



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

---

Corso di Laurea triennale in Ingegneria Biomedica

**L'ALTERNANZA ELETTROCARDIOGRAFICA IN SOGGETTI  
IPOCALCEMICI E IPERKALIEMICI SOTTOPOSTI A DIALISI**

**ELECTROCARDIOGRAPHIC ALTERNANS IN HYPOCALCEMIC  
AND HYPERKALEMIC SUBJECTS UNDERGOING DIALYSIS**

Relatore:

*Prof. Laura Burattini*

Correlatore:

*Dott. Ilaria Marcantoni*

Tesi di Laurea di:

*Lorenzo Cotronè*

**A.A. 2021/2022**



## ABSTRACT

È ampiamente riconosciuto come i pazienti con malattia renale cronica, indipendentemente dalla diagnosi, sono ad aumentato rischio cardiovascolare e che gli scarsi tassi di sopravvivenza dei pazienti sottoposti a dialisi debbano essere affrontati e migliorati. I reni costituiscono il principale strumento per l'eliminazione di rifiuti dal nostro corpo e svolgono funzioni essenziali per il mantenimento dell'omeostasi dell'organismo. Mentre il cuore, grazie alla sua continua azione di pompaggio del sangue, garantisce il rifornimento di ossigeno e nutrienti a tutte le cellule dell'organismo. Cuore e reni agiscono come un binomio inscindibile e una leggera compromissione dell'uno può provocare una compromissione nell'altro. Questo si riflette nei dati dei pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD, End Stage Renal Disease), per i quali la mortalità cardiovascolare rappresenta circa il 40-50% delle cause di decesso. In tal caso, i pazienti vengono supportati dalla dialisi, uno strumento artificiale che permette di adempiere alle funzioni che il rene non è più in grado di svolgere. Spesso, però, questo trattamento induce delle variazioni non fisiologiche, tra cui improvvisi sbalzi elettrolitici, comportando un aumento del rischio cardiovascolare. È dunque fondamentale indagare tutti i possibili indici di rischio cardiovascolare nei soggetti in ESRD sottoposti a dialisi per poter prevenire delle conseguenze fatali. Tra questi strumenti, l'alternanza elettrocardiografica rappresenta un ottimo predittore di morte cardiaca improvvisa e si manifesta come una variazione di un qualsiasi complesso del tracciato elettrocardiografico (ECG) in battiti successivi, seguendo una sequenza ABABAB, e si distingue in alternanza dell'onda P (PWA, P-wave alternans), del complesso QRS (QRSA, QRS alternans), e dell'onda T (TWA, T-wave alternans). Lo scopo di questa tesi è stato quello di cercare una correlazione tra l'ampiezza dell'alternanza elettrocardiografica e gli squilibri di calcio e potassio nei pazienti dializzati. Dunque, tramite l'utilizzo di un database di ECG di 51 pazienti in ESRD sottoposti ad emodialisi, è stato possibile suddividere le popolazioni con valori anomali di calcio e potassio confrontandone l'andamento temporale per PWA, QRSA e TWA nel periodo dialitico e post dialitico. Dai risultati ottenuti si sono potute osservare importanti differenze nei valori di alternanza tra la popolazione di controllo, la popolazione con ipocalcemia lieve e la popolazione con ipocalcemia severa (con valori medi di alternanza rispettivamente di 8,

9, 12  $\mu\text{V}$  per la PWA, di 11, 12, 13  $\mu\text{V}$  per il QRSA e di 13, 14, 21  $\mu\text{V}$  per la TWA). Si osserva, quindi, un maggior rischio cardiovascolare per le popolazioni ipocalcemiche che potrebbe essere correlato ad anomalie nella gestione del calcio intracellulare. Al contrario, nel confronto tra la popolazione di controllo, la popolazione con iperkaliemia lieve e la popolazione con iperkaliemia severa si sono riscontrati risultati contrastanti e meno evidenti (con valori mediani di alternanza rispettivamente di 8, 8, 13  $\mu\text{V}$  per la PWA, di 12, 10, 10  $\mu\text{V}$  per il QRSA e di 14, 13, 11  $\mu\text{V}$  per la TWA) che non hanno permesso di raggiungere una chiara conclusione. Questo potrebbe essere legato sia alle dimensioni eterogenee delle popolazioni considerate, sia a fattori di adattabilità, in caso di iperkaliemia cronica, che rendono il paziente meno suscettibile a situazioni di maggior rischio. Inoltre, i risultati mostrano come, per le popolazioni ipocalcemiche in particolare, nel periodo dialitico si osservano valori di alternanza notevolmente inferiori, anche ai valori della popolazione di controllo. L'andamento evidenzia il forte potere dialitico che ristabilisce le concentrazioni elettrolitiche nel range dei valori normali, riducendo il rischio cardiovascolare. Al contrario, nella maggioranza dei casi, ma soprattutto per i pazienti con una grave condizione di ipocalcemia, si verifica un picco dei valori di alternanza dopo un lungo periodo senza dialisi, che potrebbe essere associato al ritorno a concentrazioni elettrolitiche anomale.

# Indice

<b>INTRODUZIONE .....</b>	<b>I</b>
<b>1. LA DIALISI.....</b>	<b>1</b>
1.1. ANATOMIA DEL RENE .....	1
1.1.1. ANATOMIA FUNZIONALE.....	3
1.2. INSUFFICIENZA RENALE.....	6
1.3. DEFINIZIONE DI DIALISI.....	11
1.4. PRINCIPALI TIPOLOGIE DI DIALISI .....	11
1.5. IMPLICAZIONI FISILOGICHE DELLA DIALISI .....	14
<b>2. L'APPARATO CARDIOVASCOLARE .....</b>	<b>19</b>
2.1. ANATOMIA E FISIOLOGIA DELL'APPARATO CARDIOVASCOLARE.....	19
2.2. ANATOMIA E LOCALIZZAZIONE DEL CUORE .....	21
2.3. ATTIVITÀ ELETTRICA DEL CUORE.....	23
2.3.1. IL POTENZIALE D'AZIONE.....	24
2.3.2. SISTEMA DI CONDUZIONE .....	28
2.4. L'APPARATO CARDIOVASCOLARE E L'APPARATO URINARIO .....	30
<b>3. L'ELETTROCARDIOGRAMMA.....</b>	<b>35</b>
3.1. ORIGINE .....	35
3.2. RILEVAMENTO DEI POTENZIALI CARDIACI: LE DERIVAZIONI .....	37
3.3. MORFOLOGIA E NOMENCLATURA DEL TRACCIATO.....	40
3.4. ALTERNANZA ELETTROCARDIOGRAFICA.....	42
<b>4. ANALISI DELL'ASSOCIAZIONE TRA L'ALTERNANZA ELETTROCARDIOGRAFICA E GLI SQUILIBRI DI CALCIO E POTASSIO NEI SOGGETTI SOTTOPOSTI A DIALISI.....</b>	<b>47</b>
4.1. DESCRIZIONE DEL DATABASE .....	47
4.2. ANALISI.....	51
4.2.1. PROCEDIMENTO E METODI.....	51
4.2.2. RISULTATI .....	53
4.2.3. DISCUSSIONE.....	66
<b>CONCLUSIONI .....</b>	<b>II</b>
<b>BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA .....</b>	<b>IV</b>



# INTRODUZIONE

L'alternanza elettrocardiografica è uno strumento non invasivo considerato un buon predittore di morte cardiaca improvvisa (SCD, Sudden Cardiac Death). Tale fenomeno riflette l'eterogeneità della ripolarizzazione del miocardio che si manifesta nel tracciato elettrocardiografico (ECG) tramite un pattern alternato di tipo ABABAB della forma o la durata di un qualsiasi complesso o intervallo del tracciato ECG.

