



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

---

Corso di Laurea triennale in Ingegneria Biomedica

ALTERNANZA ELETTROCARDIOGRAFICA IN SOGGETTI CON  
IPERTENSIONE SOTTOPOSTI A DIALISI

ELECTROCARDIOGRAPHIC ALTERNANS IN SUBJECTS WITH  
HYPERTENSION UNDERGOING DIALYSIS

Relatrice:

Prof.ssa Laura Burattini

Tesi di Laurea di:

Bianca Georgiana Talabă

Correlatrice:

Dott.ssa Ilaria Marcantoni

Anno Accademico 2021/2022

## **Abstract**

Le malattie cardiovascolari sono tra le principali cause di morte cardiaca improvvisa nei pazienti con insufficienza renale sottoposti a dialisi. Le cause più comuni di quest'ultima sono il diabete e l'ipertensione. L'insufficienza renale può dare origine a complicanze cardiovascolari, in quanto una delle principali funzioni dei reni è la regolazione della pressione del sangue e l'ipertensione è il principale fattore di rischio per le malattie cardiache. Lo scopo di questa tesi è verificare se esiste un legame tra l'alternanza elettrocardiografica (ECGA) e l'andamento temporale della pressione arteriosa durante l'emodialisi. L'apparato cardiovascolare è costituito dal cuore, dai vasi sanguigni e dal sangue. La principale funzione del cuore è quella di pompare il sangue in tutto il corpo, attraverso la grande e la piccola circolazione. L'apparato urinario è collegato all'apparato cardiovascolare, in quanto quest'ultimo trasporta le sostanze di scarto derivanti dall'apparato urinario. I reni sono i due organi deputati alla filtrazione del sangue, in particolare essi filtrano circa 1,2 l di sangue al minuto. La mancata funzionalità dei reni prende il nome di insufficienza renale sulla quale bisogna immediatamente agire attraverso un trapianto di rene oppure attraverso la dialisi (emodialisi e/o dialisi peritoneale). Attraverso la registrazione dell'elettrocardiogramma (ECG) è possibile diagnosticare e monitorare molte patologie cardiovascolari. L'ECG ha una morfologia ben precisa, caratterizzata da valori specifici di durata e ampiezza dell'onda P, del complesso QRS e delle onde T ed U. Dato il sopracitato legame tra sistema cardiovascolare e sistema urinario, anomalie elettrocardiografiche sono molto comuni in pazienti con insufficienza renale. L'alternanza elettrocardiografica rappresenta una variazione della morfologia dell'ECG secondo un *pattern* di tipo ABAB e rappresenta un indice non invasivo di rischio cardiovascolare. In particolare, nei pazienti con insufficienza renale sottoposti a dialisi, è stata studiata maggiormente l'ECGA relativa all'onda T (TWA). L'ECGA deve essere rilevata attraverso metodi computerizzati, tra cui il metodo del filtro adattativo avanzato (EAMFM), in grado di rilevare non solo la TWA, ma anche le PWA (alternanza dell'onda P) e QRSA (alternanza del complesso QRS). Nel *database* preso in considerazione sono presenti gli ECG di 51 pazienti, associati anche a informazioni anagrafiche e relative alla condizione di salute dei pazienti. Tramite Microsoft Excel è stata svolta un'analisi descrittiva dei dati. Le principali cause

di insufficienza renale risultano essere il diabete (45%) e l'ipertensione (31%). L'analisi è stata effettuata attraverso il calcolo degli indici di correlazione e di significatività: risultati rilevanti si hanno per valori di correlazione tra l'alternanza e la pressione superiori a 0,7, con valore di significatività inferiore a 0,05. Lo studio è stato effettuato in due parti. Nella prima, i soggetti sono stati suddivisi in tre gruppi ("Mattina presto", "Tarda mattinata" e "Pomeriggio") in base al momento della giornata in cui sono stati sottoposti a dialisi. Dopo aver campionato, per ogni paziente, i valori di pressione e alternanza ogni 30 minuti dall'inizio della dialisi, fino ad arrivare a 4 ore dopo l'inizio della stessa, sono state calcolate la pressione diastolica mediana (PD), la pressione sistolica mediana (PS) e le mediane delle 12 derivazioni delle PWA, QRSa e TWA, relative ad ognuno dei tre gruppi. Successivamente, sono stati calcolati gli indici di correlazione e il valore di significatività tra la PD e, rispettivamente, le PWA, QRSa e TWA e poi tra PS e, rispettivamente, PWA, QRSa e TWA. Nel gruppo che ha effettuato l'emodialisi durante la tarda mattinata, sono stati rilevati alcuni valori di correlazione moderati (tra 0,3 e 0,7), con una buona significatività (0,04) tra le PD e PWA. Nel gruppo che ha effettuato la dialisi il pomeriggio è presente una correlazione negativa (-0,709) con significatività dello 0,032 tra le PS e QRSa. Nella seconda parte dello studio si è deciso di considerare un unico gruppo formato da tutti i 51 pazienti, in modo tale da avere un maggiore numero di dati a disposizione per effettuare l'analisi di correlazione. Sono state calcolate la PD e la PS dei 51 pazienti e le PWA, QRSa e TWA associate, rispettivamente, alle derivazioni fondamentali, aumentate, precordiali e il totale delle 12 derivazioni. Indici di correlazione alti ( $>0,7$ ), con buona significatività statistica ( $<0,05$ ), sono stati trovati tra la PD e tutte le derivazioni (fondamentali, aumentate, precordiali e 12 totali) relative alla TWA e tra la PS e le derivazioni fondamentali della TWA.

I risultati mettono in evidenza una possibile correlazione positiva tra la pressione arteriosa (in particolare la pressione diastolica) e la TWA in pazienti con ipertensione sottoposti a dialisi. Sia l'ipertensione che la TWA sono state associate al rischio di morte cardiaca improvvisa e nel presente studio si è osservato che, durante la dialisi, la pressione e la TWA tendono a diminuire. Questo è verosimilmente associato all'effetto positivo sul benessere generale dei pazienti, accompagnato da un decremento del rischio cardiovascolare.

## Indice

<b>Introduzione</b>	<b>I</b>
<b>1. L'apparato cardiovascolare</b>	<b>1</b>
1.1 Anatomia del cuore.....	1
1.2 Il sistema di conduzione del cuore e il ciclo cardiaco .....	3
1.3 Il potenziale d'azione delle cellule cardiache .....	5
1.4 Piccola e grande circolazione .....	7
<b>2. L'apparato urinario</b>	<b>9</b>
2.1 Anatomia del rene.....	9
2.1.1 Vascolarizzazione del rene .....	10
2.1.2 Il nefrone.....	11
2.2 L'insufficienza renale .....	13
2.2.1 Complicanze cardiovascolari in soggetti con insufficienza renale .....	14
2.2.2 La dialisi e il suo funzionamento .....	15
<b>3. L'elettrocardiogramma</b>	<b>17</b>
3.1 L'origine dell'elettrocardiogramma .....	17
3.2 Modalità di acquisizione dell'elettrocardiogramma.....	19
3.3 Morfologia dell'elettrocardiogramma nei soggetti adulti sani .....	22
3.4 Ruolo diagnostico e di monitoraggio dell'elettrocardiogramma .....	23
3.4.1 Anomalie elettrocardiografiche nel caso di soggetti con insufficienza renale .....	26
<b>4. L'alternanza elettrocardiografica</b>	<b>27</b>
4.1 Definizione dell'alternanza elettrocardiografica .....	27
4.2 Modalità di rilevamento dell'alternanza a partire dall'elettrocardiogramma .....	28
4.3 Il ruolo diagnostico dell'alternanza elettrocardiografica.....	31
4.3.1 L'alternanza elettrocardiografica nell'ambito della dialisi.....	32
<b>5. Il legame tra l'andamento dell'alternanza elettrocardiografica e l'andamento della pressione in soggetti con ipertensione sottoposti a dialisi</b>	<b>34</b>
5.1 Descrizione del database E-HOL-12-0051-016.....	34

<b>5.2 Metodo di analisi dei dati .....</b>	<b>36</b>
<b>5.3 Risultati ottenuti .....</b>	<b>42</b>
<b>5.4 Discussione dei risultati ottenuti.....</b>	<b>57</b>
<b>Conclusione</b>	<b>II</b>
<b>Bibliografia e sitografia</b>	<b>III</b>
<b>Appendice A</b>	<b>VI</b>

## **Introduzione**

Il corpo umano è costituito da apparati, ossia un insieme di organi diversi aventi le stesse funzioni. Le funzioni di ogni apparato non sono a sé stanti, in quanto ognuno comunica con gli altri. In questa tesi, infatti, verrà approfondita la relazione tra l'apparato cardiovascolare e quello urinario, analizzando, in particolare, il legame tra l'alternanza elettrocardiografica e la pressione di soggetti con ipertensione sottoposti a dialisi. L'alternanza elettrocardiografica rappresenta un cambiamento della morfologia delle onde dell'elettrocardiogramma (ECG), che mostra l'attività elettrica del cuore. La dialisi, invece, è una procedura di purificazione del sangue in pazienti che hanno perso le funzionalità renali. I reni, infatti, sono due organi dell'apparato urinario, deputati all'eliminazione, attraverso l'urina, delle sostanze di rifiuto contenute nel sangue. Il cuore, analogamente, è l'organo dell'apparato cardiovascolare avente la funzione di pompare il sangue nei tessuti e negli organi di tutto il corpo, compresi i reni. Il mancato funzionamento di questi ultimi prende il nome di insufficienza renale e moltissimi soggetti ne soffrono. Essa può portare a complicanze cardiovascolari e in questa tesi ne verranno descritte le principali che possono insorgere sia in pazienti che ricorrono a dialisi, sia in pazienti che non ne sono sottoposti. Tali complicanze possono essere diagnosticate e monitorate attraverso uno strumento chiamato "elettrocardiografo", che genera un segnale chiamato "elettrocardiogramma". La lettura di questo grafico permette di rilevare anomalie del funzionamento cardiaco. L'alternanza elettrocardiografica rappresenta un indice di rischio cardiaco e può essere rilevata utilizzando diversi metodi computerizzati, che verranno analizzati nel capitolo 4.

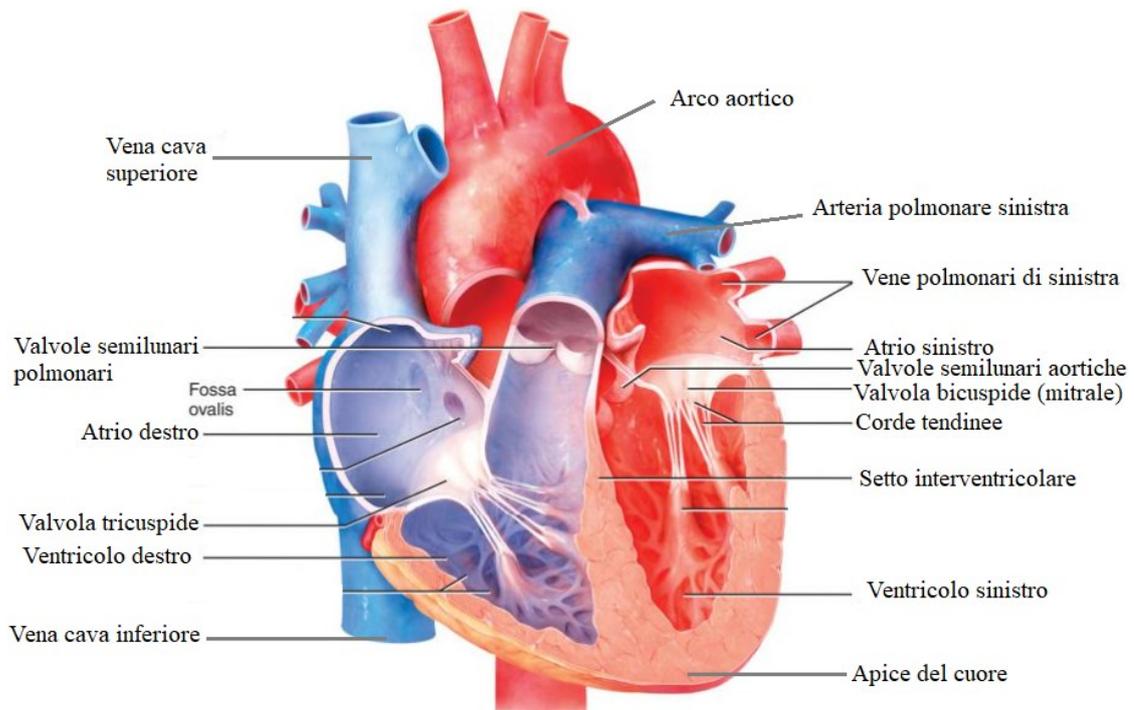
Lo scopo di questa tesi è quello di analizzare l'andamento nel tempo della pressione arteriosa durante la sessione di dialisi e verificare se esiste un legame con l'alternanza elettrocardiografica in soggetti con ipertensione.

# **1. L'apparato cardiovascolare**

L'apparato cardiovascolare è formato dal cuore, dai vasi sanguigni (arterie, vene e capillari) e dal sangue. Il cuore è una pompa muscolare, in grado di trasmettere il sangue in tutti i tessuti corporei, attraverso i vasi sanguigni. Nelle arterie circola il sangue ricco di ossigeno ( $O_2$ ), che viene ceduto a tutte le cellule, mentre l'anidride carbonica ( $CO_2$ ), che è una sostanza di scarto della respirazione cellulare, torna al cuore attraverso le vene. La  $CO_2$  verrà poi trasportata ai polmoni e successivamente sarà eliminata attraverso l'espiazione [1].

## **1.1 Anatomia del cuore**

Il cuore si trova nel mediastino, ossia nella parte centrale del torace, con l'apice orientato verso sinistra rispetto alla linea mediana. Internamente il cuore è costituito da quattro camere: due atri (superiormente) e due ventricoli (inferiormente), che sono separati esternamente da vari solchi. Il solco interatriale separa gli atri, mentre quello coronarico separa gli atri dai ventricoli. I due ventricoli sono separati dal solco interventricolare anteriore e da quello posteriore. Sulla superficie, inoltre, si hanno le arterie e le vene coronarie, aventi la funzione di irrorare il cuore. Gli atri e i ventricoli svolgono funzioni differenti. Gli atri sono più piccoli dei ventricoli ed hanno il compito di raccogliere il sangue che poi verrà trasportato verso i ventricoli. Questi ultimi, contraendosi, spingono il sangue in tutto il corpo, attraverso la piccola e la grande circolazione. Come si vede in figura 1.1, ogni atrio è collegato con il rispettivo ventricolo sottostante. L'atrio destro e quello sinistro non comunicano tra di loro, analogamente ai due ventricoli. I due atri e i due ventricoli sono separati, rispettivamente, dal setto interatriale e dal setto interventricolare [1].

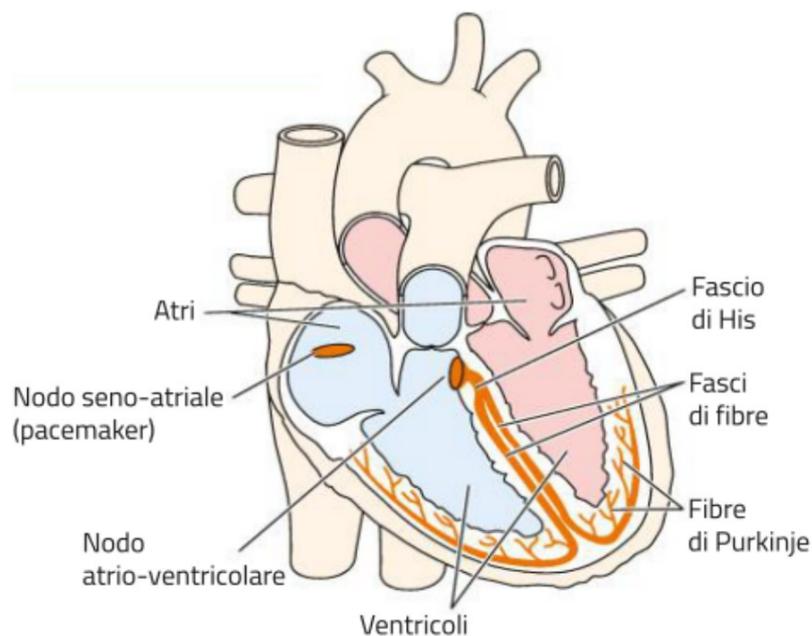


**Figura 1.1** Anatomia interna del cuore (modificata da [2]).

Il sangue scorre in un'unica direzione (dagli atri ai ventricoli) e la presenza di valvole impedisce il suo reflusso. L'atrio sinistro e il ventricolo sinistro sono separati dalla valvola mitrale, mentre tra l'atrio destro e il ventricolo destro è presente la valvola tricuspide. Tra il ventricolo sinistro e l'aorta si ha la valvola aortica, mentre tra ventricolo destro e arterie polmonari si trova la valvola polmonare. Il rigurgito del sangue è impedito grazie alla caratteristica forma "a nido di rondine" delle valvole cardiache. Le valvole mitrale e tricuspide necessitano di corde tendinee che ancorano i loro margini al muscolo cardiaco, mentre la valvola aortica e la polmonare non le richiedono, in quanto sono già stabili. Le valvole si aprono e si chiudono grazie alla variazione di pressione tra atri e ventricoli [1]. La valvola mitrale e quella tricuspide si chiudono contemporaneamente, generando il primo tono cardiaco, mentre la chiusura simultanea delle valvole aortica e polmonare genera il secondo tono cardiaco [3].

## 1.2 Il sistema di conduzione del cuore e il ciclo cardiaco

Il sistema di conduzione del cuore è un sistema elettrico che crea e conduce impulsi ritmici, determinando la contrazione cardiaca e permettendo la perfusione di sangue in tutto il corpo. Esso è costituito da una particolare tipologia di tessuto, chiamata miocardio specifico. Le cellule che lo costituiscono sono le cellule miocardiche, le quali si differenziano dalle normali cellule cardiache per il loro aspetto molto più chiaro e per le loro caratteristiche capacità conduttive. Il sistema di conduzione permette al cuore di battere in maniera autonoma, indipendentemente dall'azione del sistema nervoso sul cuore. L'impulso elettrico, che permette al cuore di contrarsi e rilassarsi al fine di pompare il sangue in tutto il corpo, ha origine nel nodo seno-atriale (figura 1.2). Esso si trova nella parte superiore dell'atrio destro, vicino alla vena cava superiore ed è il *pace-maker* naturale del cuore, ossia segna il ritmo del battito cardiaco. Infatti, quando esso funziona in modo anomalo, si possono utilizzare dei *pace-maker* artificiali, che svolgono la funzione di segnapassi. Per nodo seno-atriale, nello specifico, si intende un insieme di cellule del miocardio da cui parte l'impulso elettrico che permette la contrazione degli atri e il passaggio del sangue nei ventricoli sottostanti. Dopo aver attraversato l'atrio destro, l'impulso elettrico arriva al nodo atrio-ventricolare, che si trova vicino al seno coronario [4].



**Figura 1.2** Rappresentazione del sistema di conduzione del cuore [5].

Da tale nodo ha origine il fascio di His, che si distingue in due branche (branca destra e branca sinistra) che scendono, estendendosi una nel ventricolo destro e l'altra in quello sinistro. Raggiunto l'apice del cuore, le due branche risalgono attraverso le pareti dei ventricoli, ramificandosi nella rete di Purkinje. Si tratta di un insieme molto esteso di cellule, la cui funzione principale è quella di permettere la contrazione ventricolare, in modo tale da spingere il sangue nel corpo [4]. L'attività elettrica del cuore è strettamente correlata alla registrazione del segnale elettrocardiografico. Infatti, questa rappresenta l'integrazione dei potenziali d'azione di tutte le cellule cardiache e verrà approfondita nel capitolo 3.

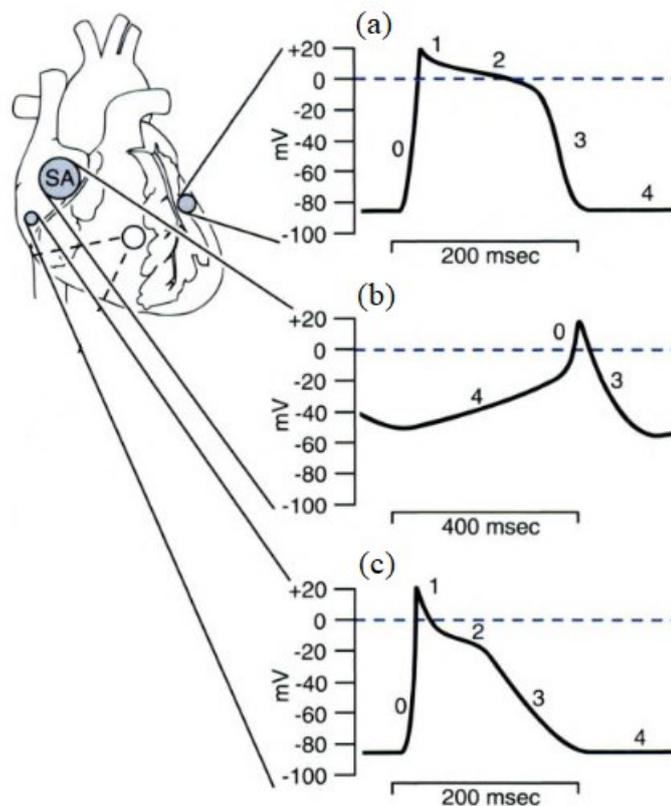
Il sistema di conduzione cardiaco è legato all'attività meccanica del cuore, che prende il nome di ciclo cardiaco, poiché tali fenomeni elettrici causano la contrazione e il rilassamento del cuore. Il ciclo cardiaco è il periodo compreso tra l'inizio di un battito e l'inizio del successivo e ha la durata di circa 800 ms. Esso è costituito da due fasi: una fase sistolica che corrisponde alla contrazione degli atri e dei ventricoli e una fase diastolica, che è il loro rilassamento. Più precisamente, le fasi sono:

- sistole atriale (0 ms): gli atri destro e sinistro si contraggono, per spingere il sangue nei sottostanti ventricoli;
- diastole atriale (100 ms): è la fase di rilassamento degli atri;
- sistole ventricolare
  - fase isovolumetrica: inizia la fase di contrazione dei ventricoli e le valvole atrioventricolari si chiudono. Questa fase è detta "isovolumetrica" perché la pressione nei ventricoli non è sufficiente per aprire le valvole semilunari, e quindi il volume dei ventricoli rimane uguale a prima;
  - fase propulsiva: la pressione nei ventricoli aumenta, aprendo le valvole semilunari e permettendo al sangue di passare nell'aorta e nelle arterie polmonari. Il volume dei ventricoli diminuisce in seguito alla loro contrazione;
- diastole ventricolare (370 ms):
  - fase precoce: i ventricoli iniziano a rilassarsi e ad aumentare di volume; in questa fase si ha la chiusura delle valvole semilunari;

- fase tardiva: il volume dei ventricoli aumenta in seguito al riempimento passivo di sangue proveniente dagli atri; si ha la chiusura delle valvole atrio-ventricolari [1].

### 1.3 Il potenziale d'azione delle cellule cardiache

Come affermato in precedenza, il sistema di conduzione cardiaco regola l'attività meccanica del cuore. Tutte le cellule cardiache, infatti, hanno la capacità di generare il proprio potenziale d'azione, innescando così la contrazione cardiaca. Nella figura 1.3 si possono osservare gli andamenti dei potenziali d'azione di una cellula ventricolare (figura A), una cellula del nodo seno-atriale (figura B) e una cellula atriale (figura C). Si nota che il potenziale d'azione si misura in millivolt (mV) in funzione dei millisecondi (ms).

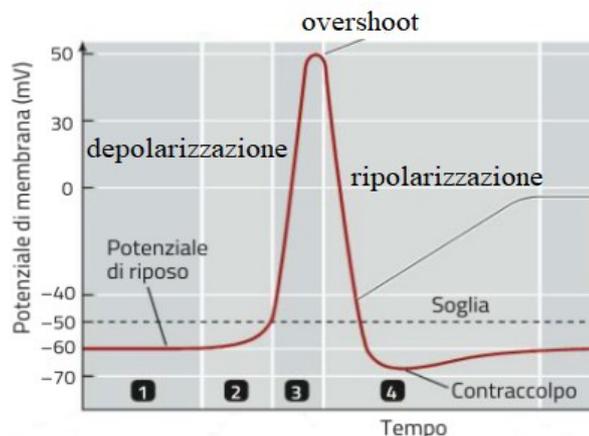


**Figura 1.3** Potenziali cardiaci. (a) Potenziale di una cellula ventricolare; (b) potenziale del nodo seno-atriale; (c) potenziale di una cellula atriale [6].

Si analizza il potenziale d'azione di una cellula ventricolare, rappresentata nell'immagine A in figura 1.3:

- fase 0: è la fase di depolarizzazione della cellula. Uno stimolo che supera il valore soglia porta il potenziale di membrana da circa -55 mV ad un valore positivo di potenziale. In questa fase si aprono i canali del sodio ( $\text{Na}^+$ ) ed esso entra nella cellula, attraversando la sua membrana;
- fase 1: i canali del sodio si chiudono e inizia la ripolarizzazione della cellula;
- fase 2: in questa fase si aprono i canali del calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) e del potassio ( $\text{K}^+$ ). Il calcio entra nella cellula, mentre il potassio fuoriesce;
- fase 3: i canali del calcio si chiudono, mentre il potassio continua ad uscire dalla cellula;
- fase 4: si ha la fine della ripolarizzazione cellulare e il ristabilimento delle condizioni di riposo della membrana cellulare [6].

