'azione di una cellula contrattile miocardica.

Si distinguono cinque fasi:

Fase 0: depolarizzazione. Il potenziale di membrana diventa più positivo a causa dell'apertura dei canali del  $\text{Na}^+$  che consente il loro ingresso nella cellula. Il potenziale di membrana raggiunge il valore di +20 mV prima che i canali si chiudano.

Fase 1: ripolarizzazione iniziale. In seguito alla chiusura dei canali del sodio la cellula comincia a ripolarizzarsi e contemporaneamente il  $\text{K}^+$  esce grazie all'apertura dei canali del potassio.

Fase 2: il plateau. È il risultato della combinazione di due eventi, ovvero la diminuzione della permeabilità al  $\text{K}^+$  e l'aumento della permeabilità al  $\text{Ca}^{++}$  in seguito alla lenta apertura dei canali del calcio che porta l'ingresso di tale ione nella cellula.

Fase 3: ripolarizzazione rapida. I canali del  $\text{Ca}^{++}$  si chiudono e la permeabilità al  $\text{K}^+$  aumenta nuovamente, permettendo a quest'ultimo di uscire velocemente.

Fase 4: ripristino delle condizioni di riposo. La cellula torna al suo potenziale di riposo.

Per quanto riguarda invece le cellule pacemaker miocardiche, sono caratterizzate dalla capacità di generare potenziali d'azione in assenza di stimoli provenienti dal sistema nervoso, poiché il loro potenziale di membrana, detto potenziale pacemaker, è instabile e non si trova mai a un valore costante (fig. 5). Quando il potenziale di membrana è -60 mV, si aprono dei canali permeabili sia al  $\text{K}^+$  che al  $\text{Na}^+$ , chiamati  $I_f$ . In seguito all'apertura di questi canali, il  $\text{Na}^+$  che entra supera il  $\text{K}^+$  che esce, permettendo una lenta depolarizzazione della cellula. Nel momento in cui il potenziale di membrana diventa più positivo, i canali  $I_f$  iniziano a chiudersi, mentre si aprono quelli del  $\text{Ca}^{++}$  che, entrando nella cellula, incrementa il fenomeno della depolarizzazione permettendo il raggiungimento della soglia. Una volta che questa viene raggiunta, si aprono ulteriori canali del calcio. La chiusura di tali canali avviene in corrispondenza del picco del potenziale, in cui avviene l'apertura dei canali del potassio che porta alla fase di ripolarizzazione [3].

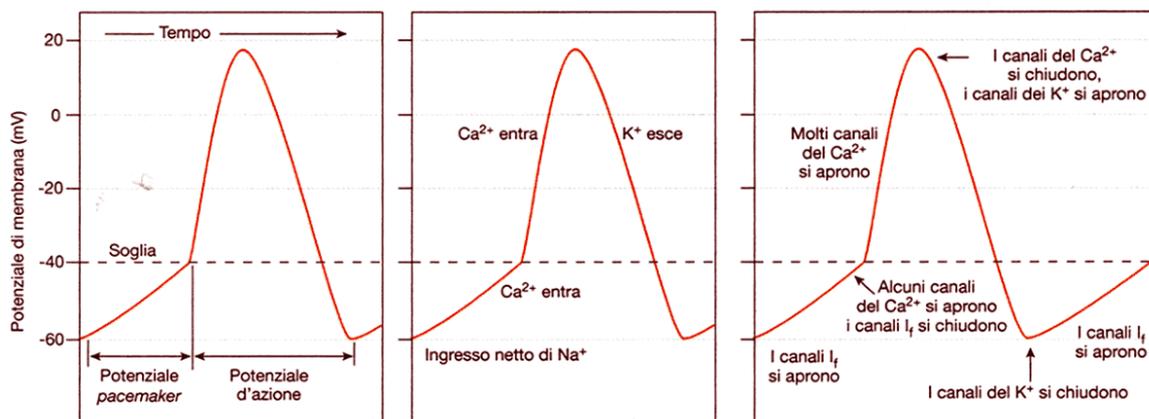


FIGURA 5: Potenziale d'azione nelle cellule pacemaker.

### 1.2.2 Sistema di conduzione del cuore

Il sistema di conduzione del cuore (fig. 6) è un complesso di strutture, ovvero nodo senoatriale e nodo atrioventricolare (zona pacemaker), fascio atrioventricolare e sue diramazioni intraventricolari (tessuto di conduzione), che oltre ad assicurare la corretta conduzione e distribuzione dello stimolo contrattile alla componente muscolare delle quattro cavità, è responsabile dell'insorgenza ritmica dello stimolo contrattile [1]. Queste funzioni sono assicurate da cellule miocardiche che hanno perso le loro proprietà contrattili acquisendo in modo specifico funzioni di conducibilità e che portano alla formazione del miocardio specifico. Il miocardio specifico ha una frequenza spontanea e un'elevata velocità di conduzione [2]. Le cellule miocardiche devono depolarizzarsi e contrarsi in modo coordinato perché il cuore sia in grado di generare una forza tale da permettere la circolazione del sangue [3]. La depolarizzazione inizia nel nodo senoatriale, un piccolo ammasso di cellule miocardiche specifiche poste in vicinanza dello sbocco della vena cava superiore, denominato pacemaker in quanto consente l'origine automatica degli stimoli per la contrazione del cuore. Questi stimoli si propagano lungo fasci di cellule miocardiche specifiche che dal nodo senoatriale si estendono al miocardio comune delle pareti atriali, quindi alle cellule contrattili, permettendo la loro contrazione simultanea e, di conseguenza, la spinta del sangue nei sottostanti ventricoli [2]. Quando una cellula contrattile viene stimolata, l'impulso viene trasmesso simultaneamente a tutte le altre [4]. Tra gli atri e i ventricoli è interposto lo scheletro fibroso del cuore che funge da barriera impedendo il trasferimento dei segnali elettrici dagli atri ai ventricoli, ovvero impedendo la polarizzazione dei ventricoli ad opera degli atri [3]. Il nodo atrioventricolare, invece, è un piccolo ammasso di cellule miocardiche specifiche in prossimità dello sbocco del seno coronario. Da questo nodo si diparte un fascio di fibrocellule specifiche, il tronco comune o fascio di His che, raggiunto il setto interventricolare nella sua parte muscolare, si divide in

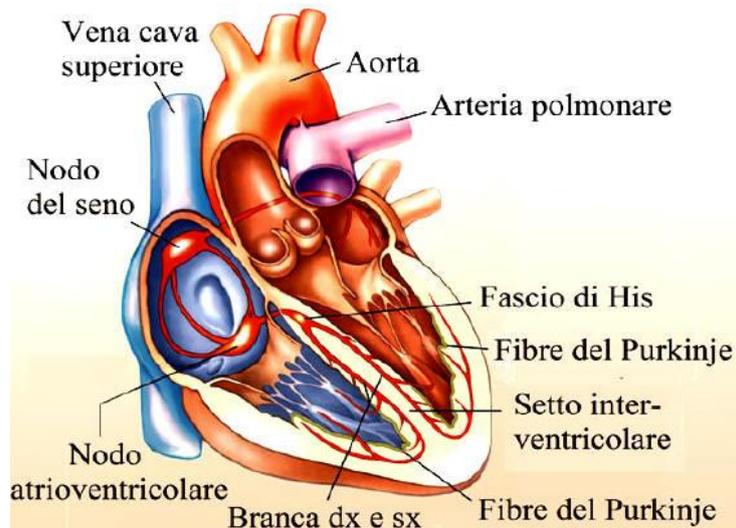


FIGURA 6: Sistema di conduzione del cuore.

due branche, una destra, più sottile, e una sinistra, più voluminosa. Ciascuna branca raggiunge l'apice per poi risalire nei muscoli papillari e alla base di questi ha origine una serie di piccoli fasci che risalgono verso la base del ventricolo, le reti di Purkinje. Grazie a queste reti, gli stimoli riescono a propagarsi nel miocardio comune ventricolare, consentendo la spinta del sangue nell'arteria polmonare e nell'aorta [2]. Un'altra funzione del nodo atrioventricolare è quella di permettere agli atri la completa contrazione prima dell'inizio di quella dei ventricoli, andando a ritardare di poco la trasmissione dei potenziali d'azione [3].

### 1.2.3 Il ciclo cardiaco

I fenomeni di depolarizzazione danno inizio alla contrazione muscolare, quindi gli eventi elettrici (depolarizzazione e ripolarizzazione) precedono quelli meccanici (contrazione e rilasciamento). Un ciclo completo di contrazione-rilasciamento prende il nome di ciclo cardiaco. Ogni ciclo cardiaco ha due fasi: la diastole, che corrisponde al rilasciamento e implica una diminuzione della pressione all'interno delle camere cardiache, e la sistole, che corrisponde alla contrazione e implica un aumento della pressione all'interno delle stesse cavità. Il sangue si muove da aree a pressione più elevata ad aree a pressione più bassa [3].

Il ciclo cardiaco può essere diviso in cinque fasi:

**Fase 1: diastole atriale e ventricolare.** Questa prima fase corrisponde al breve istante in cui sia atri che ventricoli sono rilasciati. Gli atri si stanno riempiendo di sangue proveniente dalle vene, mentre i ventricoli hanno appena terminato la contrazione. Nel momento in cui i ventricoli si rilasciano, le valvole atrioventricolari si aprono permettendo al sangue di fluire per gradiente di pressione dagli atri ai ventricoli.

Fase 2: sistole atriale. Nonostante la maggior parte del sangue entra nei ventricoli quando gli atri sono rilasciati, un buon 20% del riempimento è dovuto alla contrazione degli atri che spingono il sangue nei ventricoli. Questa fase avviene in seguito all'onda di depolarizzazione che invade gli atri.

Fase 3: fase iniziale della contrazione ventricolare. Mentre gli atri si contraggono, l'onda di depolarizzazione raggiunge lentamente le cellule del nodo atrioventricolare, scendendo poi verso le reti di Purkinje fino a raggiungere l'apice del cuore. Qui inizia la sistole ventricolare, che spinge il sangue verso la base del cuore. Durante questa fase, essendo chiuse sia le valvole semilunari a causa di una pressione del ventricolo inferiore a quella delle arterie, che le valvole atrioventricolari per impedire il reflusso di sangue negli atri, il sangue rimane all'interno dei ventricoli, che continuano a contrarsi in maniera isovolumetrica, ovvero lasciando il volume di sangue invariato. Intanto le fibre muscolari atriali si ripolarizzano e rilasciano. Nel momento in cui la pressione degli atri scende al di sotto di quella delle vene, il flusso di sangue torna a riempire dalle vene gli atri. Essendo le valvole atrioventricolari chiuse, quello che avviene negli atri è indipendente da quello che avviene nei ventricoli.

Fase 4: eiezione ventricolare. I ventricoli si contraggono fino a raggiungere una pressione sufficiente a garantire l'apertura delle valvole semilunari e a spingere il sangue nelle arterie. Le valvole atrioventricolari restano chiuse e gli atri continuano a riempirsi.

Fase 5: rilasciamento ventricolare. I ventricoli iniziano a ripolarizzarsi e rilasciarsi e, di conseguenza, la pressione diminuisce. Quando la pressione diminuisce al punto di diventare inferiore rispetto a quella delle arterie, il sangue inizia a rifluire verso il cuore e questo reflusso porta alla chiusura delle valvole semilunari. Essendo la pressione ventricolare ancora più elevata rispetto a quella atriale, anche le valvole atrioventricolari sono chiuse e, quindi, si parla di rilasciamento ventricolare isovolumetrico perché il volume di sangue nei ventricoli non cambia. Quando la pressione ventricolare diventa inferiore a quella atriale, le valvole atrioventricolari tornano ad aprirsi e il ciclo ricomincia [3].

L'attività congiunta di atrio e ventricolo che si contraggono con una piccola differenza di tempo, e l'attività di apertura/chiusura delle valvole, assicurano la circolazione del sangue nel cuore e nel sistema circolatorio nella maniera più funzionale possibile [4].

### **1.3 Circolazione sanguigna**

L'apparato circolatorio sanguifero è formato dal cuore, organo centrale, e dai vasi in cui circola il sangue che si dividono principalmente in vene, arterie e capillari [2].

La parete delle arterie e delle vene presenta tre strati concentrici che, dall'interno all'esterno, sono: la tonaca intima, la tonaca media e la tonaca avventizia. Le arterie hanno una parete più spessa delle vene perché devono subire una pressione maggiore e si dividono, in base al diametro, in grosse arterie o arterie elastiche, per la grande quantità di fibre elastiche che presentano, arterie muscolari, con una tonaca avventizia molto spessa, e arteriole, dove le lamine elastiche sono quasi assenti e la tonaca avventizia risulta molto sottile. Nelle arterie il sangue circola in direzione centrifuga, cioè dal cuore verso la periferia [2].

Le vene, con calibro maggiore rispetto alle arterie, meno tessuto elastico e parete più sottile e meno resistente, si dividono in venule postcapillari, le più piccole, vene di piccolo-medio calibro, con tonaca avventizia ben sviluppata e caratterizzate dalla presenza, nella zona addomino-pelvica, di valvole a nido di rondine che permettono il passaggio di sangue in una singola direzione impedendone il reflusso, e vene di grosso calibro, con tonaca media non molto sviluppata e tonaca avventizia molto spessa. Nelle vene il sangue circola in direzione centripeta, cioè dalla periferia verso il cuore [2].

I capillari sono spesso interposti fra arteriole e venule e, per la sottigliezza delle loro pareti, risultano permeabili e permettono il passaggio di acqua e sostanze in essa disciolte tra sangue e tessuti circostanti, permettendo al sangue che vi scorre di cambiare la sua composizione chimico-fisica [1].

L'apparato circolatorio sanguifero è diviso in due grandi settori: il grande circolo, o circolazione generale, destinato all'irrorazione di tutti i distretti corporei, e il piccolo circolo o circolazione polmonare, che si occupa di fornire al sangue il giusto contenuto di ossigeno e anidride carbonica. Il grande e il piccolo circolo originano a livello del cuore. In particolare, il grande circolo origina dal ventricolo sinistro tramite l'aorta che, ramificandosi, arriva a costituire la fitta rete di capillari che garantisce la cessione di ossigeno e sostanze nutritive ai vari tessuti e che si riempie di anidride carbonica. In questo modo il sangue diventa da arterioso (ricco di ossigeno e povero di anidride carbonica) venoso (ricco di anidride carbonica e povero di ossigeno). Dalle reti capillari il sangue venoso ritorna nell'atrio destro del cuore tramite le vene cave, superiore e inferiore, e il seno coronario, e da qui può raggiungere il sottostante ventricolo [1].

Il piccolo circolo, invece, origina dal ventricolo destro del cuore tramite le due arterie polmonari derivanti dalla biforcazione del tronco polmonare che portano il sangue venoso di ritorno dal grande circolo nei polmoni. A livello di questi due organi, le diramazioni delle arterie polmonari si risolvono in una rete di capillari in corrispondenza degli alveoli polmonari, sede degli scambi gassosi. Il sangue venoso cede anidride carbonica agli alveoli e acquista da

questi ossigeno, diventando arterioso. Il sangue arterioso torna poi nell'atrio sinistro tramite le quattro vene polmonari, raggiungendo il ventricolo sinistro dal quale inizia il grande circolo. Quindi, mentre nel grande circolo nelle vene scorre sangue venoso e nelle arterie arterioso, nel piccolo circolo avviene il contrario. La presenza dei due setti, interatriale e interventricolare, impedisce che le due tipologie di sangue vadano a mischiarsi tra loro [1].

## L'ELETTROCARDIOGRAFIA

### **2.1 Il tracciato elettrocardiografico**

Quando l'impulso cardiaco si propaga attraverso il cuore vi sono ampie regioni di tessuto nel quale le cellule sono in parte polarizzate e in parte no, per cui si andranno a generare delle correnti ioniche intracellulari ed extracellulari e, dato che i liquidi corporei possono condurre elettricità, si possono registrare queste correnti interne tramite degli strumenti di trasduzione, gli elettrodi, che trasducono la corrente ionica generata dal corpo umano in corrente elettrica. Gli elettrodi devono essere almeno due per riuscire a misurare una differenza di potenziale tra due regioni distinte del corpo. L'onda di depolarizzazione, partendo dal nodo senoatriale e trasmettendosi alla muscolatura atriale, attraversa il nodo atrioventricolare, che introduce un certo ritardo per permettere ad entrambi gli atri di contrarsi, e causa la depolarizzazione dei ventricoli. L'onda attraversa il setto interventricolare dal ventricolo sinistro al destro, si porta verso l'apice del cuore e attraversa prima la parte più interna della muscolatura e poi quella più superficiale, risalendo poi verso la base dei ventricoli. In ragione a questo, la propagazione dell'impulso nell'atrio ha una velocità di circa 1 m/s, mentre, a causa del rallentamento, nel nodo atrioventricolare la trasmissione avviene ad una velocità di circa 0.05 m/s. Infine, nei ventricoli, la velocità di trasmissione dell'onda di depolarizzazione è di circa 1-4 m/s. Questa asincronicità di depolarizzazione nelle diverse parti del cuore consente un effetto che varia nel tempo. Il tempo che l'onda impiega a depolarizzare il cuore è più o meno 0.8 s, che corrisponde ad una frequenza di circa 70 battiti al minuto (bpm) [4].

L'elettrocardiogramma (ECG) è la riproduzione grafica, su carta millimetrata, dell'attività elettrica del cuore. Le registrazioni vengono fatte sulla base di particolari linee di calibrazione realizzate in modo tale che 10 delle divisioni più piccole rappresentino una differenza di potenziale di circa 1 mV [4]. L'ECG è una registrazione del flusso di corrente elettrica che attraversa il cuore durante un ciclo cardiaco mediante elettrodi posti sulla cute che, in maniera non invasiva, permette di osservare eventuali anomalie nell'attività elettrica del cuore. L'attività elettrica si propaga attraverso il corpo perché i fluidi corporei funzionano come un conduttore e, poiché l'attività elettrica del cuore è altamente sincronizzata, potenziali elettrici relativamente ampi e corrispondenti alle varie fasi dell'attività di questo muscolo si possono registrare sulla superficie corporea. Bisogna ricordare che nonostante le fasi dell'ECG siano dovute ai potenziali d'azione che si propagano nel muscolo cardiaco, esso non registra un unico potenziale d'azione. Infatti, durante il battito cardiaco, la scarica di tali potenziali avviene in

tempi differenti e, di conseguenza, l'ECG tiene in considerazione i potenziali d'azione generati da tutte le cellule che costituiscono il muscolo [5].

L'ECG registra un segnale proporzionale alla differenza di potenziale registrata agli elettrodi nell'unità di tempo (fig. 7) [4].

Considerando il primo elettrodo collegato al terminale negativo del voltmetro e il secondo collegato a quello positivo, la registrazione è positiva quando è presente una differenza di potenziale tra i due elettrodi e l'area di positività è collegata al terminale positivo del voltmetro, mentre è negativa quando è presente una differenza di potenziale e l'area di negatività è collegata al terminale positivo del voltmetro. Quando entrambi i terminali si trovano in un'area di negatività o positività non c'è alcuna differenza di potenziale e la registrazione va a 0. In questo caso (quello della fig. 7) l'onda di depolarizzazione passa da sinistra a destra della fibra muscolare [4].