Nei pazienti affetti da insufficienza renale (IR) il rischio cardiovascolare è notevolmente aumentato e ciò si manifesta anche in caso di una leggera compromissione dei reni. Inoltre, una serie di studi dimostra come i pazienti sottoposti a dialisi siano soggetti ad un rischio maggiore rispetto a pazienti sani, ma anche rispetto a pazienti affetti da altre malattie, e che circa la metà dei decessi sia attribuita a cause cardiovascolari. La forte compromissione dei reni nei soggetti sottoposti a dialisi genera, tra tutto, dei gravi squilibri elettrolitici che possono comportare dei rischi significativi all'organismo. Una corretta concentrazione di calcio e potassio è fondamentale affinché vengano mantenute delle corrette attività neuromuscolari. Al contrario, anomalie nella loro concentrazione comportano conseguenze a livello nervoso, muscolare, ma soprattutto cardiovascolare. Inoltre, spesso, il processo intermittente di emodialisi (HD, Hemodialysis) genera esso stesso dei picchi e delle variazioni non fisiologiche di elettroliti, e altre sostanze, che potrebbero amplificare i rischi a cui l'organismo è sottoposto.

Dunque, lo scopo di questa tesi è quello di poter individuare nel periodo dialitico e post dialitico una correlazione tra le concentrazioni sieriche di calcio e potassio con i valori d'alternanza elettrocardiografica, non solo dell'onda T, ma estendendo lo studio anche all'alternanza dell'onda P e del QRS. Nel seguito, si approfondiranno quindi gli aspetti legati allo stretto legame tra reni e cuore, e le problematiche associate, per permettere di comprendere al meglio lo studio di questa tesi.



# **1. LA DIALISI**

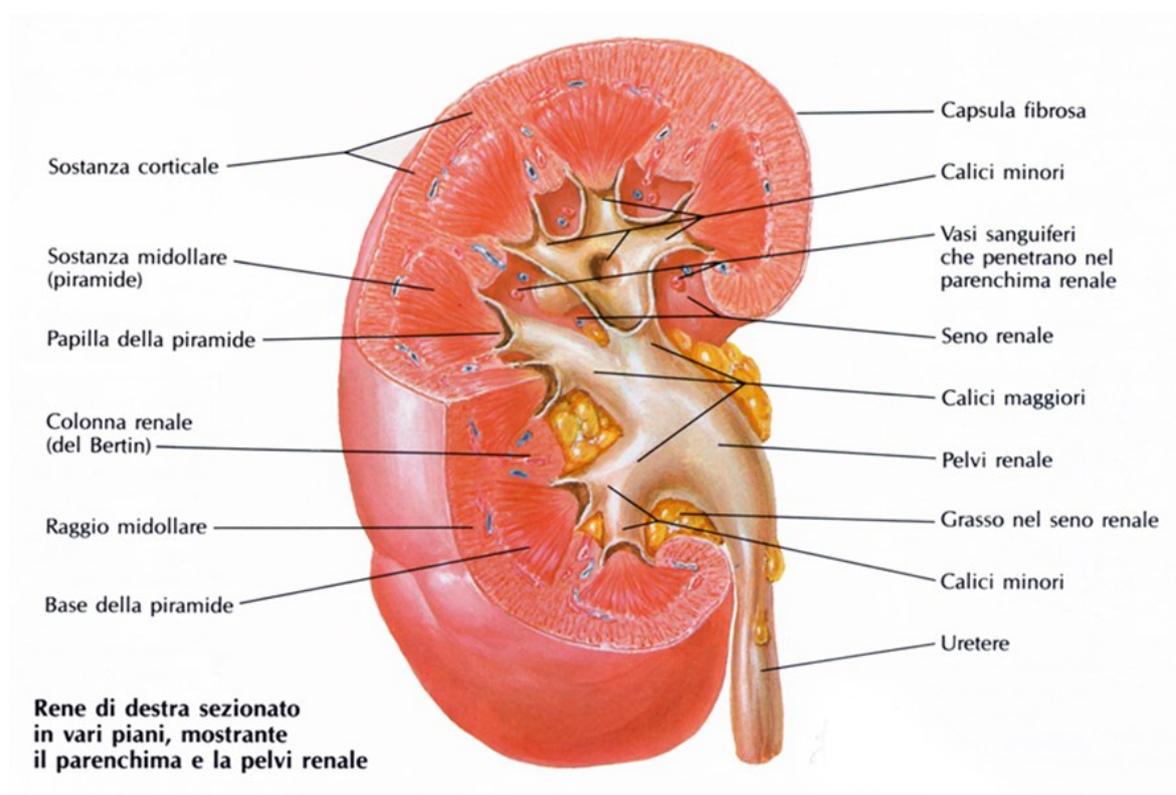
La dialisi è un metodo artificiale che permette di eliminare le scorie dal nostro sangue quando le funzionalità renali del paziente risultano essere duramente compromesse. Dunque, al fine di introdurre questa tecnica, sarà necessario aprire una parentesi sull'apparato urinario, principale mezzo di eliminazione dei rifiuti del nostro corpo, e porgere una particolare attenzione al rene, primo protagonista di questo processo.

Il metabolismo, necessariamente, produce una grande quantità di sostanze di scarto inutili e soprattutto dannose per il nostro organismo. Alcune di queste vengono eliminate tramite le vie respiratorie, le vie digestive e attraverso l'azione delle ghiandole sudoripare, ma come abbiamo già introdotto, il ruolo principale è svolto dall'apparato urinario. Questo è composto da sei organi: due reni, due ureteri, la vescica urinaria e l'uretra. Nel dettaglio, mentre i reni svolgono la fondamentale funzione di filtraggio delle sostanze nocive, il resto dell'apparato assolve semplicemente il ruolo di trasporto, accumulo ed espulsione attraverso le urine. È per il seguente motivo che nel seguito andremo esclusivamente a focalizzare gli aspetti legati a questa imprescindibile ghiandola del nostro corpo, il rene, e al suo ruolo di escretore. È significativo osservare come le sue funzionalità non si limitano a quelle escretorie, ma sono molteplici e di grande importanza. Il rene, tra tutte, ha una fondamentale funzione regolatrice della pressione e del volume del sangue, dell'osmolarità, nonché del bilancio elettrolitico e acido-base dei fluidi. Inoltre, secreta l'ormone eritropoietina, stimolatore della produzione di globuli rossi, sostenendo il trasporto di ossigeno. Possiamo dunque osservare l'importante correlazione con la circolazione sanguigna. Difatti, ricevendo 1,2 litri di sangue al minuto, il 21% della gittata cardiaca, soltanto una minima parte è utilizzato per rispondere alle attività metaboliche del tessuto renale: indizio di quanto sia importante per la regolazione e la composizione del sangue.

## **1.1. ANATOMIA DEL RENE**

I reni sono ghiandole tubulari, con una tipica forma a fagiolo, situati ai lati della colonna vertebrale a livello delle vertebre T12-L3. Il rene destro si trova al di sotto del fegato, il sinistro dietro la milza [1].

Sezionandolo frontalmente, come in Figura 1.1, è possibile osservare al meglio la sua struttura. Il rene è avvolto da tre strati di tessuto connettivo, con funzione protettiva e strutturale, e sospeso attraverso fibre di collagene. Il parenchima renale, che da una sezione frontale appare a forma di c, circonda una cavità mediale, il seno renale, contenente il sistema di raccolta delle urine, vasi, nervi e per il resto tessuto adiposo. Il parenchima è costituito da due zone: la corticale esterna e la midollare interna. La prima si estende tramite delle colonne di tessuto verso l'interno, dividendo la midollare in una serie di piramidi renali con un'ampia base e una punta smussata, denominata papilla renale, rivolta verso il seno. Ogni papilla è costituita da una ramificazione di calici, responsabili della raccolta dell'urina, che convergono a formare la pelvi renale, caratterizzata da una tipica forma di imbuto [1].