È di grande importanza sottolineare che prima della fase di riposo si ha una fase di iperpolarizzazione. Si tratta di un periodo refrattario, in cui la cellula non può iniziare un nuovo potenziale d'azione indipendentemente dagli stimoli a cui è soggetta. Questo fenomeno è di grande rilievo, poiché garantisce l'unidirezionalità dell'impulso elettrico. Nell'immagine B della figura 1.3 è rappresentato il grafico del potenziale d'azione del nodo seno-atriale. Si può osservare la mancanza della fase 2 (fase di *plateau*). Le cellule nodali, infatti hanno un andamento del potenziale d'azione più affine a quello delle cellule nervose (figura 1.4).

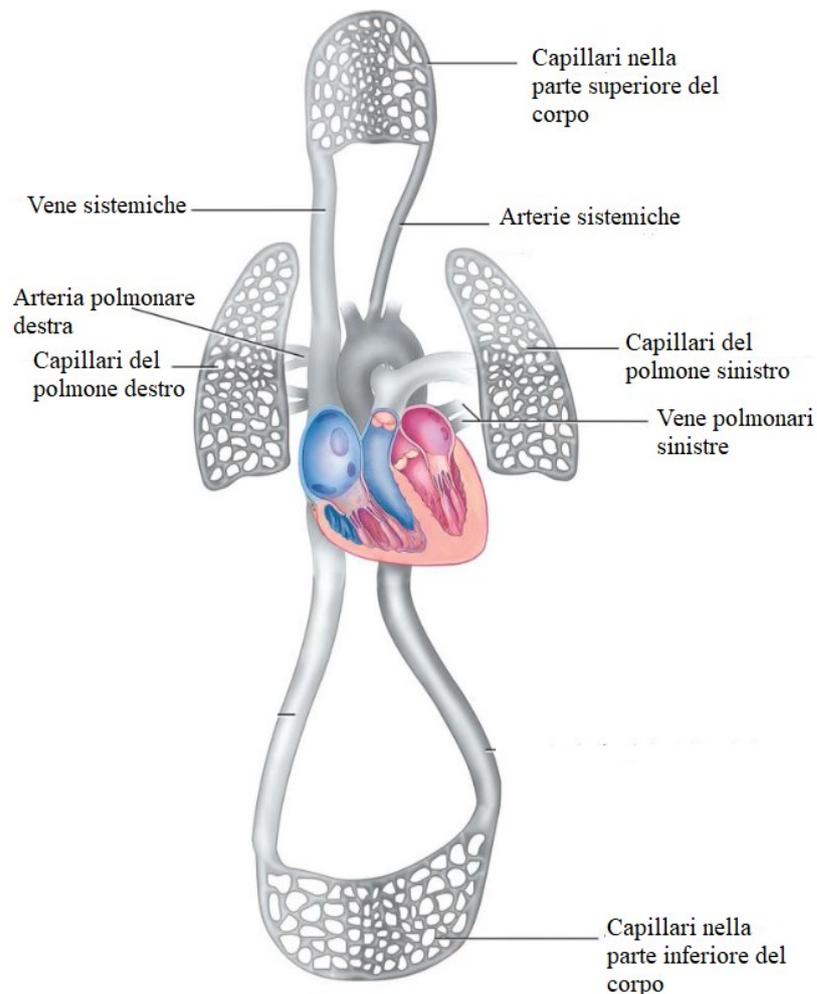


**Figura 1.4** Potenziale d'azione di una cellula nervosa (modificata da [5]).

Per quanto riguarda il potenziale di una cellula atriale (immagine C, figura 1.3), esso ha un andamento più simile a quello di una cellula ventricolare, grazie alla presenza della fase di *plateau*. Quest'ultima fase, tuttavia, non è così ben definita come nelle cellule ventricolari, motivo per cui le cellule atriali tornano nella fase di riposo prima di quelle ventricolari.

#### 1.4 Piccola e grande circolazione

L'apparato cardiovascolare si distingue nella grande e nella piccola circolazione. La prima prende anche il nome di circolazione sistemica, mentre la seconda è la circolazione polmonare. Si tratta di due fenomeni che avvengono contemporaneamente ma che, allo scopo di una maggiore comprensione, verranno descritti in maniera consecutiva. Essi sono schematizzati nella figura 1.5.



**Figura 1.5** Circolazione sistemica e polmonare (modificata da [2]).

La grande circolazione inizia nel ventricolo sinistro che, attraverso la sua contrazione, pompa il sangue nell'arco aortico, attraverso la valvola aortica. Essa si apre quando la pressione nel ventricolo aumenta fino ad uguagliare la pressione dell'aorta (tra 80 e 120 mmHg). Il sangue ricco di ossigeno (sangue arterioso) viene portato in tutti i tessuti corporei attraverso le diramazioni dell'aorta. Le arterie diventano capillari, a livello dei quali avviene lo scambio gassoso: le arterie cedono ossigeno e ricevono anidride carbonica, che verrà trasportata al cuore attraverso le vene. Queste ultime presentano delle valvole "a nido di rondine" (in analogia alle valvole cardiache), per impedire il reflusso del sangue. Il sangue venoso torna all'atrio destro attraverso le vene cave inferiore e superiore e il seno coronario, dove ha termine la circolazione sistemica [4].

La piccola circolazione, detta anche circolazione polmonare, inizia nel ventricolo destro. La valvola polmonare si apre, permettendo il passaggio del sangue verso le arterie polmonari, che trasporteranno il sangue ricco di anidride carbonica ai polmoni, i quali la elimineranno attraverso l'espiazione. A livello dei capillari polmonari, il sangue cede l'anidride carbonica e acquisisce l'ossigeno, tornando poi nell'atrio sinistro attraverso le vene polmonari, completando così la piccola circolazione. Da qui il sangue scorre verso il ventricolo sinistro, oltrepassando la valvola mitrale, e dando inizio ad una nuova circolazione sistemica [4].

Tra le funzioni dell'apparato cardiovascolare non si ha solo il trasporto di ossigeno e anidride carbonica, ma anche il trasporto di materiali nutritivi e sostanze di scarto come, ad esempio, acido urico, urea, e ammoniaca [4].

## **2. L'apparato urinario**

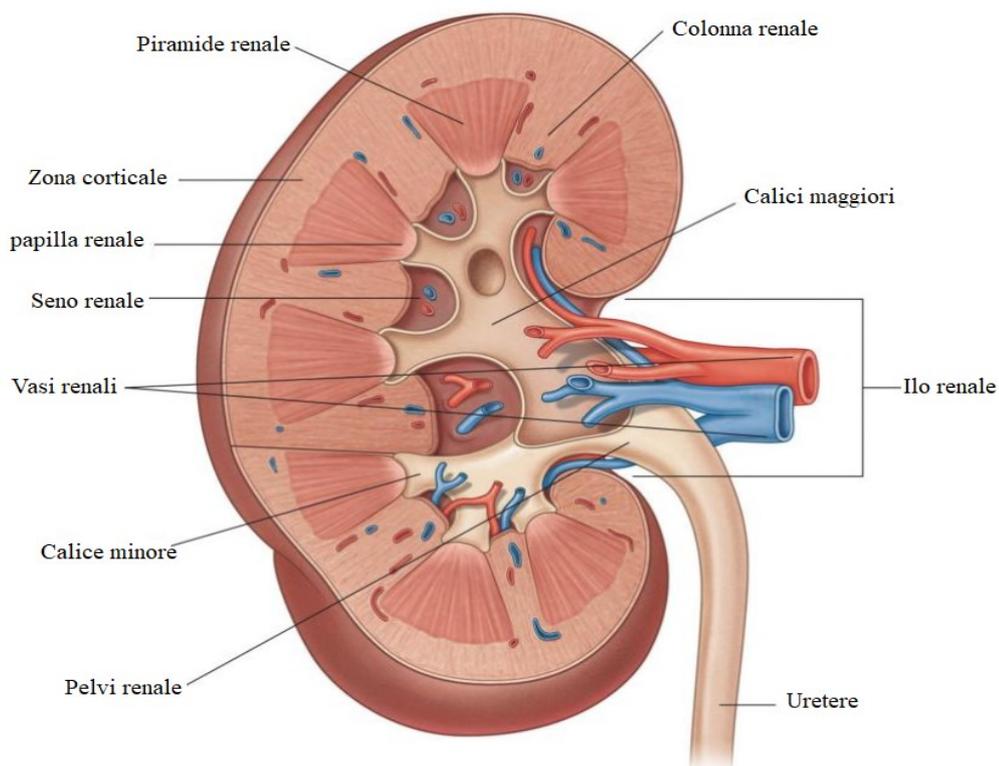
Come accennato nel capitolo precedente, il sistema circolatorio, attraverso la grande circolazione, trasporta sostanze di scarto quali l'urea, l'acido urico e l'ammoniaca, derivanti dal catabolismo azotato svolto dall'apparato urinario. L'apparato urinario è formato da due organi a forma di fagiolo, i reni, aventi la funzione di filtrare il sangue dai prodotti di rifiuto. Il liquido derivante da tale filtrazione si chiama "urina", formata principalmente da acqua, ioni e composti solubili. L'urina raggiunge la vescica percorrendo gli ureteri. La vescica è un serbatoio che raccoglie temporaneamente l'urina, che verrà espulsa attraverso l'uretra durante la minzione [1,4]. Una corretta filtrazione del sangue e la successiva eliminazione delle sostanze di rifiuto sono essenziali per la sopravvivenza.

### **2.1 Anatomia del rene**

I reni sono degli organi pari che si trovano al di sotto del diaframma e lateralmente alla colonna vertebrale. Essi non sono perfettamente simmetrici, in quanto il rene destro si trova più in basso di quello sinistro, per la presenza del fegato nella parte superiore. In questo paragrafo verrà descritta l'anatomia del rene proseguendo dall'esterno verso l'interno.

L'ilo renale è costituito dall'arteria renale, attraverso cui entra il sangue ricco di ossigeno e dalla vena renale, da cui esce il sangue ricco di anidride carbonica. L'involucro più esterno del rene prende il nome di capsula fibrosa. Come si può osservare in figura 2.1, il rene è formato da due zone, una zona corticale, più esterna, e una midollare, più interna. La zona corticale può essere suddivisa in due regioni. La regione più esterna non presenta alcun corpuscolo renale, mentre nella parte più interna di tale zona vi troviamo i tubuli contorti dei nefroni, i quali sono le cellule fondamentali del rene.

Procedendo verso l'interno, si ha la zona midollare, che contiene le restanti parti del nefrone. Qui sono presenti le piramidi renali (o piramidi di Malpighi), che hanno una caratteristica forma triangolare [1,4].

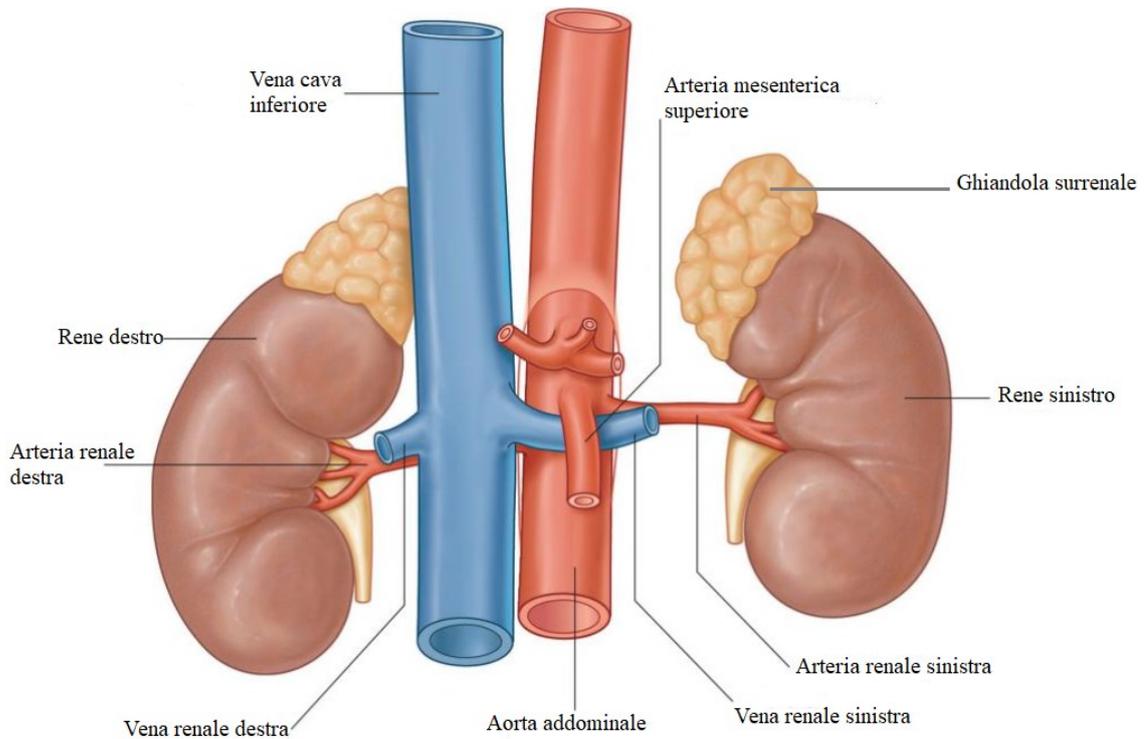


**Figura 2.1** Sezione frontale e interna del rene (modificato da [7]).

Le basi delle piramidi sono rivolte verso la zona corticale, mentre le punte (papille renali) sono rivolte verso il seno renale. Le piramidi sono separate le une dalle altre dalle colonne renali, ossia dei prolungamenti della zona corticale nella zona midollare. Il seno renale è una cavità interna al rene, dove sono presenti vasi sanguigni, vasi linfatici e l'inizio dell'uretere. Il rene può essere suddiviso in lobi. Ogni lobo renale è formato da una piramide renale, dalla porzione di zona corticale sovrastante e dalle colonne renali vicine. In ogni lobo i nefroni si occupano della produzione di urina che passerà prima nelle papille renali e successivamente nei calici minori. Da qui l'urina percorre i calici maggiori, la pelvi renale e successivamente l'uretere, collegato alla vescica urinaria [1,4].

### *2.1.1 Vascolarizzazione del rene*

Ai reni arriva circa il 22% della gittata cardiaca, ossia essi devono filtrare circa 1,2 l di sangue al minuto [4]. Si tratta di sangue ossigenato proveniente dalla grande circolazione, (di cui si è parlato nel capitolo 1), che entra nel rene attraverso l'arteria renale, la quale è un prolungamento dall'aorta addominale (figura 2.2).

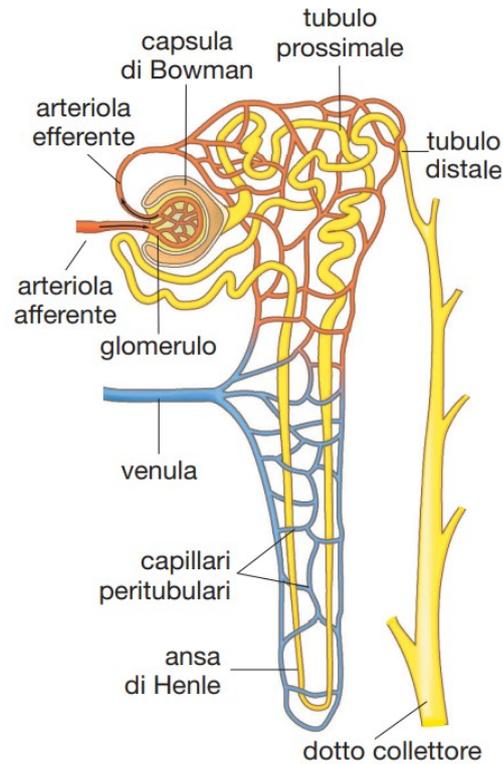


**Figura 2.2** Vascolarizzazione dei reni, visti anteriormente (modificato da [7]).

Nel rene troviamo innumerevoli ramificazioni dell'aorta e della vena cava inferiore e il sangue scorre attraverso un percorso molto preciso. L'arteria renale si suddivide in arterie segmentali, le quali, a loro volta, si dividono in arterie interlobari. Esse prendono tale nome poiché sono posizionate tra i lobi renali, ai lati delle colonne renali. Le arterie interlobari si ramificano nelle arterie arciformi, che si trovano alla base delle piramidi di Malpighi, e successivamente nascono le arterie interlobulari, che si capillarizzano nelle arterie afferenti. Queste ultime entrano nel nefrone, mentre le arterie efferenti escono da esso. Successivamente si ha la ramificazione delle vene in maniera speculare, fino a confluire nella vena renale destra che si ricollega alla vena cava inferiore [4].

### 2.1.2 Il nefrone

Ogni rene presenta circa un milione di unità funzionali, chiamati nefroni, che hanno il compito di filtrare il sangue ed eliminare le sostanze di rifiuto. Il processo di depurazione del sangue è suddiviso in tre passaggi, di cui si parlerà in questo paragrafo. Il primo passaggio è l'ultrafiltrazione glomerulare, che avviene nel glomerulo renale (figura 2.3) [4].



**Figura 2.3** Il nefrone [8].

Il glomerulo fa parte del corpuscolo renale di Malpighi, il quale comprende anche la capsula di Bowman e il mesangio intraglomerulare. Il sangue da filtrare entra nel corpuscolo renale di Malpighi attraverso l'arteriola afferente, che è unita all'arteriola efferente attraverso un gomito di capillari, che prendono il nome di glomerulo renale. Il flusso di sangue nei capillari è di tipo laminare, grazie alle fenestrature presenti. L'ultrafiltrazione avviene nel momento in cui il sangue è trasportato dal glomerulo verso la capsula di Bowman. Un filtro, formato da fenestrature, lamina densa e fessure, permette il passaggio solo di piccole molecole ( $<7$  nm) come, ad esempio, acqua, ioni, vitamine, glucosio e aminoacidi. Il mesangio ha la funzione di sostenere il glomerulo e di ripulire tale filtro. L'ultrafiltrazione avviene secondo gradiente di pressione ed è, quindi, un meccanismo che non richiede l'utilizzo di energia. La pressione di filtrazione è di circa 20 mmHg e il sangue è naturalmente spinto dai capillari alla capsula di Bowman, attraverso il filtro, dalla differenza di pressione presente nelle due camere. La pressione sanguigna all'interno del glomerulo è regolata dall'apparato iuxtaglomerulare [4].

La seconda fase è quella di riassorbimento, che avviene nel tubulo renale. La prima parte del tubulo renale prende il nome di tubulo contorto prossimale. Esso prende questa denominazione perché si trova più vicino al glomerulo, nella zona corticale. In questa parte del nefrone, avviene il riassorbimento attivo di sodio e cloro e, successivamente, anche dell'acqua. A differenza del meccanismo di filtrazione, il riassorbimento nel tubulo contorto prossimale consuma molta energia, motivo per cui qui sono presenti moltissimi mitocondri. Il tubulo contorto prossimale ha un andamento discendente, dopo il quale c'è un tratto ad "U", che prende il nome di ansa di Henle. La parte discendente dell'ansa di Henle permette il passaggio di acqua e altri soluti, mentre la parte ascendente è permeabile solo al cloro e al sodio. Questo meccanismo prende il nome di moltiplicazione osmotica controcorrente. Il tratto ascendente dell'ansa di Henle si sviluppa nel tubulo contorto distale, posizionato più in lontananza rispetto al glomerulo. In questo tratto avviene il riassorbimento attivo di sodio, dopodiché anche quello dell'acqua.

Dopo l'ultrafiltrazione e il riassorbimento, il terzo passaggio è la secrezione tubulare. Il filtrato, che ora prende il nome di urina, raggiunge il dotto collettore, da dove verrà trasportato, poi, alle papille renali. Successivamente l'urina raggiunge i calici renali, la pelvi, l'uretere e, infine, la vescica [4].

## **2.2 L'insufficienza renale**

I reni hanno molte ed importanti funzioni. Oltre alla produzione di urina, precedentemente descritta, i reni hanno anche una funzione endocrina, producendo la renina e l'eritropoietina, due proteine che hanno la funzione di regolare la pressione sanguigna. Da essi dipende la quantità di globuli rossi e di calcio contenuti nel sangue. Un mancato o parziale funzionamento dei reni prende il nome di insufficienza renale ed è una condizione di grande rischio per la vita dei pazienti [1]. Alcune cause comuni dell'insufficienza renale possono essere il diabete, l'ipertensione, l'infiammazione dei glomeruli renali, infezioni e la malattia renale policistica [6].

L'analisi delle urine rappresenta un utilissimo strumento in grado di permettere la diagnosi non solo di disfunzioni renali, ma anche di malattie collegate ad altri apparati, come quello cardiovascolare. Un pH inferiore a 5 nelle analisi delle urine può significare una possibile insufficienza renale, diabete oppure una dieta non corretta. Il pH delle urine deve essere compreso tra 5 e 7. La presenza di globuli rossi potrebbe essere legata a

disturbi di coagulazione del sangue, mentre valori superiori a 0.8-2 g di fosfati (in 24 ore) nelle urine, può essere legata ad un'insufficienza renale cronica [5].

Il danno renale può svilupparsi durante il corso di molti anni, motivo per cui molti pazienti possono essere diagnosticati quando la perdita delle funzionalità dei reni è irreversibile. L'aspettativa di vita va da qualche settimana a pochi mesi dopo la diagnosi. Le soluzioni possibili sono la dialisi e il trapianto di rene, in grado di aumentare il tasso di sopravvivenza dei pazienti [9].

L'insufficienza renale acuta, è la perdita repentina, ma reversibile, delle funzioni dei reni. Essa può essere dovuta a traumi improvvisi come l'infarto del miocardio, che blocca l'afflusso di sangue ai due organi. L'insufficienza renale cronica è la perdita permanente delle capacità renali, in grado di essere tenuta sotto controllo solamente con la dialisi o il trapianto [1].

### *2.2.1 Complicanze cardiovascolari in soggetti con insufficienza renale*

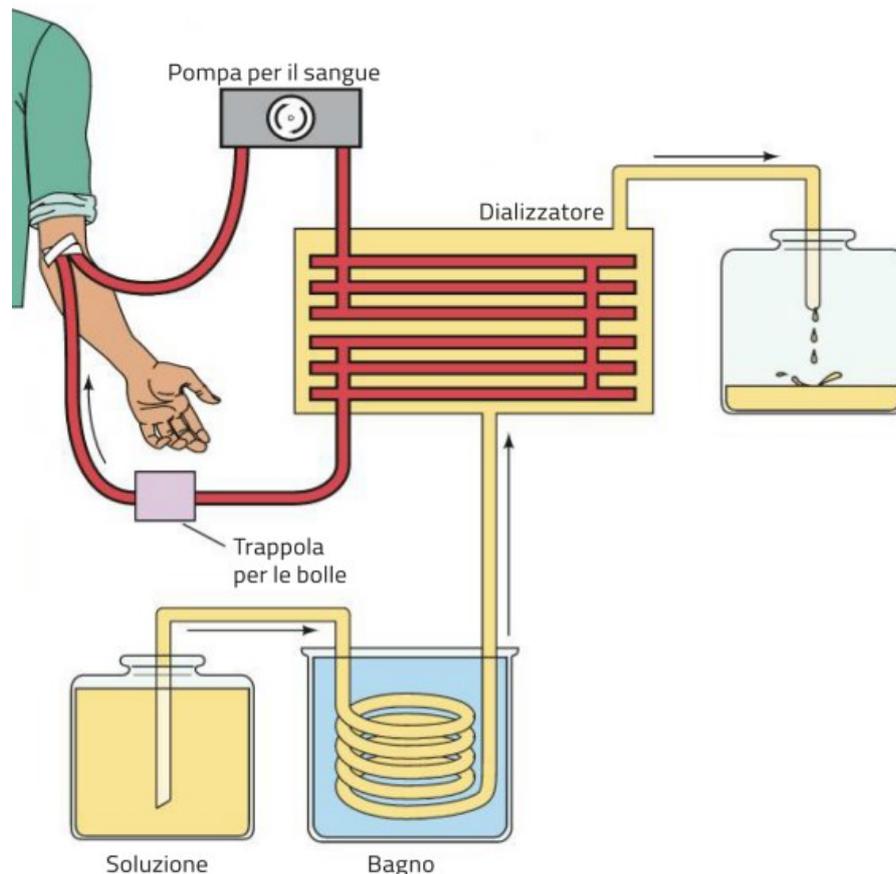
Come precedentemente affermato, l'apparato urinario svolge anche la funzione di regolazione della pressione sanguigna, attraverso il rilascio di eritropoietina e di renina. Si deduce pertanto che i soggetti con insufficienza renale possono subire complicanze dovute ad una pressione arteriosa non correttamente regolata. Il valore della pressione arteriosa deve essere compreso tra 80 e 120 mmHg nei soggetti sani. Per valori inferiori si parla di ipotensione, mentre per valori superiori si parla di ipertensione. L'ipertensione è il principale fattore di rischio per malattie cardiache, ictus e insufficienza renale. Nell'introduzione del capitolo 2 si è parlato di come l'ipertensione possa causare insufficienza renale, ma in realtà anche l'insufficienza renale stessa può dare origine a ipertensione. L'interazione tra ipertensione e insufficienza renale cronica è complessa e aumenta il rischio di complicanze cardiovascolari [9].