Quindi, in questo caso l'elettrodo negativo è prima collegato ad un'area di negatività e l'elettrodo positivo ad un'area di positività, con conseguente registrazione di una deflessione positiva (onda di depolarizzazione da - a +), per arrivare con l'elettrodo negativo in un'area di positività e con quello positivo in un'area di negatività, con conseguente registrazione di una deflessione negativa (onda di depolarizzazione da + a -) [4].

Per quanto riguarda la ripolarizzazione, quando l'onda si muove dall'elettrodo negativo verso quello positivo si avrà una deflessione negativa, altrimenti una deflessione positiva [4].

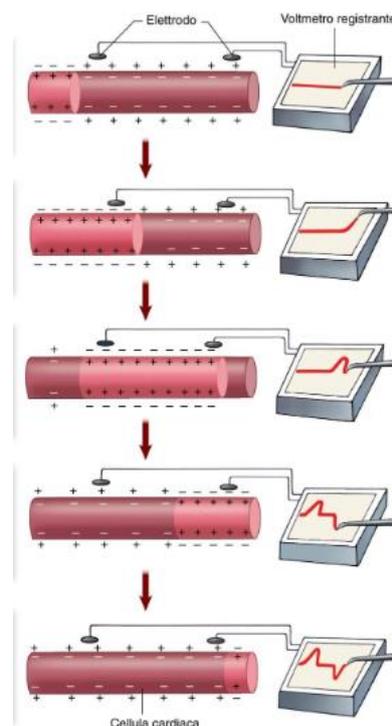


FIGURA 7: Teoria di base dell'elettrocardiografia.

## 2.2 Morfologia del tracciato

I componenti principali dell'ECG sono onde, segmenti e intervalli. Le onde, che riflettono la depolarizzazione e ripolarizzazione di atri e ventricoli, appaiono come delle deflessioni sopra o sotto la linea base, i segmenti sono tratti della linea base tra due onde, e gli intervalli sono combinazioni di onde e segmenti [3]. La linea base o isoelettrica è una linea orizzontale tra due onde che indica l'assenza di cambiamenti nell'attività elettrica, ovvero la mancanza di differenza di potenziale [5]. L'ECG risulta essere formato principalmente da un'onda P, un complesso QRS e un'onda T, talvolta seguita da un'ulteriore deflessione rappresentata dall'onda U (fig. 8) [4].

L'onda P indica il percorso dell'onda di depolarizzazione dal nodo senoatriale al setto atrioventricolare prima che abbia inizio la contrazione atriale (0.07-0.12s).

La prima metà dell'onda P è prodotta principalmente dalla depolarizzazione dell'atrio destro, mentre la seconda metà dalla depolarizzazione di quello sinistro.

L'onda di depolarizzazione si diffonde nei ventricoli dall'endocardio all'epicardio. La primissima parte del complesso QRS è il risultato della depolarizzazione del centro del lato sinistro del setto interventricolare, la parte successiva è prodotta dalla depolarizzazione dell'endocardio di entrambi i ventricoli e gli ultimissimi secondi sono caratterizzati dalla depolarizzazione della parte basilare del ventricolo sinistro. Il complesso QRS, quindi, è dovuto ai potenziali che si generano dal diffondersi del processo di depolarizzazione attraverso il miocardio ventricolare (0.06-0.08 s).

L'onda T è legata alla ripolarizzazione ventricolare (0.18-0.20 s). L'onda di ripolarizzazione si muove dall'epicardio all'endocardio.

L'onda U corrisponde alla ripolarizzazione dei muscoli papillari e delle fibre di Purkinje [4]-[6].

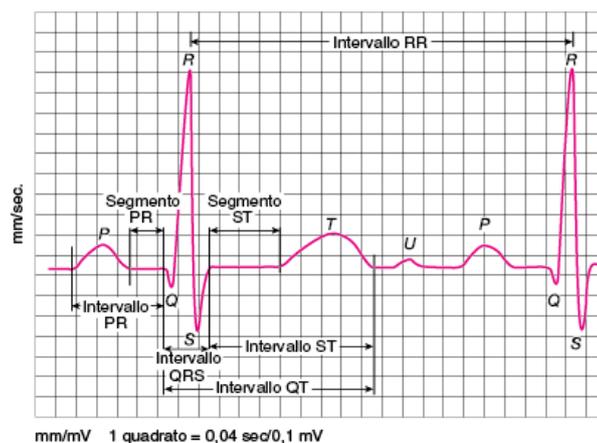


FIGURA 8: Tipico tracciato ECG.

Gli atri si ripolarizzano all'incirca in corrispondenza dell'inizio del complesso QRS quindi, l'onda di ripolarizzazione atriale nota come onda T atriale, è oscurata dal complesso QRS.

Per quanto riguarda gli intervalli, in un tipico tracciato elettrocardiografico si individuano:

- 1) Intervallo P-Q (P-R), che indica il tempo che intercorre tra l'inizio dell'onda P e l'inizio del complesso QRS e corrisponde all'intervallo tra l'inizio dell'eccitazione atriale e l'inizio di quella ventricolare. Di notevole importanza, poiché riguarda il tempo di conduzione atrio-ventricolare, dura normalmente 0.16 s
- 2) Intervallo S-T, corrispondente alla durata di ripolarizzazione ventricolare, è di circa 0.30 s
- 3) Intervallo Q-T, ovvero il tempo nel quale il ventricolo si contrae, che va dall'inizio dell'onda Q fino alla fine dell'onda T con durata media di circa 0.35 s
- 4) Intervallo Q-R-S, il tempo che corrisponde alla depolarizzazione dei ventricoli con durata di circa 0.06-0.08 s
- 5) Intervallo R-R, corrispondente al tempo tra i picchi di due successivi complessi QRS, è il parametro di riferimento per il calcolo della durata dell'intero ciclo cardiaco (dal quale si stabilisce la frequenza cardiaca) e dura circa 0.8-0.9 s [4].

### **2.3 Le derivazioni elettrocardiografiche**

Per registrare un ECG è necessario disporre gli elettrodi sulla superficie corporea in modo da analizzare le variazioni di potenziale e, per avere una visuale chiara dell'attività elettrica del cuore, vengono utilizzati dei sistemi di derivazioni per standardizzare la posizione di tali elettrodi [4].

La macchina ECG tradizionale è composta da 12 derivazioni divise in tre gruppi: derivazioni fondamentali, derivazioni aumentate e derivazioni precordiali. Le prime due tipologie offrono un'analisi del cuore su un piano verticale, l'ultima tipologia, invece, su un piano orizzontale [9].

#### *2.3.1 Derivazioni bipolari (fondamentali o standard)*

Il merito della scoperta della tecnica di registrazione elettrocardiografica è di un fisiologo tedesco, Willem Einthoven. La procedura per la registrazione dell'ECG è basata su un triangolo equilatero immaginario (triangolo di Einthoven) costruito attorno al cuore che si espande fino a che i suoi angoli incontrano braccio destro (RA), braccio sinistro (LA) e gamba sinistra (LL) (fig. 9). Gli elettrodi vengono posizionati sulla cute in corrispondenza di questi angoli e sono collegati in coppie tramite un dispositivo che misura il voltaggio. Le coppie di elettrodi sono chiamate, appunto, derivazioni e, in ciascuna derivazione, un elettrodo è designato come

positivo e un elettrodo come negativo, in modo tale che per ogni coppia si vada a misurare la differenza di potenziale [5]. Queste derivazioni sono dette bipolari perché l'ECG è registrato con elettrodi messi in modo tale da 'vedere' il cuore da punti diversi, in questo caso due arti [4]. Per indicarle si usano numeri romani (I,II,III).

Nella I derivazione il terminale negativo dell'elettrocardiografo è collegato al braccio destro e quello positivo al braccio sinistro, quindi si va a misurare la differenza di potenziale tra braccio destro e braccio sinistro.

Nella II derivazione il terminale negativo è collegato al braccio destro e quello positivo alla gamba sinistra, andando a misurare la differenza di potenziale tra braccio destro e gamba sinistra.

Nella III derivazione il terminale negativo è collegato al braccio sinistro e quello positivo alla gamba sinistra, ottenendo quindi la differenza di potenziale tra braccio sinistro e gamba sinistra [4]-[5].

La legge di Einthoven (eq. 3)afferma che se si registrano simultaneamente le tre derivazioni e se si conoscono i potenziali elettrici registrati da due di queste, il terzo può essere facilmente calcolato andando semplicemente a sommare i primi due. In altre parole:

$$I+II+III=0 \quad (3)$$

È importante tenere in considerazione i segni delle varie derivazioni.

La fig. 10 mostra le registrazioni dell'ECG secondo le tre derivazioni bipolari. In tutte e tre le derivazioni si nota la presenza di onde P e T positive, così come anche il picco R. Inoltre, viene subito alla luce come la legge di Einthoven venga rispettata: la II derivazione risulta la somma della I e della III. Per la diagnosi di aritmie non conta molto la scelta tra queste tre derivazioni, poiché le registrazioni sono molto simili tra loro. Diventa importante valutare quale derivazione prendere in considerazione nell'analisi di danni al muscolo ventricolare e atriale o nel sistema conduttivo di Purkinje. Infatti, queste tipologie di anomalie potrebbero essere ben visibili in alcune derivazioni e meno, o addirittura assenti, in altre [4].

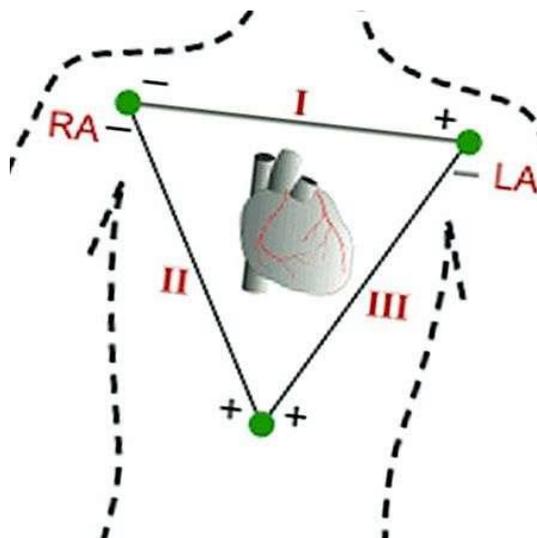


FIGURA 9: Derivazioni di Einthoven.



FIGURA 10: ECG nelle tre derivazioni standard [4].

### 2.3.2 Derivazioni unipolari

Mentre nelle derivazioni bipolari si ha a che fare con due elettrodi dedicati, in quelle unipolari si parla di un elettrodo dedicato più un altro ottenuto a partire dagli ingressi medi di più elettrodi [12].

Le derivazioni unipolari comprendono le precordiali e le aumentate e sono chiamate in questo modo perché l'ECG viene effettuato con un elettrodo posizionato in un punto del corpo a rappresentare il collegamento con il terminale positivo, mentre l'altro, chiamato elettrodo indifferente, viene ottenuto in maniera diversa se si considera la tipologia specifica di

derivazione. Nel caso delle derivazioni precordiali si utilizza un riferimento elettrico noto come Centro Terminale di Wilson, ottenuto andando a collegare, tramite uguali resistenze, braccio destro, braccio sinistro e gamba sinistra [4]-[10]. Le derivazioni precordiali standard sono sei, vengono indicate con V1, V2, V3, V4, V5, V6 e vengono registrate andando a posizionare gli elettrodi in sei posizioni standardizzate nella parete anteriore del torace [4]. In particolare:

- V1 si trova a destra del bordo sternale;
- V2 si trova a sinistra del bordo sternale;
- V4 si trova a livello del quinto spazio intercostale, nella linea medio-clavicolare;
- V3 si trova tra V2 e V4;
- V6 si trova a livello del quinto spazio intercostale, nella linea medio-ascellare;
- V5 si trova tra V4 e V6 [11].

Le pareti del cuore sono relativamente vicine al torace, quindi queste derivazioni sono principalmente influenzate dai potenziali elettrici generati dal muscolo cardiaco, e anche piccole anomalie, soprattutto nei ventricoli, possono influenzare ECG registrati tramite queste derivazioni [4].

Come mostrato in fig. 11, V1 e V2 presentano il picco R negativo, mentre V3, V4, V5, V6 positivo [4].

Le derivazioni aumentate, indicate con aVL quando il terminale positivo è collegato al braccio sinistro, aVF quando è collegato alla gamba sinistra e aVR quando è collegato al braccio destro, sono state introdotte nel 1942 da Goldberger [4]-[12]. Goldberger pensava che le tre resistenze utilizzate da Wilson non erano necessarie e considerò un nuovo terminale (GCT, Goldberger's Central Terminal) che cambiava in base alla derivazione considerata [12].

Per l'aVR, il GCT consiste in un collegamento tra braccio sinistro e gamba sinistra, per l'aVL tra braccio destro e gamba sinistra e per l'aVF tra braccio destro e braccio sinistro. Di conseguenza, rispetto al Centro Terminale di Wilson che è invariabile, il GCT varia in base agli arti scelti, che sono diversi nelle tre derivazioni [12].

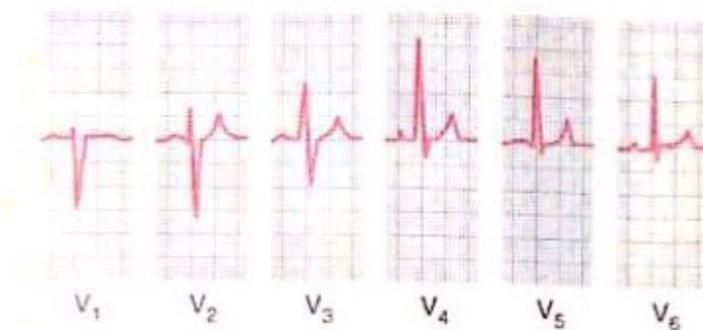


FIGURA 11: Derivazioni precordiali [4].

Nelle derivazioni aumentate due arti sono collegati tramite resistenze elettriche al terminale negativo dell'elettrocardiografo, mentre un terzo arto al terminale positivo [4].

Tuttavia, il termine unipolare è improprio in quanto in entrambi i casi, (sia per le precordiali che per le aumentate) il terminale di riferimento non corrisponde ad un potenziale pari a 0mV [12].

Nella fig. 12 si vede come un ECG ottenuto tramite derivazioni aumentate presenti una similitudine con le derivazioni standard, ad eccezione di aVR che appare invertita [4].

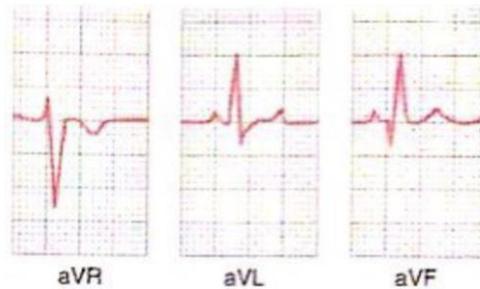


FIGURA 12: Derivazioni aumentate [4].

### 2.3.3 Analisi vettoriale

Molte anomalie dei tessuti cardiaci possono essere diagnosticate analizzando le onde dell'ECG nelle varie derivazioni elettrocardiografiche. Per fare questo c'è bisogno di introdurre l'analisi vettoriale [4].

Il potenziale elettrico generato dal flusso di corrente lo si può rappresentare tramite un vettore, ovvero una freccia con direzione del potenziale elettrico, punta che indica il verso positivo e intensità del voltaggio proporzionale alla lunghezza della freccia. Il vettore cardiaco rappresenta tutte le forze elettriche durante il ciclo cardiaco e in ogni istante è possibile andare a determinare il vettore medio, cioè la risultante dei potenziali generati in un determinato momento. Quando un vettore è orizzontale e orientato verso la sinistra del soggetto, il vettore è orientato a  $0^\circ$  e questo viene preso come punto di riferimento, da cui si procede in senso orario [4].

Ciascuna derivazione bipolare è ottenuta tramite due elettrodi collegati in punti opposti rispetto al cuore e la linea immaginaria che li congiunge, con direzione dall'elettrodo negativo a quello positivo, prende il nome di asse della derivazione. L'asse della I derivazione è a  $0^\circ$  (fig. 13) essendo gli elettrodi posizionati in maniera perfettamente orizzontale con elettrodo positivo sul braccio sinistro. Per quanto riguarda la seconda derivazione (II), essa avrà una direzione di  $+60^\circ$  perché l'asse che collega gli elettrodi va dal braccio destro (-) alla gamba sinistra (+), mentre la terza (III) ha un'asse, che va dal braccio sinistro (-) alla gamba sinistra (+), di circa  $+120^\circ$ . Per le derivazioni aumentate si considera l'elettrodo indifferente posto al centro del

triangolo di Einthoven e, in questo modo, aVR si colloca a  $+210^\circ$ , aVF a  $+90^\circ$  e aVL a  $-30^\circ$ . Come già detto, le derivazioni aumentate e fondamentali danno un'analisi del cuore sul piano frontale e, per questo, si parla di sistema di riferimento esassiale sul piano frontale [4].

L'analisi vettoriale si svolge andando a rappresentare la direzione media del flusso di corrente e tracciando la proiezione dei vettori lungo l'asse della derivazione [4].

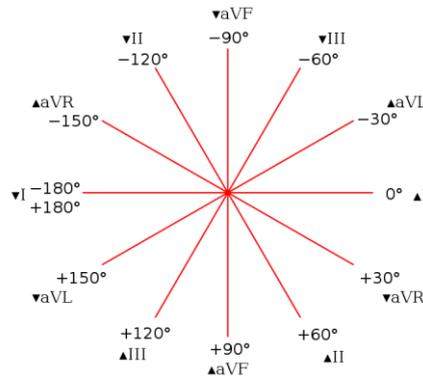


FIGURA 13: Sistema di riferimento esassiale.

Nella fig. 14, il vettore A rappresenta il vettore medio istantaneo mentre il vettore B è la proiezione sull'asse della prima derivazione. Il vettore B, in questo caso, si dirige verso l'estremità positiva dell'asse, quindi lo strumento andrà a registrare una deflessione positiva in corrispondenza della prima derivazione. Se fosse stato diretto verso l'estremità negativa, si sarebbe registrata una deflessione negativa [4].

Se si ha a disposizione un vettore A che rappresenta il potenziale elettrico istantaneo di un cuore parzialmente polarizzato, per determinare il potenziale registrato da ciascuna delle tre derivazioni fondamentali, vengono tracciate delle linee perpendicolari che, originando dalla punta di A, vanno a 'toccare' i tre assi immaginari delle tre derivazioni. In questo modo si ottengono tre vettori proiezione, ognuno rappresentante il potenziale registrato in ciascuna derivazione. Inoltre, nel caso di queste tre derivazioni, la registrazione ECG è positiva perché i vettori proiezione puntano nelle direzioni positive lungo gli assi di tutte le derivazioni. Questa analisi vale ovviamente anche per le derivazioni aumentate [4].