**Fig. 1.1** - Sezione del rene destro.

### ***1.1.1. ANATOMIA FUNZIONALE***

Ogni rene è irrorato da un'arteria renale che origina dall'aorta e si ramifica, fino a formare un gran numero di arteriole afferenti. Ognuna di queste rifornisce un nefrone, dando luogo ad una massa sferoidale di capillari chiamata glomerulo, il quale viene poi drenato da un'arteriola efferente che formando una rete attorno ai tubuli del nefrone trasferisce il sangue alla vena renale. È interessante notare come l'arteriola afferente sia significativamente più grande dell'arteriola efferente generando una pressione capillare insolitamente elevata, supportata dal continuo lavoro del cuore, ma che rappresenta la forza motrice della cosiddetta filtrazione glomerulare [1].

I nefroni (Figura 1.2), nominati in precedenza, sono delle unità funzionali escretorie deputate alle varie fasi di filtraggio del sangue, e contenute a migliaia all'interno del rene. Ognuno di essi può essere diviso in due parti: un corpuscolo renale, che filtra il plasma sanguigno, ed un lungo tubulo renale, che trasforma il filtrato in urina [1].

Il corpuscolo renale, sede dell'ultrafiltrazione, è costituito da due parti: un glomerulo, e una capsula glomerulare che lo racchiude, definendo un lume di raccolta del filtrato. Qui, grazie alla struttura a setaccio della membrana di filtrazione, l'acqua e tutte le particelle a basso peso molecolare, tra cui ioni, glucosio, amminoacidi ed urea, vengono forzate ad abbandonare il sangue. Un ruolo fondamentale è svolto dall'elevata pressione, che consente poi di spingere il filtrato glomerulare lungo il tubulo renale [2].

Il tubulo renale è un lungo condotto che origina dalla capsula glomerulare e termina all'apice di una piramide midollare. Questo è composto da quattro segmenti: il tubulo contorto prossimale (TCP), l'ansa di Henle, il tubulo contorto distale (TCD), e infine, il dotto collettore, comune a più nefroni. Mentre TCP e TCD sono immersi nella zona corticale, l'ansa di Henle e il dotto collettore si estendono nella midollare [2].

Il TCP, sede del riassorbimento selettivo, è il condotto più lungo e convoluto dei quattro, ed è caratterizzato da un epitelio con un particolare "orlo a spazzola", definito da microvilli, per aumentare significativamente la superficie di scambio. Qui, viene infatti riassorbito circa il 65% del filtrato, comprendendo acqua, glucosio ed altre sostanze utili [2].

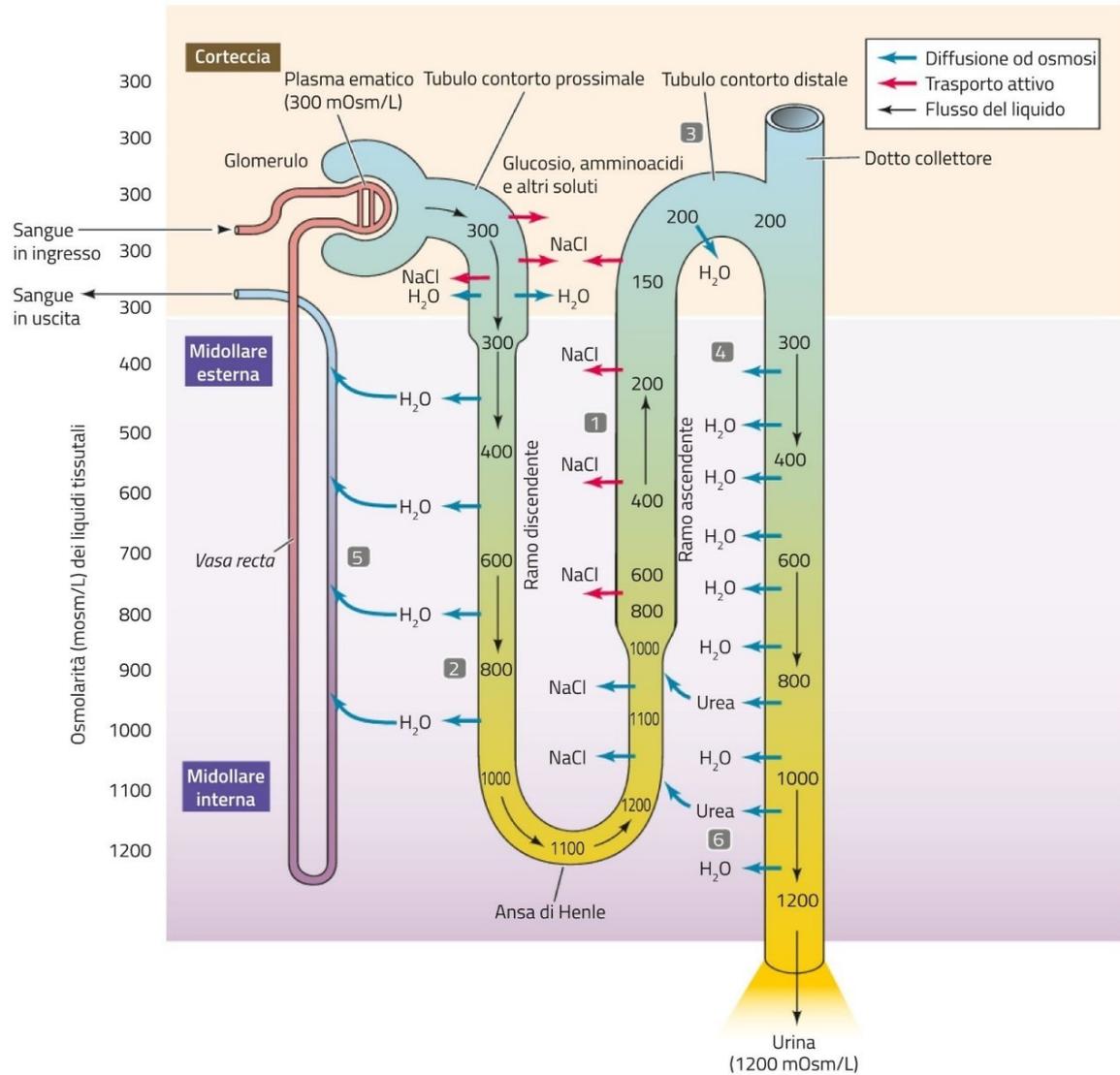
L'ansa di Henle, o ansa del nefrone, è una lunga porzione a forma di U e rappresenta la sede del riassorbimento dell'acqua. Costituisce il proseguimento del TCP ed è costituita da

un ramo discendente e uno ascendente, che scorrono paralleli ed in prossimità tra di loro. Nella maggior parte dei nefroni, denominati iuxtamidollari, le due anse sono immerse in una fitta rete di capillari, i vasa recta, che rappresentano una ramificazione delle arteriole efferenti. La particolare disposizione dell'ansa, unita alla presenza dei vasi recta, genera un meccanismo definito moltiplicatore in controcorrente. Tramite questo meccanismo vengono riassorbite sostanze utili come il 25% di sodio, cloro e potassio e il 15% di acqua [2].