Le malattie cardiovascolari e le malattie renali sono strettamente collegate e danni ad un organo possono generare danni nell'altro. Il rischio cardiovascolare nei pazienti con insufficienza renale può essere anche dovuto ad un alterato metabolismo dei minerali e della vitamina D, provocando la calcificazione vascolare, ossia la deposizione di questi minerali sulle arterie. I principali fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti con insufficienza renale sono una ridotta velocità di filtrazione glomerulare (<60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) e la presenza di proteine nelle urine [10].

### 2.2.2 La dialisi e il suo funzionamento

La dialisi è un procedimento di rimozione delle sostanze di scarto prodotte dall'organismo e si rende necessaria quando i reni perdono le loro funzioni. Si tratta di un metodo terapeutico che svolge le stesse attività dei reni, ossia la purificazione del sangue e l'eliminazione delle sostanze di rifiuto. Esistono due tipi di dialisi: emodialisi e dialisi peritoneale. Ambedue le tipologie consistono nella separazione delle molecole più piccole da quelle più grandi mediante la diffusione attraverso una membrana semipermeabile.

Nell'emodialisi (figura 2.4), il sangue del paziente viene pompato attraverso un macchinario, comunemente conosciuto come "rene artificiale". Inizialmente il sangue del paziente viene prelevato attraverso un'arteria del braccio e tale sangue entra all'interno di un dializzatore. Esso è costituito da numerosi tubi, dotati di membrane semipermeabili, cosparse di una soluzione simile al plasma del sangue [6].



**Figura 2.4** Schema dell'emodialisi [5].

La soluzione per la dialisi viene portata in un bagno a temperatura costante e, successivamente, raggiunge il dializzatore. Le membrane semipermeabili permettono il passaggio delle sostanze di rifiuto dal sangue contenuto nei tubi alla soluzione per dialisi. Quest'ultima viene raccolta in un contenitore, insieme agli scarti metabolici e poi eliminata. Una trappola per le bolle evita la formazione di bolle d'aria nel sangue, il quale entrerà all'interno della circolazione del paziente attraverso una vena posizionata nel braccio [5]. L'emodialisi è svolta 3 volte a settimana, da 4 a 6 ore per sessione [6].

Nel caso della dialisi peritoneale la membrana semipermeabile è il peritoneo stesso, ossia il rivestimento interno della parete addominale. Circa 1-2 litri di una soluzione sterile di glucosio e sale vengono introdotti nella cavità addominale. Piccole molecole (ad esempio, potassio e urea) si spostano per diffusione nella soluzione introdotta, che viene drenata ed eliminata. La procedura si esegue più volte al giorno. Tra i due metodi, l'emodialisi è più efficiente per quanto riguarda la rapida eliminazione delle sostanze di rifiuto [6].

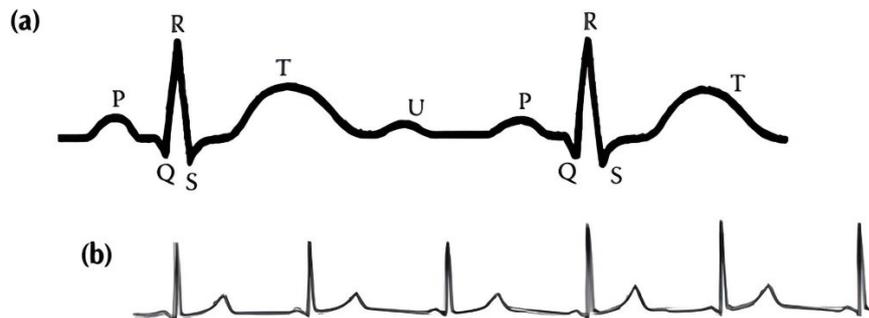
### 3. L'elettrocardiogramma

#### 3.1 L'origine dell'elettrocardiogramma

L'elettrocardiogramma è un grafico che rappresenta l'attività elettrica del cuore. Nel paragrafo 1.3 si è descritto il potenziale d'azione delle cellule cardiache. L'elettrocardiogramma, infatti, rappresenta l'integrale di tutti i potenziali d'azione delle cellule del cuore e pertanto ogni tratto dell'ECG può essere associato alla depolarizzazione o ripolarizzazione degli atri e/o dei ventricoli. Si tratta di uno strumento diagnostico molto importante, in quanto la sua lettura permette la diagnosi di molte malattie.

L'elettrocardiogramma (figura 3.1) è un segnale periodico ed è costituito da:

- onda P: riguarda la depolarizzazione degli atri. Corrisponde alla fase 0 dell'immagine C in figura 1.3;
- complesso QRS: rappresenta la ripolarizzazione degli atri (fasi 1-3 dell'immagine 1.3 (c)) e la depolarizzazione dei ventricoli (fase 0, immagine 1.3 (a));
- onda T: rappresenta la ripolarizzazione dei ventricoli (fasi 1-3, immagine 1.3 (a));
- onda U: non è sempre visibile nel segnale ECG.



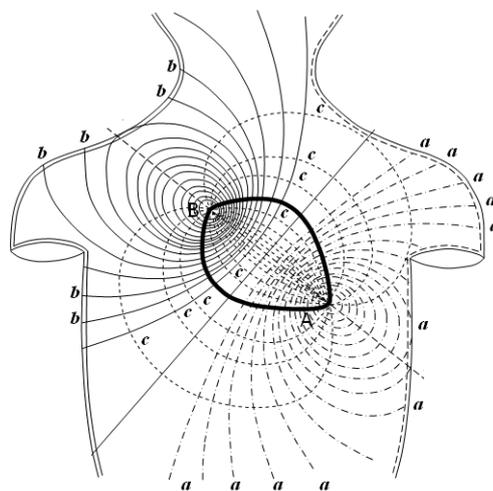
**Figura 3.1** (a) Due complessi PQRSTU; (b) esempio di un segnale ECG in un soggetto sano [11].

Le cellule cardiache hanno un potenziale d'azione, ossia un evento elettrico di breve durata in cui l'energia della cellula aumenta rapidamente, per poi diminuire. Per questo motivo le cellule cardiache possono essere considerate delle vere e proprie sorgenti di un campo elettrico. Il potenziale elettrico di una qualsiasi carica  $Q$  rispetto ad un punto di riferimento a distanza  $d$  è:

$$E(d) = \frac{Q}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r d} \quad (3.1)$$

dove  $\epsilon_0$  è la costante dielettrica del vuoto, mentre  $\epsilon_r$  è la costante dielettrica relativa del dielettrico. Si possono approssimare tutte le cariche positive del cuore ad una sola carica positiva (carica A in figura 3.2), mentre tutte le cariche negative possono essere considerate come un'unica carica negativa (carica B in figura 3.2), costituendo, così, un dipolo elettrico. Il campo elettrico è un campo di forze che ha origine dalla presenza di una o più cariche elettriche (o di un campo magnetico tempo-variante) ed è graficamente rappresentato da linee che originano dalla carica positiva ed entrano nella carica negativa, che prendono il nome di linee di campo (o linee di forza). Per questo motivo si può parlare di campo elettrico del cuore, il quale è rappresentato in figura 3.2.

Utilizzando degli elettrodi, si può misurare la differenza di potenziale tra due punti su due linee di campo differenti. Tale differenza di potenziale varia nel tempo (in funzione della depolarizzazione e della ripolarizzazione delle cellule) e l'elettrocardiogramma è la sua registrazione. L'asse congiungente le due cariche A e B prende il nome di asse elettrico istantaneo, mentre il vettore cardiaco, che giace sull'asse elettrico istantaneo, cambia continuamente nel tempo ed è la risultante di tutte le attività cardiache. La traiettoria in ampiezza e direzione del vettore cardiaco costituisce il vettorcardiogramma [12].



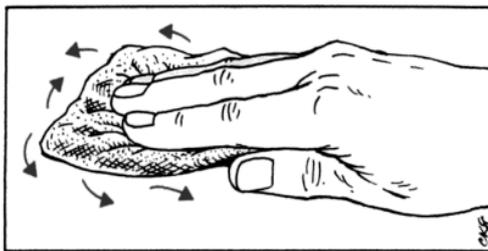
**Figura 3.2** Linee di campo elettrico del cuore sul torace [13].

### 3.2 Modalità di acquisizione dell'elettrocardiogramma.

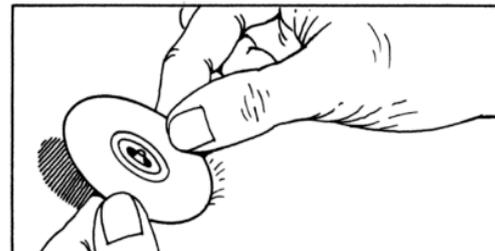
Il tracciato dell'elettrocardiogramma può essere ottenuto mediante uno strumento chiamato "elettrocardiografo". Esso è stato inventato nel 1887 dal fisiologo e cardiologo Augustus Waller e perfezionato in seguito dal fisiologo Willem Einthoven. Ogni elettrocardiografo è dotato di elettrodi i quali, posizionati in particolari punti, rilevano le differenze di potenziale in due punti diversi del torace. Gli elettrodi si distinguono in interni o esterni. I primi hanno la forma ad ago e sono utilizzati principalmente per la registrazione dell'elettromiogramma, ossia l'attività elettrica delle fibre muscolari. Nel caso dell'elettrocardiogramma si utilizzano degli elettrodi esterni, che si distinguono in:

- elettrodi metallici: sono dei dischi metallici usa e getta. Presentano un gel adesivo per favorire il contatto con la pelle;
- elettrodi a suzione: possono essere utilizzati per il monitoraggio delle derivazioni precordiali, di cui si parlerà in seguito. Sono riutilizzabili e bisogna applicare un gel conduttivo;
- elettrodi floating: questa tipologia di elettrodi risolve il problema del movimento degli stessi rispetto alla pelle [12].

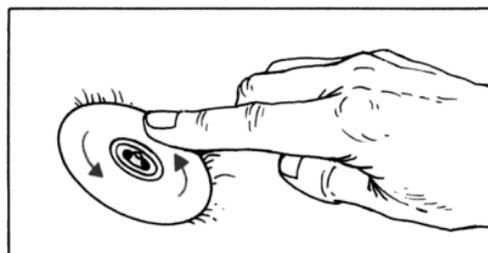
In figura 3.3 viene rappresentato il metodo di utilizzo degli elettrodi metallici:



a. Pulire bene la zona di interesse, rimuovendo l'olio in eccesso ed eventuali peli. Pulire una zona maggiore della dimensione dell'elettrodo.



b. Posizionare l'elettrodo con il lato adesivo verso il basso. Evitare di toccare il lato adesivo.



c. Far aderire l'elettrodo alla pelle pulita con movimenti circolari. Collegare il centro dell'elettrodo al cavo del monitor su cui leggere il segnale in uscita.

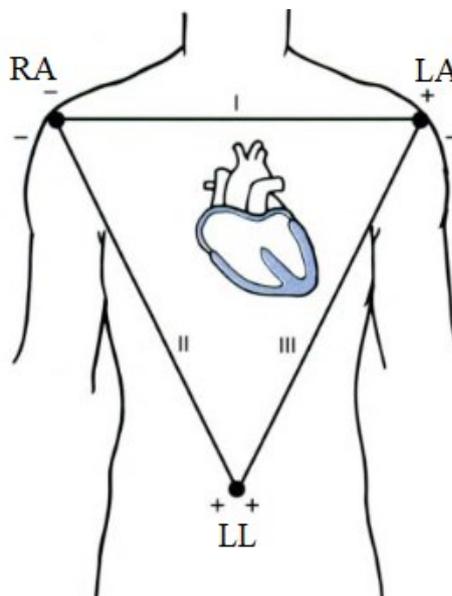
**Figura 3.3** Utilizzo degli elettrodi metallici per la rilevazione dell'elettrocardiogramma (modificata da [14]).

Le differenze di potenziale (o derivazioni) cambiano nel tempo perché dipendono dai punti di applicazione degli elettrodi e, pertanto, le loro posizioni devono essere standardizzate. Si distinguono le seguenti derivazioni standardizzate: derivazioni fondamentali, derivazioni aumentate, derivazioni precordiali e derivazioni di Frank.

Le derivazioni fondamentali (o di Einthoven) rappresentano la proiezione del vettore cardiaco sul piano frontale, ossia il piano che distingue la parte anteriore dalla parte posteriore della figura umana. Si tratta di derivazioni bipolari, in quanto si misura la differenza di potenziale tra due punti diversi, su cui sono posizionati 2 elettrodi. Il fisiologo Willem Einthoven situò gli elettrodi ai vertici di un triangolo equilatero, che prende il nome di triangolo di Einthoven (figura 3.4), in suo onore. Il primo viene posizionato sul braccio destro (RA, *right arm*), il secondo sul braccio sinistro (LA, *left arm*) e l'ultimo sulla gamba sinistra (LL, *left leg*). La prima derivazione (I) è la differenza di potenziale tra RA ed LA, la seconda derivazione (II) è la differenza di potenziale tra RA ed LL, mentre la terza (III) è la differenza di potenziale tra LA ed LL [12]. Per la legge delle maglie di Kirchhoff si ha:

$$I+II+III=0 \quad (3.2)$$

L'espressione 3.2 afferma che, in una maglia chiusa, la somma delle differenze di potenziale deve essere nulla.



**Figura 3.4** Triangolo di Einthoven [6].

Le derivazioni aumentate sono unipolari, ossia sfruttano un solo elettrodo, anziché due, per ottenere una derivazione, perché un elettrodo è quello di riferimento. La prima derivazione aumentata è la aVR, ossia la differenza di potenziale tra il braccio destro e il riferimento (costituito dall'unione del braccio sinistro e la gamba sinistra attraverso una resistenza di 5 kOhm). La seconda derivazione aumentata si chiama aVL ed è la differenza di potenziale tra il braccio sinistro e l'elettrodo di riferimento (unione del braccio destro e della gamba sinistra attraverso una resistenza di 5 kOhm). L'ultima è la aVF, ossia la differenza di potenziale tra la gamba sinistra e il riferimento costituito dall'unione delle due braccia attraverso una resistenza di 5 kOhm [12]. Anche le derivazioni aumentate sono la proiezione del vettore cardiaco sul piano frontale, ed esiste un legame tra esse e le derivazioni fondamentali:

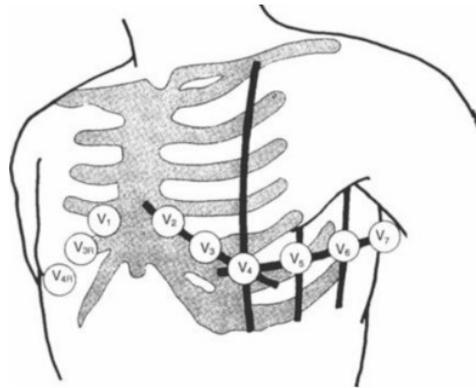
$$aV_R = -\frac{I+II}{2} \quad (3.3)$$

$$aV_L = \frac{I-III}{2} \quad (3.4)$$

$$aV_F = \frac{II+III}{2} \quad (3.5)$$

Le tre espressioni rappresentano un sistema di 3 equazioni e 3 incognite. Pertanto, dalle derivazioni fondamentali si possono ricavare quelle aumentate e viceversa.

Le derivazioni precordiali rappresentano la proiezione del vettore cardiaco sul piano trasversale, ossia il piano che divide la parte superiore dalla parte inferiore del corpo umano, e non possono essere messe in relazione con le derivazioni fondamentali e aumentate. Esse sono derivazioni unipolari e pertanto si avrà un elettrodo di riferimento, che è denominato centro terminale di Wilson. Quest'ultimo è connesso con i tre elettrodi nelle posizioni dei vertici del triangolo di Einthoven. Le derivazioni precordiali rappresentano la differenza di potenziale tra un elettrodo esplorante e il centro terminale di Wilson e tale elettrodo deve essere posizionato in posizioni standardizzate del torace (figura 3.5). Le derivazioni precordiali sono 6: V1, V2, V3, V4, V5, V6 [12].



**Figura 3.5** Posizione degli elettrodi sul torace per il rilevamento delle derivazioni precordiali [15].

Le derivazioni di Frank rappresentano la scomposizione del vettore cardiaco secondo un sistema di assi ortogonali. Si tratta di un metodo poco utilizzato, diffuso principalmente in ambito di ricerca [12].

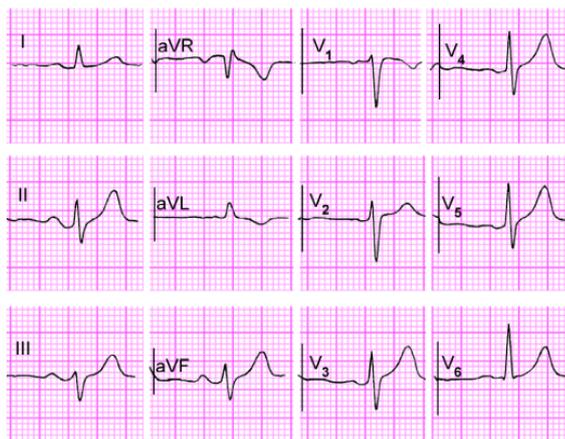
### 3.3 Morfologia dell'elettrocardiogramma nei soggetti adulti sani

Come introdotto nel paragrafo 3.1, l'elettrocardiogramma (figura 3.6) è costituito da un'onda P, un complesso QRS, un'onda T e un'onda U.

Si distinguono, inoltre, due segmenti e due intervalli:

- segmento PR: è il segmento ad ampiezza costante, compreso tra l'onda P e il complesso QRS;
- segmento ST: è il segmento ad ampiezza costante, compreso tra il complesso QRS e l'onda T;
- intervallo PR: è l'intervallo di tempo compreso tra l'inizio dell'onda P e l'inizio del complesso QRS;
- intervallo QT: è l'intervallo di tempo compreso tra l'inizio del complesso QRS e la fine dell'onda T.

L'onda P presenta una forma rotonda. L'altezza e la larghezza devono misurare da 2 a 2.5 mm su carta. La durata di tale onda varia da 0.08 a 0.10 s e una lunghezza di 0.11 s è anomala. Essa è meglio visibile nelle derivazioni II, III e aVF [16].



**Figura 3.6** Andamento delle 12 derivazioni in un soggetto adulto. Da notare che alcuni segnali presentano una polarizzazione invertita [16].

Il complesso QRS ha un'altezza inferiore a 25 mm in qualsiasi derivazione. La sua durata è compresa tra 0.04 e 0.10 s e pertanto la sua larghezza su carta millimetrata sarà compresa fra 1 e 2.5 mm. Il picco R raggiunge un'ampiezza compresa fra 1 e 3 mV. L'ampiezza dell'onda T tende a diminuire con l'età ed essa è più alta negli atleti. L'onda U si vede maggiormente nelle derivazioni precordiali da V2 a V4, ma non è sempre presente. La sua ampiezza è inferiore a 1 mm, ma occasionalmente può arrivare anche a 2 mm, soprattutto negli atleti [16].

Il segnale elettrocardiografico, in genere, non è così nitido come rappresentato nelle figure di questo capitolo. Esso, infatti, è affetto da rumore, in genere rappresentato da rumore respiratorio e muscolare, motivo per cui, prima di essere analizzato, il segnale ECG deve essere filtrato.

### 3.4 Ruolo diagnostico e di monitoraggio dell'elettrocardiogramma

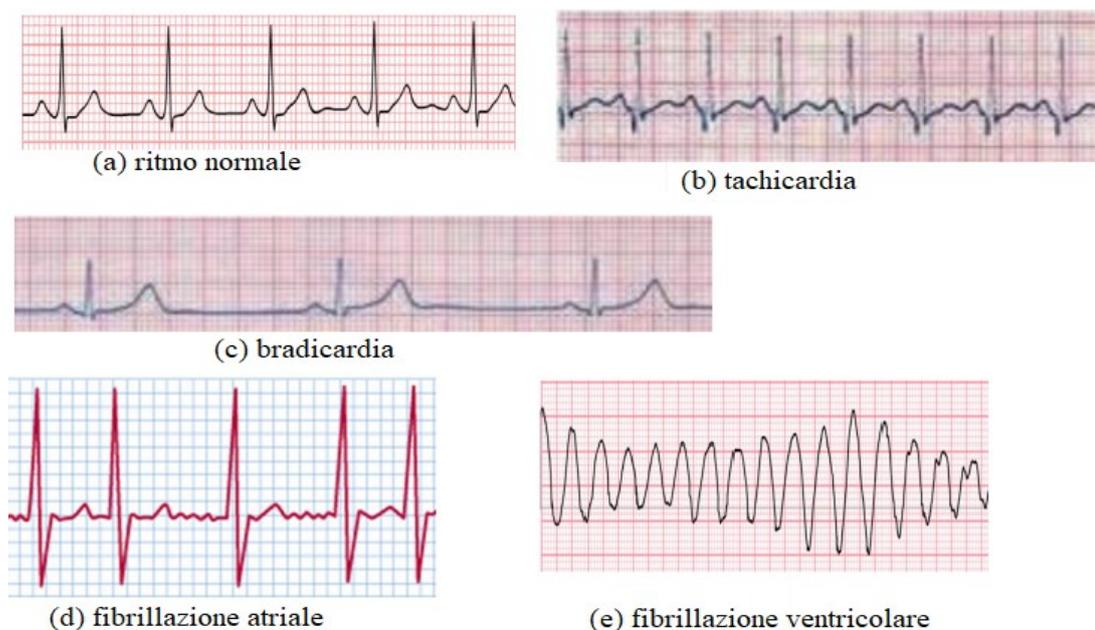
L'elettrocardiogramma può essere effettuato a riposo oppure sotto sforzo. Nel primo caso, il paziente è tenuto a rimanere il più calmo possibile, sdraiato su un lettino, per evitare interferenze dovute al rumore muscolare o respiratorio. Questa tipologia di ECG può mostrare eventuali alterazioni del battito cardiaco (aritmie) come, ad esempio, tachicardia, bradicardia, extrasistoli, blocchi di branca o fibrillazioni. Possono essere visibili ipertrofie, ossia variazioni del volume cardiaco, comuni nei pazienti con insufficienza renale, e anche patologie alle coronarie. L'ECG sotto sforzo viene effettuato mentre il paziente svolge un'attività fisica come *cyclette* oppure *tapis roulant*. Questo

esame serve per la ricerca di eventuali patologie latenti, non visibili in un comune ECG. Una particolare tipologia di elettrocardiogramma è l'Holter, indossabile dai pazienti per durate prolungate (da 24-48 ore fino a qualche giorno). Esso permette di analizzare segnali elettrocardiografici più lunghi rispetto a quelli effettuati nel periodo di tempo limitato di una visita medica. Al giorno d'oggi esistono anche sensori indossabili in grado di rilevare in maniera accurata l'attività cardiaca, basti pensare ai comuni *smartwatch*. Essi sono utilizzabili da chiunque, anche per monitorare l'attività sportiva e possono rappresentare un avvertimento che spinga ad effettuare una visita specialistica per accertamenti.

L'elettrocardiogramma permette la diagnosi di molte malattie cardiovascolari, in quanto l'ECG rappresenta l'attività elettrica delle cellule cardiache e, pertanto, un cambiamento della sua morfologia è dovuto ad un cambiamento delle attività elettriche delle cellule. L'alternanza elettrocardiografica è principalmente associata ad aritmie cardiache, ingrandimenti atriali e ventricolari (ipertrofia atriale e ventricolare), arresto cardiaco e ischemia, ossia una riduzione del flusso di sangue ossigenato presso un certo organo o tessuto. Le principali aritmie sono la tachicardia, la bradicardia, le extrasistoli, le fibrillazioni e i blocchi atriali e ventricolari e i blocchi di branca [18].

La tachicardia è un aumento della frequenza cardiaca, caratterizzata da più di 100 battiti al minuto. L'intervallo PR può essere più corto del normale, mentre il complesso QRS ha una durata inferiore a 0.12 s. La bradicardia è una diminuzione della frequenza cardiaca e i battiti al minuto sono inferiori a 60. Le extrasistoli sono dei battiti prematuri e ne esistono di due tipi: atriali e ventricolari. Durante un'extrasistole atriale, il complesso QRS ha una durata inferiore del normale, mentre l'onda P ha una morfologia diversa, in quanto il ruolo di nodo seno-atriale è svolto da altre cellule adiacenti. Il complesso QRS di un'extrasistole ventricolare risulta più largo del normale. Le fibrillazioni sono delle aritmie più gravi delle precedenti e si manifestano sotto forma di ECG molto incostanti. Durante la fibrillazione atriale non sono presenti onde P perché lo stimolo elettrico inizia da cellule diverse dal nodo seno-atriale. Di conseguenza, anche i complessi QRS sono variabili. La fibrillazione ventricolare si manifesta attraverso un ECG visibilmente irregolare. Le onde P e i complessi QRS non sono distinguibili in quando c'è un'anomalia nella contrazione ventricolare e pertanto il sangue non viene più pompato nel corpo. Ciò può portare alla morte immediata del paziente, se non si utilizza un defibrillatore, in grado

di ripristinare il normale ritmo cardiaco. La fibrillazione ventricolare è molto più grave di quella atriale, in quanto gli atri sono delle camere di passaggio per il sangue che deve arrivare ai ventricoli, mentre sono i ventricoli, attraverso la loro contrazione, a spingere il sangue in tutti i tessuti corporei. I blocchi atrio-ventricolari rappresentano un ritardo dell'inizio della depolarizzazione dei ventricoli, dovuta all'impedimento dello stimolo elettrico di attraversare gli atri e di arrivare ai ventricoli. Come risultato si ha un allungamento dell'intervallo PR ( $>0.20$  s) in quanto l'inizio del complesso QRS rappresenta la depolarizzazione ventricolare. In base alla gravità, i blocchi atrio-ventricolari si classificano in blocchi di I, II e III grado. L'ultima tipologia di aritmia è il blocco di branca, distinto in blocco di branca destra e blocco di branca sinistra. Come discusso nel paragrafo 1.2, l'impulso elettrico inizia dal nodo seno-atriale, giunge presso il nodo atrioventricolare, successivamente percorre il fascio di His, giungendo presso le due branche, destra e sinistra. Morfologicamente, il complesso QRS ha una durata superiore a 0.12 s durante questo tipo di aritmia. L'ischemia cardiaca, ossia una riduzione del sangue al cuore, si manifesta attraverso un'alterazione del tratto ST e dell'onda T, mentre l'infarto del miocardio si manifesta attraverso un'elevamento del tratto ST, un'onda Q molto profonda e un'assenza del picco R [18].