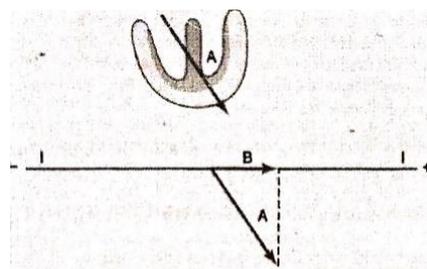


FIGURA 14: Determinazione del vettore proiezione B [4].

L'asse elettrico medio dei ventricoli misura mediamente  $+59^\circ$ , ma anche in un cuore privo di anomalie può subire delle variazioni normali dovute a differenze anatomiche nel sistema di conduzione di Purkinje. Tuttavia, possono esserci delle condizioni anomale che causano una deviazione dell'asse anche oltre i limiti normali. Una di queste condizioni è l'ipertrofia (aumento di massa) del ventricolo, in cui l'asse devia notevolmente verso il ventricolo ipertrofizzato sia perché c'è una quantità di muscolo più grande dal lato ipertrofico del cuore con conseguente aumento del potenziale elettrico da quel lato, sia perché l'onda di depolarizzazione impiega più tempo per viaggiare attraverso il ventricolo ipertrofico. Questa differenza di depolarizzazione causa un ampio vettore che si proietta dal lato normale a quello ipertrofico [4].

Anche il blocco di branca causa una deviazione dell'asse, perché l'impulso elettrico si propaga più velocemente nel ventricolo normale rispetto all'altro [4].

I voltaggi nelle tre derivazioni bipolari misurati dal picco R al fondo dell'onda S variano tra 0.5 mV e 2 mV. Quando la somma dei voltaggi di tutti i complessi QRS di tutte e tre le derivazioni supera i 4 mV si parla di ECG ad alto voltaggio. La causa principale dell'aumento dei voltaggi nei complessi QRS è soprattutto un aumento della massa del cuore, ovvero un'ipertrofia, che causando un aumento di elettricità intorno al cuore, causa dei potenziali elettrici registrati nelle derivazioni più grandi del normale [4].

Potrebbe verificarsi anche una condizione opposta, ovvero una diminuzione dei voltaggi del complesso QRS, condizione legata soprattutto a una serie di pregressi infarti miocardici che causano una diminuzione della massa muscolare. In realtà, questa condizione porta anche ad una rallentata propagazione dell'onda di depolarizzazione attraverso i ventricoli, impedendo una depolarizzazione contemporanea di parti del cuore e, di conseguenza, si ha un prolungamento del complesso QRS [4].

Altre anomalie interessano l'onda T, ovvero l'onda legata alla ripolarizzazione ventricolare. Quando la conduzione dell'impulso depolarizzante attraverso i ventricoli è molto ritardata, per esempio a causa di un blocco di branca, l'onda T è quasi sempre di polarità opposta rispetto a quella del complesso QRS. Se la base dei ventricoli dovesse presentare un periodo di depolarizzazione troppo breve, la ripolarizzazione, invece di iniziare all'apice, inizierebbe alla base, e il vettore di ripolarizzazione punterebbe in verso opposto rispetto a quanto accadrebbe in condizioni normali. Di conseguenza l'onda T in tutte e tre le derivazioni standard sarebbe negativa piuttosto che positiva. La causa più comune di riduzione della durata del potenziale d'azione del muscolo cardiaco è l'ischemia lieve, che a sua volta deriva dall'occlusione delle arterie coronarie che si occupano dell'irrorazione del cuore. Qualunque cambiamento dell'onda

T in qualunque derivazione indica la presenza di una depolarizzazione sproporzionata in qualche parte del muscolo ventricolare [4].

#### **2.4 Interpretazione fisio-patologica del tracciato**

L'ECG fornisce informazioni sulla frequenza cardiaca, sul ritmo cardiaco, sulla velocità di conduzione e anche sulle condizioni dei tessuti del cuore. L'interpretazione del tracciato consiste nella ricerca di alterazioni nella forma e nella durata delle varie onde e dei vari segmenti, che possono indicare variazioni di queste informazioni. In sostanza, valutando i cambiamenti dell'attività elettrica del cuore registrata con l'ECG, può essere valutata la funzionalità cardiaca [3].

Il ritmo cardiaco si definisce regolare se la distanza e la forma delle onde è sempre la stessa. In caso contrario, cioè quando si ha a che fare con attività elettriche anomale, si parla di aritmie cardiache. Scariche anomale nel nodo senoatriale possono causare tachicardia, ovvero frequenza cardiaca a riposo più elevata (superiore a 100 bpm) rispetto a quella che si avrebbe in condizioni normali, e bradicardia, cioè frequenza cardiaca a riposo fortemente ridotta, fino ad arrivare sotto ai 50 bpm [5].

L'alterata conduzione attraverso il nodo atrioventricolare può causare vari gradi di blocco cardiaco. Il blocco cardiaco di primo grado è caratterizzato da un rallentamento della conduzione attraverso il nodo atrioventricolare con conseguente aumento dell'intervallo P-Q. Nel blocco cardiaco di secondo grado non sempre avviene la conduzione attraverso il nodo atrioventricolare e, se manca la conduzione, i ventricoli non si depolarizzano (scompare il complesso QRS) e non si contraggono. Infine, nel caso del blocco di terzo grado, la conduzione attraverso il nodo atrioventricolare non avviene, causando una completa dissociazione tra attività atriale e ventricolare. Gli atri, infatti, si contrarranno alla normale frequenza di scarica del nodo senoatriale, mentre i ventricoli seguiranno la frequenza delle fibre del fascio di His che, essendo molto più bassa, risulterà insufficiente a fornire all'organismo ossigeno e nutrienti. Appare subito evidente che il blocco di terzo grado, oltre ad essere il più grave, è il più pericoloso per la vita [5].

Un'altra tipologia di blocco è il blocco di branca, che può essere di sinistra o di destra. In condizioni fisiologiche i due ventricoli si depolarizzano quasi contemporaneamente ma, se una delle due branche del fascio è bloccata, l'impulso si propaga attraverso il ventricolo normale più rapidamente rispetto all'altro e, di conseguenza, la depolarizzazione nei due ventricoli non avviene simultaneamente. Nel blocco di branca di sinistra, la branca sinistra è bloccata e la depolarizzazione si propaga attraverso il ventricolo destro molto più velocemente rispetto al

sinistro, che rimane polarizzato per più tempo. Nel blocco di branca destra avviene esattamente il contrario [4].

Il blocco di branca spesso è associato ad un QRS più lungo del normale [9].

A volte il cuore viene depolarizzato da uno stimolo elettrico che insorge all'esterno delle normali vie di conduzione e questa depolarizzazione anomala si propaga attraverso il cuore tramite le giunzioni tra le cellule provocando una contrazione prematura chiamata extrasistole o battito ectopico [5]. La maggior parte di queste sistole è causata da foci ectopici cardiaci che generano impulsi anomali in qualunque fase del ciclo cardiaco e la cui comparsa è dovuta alla presenza di aree localizzate di ischemia, ovvero di placche di calcificazione che premono contro le adiacenti fibre miocardiche provocandone irritazione [4]. L'extrasistole può essere atriale e ventricolare. Nella prima, la contrazione atriale risulta prematura e, di conseguenza, l'onda P insorge precocemente con conseguente riduzione dell'intervallo P-R. Nella seconda, invece, l'onda P non compare perché sovrapposta al complesso QRS, in quanto il ventricolo si depolarizza prematuramente. Entrambe le tipologie hanno poco significato clinico, a meno che non si verificano con elevata frequenza [4]-[5].

Un'altra patologia cardiaca che può essere osservata tramite l'ECG è la sindrome del Q-T lungo (LQTS), aritmia cardiaca potenzialmente pericolosa per la vita caratterizzata da una ritardata ripolarizzazione del miocardio che produce un prolungamento dell'intervallo Q-T e un aumento del rischio di morte cardiaca improvvisa. Questa sindrome può essere ereditaria ma anche causata da effetti collaterali di alcuni medicinali, come avvenne negli anni '90 a causa di un antistaminico non sedativo detto terfenadina che si lega ai canali di ripolarizzazione del  $K^+$ . Per quanto riguarda le cause ereditarie, dovute a mutazioni nei canali del  $Na^+$  o del  $K^+$  nelle cellule del miocardio o alla presenza della proteina anchirina-B (responsabile dell'ancoraggio dei canali alla membrana) difettosa, sono stati individuati tre principali geni (KNQ1, KCNH2, SCN5A) responsabili del 75% del disturbo in cui si ha una risposta alle terapie, e 10 geni minori che insieme rappresentano meno del 5% dei casi di LQTS. Il test genetico viene consigliato nei pazienti con un forte indice clinico di sospetto o con un prolungamento persistente del QT nonostante un loro stato asintomatico [7].

Più rara è la sindrome del Q-T corto, malattia cardiaca caratterizzata dalla presenza di tachiaritmie ventricolari che portano alla morte cardiaca improvvisa soprattutto nella popolazione pediatrica. Attualmente sono stabiliti criteri di diagnosi quando l'intervallo Q-T è inferiore a 340 ms e grazie ai progressi clinici, genetici e molecolari, si è registrato un miglioramento nella diagnosi, nella stratificazione del rischio e nelle misure preventive [8].

Le fibrillazioni sono aritmie più serie che insorgono quando il cuore non riesce a mantenere una depolarizzazione sincrona e le cellule del miocardio si contraggono in maniera disorganizzata. La fibrillazione atriale è una condizione comune e spesso asintomatica in cui le varie fibre del muscolo atriale si depolarizzano in maniera indipendente le une dalle altre, rendendo la contrazione di tale muscolo inefficiente a pompare sangue nel ventricolo. Provoca debolezza e stordimento per la riduzione del flusso ematico ma, finché la contrazione ventricolare è efficiente, questa tipologia di fibrillazione non è letale perché la contrazione degli atri è poco influente sul riempimento dei ventricoli che è maggiormente passivo. Nonostante ciò, il sangue negli atri si rimescola e aumenta la probabilità di formazione di coaguli che, se entrano nella circolazione, possono ostruire i vasi sanguigni con cause differenti in base alla localizzazione del coagulo (embolia polmonare, arresto cardiaco...). Nell'ECG che registra fibrillazione atriale si può avere assenza di onde P perché le onde si propagano in tutte le direzioni e, avendo spesso polarità opposta, si neutralizzano a vicenda [3]-[5].

Al contrario, la fibrillazione ventricolare può portare al decesso in pochi minuti perché le cellule ventricolari si depolarizzano in maniera disorganizzata e, in questo modo, i ventricoli non possono pompare il sangue nei tessuti in maniera efficace. Il modo più efficace per risolvere questo problema è applicare uno shock elettrico che genera una depolarizzazione per innescare potenziali d'azione in tutte le cellule simultaneamente, riportando la coordinazione [3]-[5].

La causa di molte aritmie è il fenomeno del rientro, causato a sua volta da un impulso cardiaco che rieccita la stessa regione attraverso cui era precedentemente passato [4].

Altre anomalie del tracciato possono riguardare un intervallo P-R più corto del normale che indica una conduzione atrioventricolare accelerata e onde T piatte, invertite o bifasiche. L'analisi dell'onda T risulta importante per molte patologie come l'ischemia miocardica.

Un'altra analisi molto importante riguarda il segmento ST, in quanto esiste una particolare elevazione di tale segmento presente in individui sani che si verifica a causa di una ripolarizzazione precoce e che si distingue dal fatto che l'onda T non si fonde con il segmento ST e rimane come un'onda indipendente. L'elevazione/depressione del segmento ST è altrettanto importante nell'analisi dell'infarto [9].

## **2.5 Segnale elettrocardiografico reale**

Durante il processo di registrazione, i segnali ECG sono spesso corrotti da vari rumori. La minimizzazione di questi rumori facilita il rilevamento accurato di anomalie [13].

L'acquisizione dell'ECG è spesso accompagnata da rumore elettromiografico ad alta frequenza, difficile da filtrare a causa della notevole sovrapposizione del suo spettro di frequenza con quello dell'ECG [14].

È necessario filtrare il segnale in modo da eliminare principalmente quattro tipologie di segnali di interferenza:

- 1) quelli derivanti dalla rete di alimentazione, con una frequenza di circa 50 Hz;
- 2) quelli tipici della respirazione, con una gamma in frequenza dai 0.05 Hz ai 0.5 Hz;
- 3) i segnali muscolari, con una frequenza di 25 Hz;
- 4) il rumore bianco presente all'interno della banda del segnale ECG [16].

Gli artefatti da movimento, che hanno origine nell'interfaccia tra pelle ed elettrodo, presentano uno spettro in frequenza che contamina principalmente la parte a bassa frequenza dello spettro di interesse e sono i più rilevanti. Per scegliere in maniera adeguata le specifiche del filtro adottato per rimuovere tali artefatti è necessario considerare vari parametri, tra cui la configurazione del sensore e la sorgente di rumore specifica [15].

In generale, in tutti i dispositivi ECG, si hanno a disposizione diversi filtri per l'eliminazione dei rumori, tra cui il filtro passa-basso, per rimuovere il segnale di rumore ad alta frequenza indesiderato, il filtro passa-alto, per rimuovere il segnale di rumore a bassa frequenza indesiderato, e il filtro passa-banda, per rimuovere soprattutto il segnale di rumore legato alla rete elettrica di 50, 60 Hz [16]. La determinazione del filtro passa-banda è sempre un compromesso tra riduzione del rumore e conservazione delle informazioni desiderate [15]. Un filtro, infatti, viene progettato proprio per attenuare o addirittura rimuovere alcune frequenze. L'ideale sarebbe eliminare solo il rumore senza compromettere il segnale desiderato, ma entrambe le tipologie di segnale si sovrappongono nel dominio della frequenza e, di conseguenza, se il filtro attenua delle componenti in frequenza del rumore, il segnale desiderato può essere influenzato e può subire delle modifiche. Questo riguarda sia ampiezza che fase, in quanto un segnale dato nel dominio del tempo può essere rappresentato matematicamente in termini di ampiezza e fase. La distorsione in fase si verifica quando la risposta in fase di un filtro non è funzione lineare con la frequenza, quindi lo sfasamento non è direttamente proporzionale alla frequenza [17].

Il primo passo nell'elaborazione del segnale elettrocardiografico consiste nel convertirlo da analogico a digitale per permetterne l'analisi, l'interpretazione e la memorizzazione. La conversione prevede:

-campionamento del segnale: osservazione del segnale analogico ad istanti equidistanti, in cui il segnale diventa a tempo discreto ed ampiezza continua;

-quantizzazione: le ampiezze possono assumere solo un numero finito di valori e il segnale diventa a tempo discreto e ampiezza discreta.

Questa conversione prevede una particolare frequenza, la frequenza di campionamento che è il doppio della frequenza di Nyquist. Secondo il teorema del campionamento, la larghezza di banda non dovrebbe essere mai maggiore della frequenza di Nyquist, altrimenti si incorre nel fenomeno dell'aliasing, cioè una distorsione del segnale che, quindi, deve essere limitato in banda utilizzando un filtro passa basso che elimina le frequenze uguali o maggiori a quella di Nyquist. Per descrivere un filtro spesso si utilizza il concetto di frequenza di taglio, che idealmente indica la frequenza oltre la quale il segnale viene 'tagliato' mentre, nel caso reale, corrisponde ad un'attenuazione di 3 dB della banda passante del segnale preso in esame [17]. Oggi, per il filtraggio passa-basso, è tipicamente utilizzata una frequenza di taglio di 150 Hz negli adulti e adolescenti, e 250 Hz per i bambini [14], che consente l'eliminazione dei disturbi legati agli artefatti da movimento. In realtà, per avere tracce ECG più 'pulite', la tendenza è di utilizzare frequenze di taglio di 40 Hz o anche inferiori. In questo caso è evidente che potrebbero apportarsi modifiche significative in un tracciato in cui viene completamente tagliata la banda in frequenza tra i 40 e i 150 Hz, anche se non si conoscono ancora bene le implicazioni diagnostiche. Per quanto riguarda la scelta della frequenza di taglio a bassa frequenza (per il passa-alto), vengono forniti due valori: 0.05 Hz, che però è un valore troppo basso per sopprimere i disturbi legati alla respirazione, e 0.67 Hz, più selettivo. Per l'eliminazione dei rumori legati alla rete elettrica, sempre presenti in ambienti clinici, si utilizza un particolare filtro passa-banda con una larghezza di banda molto stretta chiamato filtro Notch, che permette il passaggio di tutte le frequenze inalterate tranne quelle della banda specificata [17].