Il TCD è una parte attorcigliata del condotto, ma più corta e meno contorta del TCP, che segue l'ansa del nefrone. La composizione è simile a quella del TCP, ma le funzioni sono differenti. Infatti, il TCD, è la sede della regolazione della concentrazione ionica, ed in particolare di quella degli ioni  $H^+$ , da cui deriva l'acidità dell'urina, e di riflesso, quella del sangue. Interessante inoltre osservare come, diversamente dal TCP che assorbe soluti ed acqua in maniera costante, qui il meccanismo di scambio sia pilotato dalla produzione dell'ormone aldosterone, controllato dalle ghiandole surrenali. In particolare, tale sistema, è governato dai livelli di pressione arteriosa (PA); quando si verifica una loro diminuzione i reni liberano renina nel sangue, che genera la secrezione dell'ormone angiotensina II. Tale ormone, oltre a costringere le pareti arteriose, induce l'aumento di aldosterone, che provoca una ritenzione di sodio da parte del TCP ed eliminazione del potassio. La loro azione combinata determina la ritenzione d'acqua nel TCD, e di conseguenza l'aumento del volume ematico e della pressione sanguigna. È dunque immediato osservare come il suo comportamento risulti essere straordinariamente versatile [1],[3].

Il dotto collettore è l'ultima porzione del tubulo renale, ma non appartiene al singolo nefrone. Infatti, è comune a più di essi e convoglia il liquido proveniente dai vari TCD. Questo tratto, insieme al TCD, è la sede della regolazione finale dell'acqua. Il suo comportamento è fortemente regolato dal contenuto dell'ormone antidiuretico (ADH, Antidiuretic Hormone), secreto dall'ipofisi. Elevate concentrazioni di ADH, regolate dall'ipotalamo, si ripercuotono sulla permeabilità della membrana consentendo all'acqua di fuoriuscire per osmosi all'esterno. Qui, viene riassorbita grazie ai vasi recta. Tutto ciò è possibile grazie al lavoro effettuato dall'ansa di Henle, che nel suo processo mantiene elevata la salinità della midollare. Il dotto collettore, inoltre, svolge anche un ruolo

fondamentale nella gestione della concentrazione di urea nella zona midollare, riassorbendola [1],[2].



**Fig. 1.2** - Anatomia microscopica del nefrone. Nella figura, oltre ad essere rappresentate le varie strutture in forma semplificata, vengono evidenziati gli scambi effettuati nei relativi segmenti, separando scambi osmotici dal trasporto attivo.

## 1.2. INSUFFICIENZA RENALE

Tra le varie malattie che possono colpire l'apparato urinario, l'IR ne rappresenta, di certo, la più grave. L'IR è la condizione per cui i reni riducono la capacità di adempiere alle loro funzioni, provocando l'accumulo di livelli pericolosi di rifiuti e la perdita dell'equilibrio chimico, causando di riflesso ripercussioni nell'intero organismo [1].

Il parametro necessario per la determinazione delle funzioni renali è la Velocità di Filtrazione Glomerulare (GFR, Glomerular Filtrate Rate), ovvero la velocità con cui il sangue viene filtrato dai glomeruli nell'unità di tempo. Tale parametro è piuttosto variabile in quanto dipendente dall'età, dal sesso e dalla superficie corporea. Valori normali in un soggetto adulto tra i 20 e i 40 anni, calcolati utilizzando il gold standard, si attestano a  $124 \pm 25.8$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> nell'uomo e a  $119 \pm 12.8$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> nella donna; inoltre, con l'avanzare dell'età si registra una riduzione continua [5].

Il gold standard per il calcolo del GFR è rappresentato dalla clearance dell'inulina, cioè la capacità del rene di depurare da questa fibra nell'unità di tempo. Nella pratica clinica l'utilizzo di questo metodo di calcolo è di difficile realizzazione; sono state così elaborate tecniche alternative più praticabili, ma con un grado di precisione differente. Uno dei metodi alternativi più utilizzati si basa sulla creatinina sierica (SCr, Serum Creatinine), o creatininemia, ovvero la quantità di creatinina nel sangue. La creatinina è una sostanza di scarto prodotta dai muscoli durante il metabolismo della fosfocreatina e completamente eliminata dai reni durante la fase di ultrafiltrazione. Tale metodo però rappresenta una misurazione indiretta del GFR, in quanto varia al variare della funzionalità renale, e non può essere considerato singolarmente un parametro molto affidabile. Infatti, un aumento significativo dei livelli di creatinina si può osservare soltanto dopo un altrettanto significativa perdita funzionale dei nefroni. Per questo motivo, spesso il calcolo del SCr viene associato al calcolo della creatininuria, la quantità di creatinina nelle urine, così che attraverso un'analisi combinata di questi due parametri sia possibile calcolare la clearance della creatinina. Solitamente quest'ultimo parametro sovrastima però il GFR reale in quanto considera anche l'azione di secrezione dei TCP, e non solo quella del glomerulo [5].

Infine, un'ulteriore possibilità è quella di stimare il valore del GFR, e questo tramite l'utilizzo di equazioni appositamente create e facilmente implementabili tramite la

conoscenza di pochi parametri quali creatininemia, età, sesso, e peso corporeo. Tra queste, le principali sono l'equazione di Cockcroft-Gault, la MDRD, la CKD-EPI, in ordine di complessità di calcolo, ma anche di maggiore precisione, che non andremo ad approfondire nel dettaglio [5].

L'IR si divide in due categorie:

- L'IR acuta o danno renale acuto (AKI, Acute Kidney Injury)
- L'IR cronica o malattia renale cronica (CKD, Chronic Kidney Disease)

Nonostante in precedenza AKI e CKD fossero considerate due patologie separate, in seguito a numerosi studi clinici e sperimentali, si è osservato come siano in stretta relazione tra loro.

L'AKI è un'improvvisa diminuzione della funzione renale che può avvenire da un minimo di poche ore ad un massimo di pochi giorni, ed è spesso causata da un trauma, un'emorragia o una trombosi, che implica una diminuzione dell'apporto di sangue al rene [1]. In particolare, le cause dell'AKI possono essere classificate in base alla sede anatomica del danno in pre-renale, renale e post-renale [6],[7],[8].

L'AKI pre-renale è la forma più comune, ed è dovuta ad una qualsiasi causa che comporti la riduzione del flusso sanguigno al rene, che in una situazione normale rappresenta il 21% della gittata cardiaca. Questo potrebbe essere causa di ipoperfusione sistemica o selettiva dei reni, ma a meno che l'ipoperfusione non sia grave o prolungata tali condizioni non causano danni renali. Inoltre, in situazioni di ipoperfusione lieve il rene riesce a mantenere valori normali, adottando meccanismi di compensazione [6],[7],[8].

L'AKI renale è sintomo di malattia o danno renale intrinseco, e coinvolge principalmente il glomerulo o il tubulo. Questa lesione è associata al rilascio di vasocostrittori dalle vie renali afferenti e può anche essere un'evoluzione dell'AKI pre-renale in casi di ipoperfusione sufficientemente prolungata [6],[7],[8].

Infine, l'AKI post-renale è legata a situazioni di ostruzione nelle zone di espulsione o di raccolta del sistema urinario, che può verificarsi anche a livello microscopico all'interno dei tubuli. Le cause più comuni sono legate allo sviluppo di calcoli renali o ureterali, tumori o coaguli. Inoltre, è necessario osservare come affinché l'ostruzione possa causare un'AKI significativo questa dovrà coinvolgere entrambi gli ureteri, in quanto, un normale

rene funzionante può compensare la funzione di quello colpito; ciò giustifica come sia possibile vivere anche attraverso un solo rene [6],[7],[8].