**Figura 3.7** Alcune importanti aritmie (modificata da [17,18]).

Come si vedrà nel paragrafo successivo, molti soggetti con insufficienza renale presentano anche un allargamento degli atri e ipertrofia ventricolare. L'ingrandimento atriale è dovuto ad un aumento della pressione atriale. Come conseguenza si ha una variazione dell'onda P. L'ipertrofia ventricolare è un aumento della massa ventricolare e si manifesta attraverso un aumento in ampiezza del complesso QRS [18].

#### *3.4.1 Anomalie elettrocardiografiche nel caso di soggetti con insufficienza renale*

Come introdotto nel paragrafo 2.2.1, l'insufficienza renale può portare a complicanze cardiovascolari. Si è dimostrato che le anomalie elettrocardiografiche sono comuni nei pazienti con insufficienza renale cronica.

In uno studio [19] sono stati inclusi pazienti di età compresa tra 20 e 80 anni con insufficienza renale cronica, non precedentemente in terapia con dialisi. "Tutti i pazienti sono stati sottoposti a 12 elettrocardiogrammi. [...] Più del 78.4% dei pazienti hanno presentato anomalie elettrocardiografiche come ipertrofia ventricolare sinistra, anomalie del segmento ST, durata prolungata del complesso QRS, tachicardia e allargamento degli atri".

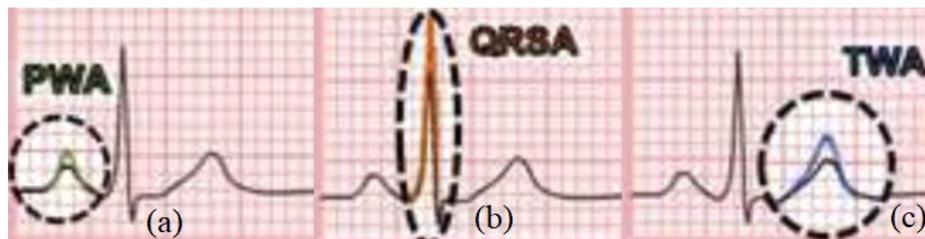
In un altro studio [20] tutti i pazienti sottoposti a dialisi a causa di insufficienza renale cronica hanno presentato alterazioni dell'ECG, in particolare nelle prime due ore di dialisi. Il cambiamento più comune è stato un decremento dell'ampiezza dell'onda T, un aumento dell'ampiezza del complesso QRS, un intervallo QTc (QT corretto) accorciato o prolungato e un tratto ST di tipo ischemico. Sono state rilevate anche aritmie significative, quali aritmie sopraventricolari, ventricolari e combinate.

Risulta che le anomalie elettrocardiografiche sono molto comuni nei soggetti che soffrono di insufficienza renale cronica e, pertanto, essi devono essere sottoposti a ECG frequenti, per il controllo delle malattie cardiovascolari.

## 4. L'alternanza elettrocardiografica

### 4.1 Definizione dell'alternanza elettrocardiografica

L'alternanza elettrocardiografica è una variazione della morfologia dell'elettrocardiogramma che segue un *pattern* ABAB, in particolare dell'onda P (PWA, *P-wave alternans*), del complesso QRS (QRSA, *QRS-complex alternans*) e dell'onda T (TWA, *T-wave alternans*), rappresentati in figura 4.1. Si tratta di una variazione dell'ampiezza, della forma e/o della polarità di tali onde. Essa rappresenta un indice di rischio importante per quanto riguarda l'instabilità elettrica del cuore. In letteratura esistono prevalentemente studi riguardanti la TWA, associata ad aritmie ventricolari e morte cardiaca improvvisa. L'alternanza dell'onda T è più evidente quando la frequenza cardiaca aumenta oltre una certa soglia e la sua presenza al di sotto di 110 battiti al minuto risulta anomala [21,22]. Esistono due principali ipotesi che spiegano l'origine dell'alternanza elettrocardiografica. Nel primo caso si pensa che l'alternanza dipenda dal potenziale d'azione delle cellule cardiache. Un cambiamento della durata (APD, *action potential duration*) e dell'ampiezza del potenziale d'azione può portare ad un cambiamento della concentrazione di calcio all'interno delle cellule. La seconda ipotesi afferma che è il cambiamento della concentrazione di  $\text{Ca}^{2+}$  cellulare a portare ad una variazione della morfologia del potenziale d'azione. Il motivo potrebbe risiedere in un'alterazione del trasporto di  $\text{Ca}^{2+}$  attraverso la membrana cellulare. Interruzioni dei meccanismi omeostatici del calcio portano ad un cambiamento della durata del potenziale d'azione e all'alternanza elettrocardiografica [23]. In figura 4.1 si possono osservare le alternanze elettrocardiografiche relative all'onda P, al complesso QRS e all'onda T.



**Figura 4.1** (a) Alternanza dell'onda P; (b) alternanza del complesso QRS; (c) alternanza dell'onda T [22].

## 4.2 Modalità di rilevamento dell'alternanza a partire dall'elettrocardiogramma

L'alternanza elettrocardiografica rappresenta un indice non invasivo molto importante per il rilevamento del rischio cardiaco nei pazienti. Sono stati introdotti diversi metodi di rilevamento automatico dell'alternanza elettrocardiografica a partire dal segnale ECG, in particolare della TWA. Alcuni di questi sono il metodo spettrale in trasformata veloce di Fourier (FFTSM, *fast Fourier transform spectral method*), il metodo di demodulazione complesso (CDM, *complex demodulation method*), il metodo della media mobile modificata (MMAM, *modified moving average method*), il metodo del rapporto di somiglianza Laplaciano (LLRM, *Laplacian likelihood ratio method*) e il metodo del filtro adattativo avanzato (EAMFM, *enhanced adaptive matched filter method*) [24].

Il FFTSM è un metodo spettrale. Un numero  $N$  di segnali ECG viene allineato uno sotto l'altro. Per ogni sequenza si calcola uno spettro di potenza, ottenuto come la grandezza al quadrato della FFT dei corrispondenti campioni del segmento JT (comprende il segmento ST e l'onda T). Tali spettri vengono sommati e successivamente si valutano il rapporto di alternanza e la media. Un parametro  $T$  rappresenta i valori dell'alternanza [24].

Il metodo CDM considera l'alternanza di ripolarizzazione RA (alternanza del segmento ST e/o l'onda T) come un'onda sinusoidale di frequenza 0.5 cicli per ogni battito, avente ampiezza e fase variabili. Dopo aver allineato  $N$  complessi ECG, ogni segmento JT viene suddiviso in  $N_b$  parti da 10 ms ciascuna. Queste ultime vengono sottoposte ad un filtro passa alto del sedicesimo ordine e poi modellate come un'onda sinusoidale avente ampiezza e fase variabili. Ogni segnale sinusoidale viene moltiplicato per il doppio di un segnale esponenziale complesso alla frequenza di risonanza. L'output viene sottoposto ad un filtro *Butterworth* passa basso del sedicesimo ordine con frequenza di *cutoff* uguale a un quarto della frequenza cardiaca. In questa maniera si ottengono l'ampiezza e la fase dell'alternanza elettrocardiografica [24].

Nel metodo MMAM la media dei complessi ECG viene suddivisa in battiti pari e battiti dispari. La stima dell'alternanza è la differenza massima tra due battiti consecutivi della media mobile modificata (MMA) [24].

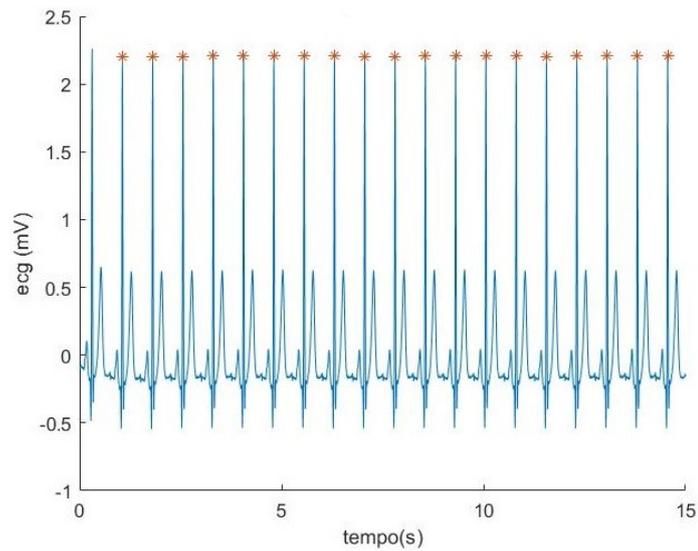
Attraverso il metodo LLRM vengono allineati un numero  $N$  di segnali ECG. Viene calcolata, successivamente, la differenza tra ogni segmento JT e il precedente. Secondo questo metodo, la forma d'onda dell'alternanza è:

$$\mathbf{Y}_n = \mathbf{v}_n \mathbf{e}^T + \mathbf{W}_n \quad (4.1)$$

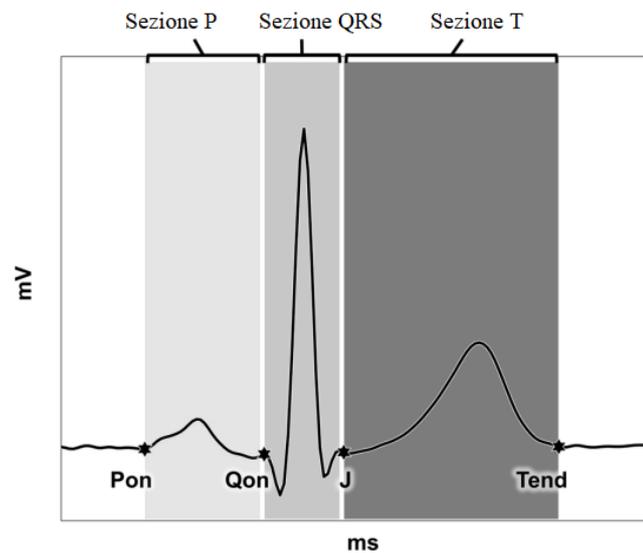
dove  $\mathbf{v}_n$  è la matrice di forma d'onda decimata,  $\mathbf{e}^T$  è il vettore di alternanza e  $\mathbf{W}_n$  è la matrice contenente il rumore. L'ampiezza dell'alternanza elettrocardiografica può essere stimata a partire da  $\mathbf{v}_n$  [24].

Il metodo EAMFM è stato utilizzato per quantificare i valori di alternanza elettrocardiografica che verranno presi in considerazione nel capitolo 5. Tale metodo è stato inizialmente introdotto per studiare la TWA (AMFM, *adaptive matched filter method*), ma la sua versione avanzata è in grado di identificare anche le PWA e QRSA, a differenza degli altri metodi sopra citati, che sono stati originariamente implementati e introdotti per lo studio specifico della TWA. Esso è in grado di processare un segnale elettrocardiografico contenente un numero di battiti pari o superiore a 32, mentre la frequenza di campionamento deve essere maggiore o uguale a 200 Hz. Prima di procedere con l'analisi dell'alternanza è necessario compiere un'operazione di *preprocessing* del segnale ECG, ossia una sua pre-elaborazione. A questo scopo si utilizza un filtro *Butterworth* del sesto ordine (con frequenza di taglio pari a 35 Hz) per rimuovere il rumore ad alta frequenza. Successivamente bisogna identificare i picchi R e segmentare il battito cardiaco. I picchi R sono i picchi del complesso QRS (figura 4.2) e la distanza media tra un picco e l'altro (mRR) può rappresentare un indice di rischio cardiovascolare. La segmentazione del battito cardiaco consiste nell'identificazione di tre sezioni: sezione P, sezione QRS e sezione T, rappresentati in figura 4.3. La sezione P inizia nel punto di inizio dell'onda P (Pon) e termina in corrispondenza del punto Qon, ossia l'inizio del complesso QRS. Il segmento ST inizia in corrispondenza del punto J, mentre l'onda T termina in corrispondenza del punto Tend. La sezione QRS è compresa tra Qon e J, mentre la sezione T è compresa tra J e Tend [22].

Se il segnale ECG risulta adatto per l'analisi (in base a due criteri, uno basato sul ritmo cardiaco, l'altro basato sulla morfologia del segnale), si ricavano tre ulteriori segnali. Il primo è costituito unicamente dalla successione di onde P, il secondo dalla successione dei complessi QRS, mentre l'ultimo segnale è formato dalla successione temporale delle onde T [22].



**Figura 4.2** Identificazione dei picchi R di un segnale ECG, usando il software MATLAB.



**Figura 4.3** Sezioni P, QRS e T [22].

In assenza di variabilità del ritmo cardiaco, l'alternanza elettrocardiografica avrebbe una frequenza pari, per definizione, a metà della frequenza cardiaca. Nel caso reale, tuttavia, è presente la variabilità del ritmo cardiaco e l'alternanza elettrocardiografica è costituita da una banda di frequenza ristretta attorno alla metà della frequenza cardiaca [22].

Per trovare l'alternanza elettrocardiografica, bisogna estrarre dall'ECG il segnale di alternanza, avente frequenza  $f_A = \frac{1}{2} mRR$  Hz. Si utilizza, a questo scopo, un filtro

*Butterworth* passa banda del sesto ordine, con frequenza di taglio passa alto di  $f_L=f_A-0.06$  Hz, mentre la frequenza di taglio passa basso è  $f_H=f_A+0.06$  Hz. La funzione di trasferimento di tale filtro è descritta dall'equazione 4.2:

$$|H(f)|^2 = |H_L(f)|^2 \cdot |H_H(f)|^2 = \frac{1}{1+(\frac{f}{f_H})^6} \cdot \frac{(\frac{f}{f_H})^6}{1+(\frac{f}{f_H})^6} \quad (4.2)$$

La funzione del filtro è quella di eliminare qualsiasi frequenza al di fuori della banda dell'alternanza elettrocardiografica. Se l'ingresso del filtro è il segnale caratterizzato unicamente da successioni di onde P, allora l'uscita sarà un'onda pseudo-sinusoidale (PWA), avente i massimi e i minimi in corrispondenza delle onde P. Analogamente accade per i segnali QRS e T. Dai segnali pseudo-sinusoidali ottenuti (PWA, QRSA e TWA) vengono estratti due importanti parametri: l'ampiezza di alternanza, misurata in microvolt ( $\mu V$ ) e la superficie di alternanza, definita dal prodotto tra l'ampiezza e la lunghezza dell'onda analizzata ( $\mu V \times ms$ ) [22].

### 4.3 Il ruolo diagnostico dell'alternanza elettrocardiografica

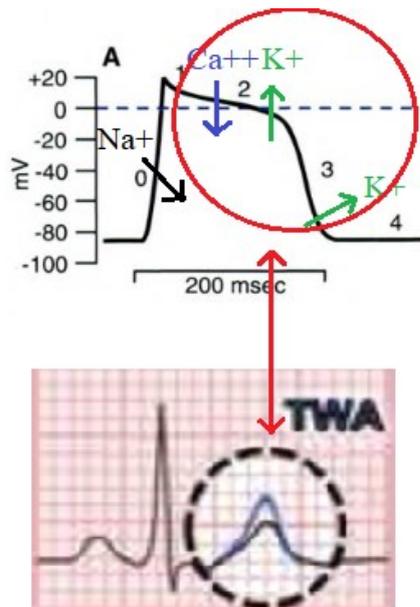
L'estrazione del segnale di alternanza elettrocardiografica e dei suoi relativi parametri permettono la rilevazione di molte aritmie, di cui si è parlato nel paragrafo 3.4. Essa rappresenta un indice di rischio cardiovascolare molto importante e soprattutto, non invasivo. In letteratura esistono principalmente studi legati all'alternanza di ripolarizzazione (RA, *repolarization alternans*) e alla TWA. La RA comprende l'alternanza del segmento ST e/o dell'onda T. Essa è stata associata ad un alto rischio di tachiaritmie ventricolari e morte cardiaca improvvisa, collegate anche a cardiomiopatie ischemiche e non ischemiche e sindrome coronarica acuta [23]. L'alternanza di ripolarizzazione è strettamente collegata all'attività dei ventricoli, poiché, come detto nel paragrafo 3.1, l'onda T è legata alla ripolarizzazione ventricolare, mentre il complesso QRS è legato alla depolarizzazione dei ventricoli. Non sorprende, pertanto, che la TWA sia legata ad attività anomale dei ventricoli.

La TWA è stata osservata anche in pazienti aventi anomalie nella concentrazione di elettroliti nel sangue (ad esempio in pazienti con insufficienza renale cronica, sottoposti a dialisi), ipotermia, infarto del miocardio e sindrome da QT lungo. La PWA è stata associata a fenomeni di fibrillazione atriale e ciò non sorprende in quanto l'onda P del segnale ECG rappresenta la depolarizzazione delle cellule atriali. Il complesso QRS

rappresenta la depolarizzazione dei ventricoli e la QRS è stata associata a tachicardie ventricolari e sopraventricolari [22].

#### 4.3.1 L'alternanza elettrocardiografica nell'ambito della dialisi

L'analisi dell'alternanza elettrocardiografica in pazienti con insufficienza renale cronica, sottoposti a dialisi, permette di prevedere, in maniera non invasiva, eventuali scompensi cardiaci che possono sfociare in morte cardiaca improvvisa (SCD, *sudden cardiac death*). Tali pazienti sono stati associati, in particolare, alla TWA. Si è visto, all'inizio di questo capitolo, che anomalie del calcio intracellulare possono portare al cambiamento della durata del potenziale d'azione. In particolare, nei pazienti sottoposti a dialisi è stata osservata un'alternanza dell'onda T dell'ECG, dovuta, molto probabilmente, a scompensi della concentrazione di calcio. Alterazioni dell'ECG sono state rilevate durante la sessione di dialisi stessa [25]. Il calcio è strettamente collegato all'onda T dell'elettrocardiogramma, in quanto essa rappresenta la depolarizzazione dei ventricoli. Durante quest'ultima i canali del calcio si aprono, facendo entrare il calcio nella cellula. Durante questa fase, tuttavia, si aprono anche i canali di potassio, che permettono la fuoriuscita dello stesso (figura 4.4).



**Figura 4.4** Associazione tra  $[Ca^{2+}]$  e  $[K^+]$  e la TWA (modificate da [6,22]).

Questo può portare ad interrogarsi se anche la concentrazione di potassio gioca un ruolo nella TWA. Pazienti con insufficienza renale cronica, infatti, hanno mostrato concentrazioni fuori dagli intervalli normali non solo di calcio, ma anche di potassio, sotto forma di iperkaliemia (potassio eccessivo nel sangue) e ipokaliemia (potassio ridotto nel sangue). Ciò è dovuto al fatto che i pazienti con insufficienza renale allo stadio finale hanno mostrato una ridotta capacità di mantenere il bilancio elettrolitico [26].

## **5. Il legame tra l'andamento dell'alternanza elettrocardiografica e l'andamento della pressione in soggetti con ipertensione sottoposti a dialisi**

### **5.1 Descrizione del database E-HOL-12-0051-016**

Il *database* preso in considerazione è il E-HOL-12-0051-016 database, appartenente al *Telemetric and Holter ECG Warehouse* (THEW), contenente diversi tipi di banche dati relative alla salute cardiaca. La THEW fornisce l'accesso alle risorse necessarie (dati elettrocardiografici e strumenti) per svolgere attività di ricerca relative all'ECG, allo scopo di far avanzare il campo dell'elettrocardiografia, con particolare attenzione alla sicurezza cardiaca. Oltre ai segnali ECG, l'archivio include anche altre informazioni sui pazienti, in un database clinico separato. I dati del database che verrà analizzato in questa tesi sono segnali elettrocardiografici acquisiti da pazienti con una malattia renale. La sua denominazione ha il seguente significato:

- E: significa "ECG". La prima lettera indica la tipologia di segnale analizzato;
- HOL: la seconda parte, caratterizzata da tre lettere, indica la tipologia di dati analizzati ossia, in questo caso, l'Holter ambulatoriale per la registrazione dell'elettrocardiogramma;
- 12: questo numero indica il numero di derivazioni utilizzate. In questo caso vengono utilizzate tutte le 12 derivazioni di cui si è parlato nel paragrafo 3.2, ossia le derivazioni fondamentali (I, II, III), le derivazioni aumentate (aVR, aVL aVF) e le derivazioni precordiali (V1, V2, V3, V4, V5, V6);
- 0051: indica il numero di registrazioni ECG incluso nel database. In questo caso, sono state riportate 51 registrazioni;
- 016: è il numero unico identificativo ed è dato dall'ordine di inserimento nel database.

Gli ECG analizzati sono segnali continui di 48 ore, a 12 derivazioni, registrati su 51 pazienti durante e dopo la sessione di emodialisi. Inizialmente il numero di partecipanti era 60, ma solo 51 hanno portato a termine lo studio. Durante l'acquisizione degli elettrocardiogrammi, tali pazienti soffrivano di una malattia renale allo stadio terminale (ESRD, *End Stage Renal Disease*) ed avevano un alto rischio di morte cardiaca improvvisa. Sono state, in aggiunta, raccolte informazioni riguardanti la storia cardiaca

dei pazienti, le attuali terapie farmacologiche, la pressione sanguigna, l'età, il sesso, l'altezza, il peso e il numero di mesi dall'inizio della dialisi. Nel database sono presenti, in particolare, diversi valori, per ogni paziente, di pressione diastolica (PD) e pressione sistolica (PS), misurati in diversi orari, durante la sessione di emodialisi. I pazienti hanno dovuto firmare dei moduli di consenso ed hanno, inoltre, ricevuto un incentivo finanziario per il tempo ed impegno impiegati. Più dettagliatamente, i parametri clinici dei pazienti sottoposti a dialisi, disponibili nel THEW, in particolare i parametri di dialisi, sono:

- il volume dell'ultrafiltrato renale. Nei soggetti sani tale volume è di circa 160-180 l al giorno, ossia circa 125 ml al minuto [4];
- le concentrazioni di elettroliti come il potassio e il calcio, di cui si è parlato in precedenza nel capitolo 4, ma anche di magnesio, bicarbonato e sodio;
- portata del sangue;
- portata di dialisi;
- durata della sessione di dialisi.

Attraverso il prelievo di sangue, è stata analizzata la presenza di elettroliti (potassio, calcio, magnesio, bicarbonato e sodio), creatinina (è il risultato della degradazione della creatina, ossia una proteina indispensabile per l'attività muscolare), urea ed ematocrito (percentuale dei globuli rossi nel sangue). Il sangue è stato prelevato nelle prime ore del monitoraggio attraverso l'Holter, sia prima che dopo la sessione di emodialisi.

Dall'elettrocardiogramma secondo Holter, sono stati analizzati l'intervallo QT, il QTc e la dispersione dell'intervallo QT, l'ampiezza e la morfologia dell'onda T, l'intervallo tra Tp (*T peak*, ossia il picco dell'onda T) e Te (*T end*, ossia la fine dell'onda T), la frequenza cardiaca e i complessi ventricolari prematuri (VPCs, *ventricular premature complexes*). L'ECG è stato registrato nell'arco di 48 ore, inizialmente nel centro ospedaliero, dove sono stati effettuati la dialisi e il prelievo di sangue, in condizione di riposo e, successivamente, a casa, svolgendo le normali attività quotidiane, compreso il sonno.

Per le informazioni relative ai pazienti si rimanda all'appendice A della tesi. I pazienti coinvolti sono pazienti con ESRD con alto rischio di aritmie cardiache e morte cardiaca improvvisa. Tutti i pazienti inseriti nel database (ognuno è identificato tramite un codice) hanno un'età superiore a 40 anni ed hanno una storia confermata di ipertensione oppure diabete che necessita di trattamento. Sono esclusi dal database i pazienti con farmaci antiaritmici di classe I, con pacemaker, defibrillatori impiantabili e dispositivi CRT

(dispositivo per terapia di resincronizzazione cardiaca). Non hanno partecipato neanche i soggetti con storia di fibrillazione atriale cronica oppure soggetti di sesso femminile in età fertile che non utilizzano misure contraccettive prescritte dal medico. Sono stati esclusi anche coloro che partecipano in altri test clinici, soggetti incapaci di collaborare a causa di demenza, motivi psicologici o altri motivi correlati e coloro che si sono rifiutati di firmare il modulo di consenso per la partecipazione. Il periodo di iscrizione comprendeva il periodo dal 13 febbraio 2009 fino al 18 giugno 2010 ed i pazienti hanno partecipato allo studio per 6 mesi. Tra i 60 pazienti iniziali, 11 sono deceduti tra il 2009 e il 2010, di cui solo 8 su 11 hanno completato lo studio. Per l'analisi degli elettrocardiogrammi è stata utilizzata una frequenza di campionamento di 1000 Hz; la risoluzione dell'ampiezza dell'ECG è di 0.5  $\mu$ V [27].