## L'ALTERNANZA ELETTROCARDIOGRAFICA E LA MORTE CARDIACA

### IMPROVVISA

#### **3.1 Alternanze elettrocardiografiche**

##### *3.1.1 Basi elettrofisiologiche e relazioni con il battito cardiaco*

L'alternanza elettrocardiografica è definita come una variazione dell'ampiezza e/o della morfologia di un componente dell'ECG [18]. Più precisamente si presenta come un'alternanza da battito a battito della durata del potenziale d'azione e/o dell'ampiezza transitoria del  $\text{Ca}^{2+}$  [20]. Le alternanze possono interessare varie componenti dell'ECG, come il complesso QRS, il segmento ST e l'onda T [22]. A livello fisiologico derivano da un'alternanza nella durata del potenziale d'azione (APD, Action Potential Duration) e/o dell'ampiezza transitoria degli ioni  $\text{Ca}^{2+}$ . Ipotesi sulla causa di tali alternanze includono un'eterogeneità intrinseca del tessuto, una relazione tra la durata del potenziale d'azione e la frequenza di stimolazione e una relazione tra il rilascio di ioni  $\text{Ca}^{2+}$  da parte del reticolo sarcoplasmatico e il carico di  $\text{Ca}^{2+}$  nel reticolo stesso [20]. Un'ipotesi suggerisce che le alternanze si verificano quando la frequenza cardiaca supera la capacità di alcuni canali ionici coinvolti nella ripolarizzazione di recuperare completamente dall'attivazione o dall'inattivazione. Ad esempio, il primo battito di un cambio di frequenza può avvenire prima che i canali chiave si siano ripresi dall'inattivazione sul battito precedente, e di conseguenza non sono in grado di contribuire pienamente al battito successivo, causando APD ridotta. Questo si traduce in un intervallo diastolico più lungo che permette ai canali di recuperare completamente al battito successivo, dando luogo ad un APD più lunga, che a sua volta dà luogo ad un intervallo diastolico più breve, e il ciclo di alternanza ricomincia. La relazione tra l'alternanza e la frequenza cardiaca è ben stabilita, infatti mentre i pazienti normali spesso presentano un'alternanza dell'onda T per frequenze cardiache superiori ai 120 bpm, i pazienti a rischio di morte cardiaca improvvisa presentano tale alternanza per frequenze inferiori ai 110 bpm [22]. Le alternanze possono essere spazialmente concordanti, alternate in fase in posizioni spaziali diverse, o spazialmente discordanti, in cui regioni di miociti si alternano con fasi opposte separate da una linea nodale in cui non è presente alternanza [20]. All'aumentare della frequenza di stimolazione si osservano alternanze spazialmente concordanti, in cui l'APD è lunga in tutto il tessuto cardiaco su un battito e corta in quello successivo, cioè c'è un'alternanza in fase tra un battito e un altro. Quando la frequenza di stimolazione viene ulteriormente aumentata, si osservano alternanze spazialmente discordanti, dove l'APD è lunga in una regione ma corta in una regione adiacente e cambia fase nel battito successivo. Il fattore principale che converte le alternanze concordanti in quelle discordanti è

la velocità di conduzione che, a sua volta, dipende principalmente dal recupero dei canali del sodio. In condizioni normali questi canali si riprendono rapidamente dall'inattivazione e la velocità di conduzione rallenta solo per intervalli diastolici brevi. Se, invece, il loro recupero è lento, la velocità di conduzione varia su una gamma più ampia di intervalli diastolici. Se la porzione del tessuto è sufficientemente estesa, può avvenire la conversione che diventa più evidente a frequenze più elevate e nei battiti successivi [43]. In generale, quando i potenziali d'azione alla base ventricolare si alternano in maniera lungo-corto-lungo mentre all'apice in maniera corto-lungo-corto, le alternanze sono definite spazialmente discordanti [22]. Entrambe le tipologie delle alternanze sono alla base della generazione delle aritmie, ma quelle discordanti sono ritenute più aritmogeniche [43]. Un meccanismo alla base dell'alternanza cardiaca è noto come restituzione di APD e descrive il rapporto tra APD e il precedente intervallo diastolico. Questo fenomeno è stato attribuito alla dipendenza temporale delle correnti di ripolarizzazione o depolarizzazione che regolano la tensione della membrana e l'APD. Man mano che la lunghezza del ciclo diminuisce, accompagnata da un progressivo accorciamento dell'intervallo diastolico, alcune correnti ioniche non possono riprendersi completamente dall'inattivazione (correnti di depolarizzazione) o alcune non possono inattivarsi (correnti di ripolarizzazione), con conseguente progressiva riduzione dell'APD [21]. La restituzione può essere pensata in termini di una relazione diretta tra l'APD di un dato battito e l'intervallo diastolico del battito che lo ha preceduto. In altre parole, si può dire che quando l'intervallo diastolico è breve, anche l'APD che lo segue è breve. Nelle alternanze, intervalli diastolici brevi portano ad APD brevi, che a loro volta si traducono in intervalli diastolici più lunghi e APD più lunghe al battito successivo e così via. La cinetica della restituzione è descritta dalla curva di restituzione, un grafico di APD contro l'intervallo diastolico. È stato dimostrato che quando la pendenza della curva di restituzione è maggiore o uguale a uno (fig.15a), possono verificarsi alternanze stabili, cioè quando la pendenza è ripida, al cambiamento dell'intervallo diastolico da battito a battito corrisponde un cambiamento di APD di simile entità che permette un'alternanza stabile tra due APD [22]. Quando la pendenza è piatta ( $<1$ ) (fig. 15b), grandi cambiamenti dell'intervallo diastolico comportano solo piccole variazioni di APD che porterebbero ad oscillazioni casuali smorzate e infine ad un ritmo stabile [21]-[22]. La pendenza della curva di restituzione può essere appiattita cambiando la cinetica di una o più correnti di membrana [22]. Tuttavia, in alcuni casi le alternanze possono non verificarsi con pendenza della curva di restituzione  $>1$  ed essere presenti quando è  $<1$ . Questo perché il metodo della restituzione non può riflettere quali correnti sono coinvolte nel processo e in che misura

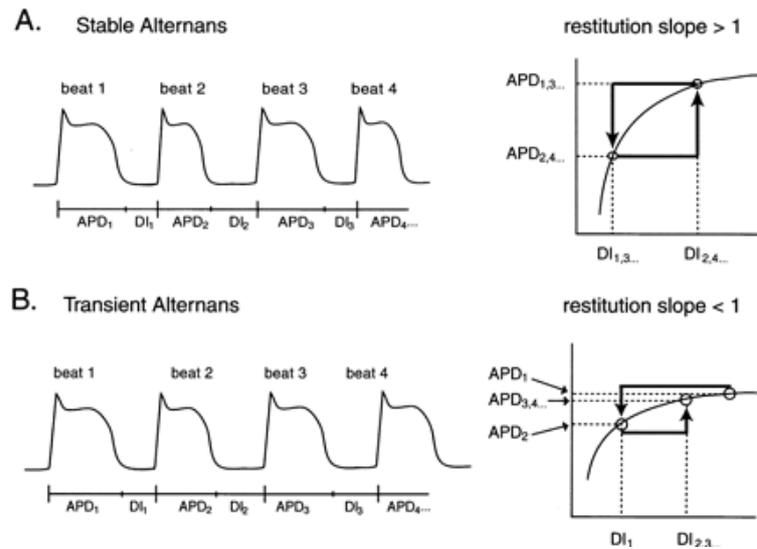


FIGURA 15: fenomeno della restituzione [18].

ogni corrente influisce sulle alternanze [21], e inoltre non considera i meccanismi cellulari e subcellulari che ne sono alla base e che differiscono da specie a specie [22].

Un altro aspetto del rapporto tra l'alternanza e la frequenza cardiaca è il cosiddetto effetto 'memoria dell'alternanza', che deriva dall'osservazione che il fenomeno dell'alternanza, una volta indotto, persiste anche quando la frequenza di stimolazione viene diminuita, ed è importante per quanto riguarda gli aspetti clinici della valutazione del rischio legato all'alternanza dell'onda T [22].

L'alternanza di ripolarizzazione della membrana può derivare da fenomeni di alternanza primaria che riguardano l'attività dei canali ionici del sarcolemma, e da alternanze secondarie dipendenti dalle alternanze del ciclo del calcio intracellulare. Questi meccanismi non si escludono a vicenda [22].

Quando inizia la depolarizzazione, gli ioni calcio nello spazio extracellulare attraversano il sarcolemma per elevare il livello di tali ioni nel subspazio. Successivamente avviene il rilascio di ioni calcio da parte del reticolo sarcoplasmatico sotto forma di migliaia singole unità (CRU, Ca<sup>2+</sup> release units) attraverso recettori di rianodina, e gli ioni calcio aumentano nel citosol per diffusione. A seguito di questi processi, il reticolo sarcoplasmatico risulta il principale organulo di immagazzinamento di Ca<sup>2+</sup> e, per il mantenimento dell'omeostasi, la quantità di Ca<sup>2+</sup> rilasciata da questi recettori deve essere completamente recuperata dal citoplasma [21]-[22]. Il guadagno dell'accoppiamento eccitazione-contrazione, cioè il rapporto tra il flusso di ioni calcio legato ai recettori rispetto a quello entrante, è alto in condizioni controllate. In condizioni patologiche questo elevato guadagno di accoppiamento può causare fluttuazioni nel sistema di manipolazione del calcio. In tali condizioni o a causa di una frequenza di stimolazione elevata,

i miociti non sono più in grado di mantenere l'omeostasi, causando un'alternanza dei transitori di  $\text{Ca}^{2+}$  da battito a battito. A causa dell'accoppiamento tra la cinetica della tensione di membrana e la dinamica di manipolazione del calcio, l'APD mostra un fenomeno secondario alternato. Questo fenomeno può funzionare in maniera concordante (positiva) se un grande transitorio di  $\text{Ca}^{2+}$  è accompagnato da un APD più lunga, e in maniera discordante (negativa) se è accompagnato da un APD più corta [21].

Negli ultimi decenni è stata dimostrata l'importanza dell'instabilità delle dinamiche di manipolazione del  $\text{Ca}^{2+}$  nelle alternanze cellulari [21]. Questa instabilità è stata rapportata alla relazione tra il rilascio di ioni calcio da parte del reticolo sarcoplasmatico e il contenuto di tali ioni in questo organulo. Negli esperimenti fatti da Diaz et al. nel 2004 il rilascio di  $\text{Ca}^{2+}$  è una funzione lineare del contenuto di  $\text{Ca}^{2+}$  in assenza di alternanze, mentre la funzione diventa molto più ripida in presenza di alternanze. In risposta ad un aumento del contenuto di  $\text{Ca}^{2+}$  nel reticolo ne aumenta anche il rilascio grazie ad un meccanismo di controllo. Se il guadagno di feedback di questo meccanismo di controllo è troppo elevato, si può avere un'alterazione del contenuto di ioni calcio nel reticolo che causa un grande rilascio di tali ioni, con conseguente alterazione del contenuto di ioni calcio nel reticolo e, di conseguenza, si avranno delle fluttuazioni. La genesi delle alternanze è legata alla presenza di queste fluttuazioni [21].

### *3.1.2 Identificazione automatica dell'alternanza elettrocardiografica: metodo di filtraggio adattativo*

L'alternanza dell'onda T (TWA, T-Wave alternans) è una forma specifica di alternanza dell'ECG correlata con anomalie di ripolarizzazione e molto studiata per la sua relazione con l'instabilità elettrica del cuore [22].

La TWA si osserva molto raramente a livello macroscopico, e in questo caso viene considerata indice di aritmie ventricolari maligne. Più comunemente si parla di microvolt TWA, che richiede appositi meccanismi di identificazione e che può essere utilizzata come indice di rischio. Sebbene la TWA possa essere osservata anche a riposo, la sua ampiezza tende ad aumentare ad alte frequenze cardiache, raggiunte farmacologicamente, attraverso l'esercizio fisico o anche artificialmente. Le elevate frequenze cardiache riducono anche la variabilità del ritmo cardiaco. Queste due condizioni, diminuzione della variabilità del ritmo cardiaco e aumento dell'ampiezza della TWA, sono fondamentali per la sua identificazione e, di conseguenza, l'alternanza è più facilmente osservabile durante l'attività fisica rispetto alla condizione di riposo [25].

Il metodo di filtraggio adattativo è uno dei metodi utilizzati per l'identificazione della TWA che ha permesso la sua parametrizzazione in termini di durata e ampiezza. Il dato di input per il metodo è il tracciato ECG [23]. Ogni ECG deve essere pre-processato prima di essere analizzato per l'identificazione della TWA. In maniera più specifica, una finestra ECG, contenente 128 battiti, viene estratta ricorsivamente (ogni 1 o 2 secondi in genere) e analizzata. La pre-elaborazione consiste nell'utilizzo di un filtro passa-banda (0.3-35 Hz) che comprende la rimozione delle basse frequenze come la respirazione e delle alte come le interferenze elettriche, e la sostituzione dei battiti ectopici o rumorosi [24]. Dopo aver individuato i picchi R con un apposito algoritmo, questi vengono utilizzati per il calcolo della frequenza cardiaca, dell'intervallo RR medio e della variabilità del ritmo cardiaco [26]. Solo finestre caratterizzate da un numero di battiti sostituiti non superiore al 10% del totale dei battiti e con variabilità del ritmo cardiaco fino al 10% rispetto all'intervallo RR medio possono essere analizzate per il rilevamento dell'alternanza, mentre in quelle non accettate, la valutazione rimane indeterminata [24]-[26]. Il metodo di filtraggio adattativo consiste in un filtro a banda passante molto stretta centrato ad una frequenza caratteristica ( $f_{TWA}$ ) che è pari alla metà della frequenza cardiaca, che permette così di eliminare tutte le frequenze dell'ECG (comprese quelle relative al rumore) ma non quella della TWA [24]-[27]. Viene implementato come un filtro passa-banda bidirezionale Butterworth di sesto ordine con banda passante di 0.12 Hz centrata in  $f_{TWA}$ , ottenuto come insieme di un filtro passa-basso con frequenza di taglio pari a  $f_{TWA}+dTWA$  e un filtro passa-alto con frequenza di taglio pari a  $f_{TWA}-dTWA$ , dove  $dTWA$  è pari a 0.06 Hz [24].

Il modulo al quadrato della funzione di trasferimento è espresso dalla seguente equazione (eq. 4):

$$|H_{AMF}(f)|^2 = |H_{LPF}(f)|^2 * |H_{HPF}(f)|^2 = \frac{1}{1+\frac{f^6}{f_{LPF}^6}} * \frac{f^6}{f_{HPF}^6} * \frac{1}{1+\frac{f^6}{f_{HPF}^6}} \quad (4)$$

Dove AMF indica adaptive match filter (metodo di filtraggio adattativo), LPF low pass filter, è riferito al filtro passa basso, HPF al filtro passa alto e  $f$  indica la frequenza [25].

In uscita (fig. 16) si ottiene:

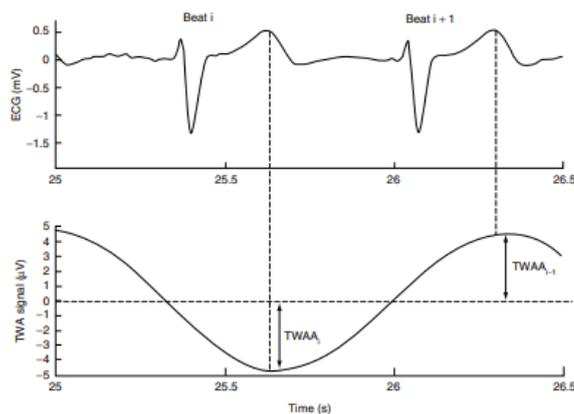


FIGURA 16: segnale ECG (sopra) con relativo segnale TWA (sotto) in uscita dal metodo di filtraggio adattativo [25].

- quando la TWA è presente, un segnale pseudo-sinusoidale con massimi e minimi sull'onda T dell'ECG modulato in ampiezza avente la stessa lunghezza dell'ECG in ingresso e caratterizzato da una frequenza che è pari a  $f_{TWA}$
- un segnale con tutti i valori della TWA settati a zero se il segnale TWA ha i suoi massimi e minimi fuori dal segmento di ripolarizzazione, come per esempio nel caso di alternanza del complesso QRS
- un segnale costante sullo zero se nessun tipo di alternanza è presente.

Nel primo caso, l'ampiezza dell'alternanza è rappresentata dall'ampiezza doppia della senoide, mentre l'ampiezza locale del segnale TWA che corrisponde all' $i$ -esimo battito, fornisce una quantificazione dell'ampiezza della TWA caratteristica di quel battito [24]-[25].

## 3.2 Morte cardiaca improvvisa

### 3.2.1 Definizione

La morte improvvisa è causa di circa 300.000-400.000 morti all'anno negli Stati Uniti e con un tasso di mortalità più elevato a molte altre cause di morte ad eccezione del cancro [28]-[31]. I decessi sono correlati principalmente ad aritmie, malattie cardiache strutturali e anomalie elettriche del cuore [28]. Se non si adottano misure definitive la morte improvvisa progredisce verso la morte cardiaca improvvisa [30].

La morte cardiaca improvvisa è definita come una morte non attesa che si verifica entro un'ora dall'insorgenza di nuovi sintomi o di un loro peggioramento (arresto cardiaco), o entro 24 ore dall'ultimo avvistamento in buona salute se il decesso è avvenuto in assenza di testimoni, ed è legata a moltissimi fattori eziologici ma soprattutto alla cardiopatia ischemica. Può essere preceduta da dolore toracico, dispnea, palpitazioni e sincope, ma molti individui non presentano sintomi prima dell'avvenimento [28]. Si ritiene che il meccanismo alla base sia un

fattore scatenante (ad esempio ischemia) che agisce su un substrato (ad esempio una cicatrice) causando un'aritmia letale [50]. Per definizione, un paziente con morte cardiaca improvvisa non sopravvive e, quando sopravvive, si parla di morte cardiaca improvvisa abortita [28]. Essendo un evento relativamente poco frequente, per studiarlo è necessario osservare popolazioni ampie e stabili per un periodo di molti anni, così da tenere in considerazione la casuale variabilità del tasso di mortalità. La morte cardiaca improvvisa è un evento molto frequente nel mondo dello sport, dove molti studi vengono fatti per identificare i fattori di rischio e formulare dei piani per affrontare questa problematica e rendere gli sport più sicuri sia per atleti con malattie cardiache note che per atleti apparentemente sani. Affrontare questo problema è complesso perché varia in base alle prestazioni e ai livelli di pressione di ogni sport, oltre al fatto che un ruolo fondamentale è giocato dallo stress, parametro soggettivo a cui ogni atleta risponde in maniera differente. Gli studi riportano che l'incidenza di morte cardiaca improvvisa negli atleti maschi è da 3 a 5 volte superiore rispetto alle femmine e che un'incidenza molto più alta si ha negli atleti neri, soprattutto giocatori di basket. Sebbene lo sport sembri aumentare il rischio, il numero assoluto di casi è maggiore nella popolazione non sportiva. L'esame ECG è di fondamentale importanza per la rivelazione di anomalie cardiovascolari che potrebbero mettere a rischio la vita stessa dell'atleta [29]. La prevenzione della morte cardiaca improvvisa, la cui incidenza generalmente aumenta con l'età ma presenta un picco tra i 0 e i 5 anni, è importante perché la maggior parte degli eventi legati a questa si verifica in pazienti che non sono stati precedentemente identificati come soggetti a rischio, in quanto molto spesso si manifesta come primo sintomo di una patologia precedentemente occulta [30]-[31].

### 3.2.2 Cause e fattori di rischio

Il tasso di sopravvivenza della morte cardiaca improvvisa è molto basso, circa il 10%. Questo rende evidente come sia importante la prevenzione e, quindi, il ruolo del medico svolge un ruolo di primaria importanza per l'individuazione dei soggetti a rischio. Il pilastro della prevenzione è considerato il defibrillatore impiantabile, anche se bisogna considerare i benefici rispetto ai rischi che questo può portare, come emorragie, pneumotorace, infezioni e problemi legati all'elettrocattetero. Il processo di stratificazione del rischio può includere l'anamnesi (valutazione della storia familiare), le caratteristiche elettrocardiografiche, le frazioni di eiezione del ventricolo sinistro e studi elettrofisiologici [31].

I fattori di rischio per la morte cardiaca improvvisa comprendono fumo, ipertensione, diabete, ma anche obesità. Per quanto riguarda lo stile di vita, ci sono pareri contrastanti riguardo il

fatto che uno stile di vita sedentario possa andare ad aumentare il rischio. Infatti, il rischio di morte cardiaca improvvisa è aumentato in condizioni di attività fisica, ma soprattutto in soggetti che generalmente sono sedentari, mentre un'attività fisica regolare sembra attenuare tale rischio. Altro fattore importante che influisce negativamente è lo stress psicosociale. Il consumo eccessivo di alcolici può aumentare il rischio di morte cardiaca improvvisa, mentre un consumo moderato (1/2 bevande al giorno) può avere un effetto positivo [28]. Livelli più elevati di acidi grassi polinsaturi a catena lunga (es. olio di pesce) misurati nel plasma e nella membrana dei globuli rossi, un maggior consumo di pesce, magnesio e una dieta di tipo mediterraneo sono associati ad un rischio minore e considerati protettivi, mentre non ci sono studi che dimostrano la correlazione con il consumo di caffeina [28]-[32]. Un livello più elevato di proteina C reattiva, implicata nelle infiammazioni generalizzate, è associato ad un aumento del rischio di morte cardiaca improvvisa [28]. Anche la storia familiare di morte cardiaca improvvisa può essere considerata un fattore di rischio. Altri fattori sono fibrillazione atriale, malattie renali croniche, malattie mentali gravi come la depressione e l'ansia, e l'inquinamento atmosferico [32].