Per poter definire la gravità dell'AKI vengono principalmente utilizzate due classificazioni, entrambe ampiamente accettate dalla comunità medica. La prima è rappresentata dalla classificazione RIFLE (Tabella 1.1) che distingue tre classi di gravità (Risk, Injury, Failure) secondo le variazioni di SCr e/o produzione di urina (UO, Urine Output), e due classi di esito (loss of renal function, end-stage renal disease). Questa classificazione tiene conto anche del pattern temporale della variazione di SCr e UO: le variazioni devono essere improvvise (1-7 giorni) e sostenute (mantenute per un periodo maggiore alle 24 ore). Ma, nonostante la RIFLE costituisca uno strumento valido e convalidato, presenta alcuni limiti che hanno portato all'introduzione di una seconda classificazione: l'AKIN. L'AKIN (Acute Kidney Injury Network), visibile in tabella 1.2, rappresenta un'evoluzione della classificazione RIFLE, e distingue tre classi differenti. Il metodo di classificazione si basa solo su SCr di cui si richiedono due valori ottenuti entro un periodo di 48h; inoltre, non è necessario conoscere il valore di SCr basale [9],[10].

**Tab. 1.1** - Classificazione RIFLE. Tradotta da [10].

<b>CLASSE</b>	<b>GFR</b>	<b>UO</b>
Risk	↑ SCr × 1.5 o ↓ GFR >25%	<0.5 mL/kg/h × 6 h
Injury	↑ SCr × 2 o ↓ GFR >50%	<0.5 mL/kg/h × 12 h
Failure	↑ SCr × 3 or ↓ GFR >75% o se SCr basale ≥353.6 μmol/L(≥4mg/dL) ↑ SCr >44.2 μmol/L(>0.5 mg/dL)	<0.3 mL/kg/h × 24 h o anuria × 12 h
Loss of kidney function	Perdita completa della funzione renale >4 settimane	
End-stage kidney disease	Perdita completa della funzione renale >3 mesi	

GFR= Velocità di Filtrazione Glomerulare (Glomerular Filtrate Rate),  
UO= Produzione di Urina (Urine Output),  
SCr= Creatinina Sierica (Serum Creatinine).

**Tab. 1.2** - Classificazione AKIN. Tradotta da [10].

<b>STADIO</b>	<b>SCr</b>	<b>UO</b>
1	↑ SCr ≥26.5 μmol/L (≥0.3 mg/dL) <i>o</i> ↑SCr ≥150 a 200% (1.5 a 2×)	<0.5 mL/kg/h (>6 h)
2	↑ SCr >200 a 300% (>2 a 3×)	<0.5 mL/kg/h (>12 h)
3	↑ SCr >300% (>3×) <i>o</i> se SCr basale ≥353.6 μmol/L (≥4 mg/dL) ↑SCr ≥44.2 μmol/L (≥0.5 mg/dL)	<0.3 mL/kg/h (24 h) <i>o</i> anuria (12 h)

SCr= Creatinina Sierica (Serum Creatinine),  
UO= Produzione di urina (Urine Output).

Infine, è doveroso osservare come l'AKI risulta essere potenzialmente letale, ma se trattata in maniera tempestiva può essere reversibile. Nonostante ciò, da uno studio pubblicato su Plos Medicine emerge che i pazienti sottoposti ad una terapia renale sostitutiva (RRT, Renal Replacement Therapy) che sopravvivono ad AKI hanno un elevato rischio di mortalità o di sviluppo di una CKD e richiedono una terapia di riduzione dell'albuminuria, la presenza di albumina nelle urine, a causa della sua permanenza a livelli elevati [11].

La CKD è invece una progressiva ma irreversibile perdita di nefroni, che può avvenire in un periodo di mesi o anni. È definita come “una condizione di alterata funzione renale che persiste per più di tre mesi” [1]. L'attuale classificazione della CKD è stata proposta dalla National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative (NKF – KDOQI) nel 2002, e considera 5 stadi progressivi valutati attraverso il GFR, dal più lieve fino alla condizione di malattia renale allo stadio terminale (ESRD, End Stage Renal Disease). Nel 2012 la KDIGO (vedi Tabella 1.3) ha aggiornato la seguente stadiazione, introducendo un secondo fattore di classificazione: l'albuminuria. Ha infatti osservato come il rischio di mortalità e di evoluzione della CKD aumentasse in maniera esponenziale all'aumentare di questo fattore, e ha considerato indispensabile introdurlo ai fini della classificazione. Vengono quindi individuate quattro differenti zone di rischio, in base alle combinazioni dei due fattori, evidenziate attraverso una progressiva colorazione dal verde al rosso in ordine di gravità. Sulla base della seguente catalogazione è quindi possibile associare l'insorgenza di CKD a partire dal terzo stadio. Infatti, in corrispondenza di G3 si evidenzia una

categoria di soggetti ad alto rischio di complicanze o di evoluzione della malattia; tali pazienti devono quindi essere controllati e trattati in maniera intensiva [12],[13].

Ad oggi, la CKD è una patologia irreversibile che non può essere curata, ma grazie ad una diagnosi precoce ed un corretto trattamento è possibile rallentare e stabilizzare il suo corso, facendo in modo che non raggiunga lo stadio terminale. Nonostante ciò, i dati epidemiologici del NHANES III riguardo la diffusione della CKD sono allarmanti, testimoniando che circa il 10% della popolazione ne sia affetto e che nella maggior parte dei casi sia ignorato e sottovalutato [12].

**Tab. 1.3** - Stadiazione KDIGO 2012 per la CKD, attraverso due fattori: GFR e albuminuria. Attraverso la combinazione del GFR e dell'albuminuria vengono individuate 4 zone di gravità crescente indicate con verde, giallo, arancione, rosso. Tradotta da [14].

				Stadio, descrizione e range dell'albuminuria (mg/g)		
				A1	A2	A3
				Normale	Moderata	Severa
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300mg/g >30 mg/mmol
Stadio, descrizione e range del <u>GFR</u> ( ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	G1	Normale	≥90			
	G2	Medio	60-89			
	G3a	Medio-Moderato	45-59			
	G3b	Moderato-Severo	30-44			
	G4	Severo	15-29			
	G5	ESRD	<15			

CKD= Malattia Renale Cronica (Cronic Kidney Disease),  
GFR= Velocità di Filtrazione Glomerulare (Glomerular Filtrate Rate).

### **1.3. DEFINIZIONE DI DIALISI**

La dialisi è un processo artificiale che permette di sostituire gran parte delle funzioni renali quando queste risultano essere compromesse dell'85/90%. Essa, infatti, è in grado di mantenere l'omeostasi, un ambiente interno stabile, svolgendo le funzioni di:

- filtrazione ed eliminazione delle sostanze di scarto accumulate;
- regolazione della PA;
- regolazione dell'equilibrio chimico di alcune sostanze come sodio, calcio e potassio.

La dialisi viene applicata in molteplici casi, ma l'IR ne rappresenta la causa principale. In caso di AKI, viene utilizzata come strumento temporaneo ed applicata fino a che non vengano ripristinate le condizioni normali del paziente. Al contrario, in caso di CKD rappresenta un trattamento a lungo termine e viene quindi adottato come ultimo step di una lunga terapia conservativa mirata principalmente a preservare le condizioni del paziente. Infatti, a differenza dell'AKI, la CKD è una situazione irreversibile che può solamente essere controllata. In tal caso, la dialisi viene applicata esclusivamente allo stadio terminale della malattia, in corrispondenza della categoria G5 della stadiazione KDIGO, dove vengano riscontrati valori di GFR inferiori a 15 mL/min. In questa situazione, la dialisi rappresenterà una terapia a lungo termine che potrà essere mantenuta anche per tutta la vita, nel caso in cui il paziente non potesse affrontare un trapianto di rene. Nonostante questa sia una terapia invasiva che sostituisce funzioni fondamentali per il nostro organismo, permette in molti casi di continuare a svolgere gran parte delle attività quotidiane con un'aspettativa di vita che varia in base alle condizioni e all'età del soggetto, ma che può raggiungere anche i 20/30 anni [1],[15],[16],[17].