## 5.2 Metodo di analisi dei dati

I dati appartenenti al THEW, sono stati analizzati seguendo le fasi di analisi utilizzate nella *Data Science*, ossia la scienza che si occupa dell'analisi dei dati, sfruttando tecniche statistiche e matematiche, al fine di produrre analisi, grafici e previsioni. Il primo passo è la definizione degli obiettivi e la creazione di un piano per il progetto. Successivamente si prosegue con il recupero dei dati e la loro preparazione, consistente nella pulizia dei dati e nella loro trasformazione e fusione. L'esplorazione dei dati può essere effettuata con tecniche di analisi e di correlazione. Infine, la presentazione dei dati è la fase in cui si comunicano i risultati ottenuti, attraverso grafici. L'analisi dei dati può essere di tre tipologie:

- analisi descrittiva: è l'analisi di dati del passato, appartenenti a *Data Warehouse*, applicando funzioni matematiche e statistiche;
- analisi predittiva: è l'utilizzo di dati del passato, al fine di creare modelli capaci di effettuare previsioni sul futuro. Gli algoritmi di *machine learning* permettono di passare da un'analisi descrittiva ad un'analisi predittiva;
- analisi prescrittiva: è successiva alle fasi di analisi descrittiva e predittiva e fornisce le regole da seguire per ottenere i risultati desiderati.

In questa tesi verrà effettuata unicamente un'analisi di tipo descrittivo, che rappresenta la fase iniziale dell'analisi dei dati [28].

Sono state analizzate, mediante il software Microsoft Excel, 12 tabelle contenenti i parametri clinici di soggetti sottoposti a dialisi, al fine di trovare una correlazione con l'alternanza elettrocardiografica. Le righe rappresentano i pazienti, identificati da un numero da 1001 a 1060 e da un codice univoco, mentre le colonne rappresentano diversi parametri relativi a tali pazienti. Le tabelle originali sono di difficile lettura, in quanto le colonne sono denominate attraverso codici e molti parametri relativi ai soggetti sono descritti attraverso cifre. Si è partito dalla traduzione dei nomi delle colonne di ogni tabella, sfruttando un documento contenente un dizionario per la traduzione dei dati, per poi proseguire con la selezione dei parametri più rilevanti. Si è proseguito con la creazione di nuove tabelle, in un unico documento Excel, suddivise in base alle informazioni in esse contenute (informazioni generali, informazioni relative ad Holter e dialisi, malattie dei pazienti, orari di rilevamento della pressione durante la dialisi, risultati delle analisi del sangue, non partecipanti e decessi). Successivamente sono stati tradotti i valori numerici contenuti nelle colonne. Ad esempio, sotto la colonna "Fumatore nel passato", "0" significa "No", "1" significa "Sì", mentre "9" significa "Sconosciuto". Sfruttando le funzioni "SE" e "CONTA.SE", sono stati numerati alcuni parametri, al fine di essere trasformati in percentuale. Ad esempio, contando il numero di "Sì" rispetto al totale (51 pazienti) sotto la colonna "Fumatore nel passato" si è potuta calcolare la percentuale dei soggetti che erano soliti fumare negli anni precedenti.

Per calcolare l'indice di massa corporea è stata utilizzata la formula:

$$IMC = \frac{Peso}{Altezza \cdot Altezza} \quad (5.1)$$

I pazienti risultano soffrire di obesità se il loro indice di massa corporea è superiore al 30,1 [29].

Per calcolare l'intervallo di normalità degli ioni presenti nel sangue, sono stati considerati i valori nella tabella 5.1:

**Tabella 5.1** Valori delle concentrazioni di calcio, potassio e sodio in un soggetto sano [30].

<b>Ioni</b>	<b>Intervallo concentrazione nella norma</b>
Calcio	8,8-10,4 mg/dL
Potassio	3,5-5 mEq/dL
Sodio	135-145mEq/dL

Poiché nel database sono presenti alcuni valori di pressione (diastolica e sistolica) dei pazienti, rilevati durante la dialisi, si è deciso di analizzare il loro andamento nel tempo per tutta la durata del trattamento. Per l'analisi delle pressioni sono stati, prima di tutto, ordinati in senso crescente gli orari (con i rispettivi valori di pressione) in cui sono state effettuate le misurazioni. Ogni paziente ha effettuato la dialisi in un momento della giornata diverso rispetto agli altri ed è stato, pertanto, necessario uniformare tutti i valori: è stato eseguito, a questo scopo, un campionamento delle pressioni ogni 30 minuti dall'inizio della dialisi di ciascuno. Per ogni paziente sono state considerate la pressione diastolica e sistolica all'inizio della dialisi, nei 30 minuti successivi all'inizio della dialisi e, in seguito, ogni 30 minuti fino ad arrivare a 4 ore dopo l'inizio della dialisi. Alcuni pazienti mostrano dei valori di pressione già misurati ogni 30 minuti, mentre altri presentano dei valori misurati in orari discordanti con il campionamento da effettuare. Se l'orario di misura era vicino all'orario di campionamento, allora è stato calcolato un valore di pressione medio, altrimenti le celle sono state lasciate vuote, al fine di considerare solamente i dati reali a disposizione.

Per una maggiore comprensione, i pazienti sono stati suddivisi in gruppi che hanno iniziato la dialisi la mattina presto, la mattina tardi e durante il pomeriggio. Nella categoria "Mattina presto" sono stati inseriti i pazienti che hanno iniziato la dialisi tra le ore 6:00 e le 8:00. Nella categoria "Tarda mattinata" sono stati inseriti coloro che hanno iniziato la dialisi tra le ore 10:00 e le 12:00 e, infine, nella categoria "Pomeriggio" sono stati inseriti i pazienti che hanno iniziato la dialisi dopo le ore 12:00. Sono state costruite delle tabelle, rappresentanti i valori di pressione campionati. Valendosi di tali tabelle, è stato possibile calcolare la mediana delle pressioni diastoliche e sistoliche dei pazienti dei tre gruppi, al fine di valutare il loro andamento durante l'emodialisi.

In seguito, sono stati considerati tre documenti Excel, di cui il primo contiene la quantificazione dell'alternanza elettrocardiografica dell'onda P, calcolata ogni 10 minuti di misurazione tramite Holter, il secondo contiene la quantificazione dell'alternanza del complesso QRS, calcolata ogni 10 minuti e l'ultimo contiene la quantificazione dell'alternanza dell'onda T, calcolata ogni 10 minuti. In particolare, è stato calcolato il valore mediano dell'alternanza per intervalli consecutivi di dieci minuti. Tali quantificazioni sono state calcolate utilizzando l'*Enhanced Adaptive Marched Filter Method*, descritto nel paragrafo 4.2. Per ogni paziente sono stati considerati i valori di

alternanza elettrocardiografica (PWA, QRSA, TWA) relativi alle 12 derivazioni: I, II, III, aVR, aVL, aVF, V1, V2, V3, V4, V5, V6. Alcuni pazienti hanno effettuato la misurazione tramite Holter per un periodo di 48 ore, altri per un periodo inferiore. Pertanto, i valori di alternanza elettrocardiografica sono allineati in modo tale che, per ogni paziente, il ventiseiesimo valore di ampiezza di alternanza corrisponde ai primi dieci minuti di dialisi. Le celle vuote corrispondono a intervalli di 10 minuti per cui non è stato possibile quantificare l'alternanza, o per mancanza di segnale elettrocardiografico oppure per altri motivi legati alle caratteristiche del segnale. Per ogni paziente, sono stati considerati esclusivamente i valori di alternanza relativi ai segnali ECG misurati durante la dialisi. Analogamente all'analisi delle pressioni, anche in questo caso i pazienti sono stati suddivisi nei tre gruppi "Mattina presto", "Tarda mattinata" e "Pomeriggio" e i campioni di alternanza elettrocardiografica sono stati prelevati ogni 30 minuti. Per ogni gruppo e per ognuna delle 12 derivazioni è stato calcolato il valore mediano di alternanza. Si sono ottenuti gli andamenti delle 12 derivazioni nel caso di ogni gruppo e relativi, rispettivamente, alla PWA, alla QRSA e TWA. Si sono calcolati, pertanto, i seguenti:

- valori mediani di PWA nel caso dei pazienti appartenenti ai gruppi "Mattina presto", "Tarda mattinata" e "Pomeriggio";
- valori mediani di QRSA nel caso dei pazienti appartenenti ai gruppi "Mattina presto", "Tarda mattinata" e "Pomeriggio";
- valori mediani di TWA nel caso dei pazienti appartenenti ai gruppi "Mattina presto", "Tarda mattinata" e "Pomeriggio".

Dopo aver rappresentato gli andamenti, durante la dialisi, della pressione e dell'alternanza elettrocardiografica, si è proseguito con la rappresentazione delle rette di regressione dei dati. Esse rappresentano la relazione statistica tra due variabili, in questo caso tra l'alternanza elettrocardiografica e la pressione. Sull'asse delle ascisse è stata rappresentata la pressione, mentre sull'asse delle ordinate è stata rappresentata l'alternanza elettrocardiografica. A ogni pressione corrisponde un valore di alternanza misurato, ottenendo una distribuzione di punti. La linea di tendenza, o linea di regressione, rappresenta la retta che ha la minima distanza da tutti i punti presenti nella distribuzione e ha la funzione di rappresentare l'andamento dei dati e di offrire una previsione. Se la linea di tendenza ha coefficiente angolare positivo, allora le variabili

tendono a crescere insieme; se la linea di tendenza ha coefficiente angolare negativo, allora le variabili tendono a decrescere insieme [31].

Con i dati ottenuti, è possibile calcolare l'indice di correlazione che lega l'andamento dell'alternanza elettrocardiografica all'andamento della pressione arteriosa. Tale indice è un valore compreso tra “-1” e “1”. Una correlazione positiva è indicata da un valore prossimo a “1” e significa che le variabili tendono a crescere o decrescere insieme. Un indice prossimo a “0” indica che non c'è correlazione tra le variabili, mentre un indice prossimo a “-1” indica che al crescere di una variabile, l'altra decresce, o viceversa. Valori pari a “-1” e “1” indicano casi ideali e, pertanto, i valori reali possono tendere ad essi. Per calcolare tale indice, è stata utilizzata la funzione “CORRELAZIONE” in Excel. Matematicamente, l'indice di correlazione ( $r$ ) è dato da:

$$r = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^N (y_i - \bar{y})^2}} \quad (5.2)$$

Dove  $x_i$  e  $y_i$  rappresentano i valori  $i$ -esimi da correlare, mentre  $\bar{x}$  e  $\bar{y}$  sono i valori medi, mentre  $N$  è il numero di coppie [31].

Per ogni indice di correlazione, è stato calcolato anche l'indice di significatività, che mostra la significatività statistica della correlazione tra due variabili. Un'alta significatività statistica è indicata da un valore inferiore a 0,05, il che significa che il calcolo ha meno del 5% di errore. Per calcolare gli indici di significatività è stato utilizzato Microsoft Excel. Si è cliccato su “Dati” e successivamente su “Analisi dati”, in alto a destra dello schermo. Scegliendo “Regressione” e premendo “OK”, è possibile inserire in input due variabili (in questo caso due vettori contenenti le mediane) di cui si vuole calcolare la correlazione. Premendo ulteriormente “OK” si aprirà una tabella contenente diversi valori, di cui anche l'indice di significatività (bisogna scegliere in valore più in basso nella colonna intitolata “Valore di significatività”). Per una maggiore certezza, i valori di significatività sono stati confrontati con gli stessi ottenuti utilizzando la funzione “corrcoef” in MATLAB e i risultati corrispondono.

Per esporre i risultati ottenuti, sono state costruite tre tabelle relative ai tre periodi della giornata considerati e contenenti i valori di correlazione con i rispettivi indici di significatività tra parentesi. In giallo chiaro sono stati evidenziati i valori di correlazione compresi tra 0,3 e 0,7, in giallo scuro i valori superiori a 0,7 e in grassetto sono stati

riportati i valori di significatività inferiori a 0,05. I valori sono stati approssimati alla terza cifra decimale.

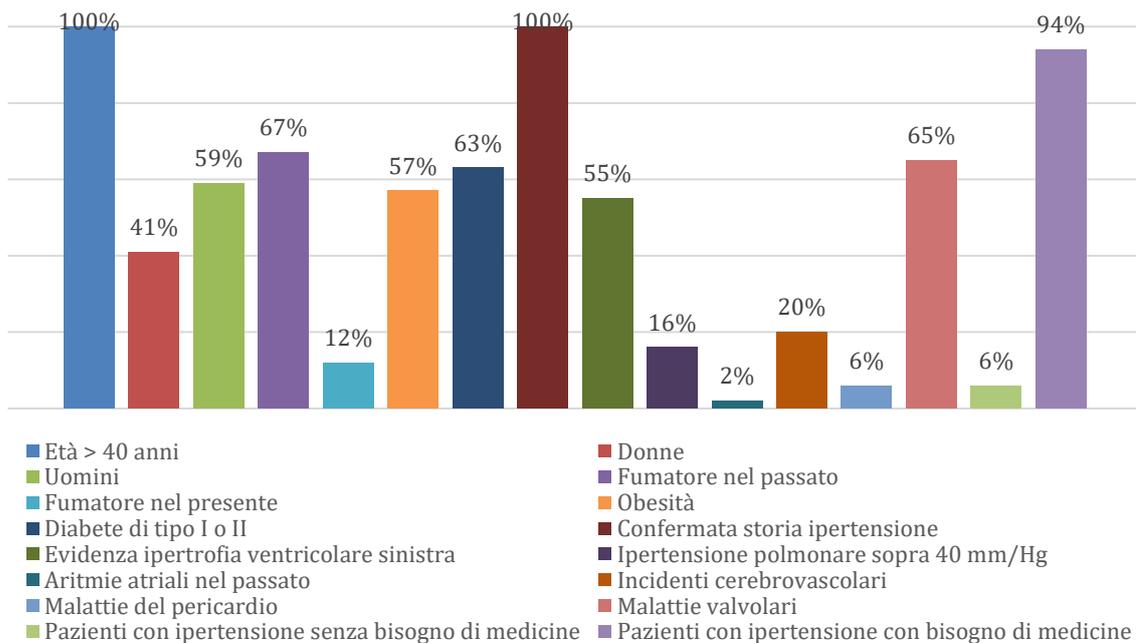
I pazienti appartenenti al gruppo “Mattina presto” sono 20, quelli appartenenti al gruppo “Tarda mattinata” sono 19, mentre coloro che appartengono al gruppo “Pomeriggio” sono 12. Per avere un numero maggiore di dati con cui costruire i grafici delle pressioni e delle alternanze, è stato considerato un unico gruppo formato dai 51 pazienti dello studio, i quali hanno in comune l’aver effettuato il trattamento di emodialisi. Sono state calcolate, a questo scopo, le mediane della pressione diastolica e della pressione sistolica ed è stato rappresentato il grafico del loro andamento durante la dialisi. In questa seconda parte dello studio è stata considerata l’alternanza elettrocardiografica mediana dei 51 pazienti relative alla PWA, QRSA e TWA. Per ognuna di queste ultime sono state considerate le derivazioni fondamentali, aumentate, precordiali e le 12 derivazioni totali. Dopo aver rappresentato le linee di regressione tra le alternanze elettrocardiografiche e le pressioni, sono state calcolate le seguenti correlazioni:

- correlazione tra la pressione diastolica mediana e la pressione sistolica mediana con, rispettivamente, la mediana delle derivazioni fondamentali, mediana delle precordiali, mediana delle derivazioni aumentate e la mediana delle 12 derivazioni relative alla PWA;
- correlazione tra la pressione diastolica mediana e la pressione sistolica mediana con, rispettivamente, la mediana delle derivazioni fondamentali, mediana delle precordiali, mediana delle derivazioni aumentate e la mediana delle 12 derivazioni relative alla QRSA;
- correlazione tra la pressione diastolica mediana e la pressione sistolica mediana con, rispettivamente, la mediana delle derivazioni fondamentali, mediana delle precordiali, mediana delle derivazioni aumentate e la mediana delle 12 derivazioni relative alla TWA.

Per una maggiore comprensione, gli indici di correlazione, con i rispettivi valori di significatività, sono stati riportati in opportune tabelle, in maniera analoga alla prima parte dello studio.

### 5.3 Risultati ottenuti

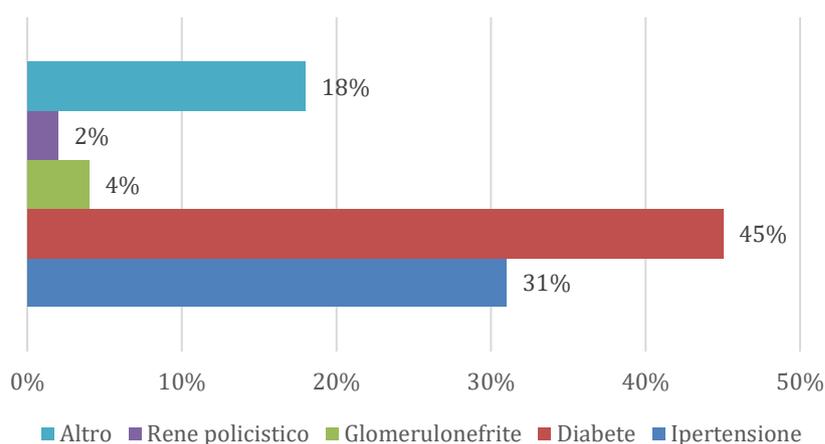
Dall'analisi delle tabelle presenti nell'appendice A risulta che i parametri più significativi, legati alle condizioni di salute della popolazione del database, sono quelli rappresentati in figura 5.1. La popolazione del database è formata dal 41% di donne e 59% di uomini sopra i 40 anni. Il 67% dei soggetti erano fumatori nel passato, mentre nel momento dell'analisi solo il 12% era ancora fumatore. Il 63% tra i 51 soggetti presenti nel database soffre di diabete di tipo I o II, mentre il 100% ha una storia confermata di ipertensione. Tra questi ultimi, il 94% necessita di medicazioni per l'ipertensione, mentre il restante 6% non ne necessita. Il 55% dei soggetti soffre di ipertrofia ventricolare sinistra e il 16% presenta ipertensione polmonare sopra 40 mmHg. Nessun paziente ha presentato aritmie ventricolari nel passato, mentre solo il 2% ha presentato aritmie atriali, come fibrillazione o flutter atriale. Le percentuali di incidenti cerebrovascolari e malattie del pericardio sono, rispettivamente 20% e 6%, mentre la percentuale di malattie valvolari corrisponde al 65%. Queste ultime comprendono rigurgito mitralico, stenosi mitralica, rigurgito aortico e stenosi aortica. Poiché il database contiene informazioni sul peso e sull'altezza dei pazienti, è stato possibile calcolare il loro rispettivo indice di massa corporea, concludendo che il 57% dei pazienti soffre di obesità.



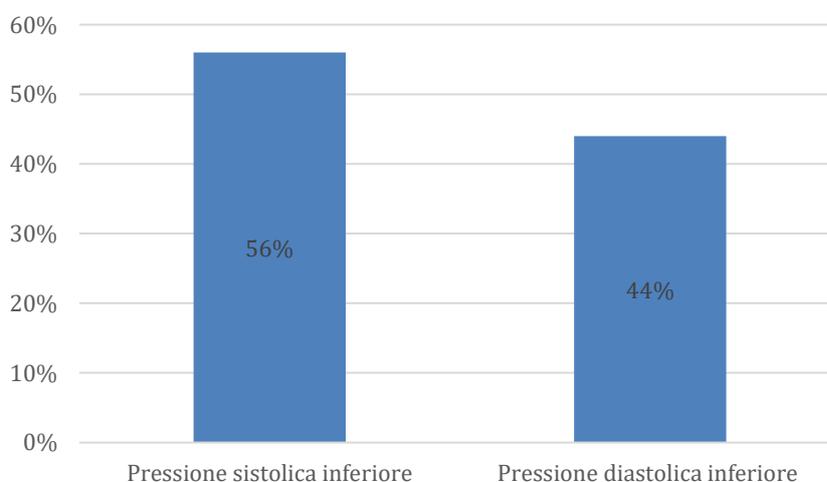
**Figura 5.1** Informazioni legate alle condizioni di salute della popolazione del database.

Attraverso la lettura del database si può risalire anche alle principali cause per cui i soggetti analizzati presentano insufficienza renale. Esse sono rappresentate attraverso la figura 5.2. La principale causa di ESRD nei soggetti presenti nel database risulta essere il diabete, che copre il 45%. La seconda causa è l'ipertensione, che è responsabile dell'insufficienza renale del 31% dei pazienti. Altre cause sono la glomerulonefrite (4%) e il rene policistico (2%). Nel 18% dei casi si hanno altri fattori scatenanti.

I valori di pressione (sistolica e diastolica) sono stati misurati prima, durante e dopo la dialisi. La figura 5.3 mostra un confronto tra la pressione sistolica e diastolica misurata prima della dialisi e la pressione misurata dopo la dialisi.



**Figura 5.2** Principali cause di ESRD nella popolazione presente nel database.

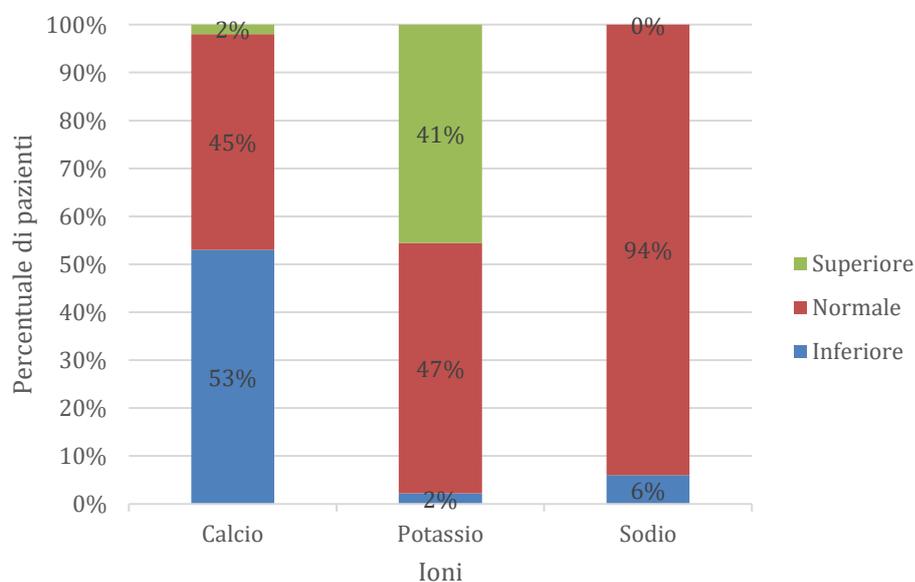


**Figura 5.3** Pressione sistolica e pressione diastolica prima e dopo la dialisi in 50 pazienti.

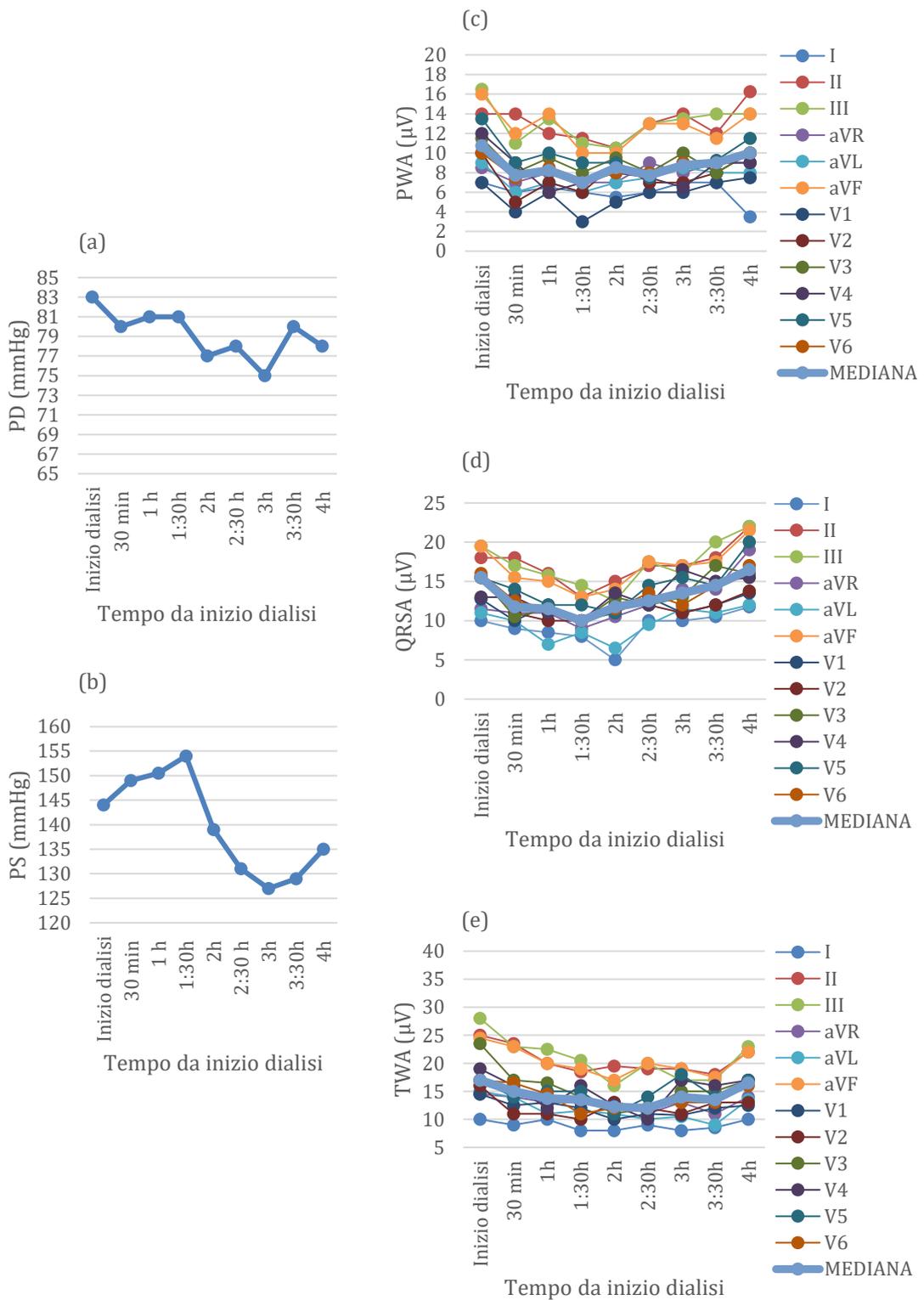
Il 44% dei pazienti ha avuto, dopo la dialisi, una pressione diastolica minore rispetto a prima della dialisi, mentre il 56% ha presentato una pressione sistolica inferiore rispetto a prima del trattamento. Un dato di pressione, tuttavia, non è disponibile e quindi le percentuali sono calcolate rispetto a 50 pazienti e non 51.