Parametri dell'ECG tra cui una maggiore frequenza cardiaca a riposo, marcatori di depolarizzazione e ripolarizzazione cardiaca anormali e anomalie specifiche associate a disturbi aritmici primari come la sindrome del QT lungo e del QT corto, sono associati ad un rischio maggiore [32].

Le cause principali di morte cardiaca improvvisa possono essere ricondotte principalmente a malattie cardiache ischemiche, a malattie cardiache non ischemiche, a malattie elettriche primarie e a malattie non cardiache [28].

Nel caso in cui la morte cardiaca improvvisa si verifichi in soggetti con un cuore strutturalmente sano, la principale causa deve essere ricercata nella storia familiare, poiché le mutazioni genetiche nei canali ionici delle membrane cellulari del miocardio predispongono ad aritmie maligne [31].

\*I disturbi del sistema nervoso centrale che possono causare direttamente o indirettamente attraverso l'interazione cardiaca una morte improvvisa sono l'epilessia, l'ictus ischemico, l'emorragia intracranica e il trauma cranico, che sono spesso causa di aritmie cardiache [28].

\*Le sindromi aortiche acute comprendono l'alterazione dell'integrità dell'aorta con complicazioni che vanno dalla rottura dell'aorta all'ischemia degli organi e alla morte. I fattori di rischio sono l'età, l'ipertensione e l'uso di cocaina che comporta un aumento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca [28].

\*Aritmie potenzialmente letali possono derivare da squilibri elettrolitici, metabolici ed endocrini. I soggetti in dialisi, che presentano disturbi metabolici ed elettrolitici, hanno un elevato tasso di mortalità e circa il 43% dei decessi sono correlati al cuore [28].

\*Molti farmaci possono provocare proaritmia, cioè la generazione di nuove aritmie o aritmie peggiorate a causa degli effetti collaterali legati alla loro somministrazione nel caso per esempio di terapia antiaritmica [33]. Il meccanismo più comune legato a questo tipo di proaritmia causa un prolungamento dell'intervallo QT. I farmaci non cardiovascolari che causano questa forma di proaritmia includono anche antibiotici e diuretici. I farmaci cardiovascolari, come gli antiaritmici, sono bloccanti dei canali del potassio che prolungano l'intervallo QT. Gli agenti antiaritmici sono associati alla morte cardiaca improvvisa. Inoltre, molte droghe ricreative possono essere associate alla morte cardiaca improvvisa, ma la più implicata è la cocaina, che causa un aumento della pressione sanguigna, della frequenza cardiaca e porta i consumatori al rischio di infarto miocardico. Il 9% dei giovani adulti morti di morte cardiaca improvvisa erano consumatori di cocaina [28].

\*Nel 1930 i dottori Wolff, Parkinson e White hanno descritto un gruppo di pazienti con palpitazioni e un'anomalia dell'ECG in assenza di una malattia cardiaca strutturale, ora riconosciuta come preeccitazione ventricolare associata ad una tachicardia sopraventricolare, che riflette la presenza di un collegamento accessorio tra miocardio atriale e ventricolare. Se la preeccitazione ventricolare è accompagnata da sintomi come palpitazioni e sincopi, la condizione è definita sindrome di Wolff-Parkinson-White (WPW). La maggior parte degli episodi di morte cardiaca improvvisa legati alla WPW si verifica nei bambini e negli adolescenti, con un rischio maggiore per età sotto i 30 anni, sesso maschile, sincope precedente, malattie cardiache congenite e WPW nella storia familiare. Un'altra stratificazione del rischio viene fatta in base alle proprietà elettrofisiologiche del collegamento tra miocardio atriale e ventricolare. Per la valutazione di individui asintomatici è molto importante il monitoraggio Holter o il test da sforzo [28].

\*La sindrome congenita del QT lungo (LQT) consiste in un prolungamento della durata del potenziale d'azione del miocardio che porta ad un intervallo QT più lungo. Sono state individuate 12 mutazioni geniche che portano a questa sindrome e i tre LQT più comuni sono LQT-1, LQT-2, LQT-3. L'incidenza di morte cardiaca improvvisa è più alta negli individui affetti da LQT-2 (soprattutto sesso femminile) e LQT-3 (soprattutto sesso maschile) [28].

\*La sindrome di Brugada, un disordine genetico autosomico dominante dovuto ad un'anomalia del gene del canale del sodio che causa un accorciamento della durata del potenziale d'azione

dei miociti colpiti e che si manifesta con anomalie ECG a riposo, è associata a morte cardiaca improvvisa [28].

\*La sindrome del QT corto è un'anomalia cardiaca molto rara che si presenta con un intervallo QT più corto del normale associata ad una predisposizione di morte cardiaca improvvisa [28].

\*La tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica è una rara condizione genetica che può essere indotta da stress emotivo e che si verifica in assenza di malattie cardiache strutturali e, di solito, si presenta nell'infanzia [28].

\*La ripolarizzazione precoce è definita come un'elevazione del punto J (incrocio tra il complesso QRS e il segmento ST) in due derivazioni contigue. In generale il rischio di morte cardiaca improvvisa legato a questa sindrome è molto basso, ma aumenta se viene isolata su un ECG a 12 derivazioni [28].

\*La commotio cordis (contusione cardiaca) è definitiva come un trauma nella parete anteriore nel torace ed è una delle cause più comuni di morte cardiaca improvvisa negli atleti [28].

\*Altre cause cardiache che hanno un'incidenza di morte cardiaca improvvisa molto bassa sono il blocco atrioventricolare e la bradicardia [28].

\*La cardiopatia coronarica, che è associata alla cardiomiopatia ischemica, è una delle cause principali di morte cardiaca improvvisa [28].

\*Le cardiomiopatie non ischemiche sono un gruppo di condizioni cardiache sia genetiche che acquisite. Le forme acquisite dipendono da infezioni, tossine e disturbi alimentari, autoimmuni e neuromuscolari. I pazienti affetti da queste malattie sono giovani e hanno una prognosi migliore rispetto alle cardiopatie ischemiche. Nonostante ciò, questa tipologia di malattie è la seconda causa principale di disfunzione sistolica e la fisiopatologia che porta alla morte cardiaca improvvisa non è ancora ben compresa [28].

Gli attuali studi su larga scala su pazienti con cardiopatie ischemiche o non ischemiche hanno dimostrato il ruolo importante della terapia con defibrillatori impiantabili per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa [28].

\*La cardiopatia congenita si verifica nello 0.8% dei nati vivi e per circa la metà viene chiesto l'intervento chirurgico. Nonostante i progressi in campo medico per consentire a questi soggetti di diventare adulti, la morte cardiaca improvvisa è ancora molto diffusa, e le cause principali sono tachicardia e fibrillazione ventricolare. I pazienti a maggior rischio sono quelli che presentano cicatrici chirurgiche [28].

\*I pazienti con cardiopatia valvolare sono a rischio di bradiaritmie e di tachiaritmie che possono portare alla morte cardiaca improvvisa. Queste aritmie derivano da effetti secondari sul miocardio legati alla cardiopatia valvolare [28].

\*La cardiomiopatia ipertrofica è una malattia cardiaca genetica che si manifesta nella maggior parte dei casi in maniera asintomatica. In un piccolo sottoinsieme, invece, la manifestazione dei sintomi è molto evidente e può portare a fibrillazione ventricolare e tachicardia ventricolare con conseguente morte cardiaca improvvisa, rappresentando anche la causa più comune nei giovani, soprattutto se atleti. In pazienti affetti da cardiomiopatia ipertrofica sono molto frequenti le aritmie ventricolari. Una storia familiare di questa malattia è un significativo fattore di rischio. Una risposta anomala della pressione sanguigna durante l'esercizio fisico è stata identificata in alcuni casi come predittiva di morte cardiaca improvvisa in pazienti con cardiomiopatia ipertrofica, e tale rischio aumenta nel caso di pazienti con età inferiore ai 50 anni. Anche l'ipertrofia del ventricolo sinistro è un marcatore di rischio per pazienti affetti da tale malattia [28].

\*Un'altra causa di morte cardiaca improvvisa è la cardiomiopatia aritmogenica del ventricolo destro, che causa contrazione ventricolare prematura [28].

Le cause più comuni di morte cardiaca improvvisa negli atleti di età inferiore ai 35 anni sono le condizioni cardiache ereditarie come la cardiomiopatia ipertrofica e l'origine anomala di un'arteria coronarica, mentre in quelli di età superiore ai 35 anni, la maggior parte degli eventi è legata alla malattia coronarica aterosclerotica acquisita [34].

### 3.2.3 *Fattori epidemiologici*

Nonostante i progressi nella prevenzione e nel trattamento, la morte cardiaca improvvisa rimane una delle principali cause di morte, ed è responsabile di circa la metà dei decessi per malattie cardiovascolari [35].

Si stima che vi siano fino a 5 milioni di casi di morte cardiaca improvvisa all'anno a livello globale, con una maggiore incidenza (50-100 casi su 100.000) nei paesi occidentali e tassi più bassi nei paesi asiatici [31].

Anche se la maggior parte dei casi aumenta con l'età, in realtà la distribuzione è bimodale, con un picco per un'età compresa tra i 0 e i 5 anni e un altro molto più ampio dopo i 75, in particolare dai 75 agli 85 [31].

La malattia strutturale più comune che porta alla morte cardiaca improvvisa è la malattia cardiaca ischemica, ma hanno un ruolo importante anche la cardiomiopatia non ischemica e altre anomalie strutturali come la displasia ventricolare aritmogenica e la cardiomiopatia ipertrofica. La grave disfunzione sistolica ventricolare sinistra è il principale marcatore di morte improvvisa in pazienti con cardiomiopatia ischemica o non ischemica. La morte cardiaca improvvisa ha un'incidenza annuale di 60 individui su 100.000 negli Stati Uniti e, di

conseguenza, ogni anno si contano circa 300.000-400.000 morti per tale causa che rappresentano il 5.6% dei decessi totali. L'incidenza è più alta negli uomini (76 ogni 100.000) rispetto alle donne (45 su 100.000). L'incidenza aumenta con l'età, in quanto è molto più bassa (circa di 100 volte) negli individui con età inferiore ai 30 anni rispetto a quelli più anziani. Le donne risultano relativamente protette fino alla menopausa, dopo la quale l'incidenza tende ad aumentare per raggiungere quella degli uomini. Tuttavia, anche nelle donne più giovani i fattori di rischio delle malattie coronariche sono predittive della morte cardiaca improvvisa. I fattori genetici svolgono un ruolo fondamentale, in quanto le mutazioni possono essere predittive di morte cardiaca improvvisa e di malattie coronariche. Inoltre, è stata dimostrata un'incidenza maggiore negli afroamericani rispetto ai bianchi, mentre gli individui ispanici sembrano essere a minor rischio. Negli uomini l'incidenza di morte cardiaca improvvisa è superiore ad altre cause come alcuni tumori, incidenti, malattie respiratorie croniche, diabete e malattie cerebrovascolari. Nelle donne, invece, l'incidenza è simile a quella del cancro ai polmoni e delle malattie cerebrovascolari, mentre è superiore ad altre cause come il cancro al seno, l'Alzheimer e gli incidenti [28].

Quasi il 50% dei casi di morte cardiaca improvvisa non ha una diagnosi di cardiopatia cardiaca nota, circa il 40% si verifica in individui con malattie cardiache note e una frazione di eiezione del ventricolo sinistro superiore al 40%, e la restante parte, cioè circa il 10%, colpisce individui con malattie cardiache note e una frazione di eiezione del ventricolo sinistro inferiore al 40%. Le condizioni di aritmie legate alla genetica sono solo il 2% circa di tutte le morti di questo tipo [28].

Fino al 9% dei giovani adulti morti di morte cardiaca improvvisa erano recenti consumatori di cocaina [28].

Sono disponibili molti più dati presso le popolazioni nordamericane ed europee, dove nel complesso si registrano circa 50-100 casi di morte cardiaca improvvisa su 100.000 individui all'anno [35].

Come già detto, nel mondo dello sport si riscontrano maggiori casi di tali eventi in atleti maschi soprattutto neri e giocatori di basket. Gli studi dimostrano che l'impegno fisico dell'attività sportiva e dell'allenamento comporta un rischio da 2.4 a 4.5 maggiore di morte cardiaca improvvisa e arresto cardiaco rispetto ai non atleti, anche se il maggior numero di individui colpiti rimane nella popolazione non sportiva [29]. Il rischio tra i giocatori di basket maschile è stato stimato più di 10 volte maggiore rispetto a quello della popolazione complessiva degli atleti (1:5200 rispetto a 1:53703 all'anno) [34].

Un altro aspetto importante riguarda l'incidenza di morte cardiaca improvvisa durante la gravidanza, che è un evento generalmente raro ma che porta alla perdita di due vite umane. L'incidenza è dell'ordine di 1:12.000 fino a 1:2.400, comunque più alta rispetto al caso degli atleti. Le madri in attesa più a rischio sono quelle più anziane e obese, così come quelle che presentano alcune condizioni mediche particolari come l'ipertensione e le malattie epatiche [28].

### **3.3 Implicazioni cliniche dell'alternanza elettrocardiografica e sua correlazione con la morte cardiaca improvvisa**

Le alternanze discordanti sono le più importanti nel processo di aritmogenesi indotto dalle alternanze, in quanto è stato dimostrato su delle cavie che in presenza di tali alternanze si possono creare dei fenomeni che portano alla fibrillazione ventricolare. In generale, la presenza di alternanze discordanti è considerato un requisito per lo sviluppo delle aritmie ventricolari, o comunque un precursore di aritmie in molte situazioni cliniche [22].

Nonostante il ruolo della TWA come indice di instabilità cardiaca sia quello maggiormente indagato, in realtà il fenomeno dell'alternanza riguarda anche altre componenti dell'ECG tra cui il complesso QRS, la cui alternanza è documentata in particolari condizioni cardiache (per esempio nel versamento pericardico) [38]-[39]. Proprio a tale riguardo, è stato fatto uno studio per valutare la relazione tra l'alternanza del complesso QRS e la tachicardia ventricolare studiando gli elettrocardiogrammi di 111 episodi di tachicardia ventricolare recuperati da defibrillatori impiantabili di 25 pazienti. Questo studio ha rivelato che nel 20% di tali episodi e nel 36% dei pazienti era presente un'alternanza del complesso QRS, e che questa era più spesso frequente nel caso in cui venivano presi in considerazione un maggior numero di complessi. In conclusione, si è arrivato a dire che l'alternanza in ampiezza del QRS è molto comune nella tachicardia ventricolare e che le terapie elettriche hanno un'efficienza minore se sono presenti tali fenomeni [38]. Un altro studio si è incentrato sulla relazione tra la presenza di tali alternanze e varie tipologie di tachicardie (ventricolare, atriale, atrioventricolare e ortodromica). I risultati di questo studio hanno riportato la presenza di alternanza del complesso QRS nel 43% dei pazienti presi in considerazione durante la tachicardia reciproca ortodromica, nel 71% durante la tachicardia atriale e nel 43% durante la tachicardia atrioventricolare. Il principale scopo è stato dimostrare che la presenza dell'alternanza del complesso QRS è indipendente dal meccanismo della tachicardia, essendo presente in tutte le tipologie di tachicardia con una simile frequenza. Il parametro più importante è il ritmo della tachicardia [40].

Il fenomeno dell'alternanza riguarda, anche se più raramente, anche l'onda P, presentandosi come un'alternanza nell'ampiezza e nella forma che può essere meglio osservata nelle derivazioni I, II e aVL [41]. Un disturbo in cui si è osservata l'alternanza dell'onda P è l'iponatremia, disturbo elettrolitico che si verifica frequentemente in anziani (soprattutto donne) che ricevono indapamide, molecola coinvolta nell'attività diuretica. Un esempio è stato riportato da una paziente di 73 anni che presentava nella storia medica passata ipertensione arteriosa. Nel suo ECG erano evidenti alternanze di onde P che oscillavano da completamente positive a completamente negative. In realtà l'alternanza dell'onda P è un fenomeno molto raro, ancor più raro se compare isolato (cioè se non è presente nessun altro tipo di alternanza), che si presenta soprattutto in casi di disturbi elettrolitici e che non deve essere trascurato ma, piuttosto, dovrebbe suscitare sospetti riguardanti problemi biochimici o altri squilibri [42].

La TWA è uno dei principali marker elettrocardiografici di rischio di morte cardiaca improvvisa. Questo parametro è stato riportato in più di 12.000 pazienti con diverse forme di malattie cardiache durante il monitoraggio ECG ambulatoriale e il test da sforzo [51].

Infatti, per quanto riguarda il rischio associato alla morte cardiaca improvvisa, vengono studiate principalmente le alternanze dell'onda T perché prevedono l'insorgenza di aritmie maligne. L'alternanza di altre onde, come l'onda P e il complesso QRS, è meno studiata da questo punto di vista anche se, dato che la durata del potenziale d'azione è influenzata dall'attività elettrica di tutte le cellule del miocardio, tutte le forme d'onda dell'ECG possono essere influenzate [52].

La microvolt TWA può prevedere tachiaritmie ventricolari e morte cardiaca improvvisa nei pazienti a rischio. Degli studi hanno dimostrato che se queste alternanze sono presenti c'è un elevato livello di rischio, mentre la loro assenza indica che il rischio è molto basso [36].

La TWA è importante perché è considerata uno strumento di valutazione del rischio per futuri eventi di aritmia in pazienti con insufficienza cardiaca congenita, cardiomiopatia dilatativa, ipertensione e infarto del miocardio. Poiché ha origine in substrati ventricolari instabili può implicare una sensibilità maggiore nella previsione della genesi di aritmie, tachiaritmie ventricolari e mortalità [37].

La sindrome del QT lungo è una sindrome legata ad un eventuale sviluppo di aritmie ventricolari. Nel caso in cui nell'ECG sia presente anche TWA, questa può comportare un aumento del rischio di morte cardiaca improvvisa. L'onda T alternata è molto raramente macroscopica (cioè visibile ad occhio nudo) e più frequentemente microscopica (microvolt TWA, rivelata tramite speciali metodologie), ed è considerata patologica se presente a frequenze cardiache minori di 110 battiti al minuto [44]. Nel caso della sindrome del QT lungo,

l'alternanza associata è molto spesso quella macroscopica. Invece, è stata identificata una maggiore prevalenza di episodi di microvolt TWA con la storia di torsade de pointes (una particolare forma di tachicardia ventricolare) nei pazienti con la sindrome del QT lungo. Uno studio ha dimostrato la presenza di TWA macroscopica in pazienti con la sindrome del QT lungo congenita nel 2.5% degli ECG standard a 12 derivazioni e nel 45% in quelli ambulatoriali, e un collegamento diretto con torsade de pointes. Un altro risultato ha dimostrato che non sembra esserci nessuna relazione tra microvolt TWA e rischio di aritmia in pazienti con QT lungo congenito [45].