### **1.4. PRINCIPALI TIPOLOGIE DI DIALISI**

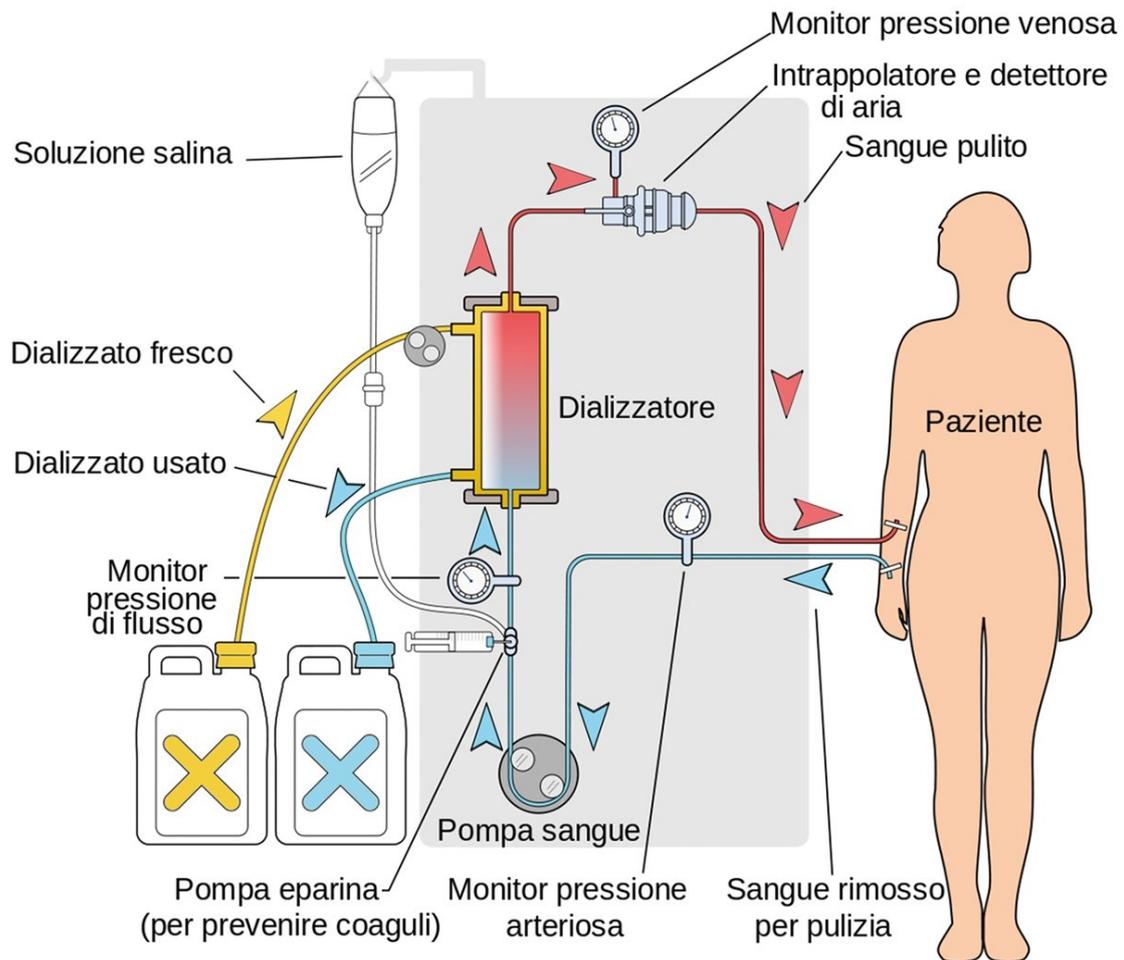
Esistono due principali tipologie di dialisi: la dialisi peritoneale (PD, Peritoneal Dialysis), e l'HD. Entrambe le tecniche necessitano di irrorazione sanguigna, liquido di dialisi e una membrana semipermeabile che permetta lo scambio delle sostanze con il sangue [16].

La PD è una tecnica intracorporea, che si avvale del peritoneo, una membrana naturale semipermeabile che riveste la cavità addominale e ricopre gli organi in essa contenuta. È una membrana molto estesa e irrorata da una vasta rete di vasi sanguigni, che nella PD svolge il ruolo di filtro naturale. La tecnica consiste nell'applicazione nella zona

subombelicale di un catetere, un piccolo tubo elastico di silicone o poliuretano, attraverso i muscoli addominali fino al raggiungimento della cavità peritoneale. Tramite il catetere viene iniettata una soluzione all'interno della cavità addominale, il dialisato, che viene prelevato da apposite sacche. A questo punto sarà necessario mantenere la soluzione a contatto con il peritoneo il tempo necessario affinché avvenga il processo di scambio, ovvero di espulsione e trasferimento dal sangue al dialisato di tutte le sostanze di scarto e dei liquidi in eccesso. Successivamente, il dialisato utilizzato verrà drenato e sostituito da una nuova soluzione [15],[16],[17].

Il dializzato è formato da tre componenti: elettroliti, un agente osmotico e una sostanza tampone. I principali elettroliti sono sodio (tra 132 e 136 mmol/L), calcio (tra 1,25 e 1,75 mmol/L) e magnesio (tra 0,25 e 0,75 mmol/L). In base ai loro contenuti, alla modalità di dialisi e all'osmolarità del dializzato stesso, è possibile manipolare lo scambio di determinate sostanze con il plasma. L'agente osmotico più utilizzato è il glucosio con concentrazioni di 15,25,40 g/L. Infine, la sostanza tampone più utilizzata è il lattato con un contenuto da 35 a 40 mmol/L, anche se la biocompatibilità risulta insufficiente, e si preferisce una combinazione con il bicarbonato [18].

L'HD (Figura 1.3) è invece la tecnica più utilizzata in Italia e prevede l'utilizzo di un dispositivo esterno chiamato rene artificiale o dializzatore che preleva e filtra il sangue, per poi essere nuovamente reintrodotta in circolo. Per permettere al sangue di essere prelevato è necessario creare un collegamento che può essere realizzato in due modi. Il primo è tramite una fistola arterovenosa, una connessione artificiale tra una vena e un'arteria del braccio realizzata attraverso un piccolo intervento chirurgico. In tal modo è possibile creare un accesso a lungo termine. Il metodo alternativo è attraverso il catetere venoso centrale, un collegamento emergenziale che consiste nell'applicare un tubo flessibile a livello di una grossa vena del collo o della gamba [16],[17].



**Fig. 1.3** - È qui rappresentata in forma schematica la struttura dello strumento di HD con i relativi controlli e circuiti di sicurezza. Il tracciato blu indica il prelievo del sangue, mentre il tracciato rosso indica il sangue filtrato che viene reimmesso in circolo. Le frecce indicano il flusso del sangue lungo il circuito.

Il sangue, attraverso un circuito sanguigno, viene quindi asportato nel dializzatore dove è presente una membrana semipermeabile. Tale membrana separa il sangue prelevato e il dialisato, che circola in un compartimento separato, trattenendo le molecole più grandi e consentendo lo scambio di liquidi in eccesso, elettroliti e sostanze di scarto. Ciò avviene grazie al gradiente di concentrazione generato da due meccanismi:

- La clearance diffusiva generata dal movimento molecolare casuale
- La clearance convettiva che si verifica quando la forza osmotica dell'acqua trasporta i soluti tramite la membrana

La composizione del dialisato sarà tale da permettere una velocità di flusso delle sostanze di scarto verso il dialisato maggiore del flusso di ritorno. Al fine di impedire la formazione di un equilibrio di concentrazione e di gradiente tra i due ambienti il liquido di dialisi verrà periodicamente sostituito [19].