Nella figura 5.3 vengono analizzati i valori del calcio, del potassio e del sodio. Da tale figura risulta che 53% dei pazienti presenta una concentrazione di calcio nel sangue inferiore alla norma, nel momento della misurazione, mentre il 41% dei pazienti presenta una concentrazione di potassio superiore al normale. Per quanto riguarda i valori di sodio, essi sono nell'intervallo di normalità nel 94% dei casi.

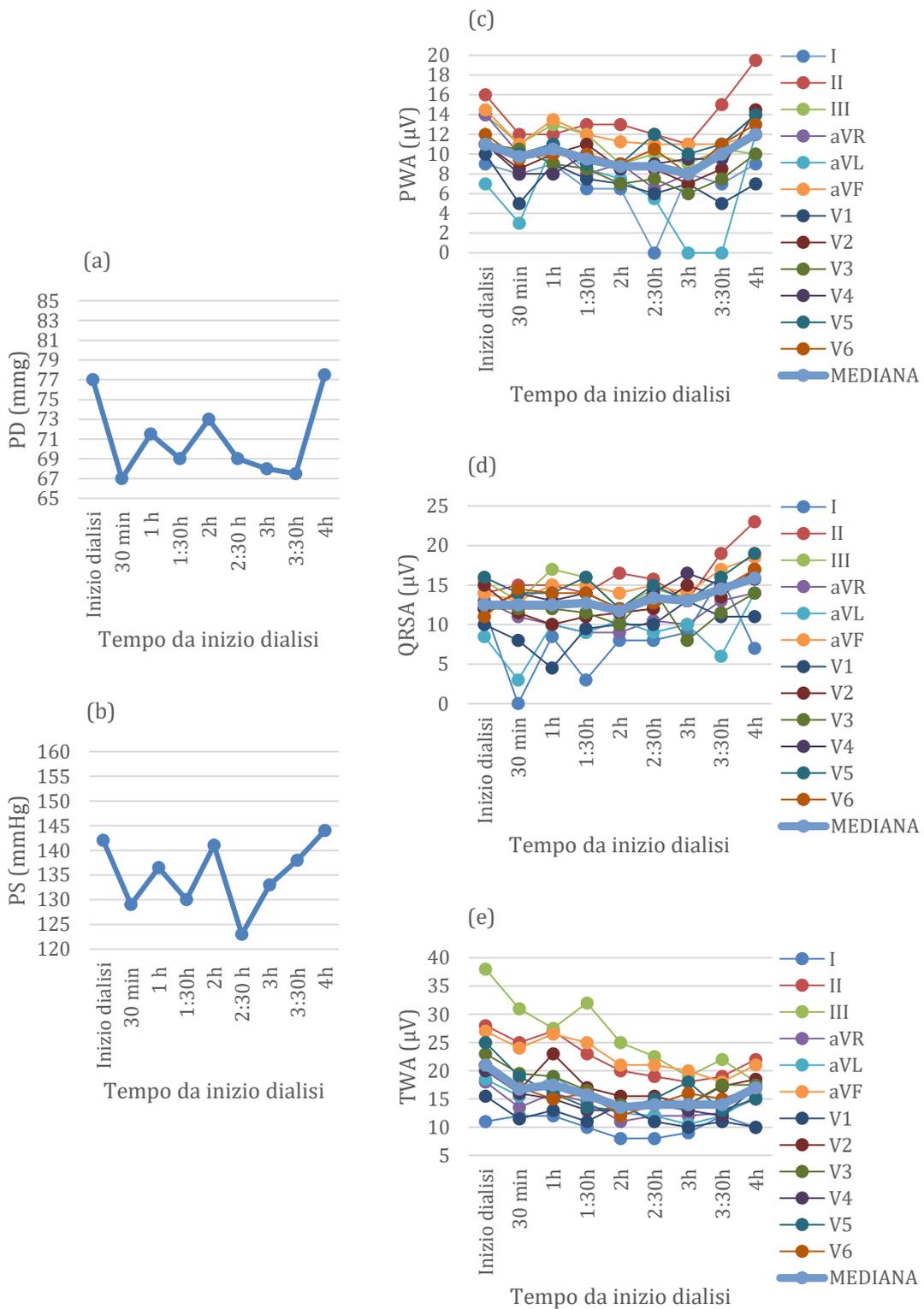
Nelle figure 5.5, 5.6, 5.7 sono riportati gli andamenti della pressione e dell'alternanza elettrocardiografica, relativi ai pazienti che hanno svolto la dialisi la mattina presto, la mattina tardi e durante il pomeriggio.



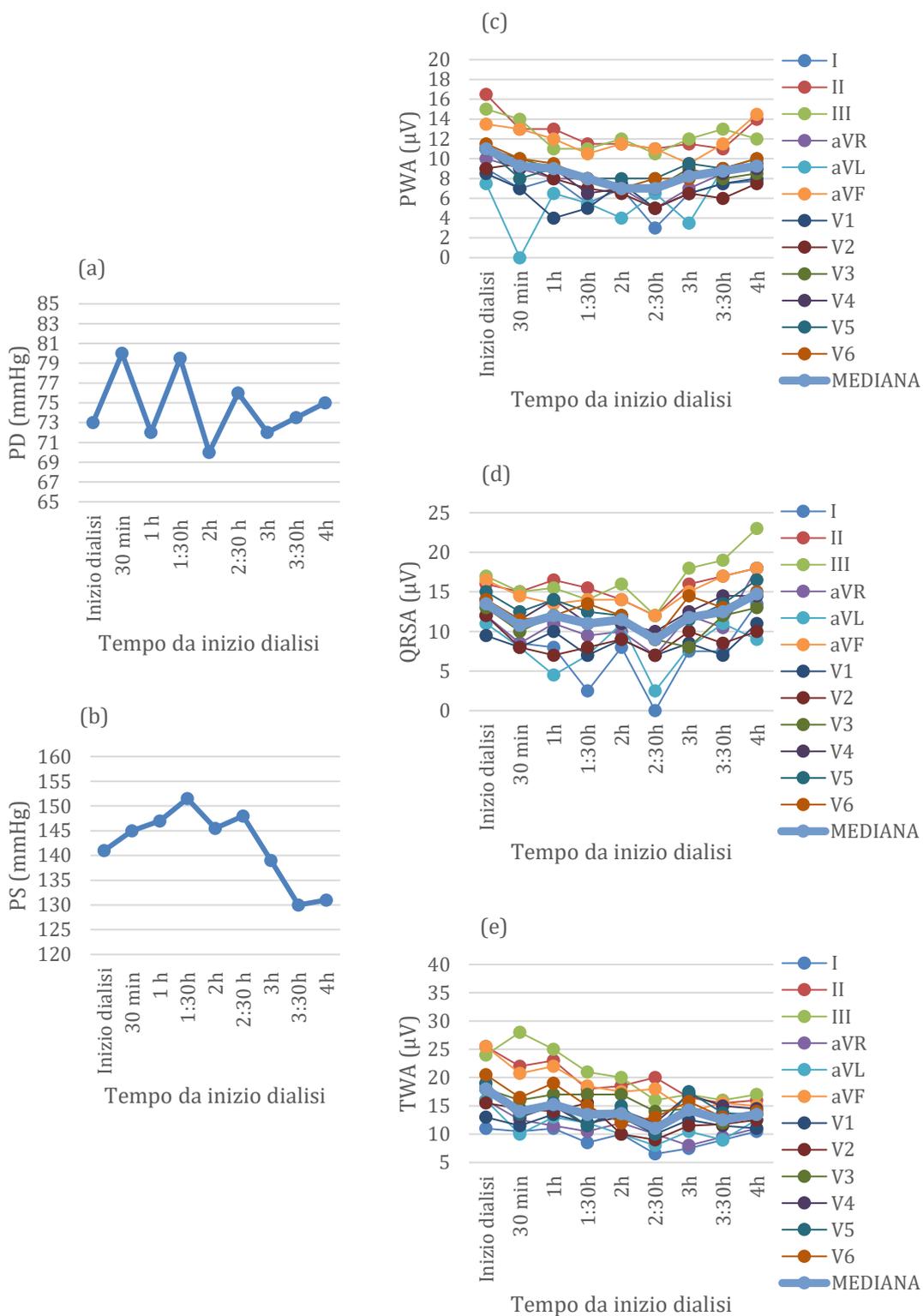
**Figura 5.4** Concentrazioni di calcio, potassio e sodio nei pazienti sottoposti a dialisi.



**Figura 5.5** Andamento della pressione e dell'alternanza elettrocardiografica la mattina presto. (a) Pressione diastolica; (b) pressione sistolica; (c) PWA; (d) QRSa; (e) TWA.



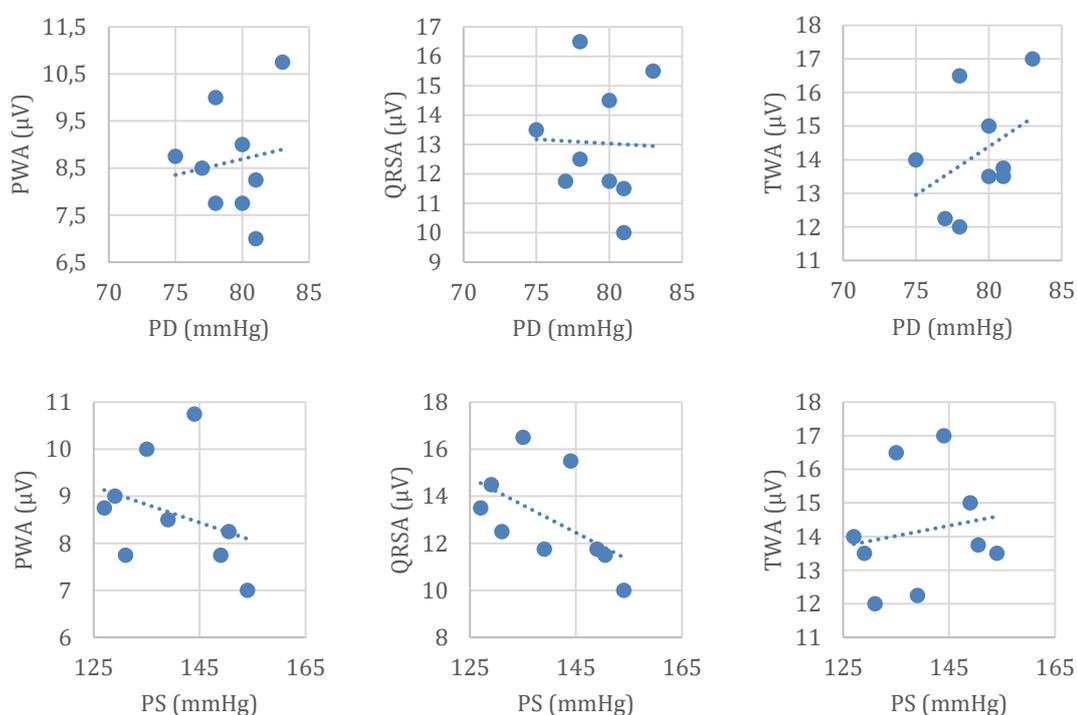
**Figura 5.6** Andamento della pressione e dell'alternanza elettrocardiografica la mattina tardi. (a) Pressione diastolica; (b) pressione sistolica; (c) PWA; (d) QRSa; (e) TWA.



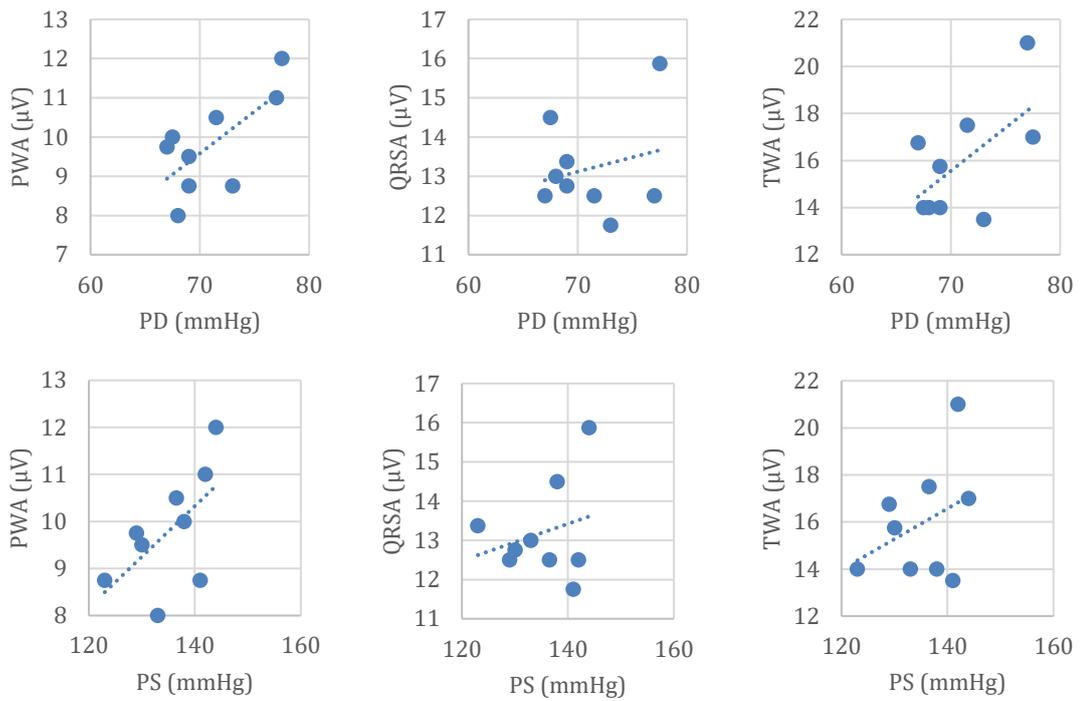
**Figura 5.7** Andamento della pressione e dell'alternanza elettrocardiografica il pomeriggio. (a) Pressione diastolica; (b) pressione sistolica; (c) PWA; (d) QRSA; (e) TWA.

Dai grafici precedenti risulta che l'alternanza elettrocardiografica tende a diminuire durante la dialisi, per poi aumentare verso la fine di essa. La pressione diastolica, la mattina presto, tende ad avere un andamento decrescente durante la dialisi, mentre la pressione sistolica aumenta nel primo tratto, per poi diminuire durante la dialisi e aumentare verso la fine di essa. I pazienti che hanno compiuto la dialisi in tarda mattinata presentano un andamento della pressione diastolica che diminuisce durante la dialisi per poi aumentare alla fine. La pressione sistolica, durante la mattina tardi, è molto variabile, però alla fine della dialisi tende ad aumentare. La pressione diastolica nei pazienti del pomeriggio presenta valori alternati, mentre quella diastolica tende ad aumentare per poi diminuire, mostrando un grafico che presenta una concavità verso il basso, a differenza degli altri.

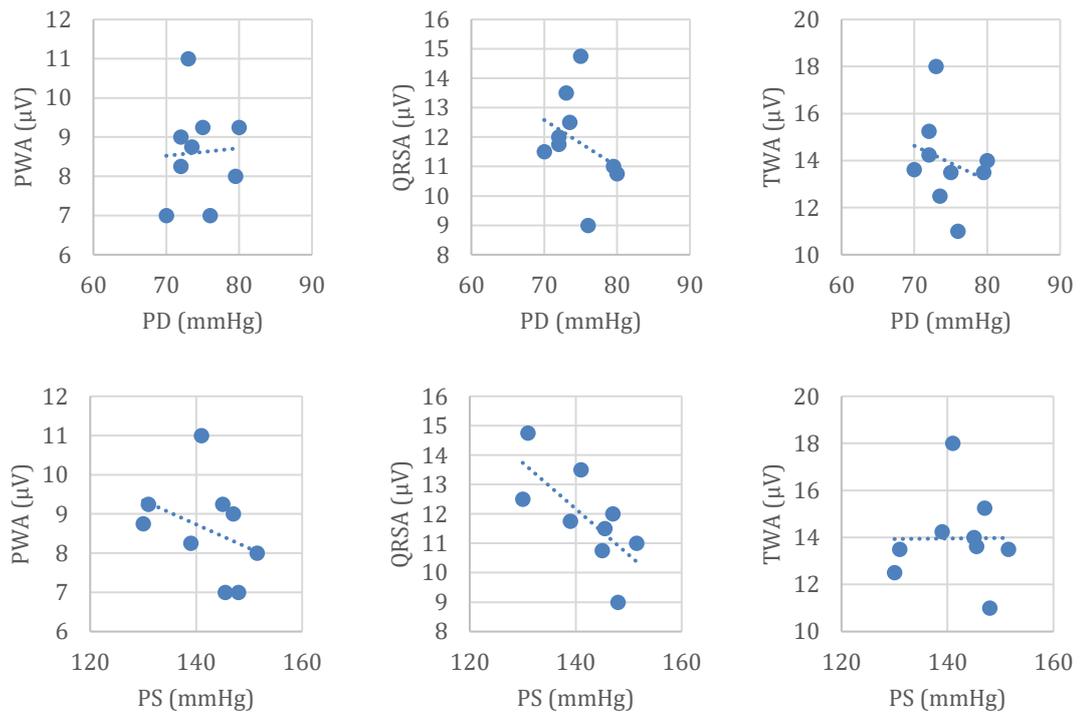
Nelle figure 5.8, 5.9 e 5.10 sono rappresentate le linee di regressione relative ai pazienti che hanno svolto la dialisi nei tre momenti della giornata analizzati.



**Figura 5.8** Linee di regressione lineare relative ai pazienti che hanno effettuato la dialisi la mattina presto.



**Figura 5.9** Linee di regressione lineare relative ai pazienti che hanno effettuato la dialisi in tarda mattinata.



**Figura 5.10** Linee di regressione lineare relative ai pazienti che hanno effettuato la dialisi il pomeriggio.

Nel primo gruppo le linee di regressione tra PWA e PD, TWA e PD e TWA e PS sono crescenti, mentre le restanti hanno un andamento decrescente. Nel secondo gruppo tutte le linee di regressione sono crescenti, mentre nel terzo gruppo, tutte le linee di tendenza sono decrescenti, ad eccezione delle linee tra PWA e PD e TWA e PS.

I valori degli indici di correlazione tra le pressioni e le alternanze e i relativi valori di significatività sono riportati nelle tabelle 5.2, 5.3 e 5.4:

**Tabella 5.2** Indici di correlazione e significatività relativi ai pazienti che hanno effettuato la dialisi la mattina presto.

Pressione	PWA	QRSA	TWA
PD	0,142 (0,716)	-0,0331 (0,933)	0,408 (0,276)
PS	-0,329 (0,388)	-0,555 (0,121)	0,177 (0,648)

○ nessuna correlazione; ○ correlazione compresa tra 0,3 e 0,7; ● correlazione >0,7; **significatività <0,05**

**Tabella 5.3** Indici di correlazione e significatività relativi ai pazienti che hanno effettuato la dialisi la mattina tardi.

Pressione	PWA	QRSA	TWA
PD	0,689 ( <b>0,04</b> )	0,232 (0,548)	0,603 (0,086)
PS	0,602 (0,086)	0,258 (0,502)	0,371 (0,325)

○ nessuna correlazione; ○ correlazione compresa tra 0,3 e 0,7; ● correlazione >0,7; **significatività <0,05**

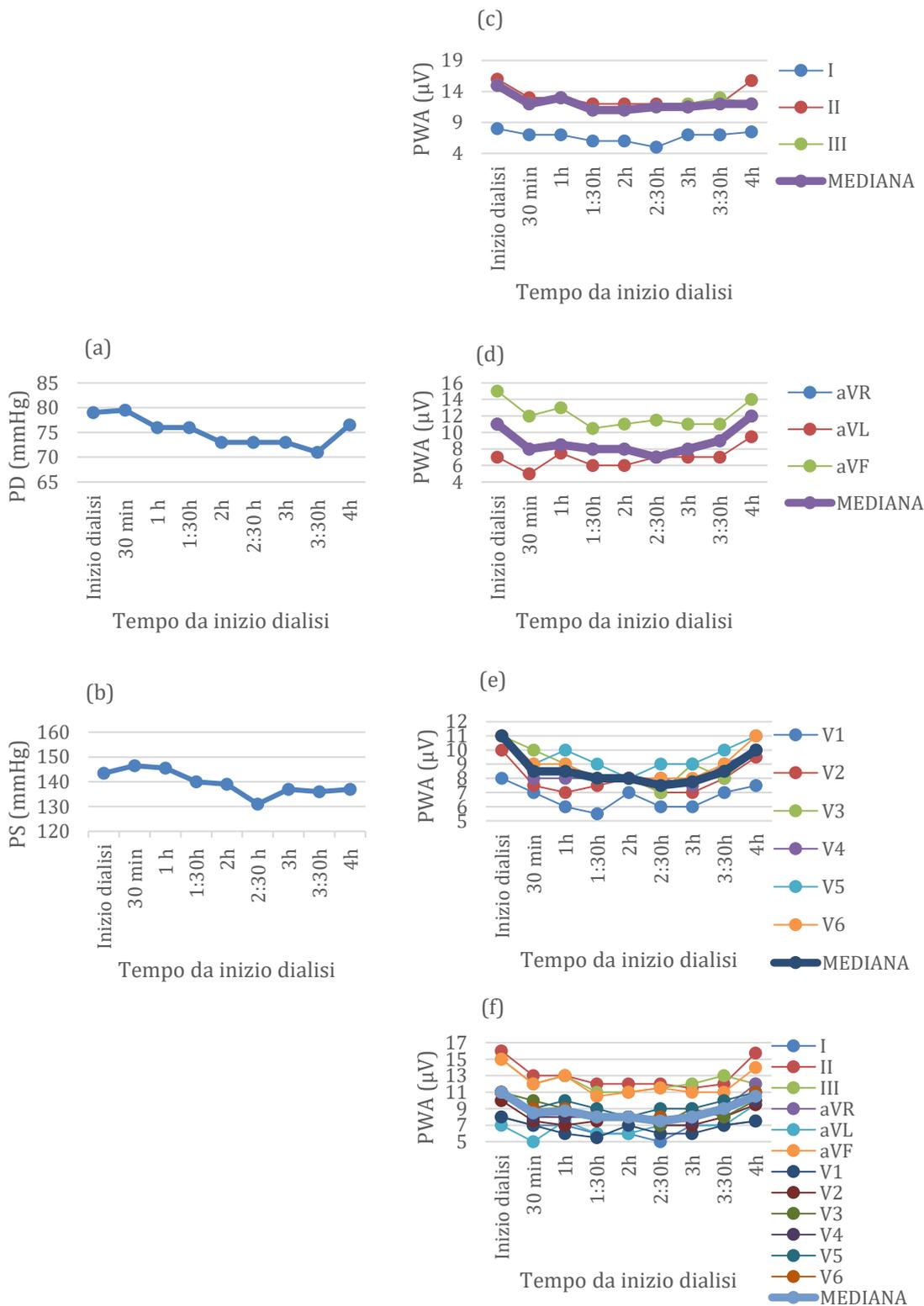
**Tabella 5.4** Indici di correlazione e significatività relativi ai pazienti che hanno effettuato la dialisi il pomeriggio.