L'analisi della TWA è stata effettuata anche nei neonati, in quanto la sindrome della morte improvvisa del lattante è frequente in questa popolazione, soprattutto nei neonati pretermine, e può essere dovuta proprio all'instabilità della ripolarizzazione cardiaca. Il parto prematuro è definito come la nascita di un neonato prima della trentasettesima settimana di gravidanza ed è causa di molte complicazioni che portano alla morte entro i 5 anni di vita. La sindrome di morte improvvisa del lattante è considerata una delle prime cause di morte durante l'infanzia e sembra dipendere principalmente dalle abitudini di vita del bambino, dalle abitudini del genitore, dai dati relativi all'anamnesi e da varie anomalie come quelle fisiologiche e del sistema respiratorio e cardiovascolare. Per quanto riguarda le cause cardiache, sono attribuite principalmente ad un'instabilità nella ripolarizzazione. Il ruolo della TWA nei bambini è molto meno studiata rispetto agli adulti. Bisogna ricordare che alla nascita la funzione elettrofisiologica cardiaca non è tipicamente completa e la dinamica della ripolarizzazione cardiaca è alterata rispetto agli adulti. Nel 2010 la TWA è stata analizzata in circa 20 neonati apparentemente sani nel primo, secondo e quarto giorno dopo la nascita, osservandone un picco nel secondo giorno che potrebbe significare una ristrutturazione dell'attività elettrica nel cuore in via di sviluppo. In realtà, non ci sono prove che dimostrano che queste alternanze possano rappresentare un indice di rischio per un eventuale sviluppo di aritmie ventricolari maligne, quanto piuttosto si tende a voler dimostrare che la presenza della TWA sia un marker per lo sviluppo del cuore. A questo scopo è stato effettuato uno studio su 10 neonati pretermine non patologici in cui la TWA è stata valutata in associazione con caratteristiche cliniche e particolari caratteristiche ECG che negli adulti sono associate a TWA per una sua maggiore interpretazione. Quello che è risultato, è che la TWA ha una tendenza a diminuire con l'età, rafforzando proprio l'ipotesi secondo la quale essa è principalmente un indice di sviluppo cardiaco [46].

La cardiomiopatia dilatativa è una malattia del miocardio caratterizzata da una riduzione della funzione sistolica del ventricolo sinistro, ed è una delle cardiomiopatie più comuni, con decessi

dovuti principalmente a scompenso cardiaco e aritmia ventricolare che si manifestano con morte cardiaca improvvisa. Per prevedere il rischio di morte cardiaca improvvisa in questa patologia sono stati valutati alcuni parametri inerenti all'analisi dell'ECG tra cui la microvolt TWA, considerata la più promettente [47]. Infatti, l'uso dei defibrillatori impiantabili è la terapia preventiva più importante per la morte cardiaca improvvisa, soprattutto nell'ambito della cardiomiopatia ischemica e non ischemica, ma risulta essere sempre più importante ricercare una stratificazione del rischio in modo tale che questi non vengano impiantati se non necessario. Uno dei metodi non invasivi che consentono di valutare il rischio aritmogenico è proprio legato alle anomalie nella ripolarizzazione ventricolare e, nel 1994, è stata dimostrata la correlazione tra la microvolt TWA e l'induzione di aritmie e tachiaritmie ventricolari. Più recentemente molti studi hanno esaminato la sua applicabilità nelle cardiomiopatie ischemiche e non ischemiche [48]. È stato fatto un altro studio per valutare se queste alternanze sono predittive per la morte in pazienti con cardiomiopatia ischemica dove sono stati presi 768 pazienti con tale patologia e frazione di eiezione ventricolare sinistra minore o uguale al 35% e con nessuna storia precedente di aritmia ventricolare. Ogni paziente è stato sottoposto ad un test per valutare la presenza delle alternanze e per determinare l'associazione con la mortalità. I test vengono definiti positivi se, durante la fase di esercizio sul tapis roulant, è presente alternanza sostenuta con una frequenza cardiaca di inizio minore o uguale ai 110 battiti al minuto, negativi se sono assenti criteri per un test positivo e con una frequenza cardiaca massima maggiore o uguale a 105 battiti al minuto, mentre tutti gli altri sono classificati come indeterminati. Principalmente sono stati formati due gruppi, uno relativo ai pazienti con defibrillatore impiantabile e uno senza. Nel gruppo senza tale dispositivo si sono registrati 58 decessi, 15 risultati negativi al test e 43 non negativi, di cui 28 sono morti per aritmie (6 con test negativo e 22 non negativo). Nel gruppo con il defibrillatore ci sono stati, invece, 41 decessi, 6 con test negativo e 35 non negativo, di cui 14 per aritmie (3 con test negativo e 11 non negativo). In conclusione, quello che ne è derivato è stato che il 67% dei pazienti con test non negativo hanno rischi più elevati legati a mortalità aritmica ma non a quella non aritmica, con la conclusione che la microvolt TWA è predittiva di tutte le cause di mortalità aritmica nei pazienti con cardiomiopatia ischemica [49].

Nell'ultimo decennio l'analisi delle alternanze dell'onda T è stata applicata a pazienti in emodialisi affetti da malattie renali croniche poiché presentano un alto tasso di morte cardiaca improvvisa dovuto ad aritmie e insufficienza cardiaca. Sono stati fatti vari studi che hanno dimostrato come prima cosa che la maggior parte dei pazienti in dialisi presenta microvolt TWA e poi che valori anormali di TWA sono maggiormente presenti in pazienti con malattia

renale in stadio terminale rispetto ai pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra. L'analisi delle registrazioni ECG prima e durante la sessione di emodialisi è complicata perché gli eventi ectopici si verificano soprattutto in questi periodi di tempo e la loro prevalenza può essere dovuta ad una concentrazione anomala di elettroliti e ai loro spostamenti prima e dopo il trattamento, oltre che al generale disagio cardiaco che questo comporta. I valori della TWA sono più alti del normale soprattutto durante la sessione della terapia, ma tendono a diminuire dopo di essa. Quindi, questo potrebbe significare che il trattamento può ridurre il disagio cardiaco e può ristabilire la funzione elettrica. Inoltre, il rischio di morte cardiaca improvvisa sembrerebbe aumentare durante la seduta per poi diminuire in seguito ad essa [53].

L'epilessia, disturbo del sistema nervoso in cui l'attività cerebrale diventa anormale, è una patologia che può portare alla morte improvvisa e inaspettata dell'epilessia che spesso avviene in concomitanza con l'ictus, in particolar modo ai cambiamenti nella funzione cardiaca dovuti all'ictus. Anche le crisi epilettiche, fenomeno strettamente correlato con l'epilessia, hanno implicazioni sulla funzione cardiaca. Dall'analisi dell'ECG, è venuto fuori che la TWA è presente anche nei pazienti epilettici. Quello che deve essere studiato ancora in maniera più approfondita è la relazione tra tale fenomeno e la morte legata all'epilessia che sembra condividere i geni con la morte cardiaca improvvisa. Durante la crisi epilettica c'è un aumento dei livelli di TWA e quindi un aumento di rischio di morte cardiaca improvvisa che potrebbe essere associata alla morte improvvisa e inaspettata dell'epilessia [54].

Episodi brevi e transitori di TWA possono verificarsi anche durante la notte in pazienti affetti da apnea nel sonno indicando un aumento del rischio cardiovascolare. Questi episodi non si verificano necessariamente durante l'apnea, ma piuttosto quando è presente un aumento della variabilità del ritmo cardiaco [55].

La malattia di Chagas è una malattia infettiva molto diffusa che si presenta principalmente con cardiomiopatia cronica. La forma di cardiomiopatia associata a tale malattia ha molte manifestazioni, come l'insufficienza cardiaca, i blocchi nella conduzione e la morte improvvisa, che può presentarsi in presenza o assenza di malattie cardiache avanzate e può rappresentare la prima manifestazione della malattia. I meccanismi principalmente coinvolti sono aritmie ventricolari e fibrillazione ventricolare. Il test per rilevare la presenza di onde T alternate è importante proprio perché associato alla comparsa di tachiaritmie ventricolari. Sono stati fatti degli studi per capire se la presenza di microvolt TWA può essere considerata un indice di rischio. Quello che ne è derivato è che è presente un'associazione tra il risultato non negativo del test e la comparsa di tachiaritmie ventricolari in pazienti con cardiomiopatia cronica di Chagas, suggerendo che la microvolt TWA può giocare un ruolo nella valutazione

del rischio di morte improvvisa. In particolare, è stato dimostrato che è presente un maggior numero di test non negativi in pazienti con cardiomiopatia cronica di Chagas rispetto a quelli con malattia di Chagas ma senza la manifestazione di problematiche cardiache e rispetto a quelli senza malattia di Chagas [58].

Da quanto detto ne deriva che il ruolo principale e più studiato nella morte cardiaca improvvisa è dato dalla TWA. Le prove che collegano la TWA con le aritmie riguardano ormai più di un secolo e sono state rilevate associazioni in diverse condizioni cliniche in associazione con aritmie potenzialmente letali. La morfologia di tali alternanze dipende molto anche dalla patologia presa in considerazione. Per esempio, nei pazienti con malattia coronarica l'alternanza è localizzata principalmente nella prima metà dell'onda T, mentre la sua presenza è prevalente in pazienti con la sindrome congenita del QT lungo, dove l'onda si alterna sopra e sotto rispetto alla linea isoelettrica senza presentare cambiamenti nel segmento ST e annunciando l'inizio di torsade de pointes. Quindi la ripolarizzazione alternata è legata all'aritmogenesi, ma la fisiopatologia di fondo è diversa ed è necessaria una terapia su misura per affrontare lo squilibrio elettrofisiologico [59].

## L'ANALISI DELL'ALTERNANZA ELETTROCARDIOGRAFICA IN CASO DI MORTE CARDIACA IMPROVVISA: POPOLAZIONE REALE

### **4.1 Descrizione della popolazione**

Il Database preso in considerazione, è stato preso da Physionet [60], si chiama 'Sudden Cardiac Death Holter Database' e presenta 23 registrazioni complete di Holter.

Dei 23 pazienti presi in considerazione, 13 sono di sesso maschile, 8 di sesso femminile e 2 di sesso non noto.

Il paziente più giovane è un maschio di 17 anni, mentre il più anziano è una donna di 89, quindi il range di età spazia tra questi due valori, anche se la maggior parte ha un'età superiore ai 60 anni (di 4 soggetti non è nota).

Per quanto riguarda il battito cardiaco, 18 presentano un ritmo sinusale (di cui 4 con stimolazione intermittente), 1 è stato continuamente stimolato e 4 presentano fibrillazione atriale. Tutti i pazienti hanno avuto una tachiaritmia sostenuta e una buona parte arresto cardiaco.

Degli undici pazienti di cui è nota la storia clinica, dieci hanno avuto problematiche relative al cuore: due scompenso cardiaco, uno inserzione di un bypass coronarico e una storia passata di aritmia, uno sostituzione della valvola mitralica, uno ha subito un intervento di chirurgia cardiaca, uno cardiomiopatia ipertrofica e storia familiare di morte improvvisa, uno malattia coronarica, uno ectopia ventricolare, uno infarto dell'arteria coronarica e storia di tachicardia ventricolare e uno inserzione di bypass coronarico e sostituzione della valvola mitrale.

Inoltre, un paziente ha avuto una leucemia mieloide acuta.

Queste registrazioni sono state ottenute principalmente negli anni '80 negli ospedali della zona di Boston e sono state prese in considerazione come parte di uno studio relativo alle aritmie ventricolari.

Le informazioni sui pazienti, però, sono limitate e a volte non completamente disponibili, soprattutto per quanto riguarda i dati sui regimi farmacologici e i dosaggi di tali farmaci.

I principali farmaci che compaiono sono chinidina, digossina e gluconato.

Inoltre, dato il gruppo molto eterogeneo di soggetti, questi casi potrebbero non essere rappresentativi di episodi spontanei di morte improvvisa, ma l'importanza di tali registrazioni è legata al fatto che possono fornire importanti indizi sulla patogenesi della sindrome della morte cardiaca improvvisa.

## 4.2 Analisi dell'alternanza elettrocardiografica nella popolazione

L'analisi dei segnali prevede come primo passaggio un ricampionamento con una frequenza di campionamento di 200 Hz (la frequenza di campionamento iniziale era 250 Hz).

Successivamente sono stati selezionati 5 minuti di registrazione ECG presi un'ora prima rispetto all'evento di fibrillazione ventricolare. L'intervallo può essere leggermente spostato se sono presenti artefatti.

I passi successivi sono stati il filtraggio tramite un filtro passa-alto con frequenza di taglio di 0.3 Hz e un filtro passa-basso con frequenza di taglio di 45 Hz, e il rintracciamento automatico dei picchi R (con relativo aggiustamento della loro posizione qualora necessario).

Tramite l'utilizzo di una funzione si sono andati a rintracciare tutti i punti caratteristici dei battiti cardiaci, ovvero i punti di inizio, di picco e di fine di ciascuna onda.

Per ottenere una misura continua dell'alternanza elettrocardiografica sono state estratte ricorsivamente (ogni 2 s) finestre di ECG contenenti 128 battiti.

Successivamente ogni segnale è stato sottoposto ad una fase di pre-processamento che si occupa di:

- 1) stimare la linea di base tramite un'interpolazione spline del terzo ordine (interpolazione polinomiale) che viene effettuata prendendo un punto per ogni intervallo PR, per poi sottrarla al segnale;
- 2) effettuare un ulteriore filtraggio con un filtro passa-basso a frequenza di taglio di 35 Hz;
- 3) valutare la morfologia dei battiti andando a confrontare ogni battito con un battito che viene preso come modello, il battito mediano. Se c'è buona correlazione, vuol dire che la morfologia è simile e il battito è considerato 'buono', cioè non corrotto. Se la correlazione è bassa, il battito viene sostituito con il mediano stesso. Se il numero di battiti sostituiti è inferiore al 10% la finestra potrà essere analizzata, altrimenti viene rigettata.

Per ogni finestra viene anche valutata la variabilità della frequenza cardiaca: se essa è inferiore al 10% dell'intervallo RR medio la finestra potrà essere analizzata, altrimenti viene rigettata.

Le due condizioni appena descritte evitano che un'eccessiva presenza di artefatti/rumore/battiti ectopici o di variabilità della frequenza cardiaca comprometta la corretta interpretazione del fenomeno dell'alternanza. Quindi, se entrambe le condizioni sono verificate si procede con l'applicazione del metodo del filtraggio adattativo, mentre se anche una sola delle due condizioni risulta non verificata, la finestra viene rigettata e non può essere analizzata.

Nel caso in cui si possa procedere con l'applicazione del metodo, si ottiene un trend delle alternanze per ognuna delle onde analizzate (P, complesso QRS, T), dove vengono segnalati con valori negativi (pari a -1) eventuali zone in cui la finestra non è stata analizzata perché

rigettata. Si ottiene, inoltre, l'andamento nel tempo dell'area delle alternanze, dove l'area si calcola come prodotto dell'ampiezza dell'alternanza per la durata dell'onda. In particolare, si considera una durata media che è pari a 0.1 s per l'onda P, 0.08 s per il complesso QRS e 0.2 s per l'onda T.

Non vengono considerati nello studio gli ECG di soggetti che non hanno avuto un evento cardiaco grave e con una variabilità della frequenza cardiaca alta.

### 4.3 Risultati

L'analisi, i cui risultati sono riportati nella Tabella 1, è stata portata a termine per 17 soggetti su 23. Per ogni soggetto viene indicata la media, sull'intervallo temporale considerato, di cinque parametri:

- 1) la frequenza cardiaca in bpm (HR, heart rate);
- 2) la variabilità del ritmo cardiaco in secondi (HRV, heart rate variability);
- 3) il valore dell'ampiezza dell'alternanza (nel caso in cui sia stato possibile calcolarla) per l'onda P in microvolt (PWA);
- 4) il valore dell'ampiezza dell'alternanza (nel caso in cui sia stato possibile calcolarla) per il complesso QRS in microvolt (QRSA);
- 5) il valore dell'ampiezza dell'alternanza (nel caso in cui sia stato possibile calcolarla) per l'onda T in microvolt (TWA).

Inoltre, affiancato al valore dell'ampiezza dell'alternanza, è riportata la sua area in microvolt per secondo, per rendere confrontabili i valori delle alternanze tra le diverse onde.

Tre soggetti (40, 42, 49) non sono stati presi in considerazione in quanto non presentavano un evento di fibrillazione ventricolare.

Per i soggetti 38, 48 e 52, l'analisi non è stata completata poiché già nella fase di rintracciamento dei picchi R presentavano una variabilità del ritmo cardiaco molto forte che ne ha causato l'esclusione.

Per il soggetto 39 l'intervallo temporale considerato (i 5 minuti presi un'ora prima rispetto all'evento di fibrillazione ventricolare) è stato spostato a causa della presenza di artefatti.

Dalla Tabella 1 si vede che in alcuni casi non è stato possibile valutare l'alternanza. Questo perché sono presenti dei segnali, di cui un esempio è riportato nella figura 17, con una particolare morfologia, probabilmente associata ad elevata variabilità del ritmo cardiaco e/o presenza di eventuali artefatti, che li rendono non analizzabili.

Nel caso in cui l'alternanza è stata valutata sono stati ottenuti due grafici dove, nel primo (fig. 18, fig. 22) si ha l'andamento nel tempo dell'alternanza dell'onda P, del complesso QRS,

dell'onda T e dell'intervallo RR, mentre nel secondo (fig. 19, fig. 23) si ha l'andamento, sempre nel tempo, dell'area delle tre alternanze insieme all'andamento dell'intervallo RR.

L'intervallo RR è stato riportato poiché, come spiegato in precedenza, è nota la relazione tra questo parametro e il fenomeno dell'alternanza.

Nel caso in cui l'alternanza non possa essere valutata si ottengono due grafici come quelli in fig. 20 e in fig. 21.

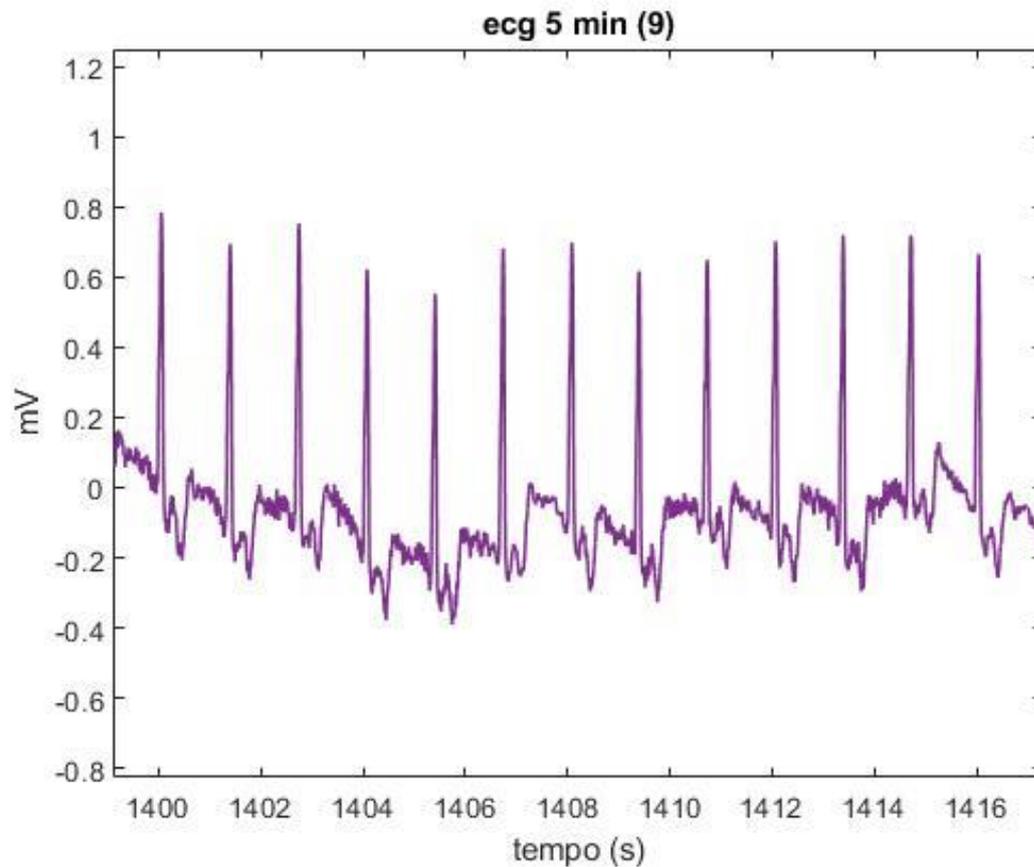


FIGURA 17: Morfologia del segnale per il soggetto 37.