Il dispositivo di HD è inoltre provvisto di numerosi controlli e circuiti aggiuntivi. Innanzitutto, durante il processo è prevista la somministrazione controllata di eparina, un farmaco che impedisce la coagulazione del sangue, evitando che questo avvenga nel dializzatore. Lungo il circuito principale sono inoltre disposti controlli della pressione pre-pompa e post-pompa, proprio per controllare eventuali coaguli di sangue. Inoltre, è predisposto un sistema di campionamento per il prelievo ed il controllo del sangue pre e post-dialisi, ed una camera di trappola d'aria che interrompe il processo in caso di presenza d'aria nella linea sanguigna [19].

Per la maggior parte dei pazienti le due terapie risultano essere ugualmente efficaci, e spesso viene lasciata la libertà di scegliere la più adeguata in base ai vantaggi e agli svantaggi che offrono. La differenza principale risiede nei tempi e nel numero di applicazioni necessarie durante la settimana. L'HD richiede solitamente una durata di circa 3-5 ore e viene ripetuta 3 volte alla settimana, e generalmente necessita dell'ausilio di personale medico o infermieristico specializzato. La PD ha, invece, il vantaggio di poter essere eseguita direttamente nel domicilio del paziente, in maniera autonoma dopo un adeguato periodo di addestramento, ma deve essere ripetuta ogni giorno [15],[16],[17].

## **1.5. IMPLICAZIONI FISILOGICHE DELLA DIALISI**

La RRT, come abbiamo avuto modo di vedere, svolge numerosissime funzioni al fine di mantenere l'omeostasi del nostro corpo. Ma spesso, durante il trattamento dialitico la fisiologia coesiste con la fisiopatologia.

Una delle funzioni fondamentali della dialisi è la gestione e il mantenimento della pressione, e di fatto, rappresenta il più potente dei presidi farmacologici nel controllo dei valori pressori nei pazienti con ESRD. Ma allo stesso tempo, la stessa dialisi è un fattore interferente e limitante che può perfino favorire una completa disregolazione pressoria, che

genera dei circoli viziosi con comparsa di severe ipotensioni intra-dialitiche, e contemporaneamente, ipertensioni nel periodo inter-dialitico [20].

L'ampia variabilità nelle misurazioni della PA durante l'HD è un fattore di rischio per l'aumento di mortalità. Ma, oltre agli esiti avversi associati alla già citata ipotensione, è necessario anche considerare l'aumento di PA durante l'HD. In particolare, uno studio evidenzia come i pazienti con ipertensione intra-dialitica abbiano un rischio di esiti avversi paragonabile ai casi di pazienti con drammatiche diminuzioni di pressione. L'ipertensione intra-dialitica è associata a sovraccarico di volume extracellulare oltre ad acuti aumenti delle resistenze vascolari durante le sessioni di dialisi [21].

Inoltre, tutti i pazienti in condizioni critiche necessitano di grandi quantità di infusioni di volume giornaliere, che dovrebbero essere fornite gradualmente senza interruzioni. I pazienti con IR e shock settico associato, stato critico di insufficienza cardiocircolatoria, ricevono elevate quantità di fluidi, portando ad un loro sovraccarico. Ciò causa la necessità di rimuovere l'acqua con il possibile raggiungimento di un bilancio giornaliero negativo del fluido. La RRT continua rimuove lentamente e continuamente l'acqua plasmatica dal paziente, simulando un effetto più fisiologico, mentre l'HD intermittente deve estrarre in poche ore l'equivalente di 2 giorni di liquidi somministrati. La principale conseguenza della rapida rimozione di fluido è l'instabilità emodinamica ed è sempre necessario un attento monitoraggio della risposta cardiovascolare del paziente [22].

Un altro principale problema della dialisi è rappresentato dalla fisiologia di rimozione del soluto, parzialmente responsabile della tollerabilità, ma soprattutto della sicurezza e dell'esito dei RRT extracorporei. La rimozione del soluto è un concetto molto ampio che è generalmente descritto dall'eliminazione di un soluto marcatore, che dovrà essere il più rappresentativo possibile di tutti i soluti che vengono normalmente rimossi dal rene. Come abbiamo già osservato, la creatinina è uno dei marcatori tipicamente utilizzati. Spesso il parametro che si misura è la clearance della creatinina, cioè il volume di sangue ripulito da questo composto, ed è un valore normalizzato dalla concentrazione sierica. Essendo però tale parametro originariamente concepito per valutare la funzionalità renale, il suo utilizzo per descrivere l'efficienza di una RRT intermittente ne rappresenta una sorta di adattamento. Per questo motivo, la clearance rappresenta soltanto l'efficienza istantanea del trattamento [22].

In ogni caso, mentre nei trattamenti continui viene applicato un basso livello di clearance, con una rimozione lenta ma prolungata dei soluti, nei trattamenti altamente intermittenti, come nell'HD, gli alti valori di clearance provocano degli squilibri nella rimozione del soluto, con un andamento a dente di sega, e con un eventuale rimbalzo nel periodo interdialitico. Questi picchi di soluti, bicarbonato, elettroliti, osmolarità plasmatica e volemia non sono fisiologici e potrebbero avere un impatto dannoso sui pazienti [22].

Tramite un'analisi secondaria dello studio MiD (Monitoring in Dialysis), uno studio osservazionale effettuato in un periodo di 6 mesi su una popolazione di 66 pazienti in HD, vengono descritti i cambiamenti elettrolitici immediati e post-HD. Nel dettaglio, si osservano aumenti significativi del bicarbonato sierico, del calcio, e dell'albumina e diminuzioni significative del potassio sierico, del magnesio e del fosfato subito dopo le sessioni di HD [23].

Entrando nel dettaglio, il potassio, il più importante elettrolita intracellulare, viene gestito ed eliminato quasi unicamente dall'apparato urinario. Dunque, i pazienti con ESRD, tra la serie di alterazioni elettrolitiche che presentano, saranno caratterizzati da valori di potassio sierico superiori ai valori normali. Questa condizione prende il nome di iperkaliemia. Non esistendo però una definizione universalmente accettata di iperkaliemia, si sono considerate le linee guida dell'European Resuscitation Council (ERC). Secondo questa definizione l'iperkaliemia si verifica per valori di potassio sierico  $\geq 5,5$  mEq/L, ed è a sua volta classificata in lieve (5,5-5,9 mEq/L), moderata (6,0-6,4 mEq/L) e severa ( $\geq 6,5$  mEq/L) [24]. Questa è una condizione da monitorare in quanto è tale da generare alterazioni elettrocardiografiche potenzialmente fatali e in quanto i dati evidenziano una mortalità intraospedaliera significativamente più alta nei pazienti con iperkaliemia ( $\approx 18\%$ ) rispetto a quelli con ipokaliemia ( $\approx 5\%$ ), pazienti con concentrazioni di potassio inferiori ai valori normali [24].

Il potassio dializzato viene quindi tipicamente utilizzato per abbassare le concentrazioni di potassio sierico che sono aumentate nel periodo inter-dialitico. Ricerche recenti hanno però richiamato particolare attenzione al fatto che l'ipokaliemia post-HD è associata ad una maggiore mortalità. E di fatto, lo studio evidenzia una concentrazione di potassio nell'immediato post-HD (Figura 1.4a) al di sotto del limite inferiore di riferimento per il 40% delle sessioni. I dati supportano il concetto di un rischio più elevato nel periodo peri-

HD e immediatamente post-HD che si allinea con un rischio più elevato di aritmia nelle analisi primarie dello studio MiD. Sebbene il potassio sierico continui ad avere brusche variazioni anche successivamente all'immediato post-HD, potrebbe comunque spiegare parzialmente l'aumentato rischio di aritmie [23].