Pressione	PWA	QRSA	TWA
PD	0,0534 (0,891)	-0,328 (0,389)	-0,262 (0,495)
PS	-0,366 (0,333)	-0,709 ( <b>0,032</b> )	0,008 (0,983)

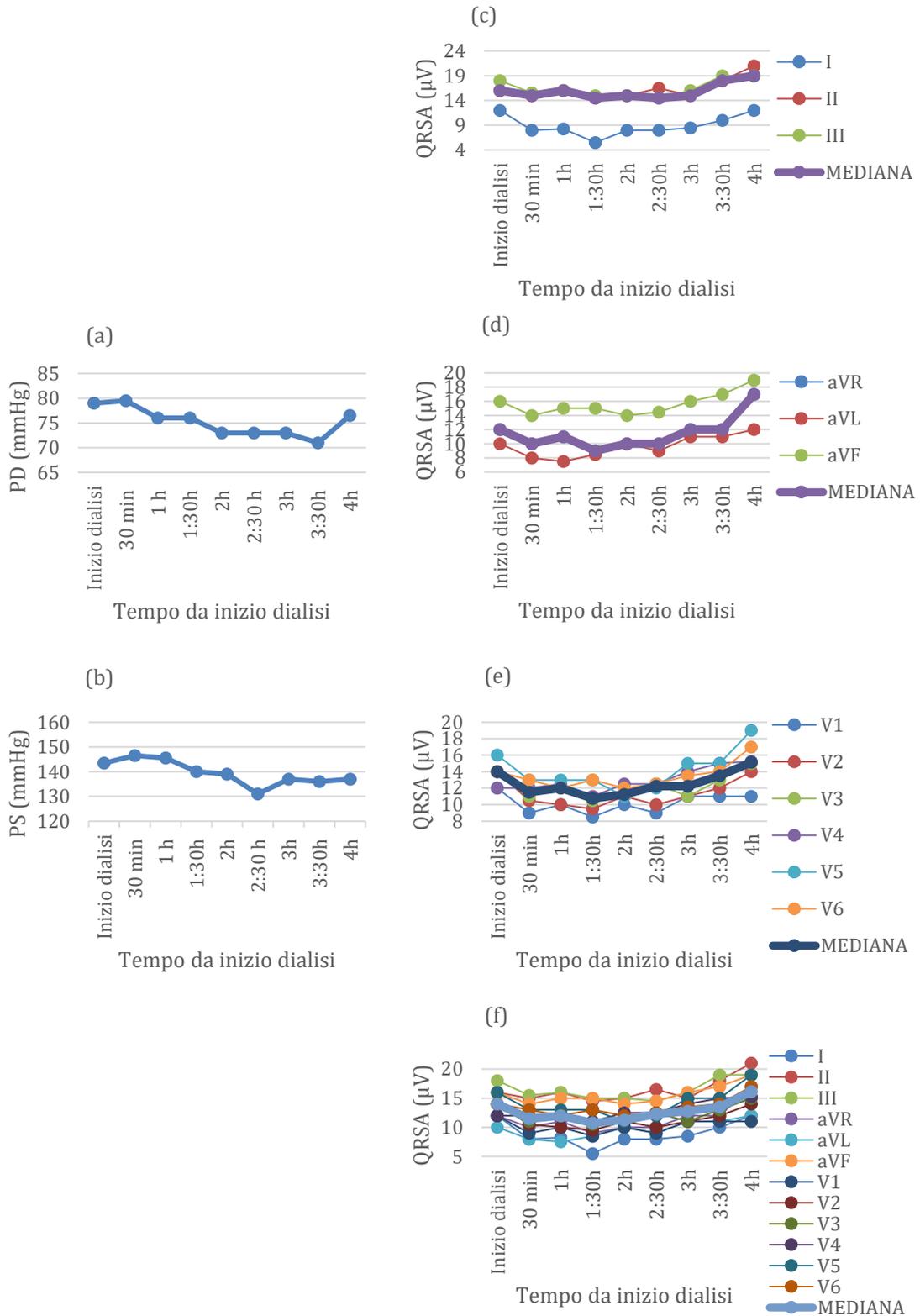
○ nessuna correlazione; ○ correlazione compresa tra 0,3 e 0,7; ● correlazione >0,7; **significatività <0,05**

Tra l'alternanza relativa all'onda T e la pressione diastolica misurata durante la sessione di dialisi di prima mattina si ottiene un indice di correlazione di 0,408 con una significatività di 0,276. Per quanto riguarda i pazienti che hanno svolto la dialisi la mattina tardi, tra l'alternanza relativa all'onda P e la pressione diastolica si ottiene un indice di correlazione di 0,689 con una significatività di 0,04, mentre con la pressione sistolica si ha una correlazione pari a 0,602 con una significatività dello 0,086. Tra la TWA e la pressione diastolica si ha un indice di correlazione pari a 0,603 con un valore di significatività pari a 0,086, mentre la correlazione tra TWA e pressione sistolica è uguale a 0,371 con significatività 0,325. Per quanto riguarda i pazienti che hanno svolto la dialisi il pomeriggio, si ha un indice di correlazione negativo tra la QRSA e la pressione sistolica pari a -0,709 con un indice di significatività uguale a 0,032.

Nella seconda parte è stato considerato un unico gruppo di 51 pazienti: la pressione diastolica e la pressione sistolica presentano un andamento visibilmente decrescente durante la dialisi (figure 5.11, 5.12, 5.13). Il grafico della pressione diastolica mediana, in particolare, tende ad aumentare verso la fine della dialisi. Anche i grafici delle alternanze elettrocardiografiche mostrano un andamento decrescente, per poi crescere alla fine della dialisi. Successivamente, sono state rappresentate le linee di regressione relative ai 51 pazienti (figure 5.14, 5.15, 5.16).

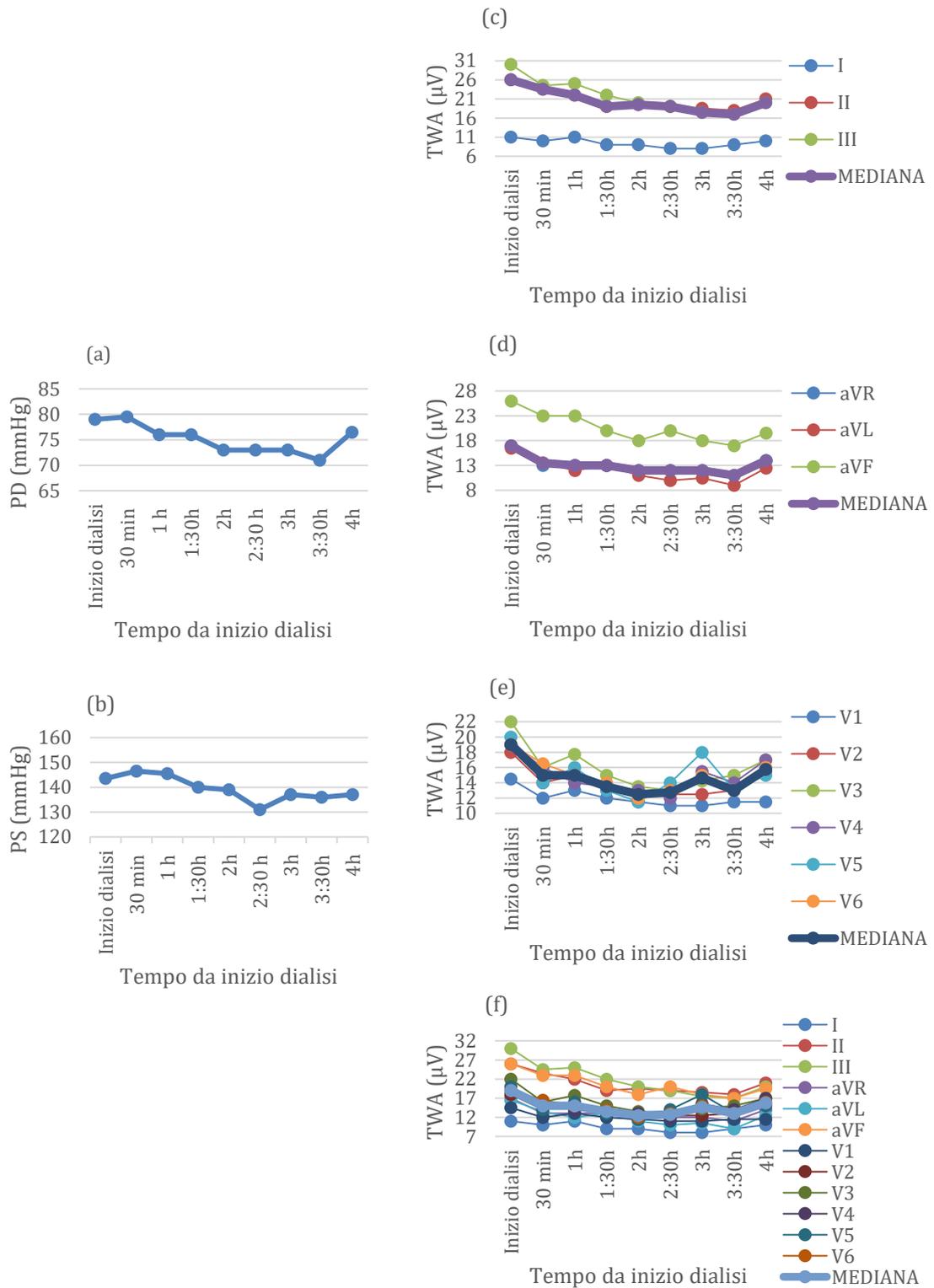


**Figura 5.11** Andamento della pressione e della PWA nei 51 pazienti durante la dialisi. (a) Pressione diastolica; (b) pressione sistolica; (c) derivazioni fondamentali; (d) derivazioni aumentate; (e) derivazioni precordiali; (f) 12 derivazioni.



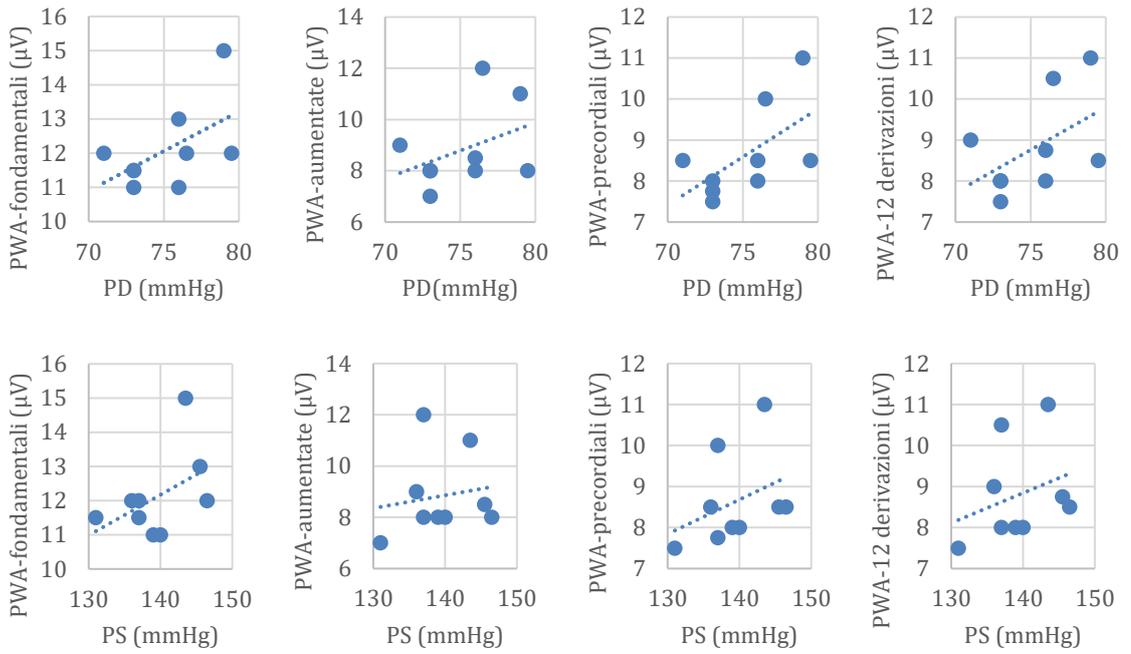
**Figura 5.12** Andamento della pressione e della QRSa nei 51 pazienti durante la dialisi.

(a) Pressione diastolica; (b) pressione sistolica; (c) derivazioni fondamentali; (d) derivazioni aumentate; (e) derivazioni precordiali; (f) 12 derivazioni.

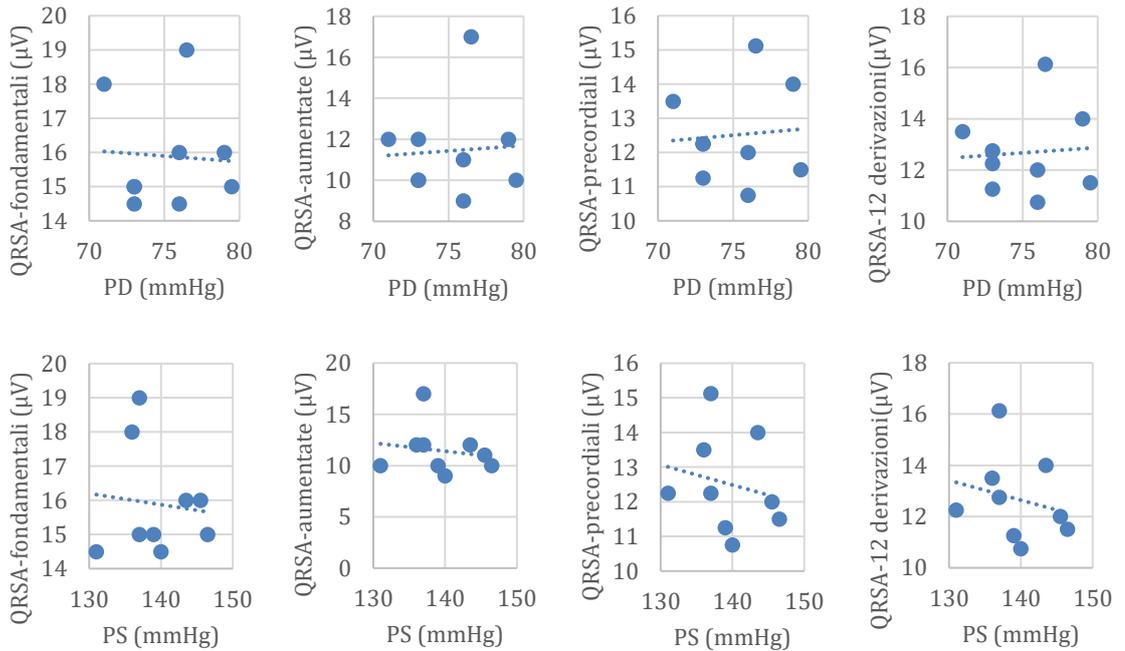


**Figura 5.13** Andamento della pressione e della TWA nei 51 pazienti durante la dialisi.

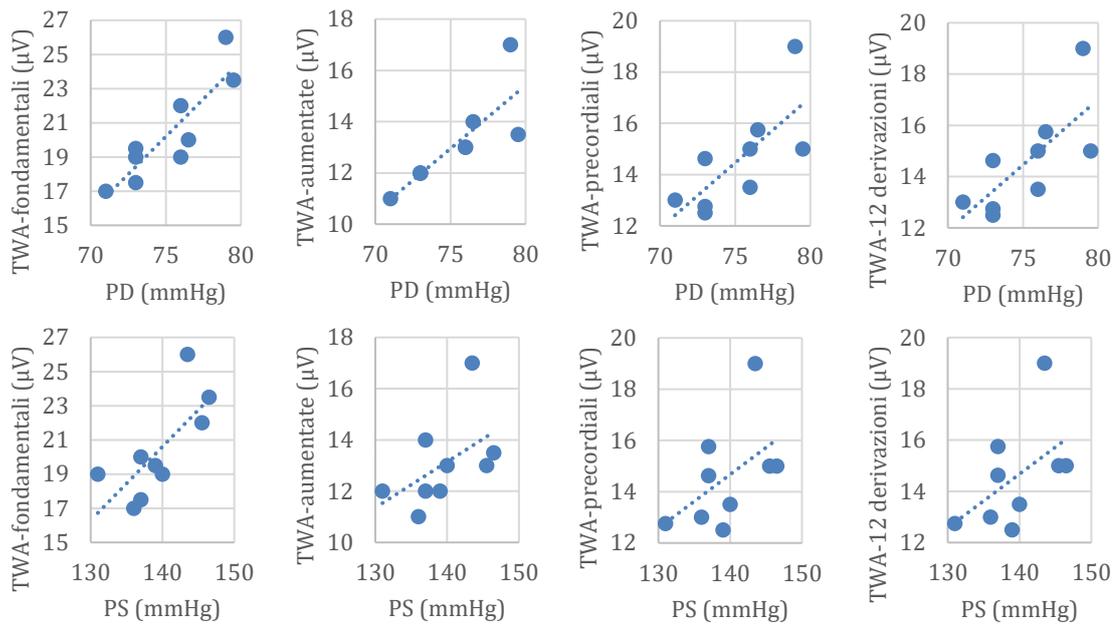
(a) Pressione diastolica; (b) pressione sistolica; (c) derivazioni fondamentali; (d) derivazioni aumentate; (e) derivazioni precordiali; (f) 12 derivazioni.



**Figura 5.14** Linee di regressione lineare relative alla PWA nei 51 pazienti.



**Figura 5.15** Linee di regressione lineare relative alla QRSA nei 51 pazienti.



**Figura 5.16** Linee di regressione lineare relative alla TWA nei 51 pazienti.

Le linee di regressione che legano la PWA con le pressioni, sono tutte crescenti. Nel caso della QRSA, le linee di regressione tendono ad avere un coefficiente angolare molto basso oppure negativo. Nel caso della TWA, tutte le linee di regressione sono crescenti e i punti della distribuzione risultano più vicini alla linea di tendenza rispetto agli altri casi. Gli indici di correlazione e di significatività sono rappresentati nelle tabelle 5.5, 5.6, 5.7:

**Tabella 5.5** Indici di correlazione e significatività tra pressione e PWA.

Pressione	I, II, III	aVR, aVL, aVF	V1-V6	12 derivazioni
PD	0,543 (0,131)	0,392 (0,296)	0,601 (0,087)	0,506 (0,165)
PS	0,474 (0,198)	0,155 (0,691)	0,366 (0,333)	0,304 (0,427)

○ nessuna correlazione; ○ correlazione compresa tra 0,3 e 0,7; ● correlazione >0,7; **significatività <0,05**

**Tabella 5.6** Indici di correlazione e significatività tra pressione e QRSA.

Pressione	I, II, III	aVR, aVL, aVF	V1-V6	12 derivazioni
PD	-0,061 (0,876)	0,066 (0,866)	0,080 (0,837)	0,073 (0,852)
PS	-0,102 (0,794)	-0,171 (0,660)	-0,204 (0,598)	-0,231 (0,549)

○ nessuna correlazione; ○ correlazione compresa tra 0,3 e 0,7; ● correlazione >0,7; **significatività <0,05**

**Tabella 5.7** Indici di correlazione e significatività tra pressione e TWA.

Pressione	I, II, III	aVR, aVL, aVF	V1-V6	12 derivazioni
PD	0,879 (0,002)	0,829 (0,006)	0,737 (0,023)	0,737 (0,023)
PS	0,734 (0,024)	0,512 (0,159)	0,518 (0,153)	0,518 (0,153)

○ nessuna correlazione; ○ correlazione compresa tra 0,3 e 0,7; ● correlazione >0,7; **significatività <0,05**

Dalla tabella 5.5 è possibile osservare che la maggior parte dei valori di correlazione tra la pressione e la PWA sono moderati (compresi tra 0,3 e 0,7) con bassa significatività. Dalla tabella 5.6 risulta che non è presente alcuna correlazione positiva tra la pressione e l'alternanza elettrocardiografica relativa al complesso QRS. Nella tabella 5.7 i valori sono più significativi. Tra la pressione diastolica e la TWA è presente un'alta correlazione ( $>0,7$ ) con valori significativi ( $<0,05$ ). La pressione sistolica è correlata unicamente alle derivazioni fondamentali, con un indice pari a 0,734 e significatività pari a 0,024.

#### **5.4 Discussione dei risultati ottenuti**

Nel paragrafo 2.2 si è affermato che le cause più comuni di insufficienza renale possono essere il diabete, l'ipertensione, l'infiammazione dei glomeruli renali, infezioni e la malattia renale policistica. I risultati ottenuti dall'analisi del database sono coerenti con tale affermazione, in quanto il 45% della popolazione analizzata soffre di ESRD a causa del diabete, mentre per il 31% dei pazienti la causa principale di ESRD risulta essere l'ipertensione. Quest'ultima può essere causata dall'insufficienza renale, ma è anche l'insufficienza renale a causare l'ipertensione, poiché una delle funzioni dei reni è la regolazione della pressione del sangue. Il 55% dei soggetti soffre di ipertrofia ventricolare sinistra, molto comune nei pazienti con insufficienza renale, come visto anche nel paragrafo 3.4.1. Come affermato nel paragrafo 4.3.1, i pazienti con insufficienza renale hanno una ridotta capacità di mantenimento del bilancio elettrolitico, portando a valori anomali non solo di calcio, ma anche di potassio nel sangue. Dall'analisi del file Excel risulta che, al momento della misurazione, il 53% dei pazienti presenta una concentrazione di calcio nel sangue inferiore alla norma, mentre il 51% dei pazienti presenta una concentrazione di potassio superiore al normale.

I valori della pressione e dell'alternanza elettrocardiografica sono stati studiati suddividendo i pazienti in tre gruppi: "Mattina presto", "Tarda mattinata" e "Pomeriggio". I grafici della pressione diastolica e della pressione sistolica dei tre gruppi presentano molti massimi e minimi locali, a differenza dei grafici della PWA, QRSA e TWA, che hanno un andamento inizialmente decrescente, per poi aumentare verso la fine della dialisi. Ciò è dovuto, probabilmente, ad un numero ridotto di pazienti per ogni gruppo. Infatti, nel gruppo "Mattina presto" i pazienti sono 20, nel gruppo "Tarda mattinata" i pazienti sono 19 mentre nell'ultimo gruppo "Pomeriggio", i pazienti sono 12.

Non sono stati trovati valori significativi di correlazione tra pressione e alternanza, se non per il legame tra la pressione diastolica e la PWA nei pazienti del gruppo “Tarda mattinata”. Si è trovata una correlazione moderata del valore di 0,689 con una significatività pari a 0.04.

Nella seconda parte dello studio si è deciso di rappresentare gli andamenti della pressione diastolica e della pressione sistolica, considerando un unico gruppo formato da tutti i 51 pazienti in analisi, indipendentemente dal momento della giornata in cui si è svolta la dialisi. Considerando un unico gruppo di pazienti che hanno effettuato la dialisi, la pressione diastolica mediana e la pressione sistolica mediana hanno un andamento visibilmente decrescente. Uno degli effetti principali della dialisi, infatti, è l’ipotensione [30]. In questo caso, tutti i pazienti in esame soffrono di ipertensione, per cui un abbassamento della pressione durante la dialisi potrebbe avere un effetto benefico su di essi. I grafici delle derivazioni fondamentali, aumentate, precordiali e delle 12 derivazioni totali relative alla PWA, alla QRSa e alla TWA risultano sempre decrescenti durante la dialisi, per poi aumentare durante la fine di essa. In letteratura sono presenti diversi studi [25,32-35] che hanno indagato l’effetto della dialisi sull’alternanza elettrocardiografica, raggiungendo, però, risultati discordanti. Tuttavia, sono stati trovati anche risultati che mostrano come l’emodialisi abbia interrotto la periodicità (legata al ritmo circadiano) dell’alternanza elettrocardiografica, causando un decremento delle PWA, QRSa e TWA [32].

La distribuzione di punti che lega la TWA alla pressione diastolica e alla pressione sistolica presenta una distanza ridotta dalla linea di regressione, il che potrebbe significare che l’andamento della stessa approssima molto bene la distribuzione.

Tra la pressione diastolica e la PWA si ha una correlazione moderata (compresa tra 0,3 e 0,7) con bassa significatività ( $>0,05$ ). Questo vale anche per la pressione sistolica e le derivazioni fondamentali, precordiali e le 12 derivazioni relative alla PWA. Tra la PD e le derivazioni aumentate la correlazione è bassa (0,155) con significatività uguale a 0.691. Tra le PD e PS e la QRSa si hanno prevalentemente correlazioni negative o tendenti a zero. Dall’analisi del database, infatti, risulta, generalmente, un aumento della QRSa durante la dialisi. Valori più significativi si hanno tra la PD e la TWA. Tutti i valori di correlazione sono maggiori di 0,7, con valore di significatività minore di 0,05. Tra la PS e le derivazioni fondamentali si ha un indice di correlazione pari a 0,734 con

significatività pari a 0,024. Tra la PS e le derivazioni aumentate, precordiali e 12 derivazioni totali, la correlazione è bassa (rispettivamente 0,512, 0,518, 0,518) con significatività  $>0,05$ .

Da ciò risulta che l'andamento della pressione diastolica e dell'alternanza relativa all'onda T potrebbero essere correlate. La pressione diastolica, infatti, è la pressione tra un battito e l'altro, quando il cuore è rilassato. La contrazione ventricolare è rappresentata dal complesso QRS, mentre la ripolarizzazione ventricolare, ossia il rilassamento dei ventricoli, è legata all'onda T. Quindi il legame tra l'andamento della pressione diastolica e la TWA nei pazienti sottoposti a dialisi è coerente dal punto di vista fisiologico. Inoltre, in letteratura sono presenti studi prevalentemente legati alla TWA nell'ambito della dialisi. I risultati della seconda parte della tesi sono dovuti, probabilmente, ad un numero maggiore di pazienti e, quindi, un numero maggiore di dati utilizzati per il calcolo delle mediane.