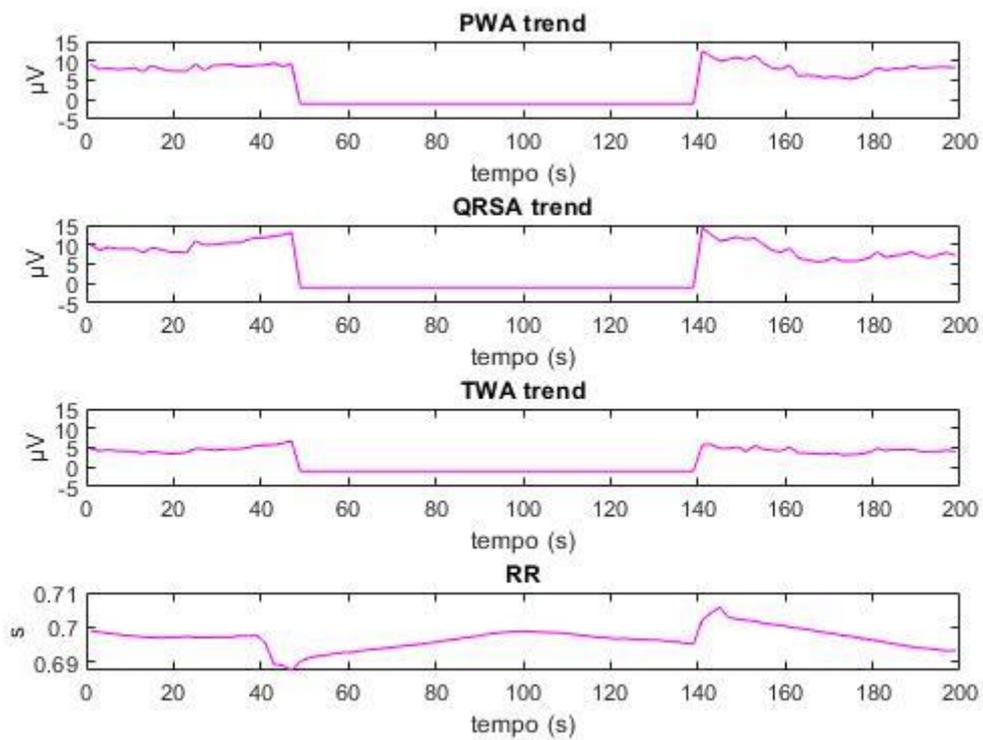


FIGURA 18: Andamento delle alternanze e dell'RR nel soggetto 41.

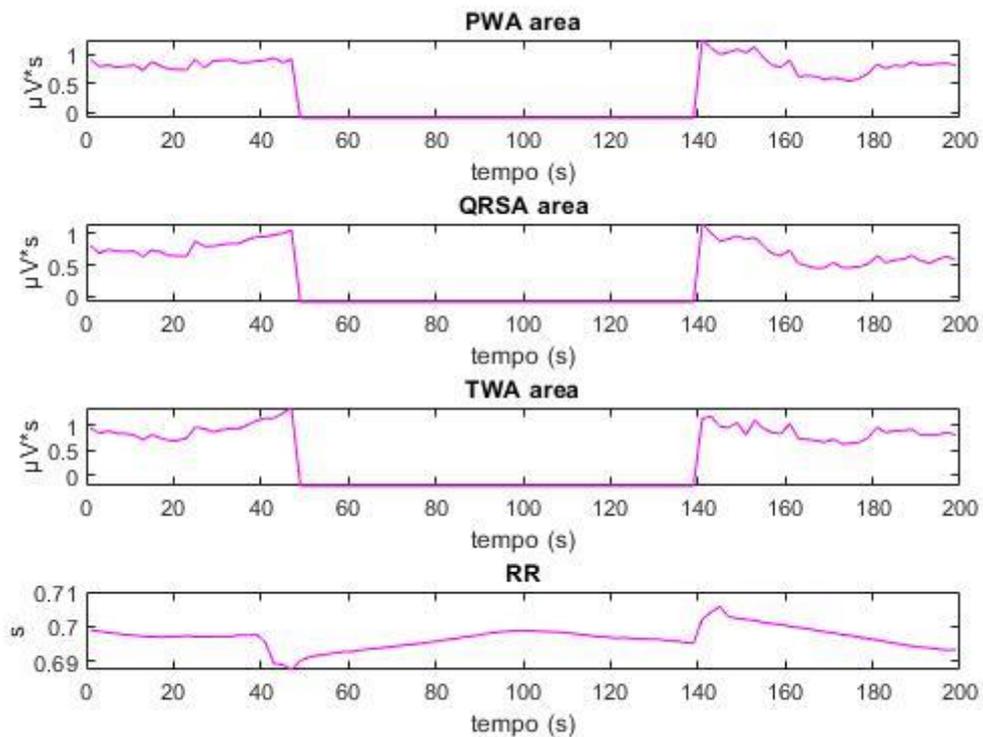


FIGURA 19: Andamento delle aree delle alternanze e dell'RR nel soggetto 41.

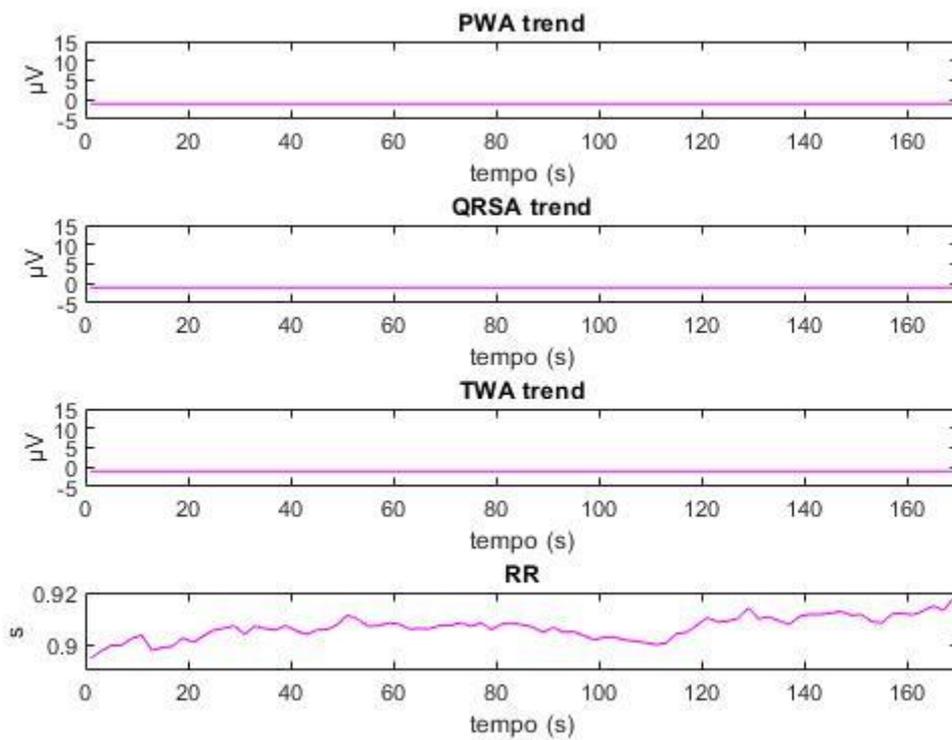


FIGURA 20: Soggetto 36: Finestra rigettata per l'analisi dell'alternanza (grafico costante a -1) e andamento dell'RR.

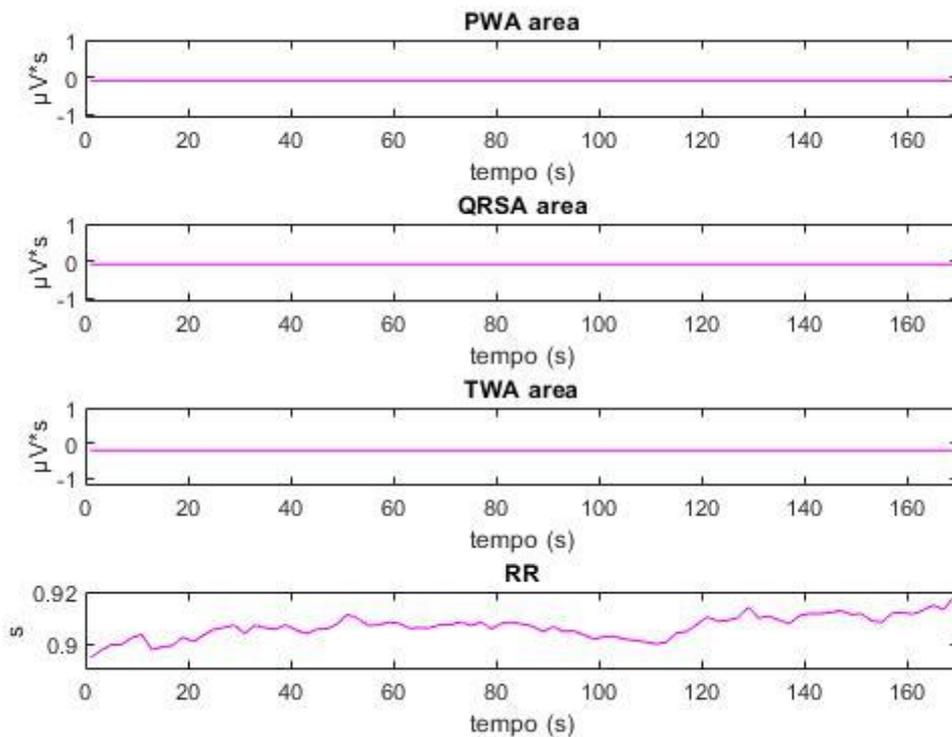


FIGURA 21: Soggetto 36: Finestra rigettata per l'analisi dell'alternanza e andamento dell'RR.

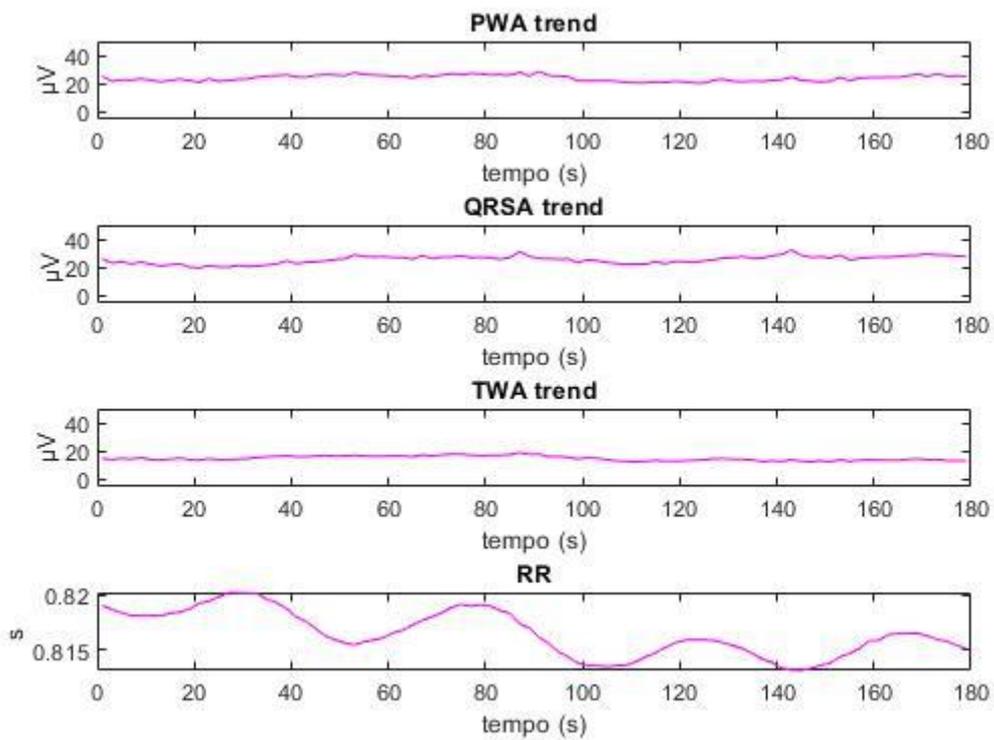


FIGURA 22: Andamento delle alternanze e dell'RR nel soggetto 32.

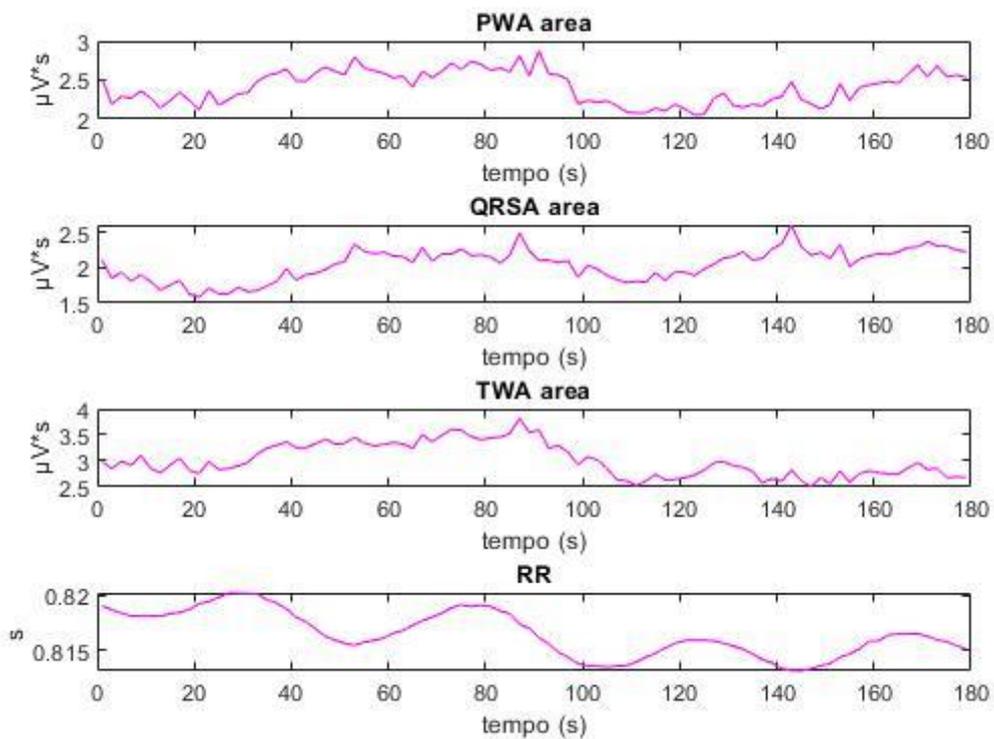


FIGURA 23: Andamento delle aree delle alternanze e dell'RR nel soggetto 32.

TABELLA 1: Analisi dell'alternanza elettrocardiografica.  
(Nella prima colonna SOGG. indica il soggetto, mentre nella quarta, sesta e ottava, amp. indica l'ampiezza dell'alternanza)

SOGG.	HR (bpm)	HRV (s)	PWA Amp. ( $\mu$ V)	PWA Area ( $\mu$ V*s)	QRSA Amp. ( $\mu$ V)	QRSA Area ( $\mu$ V*s)	TWA Amp. ( $\mu$ V)	TWA Area ( $\mu$ V*s)
30	72	0.07	18	1.8	20	1.6	9	1.8
31	73	0.08	-	-	-	-	-	-
32	73	0.01	24	2.4	26	2.1	15	3
33	42	0.1	105	10.5	58	4.6	63	12.6
34	61	0.07	101	10.1	109	8.7	74	14.8
35	98	0.2	-	-	-	-	-	-
36	66	0.1	-	-	-	-	-	-
37	46	0.2	-	-	-	-	-	-
39	86	0.08	70	7	81	6.5	41	8.2
41	86	0.04	8	0.8	9	0.7	4	0.8
43	31	2.4	-	-	-	-	-	-
44	90	0.1	-	-	-	-	-	-
45	65	0.03	49	4.9	32	2.6	34	6.8
46	62	0.2	-	-	-	-	-	-
47	56	0.3	-	-	-	-	-	-
50	43	0.3	-	-	-	-	-	-
51	60	0.03	117	11.7	117	9.4	50	10

#### 4.4 Discussione

Il fenomeno della morte cardiaca improvvisa ha un'incidenza elevata ed è legato a moltissimi fattori eziologici. In particolare, come spiegato in precedenza, questo fenomeno è spesso anticipato da eventi cardiaci gravi come la fibrillazione ventricolare, e fattori di rischio legati alla sua manifestazione possono essere dovuti a problematiche cardiache presenti nella storia clinica passata dei pazienti.

Il Database in analisi è stato scelto alla luce di queste osservazioni, presentando registrazioni ECG di soggetti che per la maggior parte presentavano un evento di fibrillazione ventricolare e con una storia clinica passata legata a problematiche relative al cuore.

Per l'analisi dell'alternanza elettrocardiografica è stato utilizzato il metodo del filtraggio adattativo.

Il metodo del filtraggio adattativo è un metodo nato per l'identificazione dell'onda T, ma recentemente è stato adattato anche per lo studio delle altre onde principali dell'ECG come per esempio il complesso QRS.

Tale metodo consiste in un filtro a banda passante molto stretta che permette di eliminare tutte le frequenze dell'ECG (comprese quelle relative al rumore) ma non quelle dell'alternanza e,

inoltre, consente di adattarsi alle variazioni minime del battito cardiaco. Il metodo, quindi, risulta robusto contro molti rumori in diverse bande di frequenza.

Come già anticipato, tre segnali non sono stati analizzati perché i pazienti non presentavano un evento cardiaco grave, necessario in questo studio per valutare l'insorgenza di sintomi che potessero preannunciare, tramite la valutazione di un indice di rischio, un evento cardiaco grave con potenziale morte cardiaca improvvisa, mentre per tre segnali l'analisi non è stata portata a termine a causa dell'elevata variabilità del ritmo cardiaco dei pazienti, già visibile nella fase di rintracciamento dei picchi R, che avrebbe causato la successiva esclusione per l'applicazione del metodo. Infatti, come già anticipato, per l'applicazione del metodo sono necessarie due condizioni, una che riguarda il numero dei battiti ectopici e una che riguarda la variabilità del ritmo cardiaco, necessarie per evitare che un'elevata variabilità del ritmo cardiaco o la presenza di rumori/artefatti/battiti ectopici comprometta la corretta interpretazione dell'alternanza.