Per quanto riguarda le implicazioni dei risultati ottenuti, l'alternanza elettrocardiografica è un indice di rischio cardiovascolare e la sua correlazione con la pressione potrebbe spiegare la sua diminuzione durante l'emodialisi. I pazienti analizzati soffrono di ipertensione e durante la dialisi diminuiscono sia l'alternanza elettrocardiografica sia la pressione del sangue. Pertanto, la dialisi ha un effetto positivo sul benessere generale dei pazienti ed è quindi molto importante per i pazienti che soffrono di insufficienza renale. Oltre ad un basso numero di partecipanti, uno dei principali limiti dello studio di questa tesi è la mancanza di molti valori di pressione e di alternanza e, di conseguenza, la presenza di molte celle vuote durante il calcolo delle mediane su Excel. In studi futuri potrebbe essere utilizzato un numero maggiore di pazienti, con misurazioni di pressione effettuate in maniera più accurata ogni 30 minuti, per ogni paziente.

## **Conclusione**

Lo scopo di questa tesi era quello di verificare se è presente un legame tra l'alternanza elettrocardiografica e la pressione arteriosa in soggetti con ipertensione sottoposti a dialisi. Una delle principali funzioni dei reni è il controllo della pressione del sangue e, quindi, un mancato funzionamento di tali organi può portare a valori anomali di pressione arteriosa. Inoltre, l'ipertensione è una delle principali cause di ESRD e pertanto essa può essere sia la causa che l'effetto dell'insufficienza renale.

Dallo studio emerge che l'alternanza elettrocardiografica relativa all'onda T e la pressione diastolica presentano un alto indice di correlazione con un'alta significatività statistica. Ciò significa che, all'aumentare della pressione diastolica, aumenta anche la TWA mentre al diminuire della pressione diastolica, diminuisce anche la TWA, durante l'emodialisi. Dai risultati ottenuti, la pressione sistolica presenta una correlazione alta con le derivazioni fondamentali, mentre con le restanti derivazioni presenta una correlazione moderata con bassa significatività statistica.

Durante la dialisi diminuiscono sia l'alternanza elettrocardiografica sia la pressione del sangue dei pazienti analizzati. Pertanto, la dialisi ha un effetto positivo sul benessere generale dei pazienti ed è quindi molto importante per coloro che soffrono di insufficienza renale. Migliori indici di correlazione potrebbero essere ottenuti in studi futuri, con l'aiuto di un numero maggiore di partecipanti e/o un numero maggiore di misurazioni della pressione del sangue.

## **Bibliografia e sitografia**

- [1] Martini F.H., Nath J.L., Tallitsch R.B. Anatomia umana (L. Cocco, Ed.). Italia: Edises. 2019.
- [2] Harper V., Allen C. Anatomy and Physiology, Laboratory Manual. Regno Unito: Wiley. 2016.
- [3] Barbone S. Scienze integrate. Italia: Franco Lucisano Editore. 2010.
- [4] Castano P., Donato R.F. Anatomia dell'uomo. Italia: Edi. Ermes. 2006.
- [5] Sadava et al. La nuova biologia.blu. Italia: Zanichelli. 2016.
- [6] Rhoades R.A., Bell D.R. Medical Physiology: Principles for Clinical Medicine. Regno Unito: Lippincott Williams & Wilkins. 2009.
- [7] Drake R.L., Wayne Vogl A., Mitchell A.W.M. Gray's Anatomy for Students: Second South Asia Edition E-Book. India: Elsevier Health Sciences. 2020.
- [8] Saraceni S., Strumia G. Osservare e capire la vita. Italia: Zanichelli. 2010.
- [9] Hamrahian S.M., Falkner B. Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Advances in experimental medicine and biology*, vol. 956, pp. 307-325. 2017. [https://doi.org/10.1007/5584\\_2016\\_84](https://doi.org/10.1007/5584_2016_84).
- [10] Liu M., Li X.C., Lu L., Cao Y., Sun R.R., Chen S., Zhang P.Y. Cardiovascular disease and its relationship with chronic kidney disease. *European review for medical and pharmacological sciences*, vol. 18, no. 19, pp. 2918-2926. 2014.
- [11] Najarian K., Splinter R. Biomedical Signal and Image Processing. Regno Unito: Taylor & Francis. 2006.
- [12] Branca F.P. Fondamenti di Ingegneria Clinica - Volume 1. Germania: Springer. 2000.
- [13] Malmivuo J., Plonsey R. Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields. Regno Unito: Oxford University Press. 1995.
- [14] Catalano J.T. Guide to ECG Analysis. Regno Unito: Lippincott. 2002.
- [15] Romanò M. Testo-atlante di elettrocardiografia pratica: Approccio clinico ragionato all'elettrocardiogramma. Germania: Springer. 2010.
- [16] Chugh K., Chugh S.N. Textbook of Clinical Electrocardiography. India: Jaypee Brothers. 2014.

- [17] Sahoo S., Dash M., Behera S., Sabut S. Machine learning approach to detect cardiac arrhythmias in ECG signals: a survey. *Irbm*, vol. 41, no. 4, pp. 185-194. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.irbm.2019.12.001>.
- [18] Gaudio C. *Patologia integrata medico-chirurgica I - vol. I (seconda edizione): Malattie dell'Apparato Cardiovascolare*. Italia: Nuova Cultura. 2016.
- [19] Shafi S., Saleem M., Anjum R., Abdullah W., Shafi T. ECG Abnormalities In Patients With Chronic Kidney Disease. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC*, vol. 29, no. 1, pp. 61-64. 2017.
- [20] Shapira O.M., Bar-Khayim Y. ECG changes and cardiac arrhythmias in chronic renal failure patients on hemodialysis. *Journal of electrocardiology*, vol. 25, no. 4, pp. 273–279. 1992. [https://doi.org/10.1016/0022-0736\(92\)90032-U](https://doi.org/10.1016/0022-0736(92)90032-U).
- [21] Jalife J., Zipes D.P. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside E-Book: Expert Consult*. Stati Uniti: Elsevier Health Sciences. 2009.
- [22] Marcantoni I., Sbrollini A., Morettini M., Swenne C.A., Burattini L. Enhanced adaptive matched filter for automated identification and measurement of electrocardiographic alternans. *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 68, 102619. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2021.102619>.
- [23] Kulkarni K., Merchant F.M., Kassab M.B., Sana F., Moazzami K., Sayadi O., Singh J.P., Heist E.K., Armoundas A.A. Cardiac Alternans: Mechanisms and Clinical Utility in Arrhythmia Prevention. *Journal of the American Heart Association*, vol. 8, no. 21, e013750. 2019. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013750>.
- [24] Bini S., Burattini L. Quantitative characterization of repolarization alternans in terms of amplitude and location: What information from different methods? *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 8, no. 6, pp. 675-681. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bspc.2013.06.012>.
- [25] Waks J.W., Tereshchenko L.G., Parekh R.S. Electrocardiographic predictors of mortality and sudden cardiac death in patients with end stage renal disease on hemodialysis. *Journal of Electrocardiology*, vol. 49, no. 6, pp. 848-854. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2016.07.020>.
- [26] Bukhari H.A., Palmieri F., Ramirez J., Laguna P., Ruiz J.E., Ferreira D., Potse M., Sanchez C., Pueyo E. Characterization of T Wave Amplitude, Duration and Morphology Changes During Hemodialysis: Relationship With Serum Electrolyte Levels and Heart

- Rate. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 68, no. 8, pp. 2467-2478. 2021. <https://doi.org/10.1109/TBME.2020.3043844>.
- [27] Telemetric and Holter ECG Warehouse, E-HOL-12-0051-016. Consultato il 24 novembre 2022. <http://thew-project.org/>.
- [28] Di Nuzzo M. *Data Science e Machine Learning: Dai Dati alla Conoscenza*. Italia: Di Nuzzo M. 2021.
- [29] Infortuna T., Barbone S. *Il corpo umano*. Italia: Franco Lucisano Editore. 2020.
- [30] The Trusted Provider of Medical Information since 1899. Consultato il 13 dicembre 2022. <https://www.msdmanuals.com/>.
- [31] Cicchitelli G. *Statistica. Principi e metodi*. Italia: Pearson. 2008.
- [32] Marcantoni I., Leoni C., Peroni C., Sbrollini A., Morettini M., Burattini L. Circadian Modulation of Electrocardiographic Alternans in Kidney Failure Patients on Dialysis. *CinC*. 2022.
- [33] Green D., Batchvarov V., Wijsekara C., Kalra P.A., Camm A.J. Dialysis-dependent changes in ventricular repolarization. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, vol. 35, no. 6, pp. 703-710. 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2012.03364.x>.
- [34] Friedman A.N., Groh W.J., Das M. A pilot study in hemodialysis of an electrophysiological tool to measure sudden cardiac death risk. *Clinical Nephrology*, vol. 68, no. 3, pp. 159-164. 2007. <https://doi.org/10.5414/cnp68159>.
- [35] Secemsky E.A., Verrier R.L., Cooke G., Ghossein C., Subacius H., Manuchehry A., Herzog C.A., Passman R. High prevalence of cardiac autonomic dysfunction and T-wave alternans in dialysis patients. *Heart Rhythm*, vol. 8, no. 4, pp. 592-598. Apr. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.11.041>

## Appendice A

**Tabella A.1** Informazioni generali relative ai pazienti del database.

Num. paziente	Età (anni)	Sex	Altezza (cm)	Fumatore e nel passato	Fumatore attuale	Peso pre-dialisi	Peso post-dialisi	Pressione sanguigna pre-dialisi	Pressione sanguigna post-dialisi
1001	60	F	170	Sì	No	115	111	135/77	164/89
1002	57	M	171	Sì	No	65,8	63,2	123/74	155/77
1003	53	M	173	Sì	Sì	75,8	73,2	147/86	116/69
1005	53	F	169	Sì	No	121	117	124/65	139/78
1007	77	M	164	Sì	No	101	98,2	173/83	144/58
1008	60	F	157	Sì	No	67,8	65,2	130/037	122,068
1009	62	F	162	Sì	Sì	72,5	71,5	127/72	142/72
1010	59	F	168	Sì	Sì	110	107	134/70	112/54
1011	76	M	178	Sì	No	78,6	76,4	137/76	183/83
1013	72	F	167	No	No	79,6	78,1	ND	199/61
1014	62	M	188	No	No	99	94,5	121/57	107/51
1015	59	F	164	No	No	83,1	80,2	135/70	135/75
1016	49	M	190	Sì	Sì	112	107	128/73	144/79
1017	65	F	160	No	No	69	67,8	140/90	129/77
1018	83	M	172	Sì	No	75,6	71,9	110/50	118/54
1019	69	M	178	Sì	No	109	106	172/97	119/79
1020	54	F	173	Sì	No	101	96	188/94	202/96
1021	64	M	190	Sì	No	69,5	59,3	183/101	150/91
1022	43	M	173	No	No	74,7	72,6	165/119	146/104
1023	54	M	168	Sì	No	77,2	73	140/89	131/83
1024	53	F	162	Sì	Sì	60,5	58,2	163/87	137/74
1025	42	M	180	Sì	No	110	106	120/66	129/68
1026	77	F	160	Sì	No	56	53,3	143/62	104/63
1027	53	M	178	Sì	No	154	150	167/72	154/65
1028	51	F	162	No	No	91,8	89,1	123/60	105/62
1029	80	F	157	Sì	No	60,1	59	191/88	197/100
1030	95	M	188	Sì	No	70,7	68,7	147/68	165/69
1031	48	M	173	Sì	No	86	82	160/55	94/70
1032	44	M	191	Sì	No	87,5	83,6	146/63	172/117
1034	49	F	167	No	No	101	97,6	171/83	177/77
1035	50	F	157	No	No	101	97,3	129/65	131/69
1036	47	M	180	No	No	141	136	131/79	123/75
1037	50	F	165	Sì	No	94,3	91,5	131/56	121/58
1038	65	F	157	Sì	No	83	83,9	178/62	215/84
1039	54	M	175	No	No	106	106	141/68	134/77
1041	63	M	166	Sì	No	78,4	76	123/72	116/50

1043	69	<u>M</u>	165	Sì	No	94,6	92,8	109/55	121/41
1044	67	<u>F</u>	160	Sì	No	90	85	179/087	121/069
1045	54	<u>M</u>	170	Sì	No	112	108	195/106	168/116
1046	71	<u>M</u>	168	Sì	No	69	66,2	144/87	119/78
1047	55	<u>M</u>	177	No	No	106	106	192/89	187/76
1048	56	<u>M</u>	181	Sì	No	99,2	97,1	115/72	132/81
1049	88	<u>M</u>	151	No	No	69,1	67,7	115/58	131/68
1050	58	<u>F</u>	148	Sì	No	66,2	63,5	150/95	148/96
1051	63	<u>M</u>	169	No	No	98,7	95,8	149/76	103/66
1053	42	<u>M</u>	180	No	No	98,2	94,7	169/99	174/109
1054	52	<u>F</u>	160	No	No	87,2	85,5	163/86	191/77
1056	56	<u>M</u>	177	No	No	73,8	71,7	197/101	188/95
1058	43	<u>M</u>	177	Sì	Sì	79,1	75,3	160/95	157/99
1059	54	<u>M</u>	120	No	No	77,1	73,6	125/67	134/84
1060	74	<u>F</u>	160	Sì	No	84,4	77,9	108/56	163/80

**Tabella A.2** Date e orari rilevanti.

Num. pazie nte	Età (anni)	Data acquisizione Holter	Ora inizio acquisizione Holter	Durata registrazione Holter (ore)	Data rimozione Holter	Data trattamento dialisi	Ora inizio dialisi	Ora fine dialisi
1001	60	16/2/2009	13:10	48	18/2/2009	16/2/2009	14:15	18:49
1002	57	9/3/2009	13:22	48	11/3/2009	9/3/2009	14:04	18:17
1003	53	20/2/2009	6:32	48	22/2/2009	23/2/2009	6:47	9:51
1005	53	25/2/2009	6:15	48	27/2/2009	25/2/2009	6:32	10:35
1007	77	2/3/2009	9:42	48	4/3/2009	2/3/2009	10:18	13:54
1008	60	13/4/2009	10:49	48	15/4/2009	13/4/2009	11:03	14:04
1009	62	18/3/2009	10:05	48	20/3/2009	18/3/2009	10:25	14:11
1010	59	4/3/2009	1:35	48	6/3/2009	4/3/2009	14:49	18:49
1011	76	18/3/2009	10:32	48	20/3/2009	18/3/2009	11:13	14:12
1013	72	18/3/2009	11:01	48	20/3/2009	18/3/2009	11:32	14:51
1014	62	9/3/2009	14:04	48	11/3/2009	9/3/2009	14:19	17:53
1015	59	23/3/2009	5:54	48	25/3/2009	23/3/2009	6:14	9:30
1016	49	23/3/2009	6:23	48	25/3/2009	23/3/2009	6:33	11:03
1017	65	30/3/2009	5:35	48	1/4/2009	1/4/2009	5:58	9:29

1018	83	25/3/200	9	11:16	48	27/3/200	25/3/200	9	9	12:03	16:12
1019	69	25/3/200	9	9:45	48	27/3/200	25/3/200	9	9	10:37	14:05
1020	54	6/4/2009	6:05	48	8/4/2009	6/4/2009	6:31	10:30			
1021	64	30/3/200	9	6:17	48	1/4/2009	30/3/200	9	9	6:37	10:43
1022	43	6/4/2009	5:24	48	8/4/2009	6/4/2009	6:52	10:00			
1023	54	6/4/2009	6:30	48	8/4/2009	6/4/2009	6:54	10:49			
1024	53	14/4/200	9	10:10	48	16/4/200	14/4/200	9	9	10:31	14:36
1025	42	14/4/200	9	10:55	48	16/4/200	14/4/200	9	9	11:22	15:22
1026	77	14/4/200	9	11:29	48	16/4/200	14/4/200	9	9	11:39	14:58
1027	53	21/4/200	9	9:34	48	23/4/200	21/4/200	9	9	10:10	14:15
1028	51	28/4/200	9	10:27	48	30/4/200	29/4/200	9	9	11:14	15:18
1029	80	21/4/200	9	10:24	48	23/4/200	21/4/200	9	9	10:37	14:48
1030	95	21/4/200	9	10:42	48	23/4/200	4/21/100	9	9	11:00	14:36
1031	48	28/4/200	9	11:23	48	30/4/200	28/4/200	9	9	11:45	14:59
1032	44	28/4/200	9	10:03	48	30/4/200	30/4/200	9	9	11:17	15:02
1034	49	5/5/2009	15:16	48	7/5/2009	5/5/2009	15:53	19:47			
1035	50	4/6/2009	6:35	48	4/6/2009	2/6/2009	10:40	14:44			
1036	47	5/5/2009	14:40	17	7/5/2009	5/5/2009	15:04	19:05			
1037	50	14/5/200	9	11:20	48	16/5/200	14/5/200	9	9	11:37	15:40
1038	65	12/5/200	9	11:14	48	16/5/200	12/5/200	9	9	11:18	14:54
1039	54	23/5/200	9	15:51	48	25/5/200	23/5/200	9	9	16:15	19:59
1041	63	9/6/2009	6:09	48	11/6/200	9/6/2009	6:22	10:41			
1043	69	19/5/200	9	5:56	32	20/5/200	19/5/200	9	9	6:13	9:44
1044	67	26/5/200	9	5:51	48	28/5/200	26/5/200	9	9	6:17	10:38
1045	54	26/5/200	9	6:38	48	28/5/200	26/5/200	9	9	7:09	11:42
1046	71	26/5/200	9	6:11	48	28/5/200	26/5/200	9	9	6:24	10:18
1047	55	2/6/2009	6:02	36	4/6/2009	2/6/2009	6:18	10:30			
1048	56	2/6/2009	5:50	48	4/6/2009	2/6/2009	6:00	10:29			
1049	88	2/6/2009	6:22	48	4/6/2009	2/6/2009	6:30	9:38			

1050	58	16/6/200	9	6:02	48	18/6/200	9	16/6/200	9	6:23	10:07
1051	63	9/6/2009	9	5:56	48	11/6/200	9	9/6/2009	9	6:04	9:51
1053	42	16/6/200	9	6:43	48	18/6/200	9	16/6/200	9	7:05	9:36
1054	52	16/6/200	9	9:56	29	16/6/200	9	16/6/200	9	9:59	13:45
1056	56	16/6/200	9	15:26	48	18/6/200	9	16/6/200	9	15:37	19:41
1058	43	23/6/200	9	14:06	48	25/6/200	9	23/6/200	9	14:25	17:30
1059	54	23/6/200	9	14:46	48	25/6/200	9	23/6/200	9	14:57	18:56
1060	74	23/6/200	9	15:11	48	25/6/200	9	23/6/200	9	15:49	19:53

**Tabella A.3** Informazioni ricavate dalle analisi del sangue dei pazienti.

<b>Num. paziente</b>	<b>Codice paziente</b>	<b>Data prelievo sangue</b>	<b>Calcio (mg/dL)</b>	<b>Sodio (mEq/dL)</b>	<b>Potassio (mEq/dL)</b>
1001	SM49	16/2/2009	9,7	141	5,6
1002	TS51	9/3/2009	9,2	139	5,4
1003	JH55	11/2/2009	9,8	139	4,5
1005	GS55	25/2/2009	9,2	142	4,4
1007	HD31	2/3/2009	8	137	6,9
1008	PT49	13/4/2009	7,4	138	4,3
1009	EW46	18/3/2009	8,9	142	3,5
1010	FB49	4/3/2009	9,5	139	4,6
1011	CS33	18/3/2009	9,1	138	3,7
1013	TF37	18/3/2009	9,7	140	5
1014	AH47	9/3/2009	9,2	138	5,5
1015	VF50	23/3/2009	8,9	144	5,8
1016	LW61	23/3/2009	9	140	4,1
1017	EA43	30/3/2009	9,7	144	5,2
1018	MW26	25/3/2009	8,7	140	5,1
1019	HS40	25/3/2009	8,6	136	4,5
1020	WS55	6/4/2009	8,2	140	4,3
1021	RG45	30/3/2009	8,4	139	3,8
1022	AN66	4/6/2009	8,3	141	3,4
1023	EC55	6/4/2009	9,2	141	4,2
1024	BW55	13/4/2009	8,6	139	4,7
1025	TW67	14/4/2009	8,3	136	6,7
1026	ED32	14/4/2009	9,4	139	5,8
1027	MW56	21/4/2009	7,4	142	5,2
1028	TP58	28/4/2009	9,1	140	4

1029	CB36	21/4/2009	8,6	142	4
1030	WG14	21/4/2009	8,6	140	5,1
1031	JW61	28/4/2009	7,6	141	5,2
1032	RB65	28/4/2009	9,2	139	5,7
1034	LM59	5/5/2009	8,6	142	4,5
1035	RP42	2/6/2009	8,4	140	5,2
1036	OL62	5/5/2009	8,9	140	4,2
1037	JS58	14/5/2009	8,9	137	4,9
1038	MW44	12/5/2009	8,7	139	5,4
1039	JC55	23/5/2009	8,3	140	5,2
1041	AB46	9/6/2009	9,1	141	4,8
1043	TF39	19/5/2009	6,6	137	7,1
1044	JG42	26/5/2009	18,9	137	6
1045	SC55	26/5/2009	8,5	134	5,1
1046	CA38	26/5/2009	8,7	142	5,2
1047	OS54	2/6/2009	8,8	136	4,7
1048	JG53	2/6/2009	8,6	139	5
1049	JL21	2/6/2009	7,8	136	5,3
1050	AS51	16/6/2009	8,2	139	5
1051	CJ46	9/6/2009	8,6	141	5,5
1053	BB67	16/6/2009	9,6	132	5,3
1054	WW56	16/6/2009	9,3	138	4,9
1056	WS53	16/6/2009	9,6	132	5,3
1058	MG66	23/6/2009	6,4	136	5,3
1059	MM55	23/6/2009	8,5	136	5,5
1060	PJ35	23/6/2009	8,3	141	4,1

**Tabella A.4** Informazioni relative alle malattie dei pazienti.

<b>Num. paziente</b>	<b>Evidenza ipertrofia ventricolare sinistra</b>	<b>Malattie del pericardio</b>	<b>Ipertensione polmonare sopra 40 mmHg</b>	<b>Causa primaria di ESRD</b>	<b>Aritmie ventricolari nel passato</b>	<b>Aritmie atriali nel passato</b>
1001	No	Sì	Sì	Altro	Sconosciuto	Sconosciuto
1002	Sconosciuto	No	No	Altro	Sconosciuto	No
1003	No	No	No	Altro	No	No
1005	Sì	No	No	Rene policistico		No
1007	Sì	No	Sconosciuto	Diabete	No	No
1008	No	No	Sì	Diabete	No	No
1009	Sì	No	No	Ipertensione	No	No
1010	Sì	No	No	Diabete	No	No
1011	No	No	No	Altro	No	Sconosciuto

1013	Sconosciuto	Sconosciuto	Sconosciuto	Diabete	No	No
1014	No	No	No	Glomerulonefrite		No
1015	No	No	No	Ipertensi	No	No
1016	Sconosciuto	Sconosciuto	Sconosciuto	Ipertensi	Sconosciuto	Sconosciuto
1017	No	No	No	Diabete	No	No
1018	Sì	No	Sì	Diabete	No	No
1019	Sì	No	No	Ipertensi	No	No
1020	No	No	No	Diabete	No	No
1021	Sì	No	Sconosciuto	Diabete	No	No
1022	Sì	Sì	Sconosciuto	Ipertensi	No	No
1023	Sì	No	Sì	Ipertensi	No	No
1024	Sì	No	Sì	Diabete	No	No
1025	Sì	No	No	Diabete	No	No
1026	Sì	No	No	Ipertensi	No	No
1027	Sì	No	No	Diabete	No	No
1028	No	No	No	Altro	No	No
1029	Sì	No	No	Diabete	No	No
1030	Sì	No	No	Ipertensi	No	No
1031	Sì	No	No	Glomerulonefrite		No
1032	Sì	No	Sconosciuto	Ipertensi	No	No
1034	Sì	No	No	Diabete	No	No
1035	Sconosciuto	No	No	Diabete	No	No
1036	Sì	No	No	Diabete	No	No
1037	Sconosciuto	Sconosciuto	Sconosciuto	Diabete	No	No
1038	Sì	No	No	Diabete	No	No
1039	No	No	No	Altro	No	No
1041	No	No	No	Ipertensi	No	No
1043	No	No	No	Ipertensi	No	Fibrillazione
1044	Sì	No	Sì	Diabete	No	No
1045	Sì	No	No	Diabete	No	No
1046	Sì	No	No	Ipertensi	No	No
1047	Sì	No	No	Altro	No	No
1048	Sì	No	No	Ipertensi	No	No

1049	No	No	No	Ipertensi one	No	No
1050	No	No	No	Altro	No	No
1051	No	No	No	Diabete	No	No
1053	Sì	Sconosci uto	Sconosciuto	Ipertensi one	Sconosciuto	Sconosciuto
1054	No	No	No	Altro	No	No
1056	Sì	Sì	Sì	Ipertensi one	No	No
1058	No	No	No	Diabete	No	No
1059	Sì	No	No	Diabete	No	No
1060	No	No	Sì	Diabete	No	No