Dei 17 segnali considerati, nel 53% dei casi le finestre sono state rigettate perché o una o entrambe le condizioni necessarie per l'applicazione del metodo del filtraggio adattativo non sono verificate. Nel caso dei soggetti 31 e 36, non è verificata la condizione sul numero dei battiti ectopici, nella restante parte dei soggetti (35, 37, 43, 44, 46, 47, 50) non è verificata nessuna delle due condizioni. Questo risultato era già prevedibile se si andava a considerare la particolare morfologia di tali segnali (in particolare di quelli per cui non risulta verificata nessuna delle due condizioni) in cui la variabilità del ritmo cardiaco e la presenza di artefatti era tale da prevedere questo esito. Un esempio di questa morfologia particolare è riportato nella fig. 17 (dove nessuna delle due condizioni è verificata).

Nel restante 47% dei casi in cui il metodo del filtraggio adattativo è stato applicato con successo, si è ottenuto l'andamento dell'alternanza per l'onda P, il complesso QRS e l'onda T nel tempo.

Nelle fig. 18, 19, 22 e 23 sono riportati i grafici nel caso in cui venga applicato con successo il metodo, mentre nelle fig. 20 e 21 sono riportati i grafici nel caso in cui la finestra venga rigettata. In entrambi i casi è riportato anche l'andamento, in secondi, dell'intervallo RR. In genere, l'alternanza elettrocardiografica tende ad aumentare al diminuire dell'intervallo RR e a diminuire all'aumentare dell'intervallo RR (fig. 18, fig. 22) (relazione opposta alla frequenza cardiaca che, infatti, è definita come l'inverso dell'intervallo RR).

Dai risultati ottenuti e riportati nella Tabella 1 si può notare che, per quanto riguarda l'alternanza dell'onda P, nel 37.5% dei casi (3 soggetti su 8) non si evidenziano valori di ampiezza particolarmente elevati, mentre nel 62.5% (5 soggetti su 8) si evidenziano dei valori

di ampiezza molto elevati che, soprattutto nel caso dei soggetti 33, 34 e 51, potrebbero considerarsi preoccupanti.

Anche nell'analisi del complesso QRS si è ottenuto che nel 62.5% dei casi (5 soggetti su 8) si registrano valori di ampiezza elevati, i più alti dei quali sono in corrispondenza dei soggetti 34, 39 e 51.

Per quanto riguarda l'onda T, nel 62.5% dei casi (5 soggetti su 8) si hanno dei valori di ampiezza di alternanza importanti, con valori più elevati per i soggetti 33, 34 e 51. Il valore massimo di ampiezza dell'alternanza si ha, nel caso dell'onda P e del complesso QRS per il soggetto 51, e si aggira intorno ai 117  $\mu\text{V}$ , mentre per l'onda T il valore massimo si registra in corrispondenza del soggetto 34, per il quale è intorno ai 74  $\mu\text{V}$ .

Per comprendere meglio questi risultati, bisogna considerare che dallo studio [61] relativo all'analisi dell'alternanza dell'onda T in una popolazione sana, è emerso che alternanze dell'onda T di bassa ampiezza sono presenti anche in soggetti sani, e si parla infatti di 'alternanza dell'onda T fisiologica', mentre per quanto riguarda l'alternanza dell'onda P e del complesso QRS non c'è un metro di confronto. Nella Tabella 1, insieme ai valori dell'ampiezza dell'alternanza, vengono riportati anche i valori dell'area dell'alternanza, per rendere confrontabili i risultati tra le diverse alternanze, in quanto bisogna tenere in considerazione non solo l'ampiezza del fenomeno, ma anche la durata dell'onda considerata, che si differenzia per le diverse onde. Analizzando i valori dell'area dell'alternanza si nota che in molti casi, come ad esempio nel soggetto 30 e nel soggetto 41, i valori delle aree delle alternanze sono confrontabili tra di loro, ma nella maggior parte dei casi (ad eccezione del soggetto 51) i valori di area più elevati si registrano per l'onda T.

## CONCLUSIONE

Lo scopo di questo studio è stato quello di definire la correlazione tra la morte cardiaca improvvisa e l'alternanza elettrocardiografica, al fine di valutare la possibilità di utilizzare questo parametro come indice di rischio e mezzo di prevenzione.

Da ciò che emerge dalla letteratura, l'alternanza che ha maggiore rilevanza nel fenomeno della morte cardiaca improvvisa è l'alternanza dell'onda T, presente in moltissime condizioni cliniche tra cui tachiaritmie ventricolari e fibrillazioni ventricolari, principali aritmie cardiache che possono concludersi con la manifestazione della morte cardiaca improvvisa.

Quello che emerge dalla mia analisi, è che per tutte e tre le tipologie di alternanze (onda P, complesso QRS, onda T), nel 62.5% dei casi, già da un'ora prima dell'evento di fibrillazione ventricolare si potevano notare, dalla registrazione Holter, dei valori di alternanza elevati che potevano suscitare una particolare attenzione, se non addirittura prevedere l'accaduto.

Per approfondire ulteriormente l'argomento, studi futuri potrebbero considerare una popolazione più ampia e omogenea di soggetti, con informazioni meno limitate per quanto riguarda l'assunzione di farmaci e la storia clinica passata, o un'analisi completa sulle 12 derivazioni.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Anastasi G, Capitani S, Carnazza Maria L, Cinti S, De Caro R, Donato Rosario F, Ferrario Virgilio F, Fonzi L, Franzi Adriano T, Gaudio E, Geremia R, Giordano Lanza G, Grossi Carlo E, Gulisano M, Manzoli Francesco A, Mazzotti G, Michetti F, Miscia S, Mitolo V, Montella A, Orlandini G, Paparelli A, Renda T, Ribatti D, Ruggeri A, Sirigu P, Soscia A, Tredici G, Vitale M, Zaccheo D, Zauli G, Zecchi S. Trattato di anatomia umana, volume primo. Edi Ermes. 2010. Quarta edizione.
- [2] Ambrosi G, Cantino D, Castano P, Correr S, D'Este L, Donato Rosario F, Familiari G, Fornai F, Gulisano M, Iannello A, Magaudo L, Marcello Maria F, Martelli Alberto M, Pacini P, Rende M, Rossi P, Sforza C, Tacchetti C, Toni R, Zummo G. Anatomia dell'uomo. Edi Ermes. 2006. Seconda edizione.
- [3] Dee Unglaub Silverthorn. Fisiologia umana, un approccio integrato. Pearson. 2017. Settima edizione.
- [4] Guyton e Hall. Fisiologia medica. Edra. 2017. Tredicesima edizione.
- [5] Cindy L. Stanfield. Fisiologia. EdiSES. 2012. Quarta edizione.
- [6] Hurst JW. Naming of the Waves in the ECG, With a Brief Account of Their Genesis. Circulation 1998;98:1937-1942.
- [7] Tester DJ, Ackerman MJ. Genetics of long QT syndrome. Methodist Debaque Cardiovasc J. 2014;10(1):29-33.
- [8] Pereira R, Campuzano O, Sarquella-Brugada G, et al. Short QT syndrome in pediatrics. Clin Res Cardiol. 2017;106(6):393-400.
- [9] Sattar Y, Chhabra L. Electrocardiogram. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 1, 2020.

- [10] Charlier P, Logier R, Cabon M, Garabedian C, Debarge V, De Jonckheere J. De jonckheere, Influence of Wilson Center Terminal on fetal electrocardiography acquisition. 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), Honolulu, HI, 2018, pp. 5545-5548.
- [11] Sattar Y, Chhabra L. Electrocardiogram. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 1, 2020.
- [12] Madias JE. On recording the unipolar ECG limb leads via the Wilson's vs the Goldberger's terminals: aVR, aVL, and aVF revisited. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2008;8(4):292-297.
- [13] Verma AK, Saini I, Saini BS. Alexander fractional differential window filter for ECG denoising. *Australas Phys Eng Sci Med.* 2018;41(2):519-539.
- [14] Christov I, Neycheva T, Schmid R, Stoyanov T, Abächerli R. Pseudo-real-time low-pass filter in ECG, self-adjustable to the frequency spectra of the waves. *Med Biol Eng Comput.* 2017;55(9):1579-1588.
- [15] De Luca CJ, Gilmore LD, Kuznetsov M, Roy SH. Filtering the surface EMG signal: Movement artifact and baseline noise contamination. *J Biomech.* 2010;43(8):1573-1579.
- [16] Aboutabikh K, Aboukerdah N. Design and implementation of a multiband digital filter using FPGA to extract the ECG signal in the presence of different interference signals. *Comput Biol Med.* 2015;62:1-13.
- [17] Luo S, Johnston P. A review of electrocardiogram filtering. *J Electrocardiol.* 2010;43(6):486-496.
- [18] Walker ML, Rosenbaum DS. Repolarization alternans: implications for the mechanism and prevention of sudden cardiac death. *Cardiovasc Res.* 2003;57(3):599-614.
- [19] Donato A., Oreto G., Schamroth L. P wave alternans. *American Heart Journal.* 1988;116(3):875-877.

- [20] Weinberg S, Malhotra N, Tung L. Vulnerable windows define susceptibility to alternans and spatial discordance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;298(6):H1727-H1737.
- [21] Zang YL, Xia L. Cellular mechanism of cardiac alternans: an unresolved chicken or egg problem. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2014;15(3):201-211.
- [22] Walker ML, Rosenbaum DS. Repolarization alternans: implications for the mechanism and prevention of sudden cardiac death. *Cardiovasc Res*. 2003;57(3):599-614.
- [23] Burattini L., Zareba W., Burattini R. Is T-Wave alternans T-Wave amplitude dependent? *Biomedical Signal Processing and Control* 7. 2012; 358-364.
- [24] Leoni C., Student Member, IEEE, Marcantoni I., Student Member, IEEE, Sbroolini A., Member, IEEE, Morettini M., Member, IEEE, Burattini L., Member, IEEE. TWA Identifier for Cardiac Risk Self-Monitoring during Hemodialysis A Case Report. 2019 IEEE 23rd International Symposium on Consumer Technologies (ISCT).
- [25] Burattini L, Man S, Swenne CA. The power of exercise-induced T-wave alternans to predict ventricular arrhythmias in patients with implanted cardiac defibrillator. *J Healthc Eng*. 2013;4(2):167-184.
- [26] Marcantoni I., Cerquetti V., Cotechini V., Lattanzi M., Sbroolini A., Morettini M., Burattini L. T-Wave Alternans in Partial Epileptic Patients. *Computing in Cardiology* 2018; Vol 45.
- [27] Burattini L, Bini S, Burattini R. Automatic microvolt T-wave alternans identification in relation to ECG interferences surviving preprocessing. *Med Eng Phys*. 2011;33(1):17-30.
- [28] Kuriachan VP, Sumner GL, Mitchell LB. Sudden cardiac death. *Curr Probl Cardiol*. 2015;40(4):133-200.
- [29] Emery MS, Kovacs RJ. Sudden Cardiac Death in Athletes. *JACC Heart Fail*. 2018;6(1):30-40.

- [30] Morin DP, Homoud MK, Estes NAM 3rd. Prediction and Prevention of Sudden Cardiac Death. *Card Electrophysiol Clin.* 2017;9(4):631-638.
- [31] Isbister J, Semsarian C. Sudden cardiac death: an update. *Intern Med J.* 2019;49(7):826-833.
- [32] Wong CX, Brown A, Lau DH, et al. Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Global and Regional Perspectives. *Heart Lung Circ.* 2019;28(1):6-14.
- [33] Roden DM. Proarrhythmia as a pharmacogenomic entity: a critical review and formulation of a unifying hypothesis. *Cardiovasc Res.* 2005;67(3):419-425.
- [34] Wasfy MM, Hutter AM, Weiner RB. Sudden Cardiac Death in Athletes. *Methodist Debaque Cardiovasc J.* 2016;12(2):76-80.
- [35] Wong CX, Brown A, Lau DH, et al. Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Global and Regional Perspectives. *Heart Lung Circ.* 2019;28(1):6-14.
- [36] Merchant FM, Ikeda T, Pedretti RF, et al. Clinical utility of microvolt T-wave alternans testing in identifying patients at high or low risk of sudden cardiac death. *Heart Rhythm.* 2012;9(8):1256-64.
- [37] Chung FP, Lin YJ, Chong E, et al. The Application of Ambulatory Electrocardiographically-Based T-Wave Alternans in Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *Can J Cardiol.* 2016;32(11):1355.e15-1355.e22.
- [38] Maury P, Metzger J. Alternans in QRS amplitude during ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002;25(2):142-150.
- [39] McCarron ÉP, Monaghan M, Sreenivasan S. Images of the month 2: Electrocardiographic QRS alternans caused by gastric volvulus. *Clin Med (Lond).* 2019;19(6):528-529.
- [40] Morady F, DiCarlo LA Jr, Baerman JM, de Buitleur M, Kou WH. Determinants of QRS alternans during narrow QRS tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 1987;9(3):489-499.

- [41] Donato A, Oreto G, Schamroth L. P wave alternans. *Am Heart J.* 1988;116(3):875-877.
- [42] Tsiaousis G, Fragakis N. P-wave alternans in a patient with hyponatremia. *Hellenic J Cardiol.* 2016;57(3):188-190.
- [43] Tse G, Wong ST, Tse V, Lee YT, Lin HY, Yeo JM. Cardiac dynamics: Alternans and arrhythmogenesis. *J Arrhythm.* 2016;32(5):411-417.
- [44] Gadage SN. T-wave alternans in long QT syndrome. *Ann Pediatr Cardiol.* 2018;11(2):219-221.
- [45] Takasugi N, Goto H, Takasugi M, et al. Prevalence of Microvolt T-Wave Alternans in Patients With Long QT Syndrome and Its Association With Torsade de Pointes. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9(2):003206.
- [46] Marcantoni I, Sbröllini A, Agostinelli G, et al. T-Wave Alternans in Nonpathological Preterm Infants. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2020;25(4):12745.
- [47] Halliday BP, Cleland JGF, Goldberger JJ, Prasad SK. Personalizing Risk Stratification for Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: The Past, Present, and Future. *Circulation.* 2017;136(2):215-231.
- [48] Klingenheben T. Mikrovolt T-Wellen-Alternans. Ischämische vs. nichtischämische dilatative Kardiomyopathie [Microvolt T-wave alternans. Ischemic vs. nonischemic dilated cardiomyopathy]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2015;26(1):22-26.
- [49] Chow T, Kereiakes DJ, Bartone C, et al. Prognostic utility of microvolt T-wave alternans in risk stratification of patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(9):1820-1827.
- [50] Van der Bijl P, Delgado V, Bax JJ. Sudden cardiac death: The role of imaging. *Int J Cardiol.* 2017;237:15-18.

- [51] Verrier RL, Sroubek J. Quantitative T-wave alternans analysis for sudden cardiac death risk assessment and guiding therapy: answered and unanswered questions: For: Proceedings of ICE 2015 Comandatuba, Brazil, Sudden Death Symposium. *J Electrocardiol.* 2016;49(3):429-438.
- [52] Marcantoni I., Calabrese D., Chiriatti G., Melchionda R., Pambianco B., Rafaiani G., Scardecchia E., Burattini L. Electrocardiographic Alternans: A New Approach. 2020; *IFMBE Proceedings*, 76, pp. 159-166.
- [53] Leoni C., Marcantoni I., Sbrollini A., Morettini M. and Burattini L., TWA Identifier for Cardiac Risk Self-Monitoring during Hemodialysis: A Case Report. 2019 *IEEE 23rd International Symposium on Consumer Technologies (ISCT)*, Ancona, Italy, 2019; pp. 143-146.
- [54] Marcantoni I., Cerquetti V., Cotechini V., Lattanzi M., Sbrollini A., Morettini M., Burattini L. T-Wave Alternans in Partial Epileptic Patients. *Computing in Cardiology 2018*; Vol 45.
- [55] Burattini L., Ciotti L., D'Ignazio M., Miccoli A., Agostinelli A., Sbrollini A., Morettini M., Di Nardo F., Fioretti S., Overnight T-Wave Alternans in Sleep Apnea Patients. *Computing in Cardiology 2017*; VOL 44.
- [56] Myerburg RJ, Junttila MJ. Sudden cardiac death caused by coronary heart disease. *Circulation.* 2012;125(8):1043-1052.
- [57] Gatzoulis KA, Tsiachris D, Arsenos P, et al. Arrhythmic risk stratification in post-myocardial infarction patients with preserved ejection fraction: the PRESERVE EF study. *European Heart Journal*, Volume 40, Issue 35, 14 September 2019; Pages 2940–2949.
- [58] Almeida BCS, Carmo AALD, Barbosa MPT, Silva JLPD, Ribeiro ALP. Association between Microvolt T-Wave Alternans and Malignant Ventricular Arrhythmias in Chagas Disease. *Arq Bras Cardiol.* 2018;110(5):412-417.

[59] Nieminen T, Verrier RL. Usefulness of T-wave alternans in sudden death risk stratification and guiding medical therapy. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2010;15(3):276-288.

[60] Goldberger, A., Amaral, L., Glass, L., Hausdorff, J., Ivanov, P. C., Mark, R., ... & Stanley, H. E. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation [Online].* 2000; 101 (23), pp. 215–e220.

[61] Burattini L, Zareba W, Burattini R. Identification of gender-related normality regions for T-wave alternans. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2010 Oct;15(4):328-36.

## RINGRAZIAMENTI

Poche persone sanno quanto significhi per me aver raggiunto questo traguardo e, giunta alla fine di questi tre anni, mi sento di dover ringraziare in primis la mia famiglia.

Un ringraziamento speciale ai miei genitori, FerNando e Onorina, per avermi sostenuta e incoraggiata sempre.

Un ringraziamento alle mie sorelle, Sara e Mariagiovanna, le mie compagne di vita, per essere sempre al mio fianco.

Un ringraziamento ai miei nonni, Sara, Mario e Giovanna, per l'appoggio che non mi hanno fatto mai mancare.

Un ringraziamento alle mie fedelissime compagne di studio (e non solo) Angela e Giulia, che hanno condiviso con me sacrifici, ansie e paure, ma soprattutto che mi sono state vicine durante questo percorso.

Grazie al gruppo 'Genziana', avete reso questi anni migliori.

Per il loro immancabile supporto, desidero ringraziare le mie amiche di sempre Ludovica, Chiara, Ilaria e Francesca.

Un grazie, ovviamente, va anche alle mie coinquiline Alessia&Alessia per avermi sopportato, soprattutto durante le sessioni d'esame!

Inoltre, desidero ringraziare il mio relatore Laura Burattini che mi ha permesso di approfondire questo argomento, e il mio correlatore Ilaria Marcantoni per avermi seguita e aiutata nella stesura della tesi.

Grazie a tutti quelli che hanno sempre creduto in me.

Ad maiora!