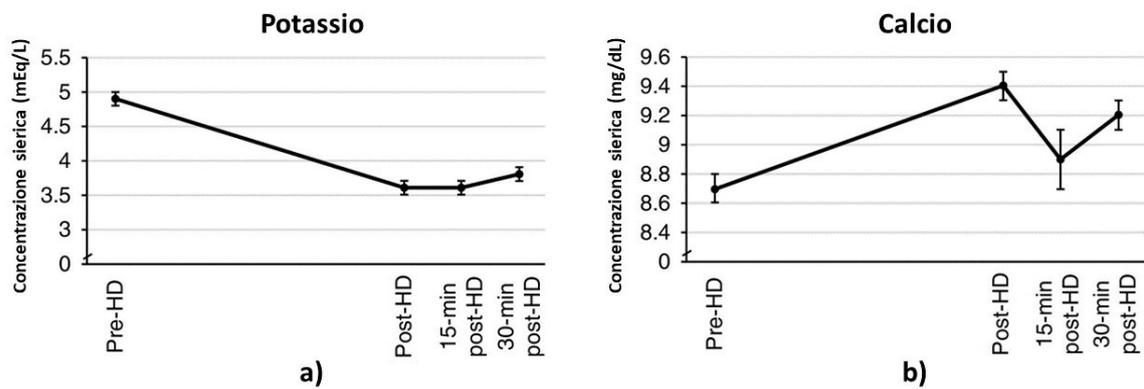
Il calcio, nei pazienti soggetti a ESRD, tende invece a diminuire, fino ad oltrepassare i valori normali di calcio sierico. In tal caso, si parla di ipocalcemia e si verifica per valori del calcio inferiori a 8,5 mg/dL. In tal caso, è importante osservare come, per poter diagnosticare correttamente ipocalcemia nel paziente, è necessario calcolare il valore di calcio corretto:

$$Ca_C = Ca_S + 0.8 * (Alb_N - Alb) \tag{1.1}$$

dove  $Ca_S$  rappresenta la concentrazione di calcio sierico (mg/dL),  $Alb$  la concentrazione di albumina (mg/dL), e  $Alb_N$  la concentrazione normale di albumina (= 4 mg/dL).

La condizione di ipocalcemia può indurre variazioni elettrocardiografiche, ma soprattutto la sua combinazione con l'iperkaliemia ha un effetto cumulativo pericoloso che facilita lo sviluppo di problemi cardiaci [25].

Dallo studio MiD il calcio sierico (Figura 1.4b) tendeva ad aumentare durante le sessioni HD. Ma, ai fini del nostro studio, quel che risulta particolarmente interessante è l'insolito andamento a dente di sega del calcio nel periodo post-HD. Nonostante ciò, dall'analisi precedente, se questo rifletta veri cambiamenti non è risultato del tutto chiaro [23].



**Fig. 1.4** - Andamento delle concentrazioni sieriche di potassio (a) e calcio (b) durante il trattamento di HD. Vengono calcolate le concentrazioni nell'immediato pre-HD, nell'immediato post-HD, 15 min e 30 min post-HD. I valori vengono poi collegati tramite una retta fittante per stimare l'andamento temporale. Tradotto da [23].

## **2. L'APPARATO CARDIOVASCOLARE**

Come abbiamo avuto modo di osservare, il rene è un organo deputato a svolgere funzioni di estrema importanza, volte al mantenimento dell'omeostasi dell'organismo. E questo suo ruolo centrale lo collega necessariamente ad un altro organo fondamentale per il nostro corpo, il cuore, e a tutto l'apparato cardiovascolare. Cuore e rene rappresentano infatti un binomio inscindibile, dove le problematiche dell'uno possono essere direttamente collegate a quelle dell'altro. Per tale ragione, prima di entrare nel vivo del nostro studio, sarà necessario approfondire gli aspetti legati a questo apparato, fino a scoprire le relazioni con l'apparato urinario.

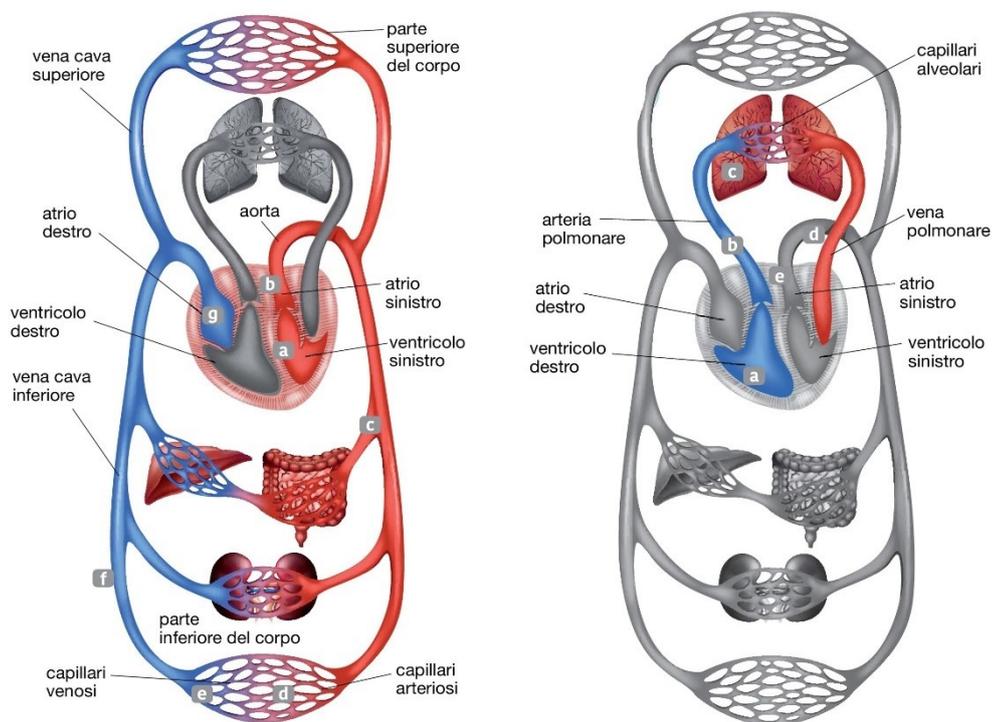
### **2.1. ANATOMIA E FISIOLOGIA DELL'APPARATO CARDIOVASCOLARE**

L'apparato cardiovascolare è l'insieme del cuore e della totalità dei vasi sanguigni responsabili della circolazione del sangue. Il loro scopo è quello rifornire le cellule di ossigeno e nutrienti, consentendo al contempo l'eliminazione dell'anidride carbonica e delle sostanze di scarto [1].

Il cuore è l'organo motrice della circolazione. Esso funge come una pompa muscolare capace di sostenere autonomamente l'intero flusso sanguigno lungo due vie: il circolo polmonare e il circolo sistemico (Figura 2.1). Ognuno di questi è composto da una vasta rete di vasi sanguigni che permette di distribuire il sangue a tutti gli organi del corpo. In particolare, le arterie sono i vasi efferenti del sistema cardiovascolare, e sono quindi caratterizzati da una struttura elastica e muscolosa, tale da resistere alle forti pressioni con cui il sangue viene immesso in circolazione. Allontanandosi dal cuore le arterie si ramificano in vasi sempre più sottili, fino a costituire le arteriole attraverso cui il sangue viene convogliato nei capillari. Questi sono vasi con un diametro infinitesimamente piccolo ma con una funzione contrariamente importante, tanto che il resto del sistema circolatorio esiste per servire i processi di scambio che avvengono qui. Nei capillari, infatti, avvengono tutti gli scambi metabolici e respiratori tra il sangue e il liquido intercellulare garantendo ai tessuti l'adeguato rifornimento di ossigeno e sostanze nutritive. I capillari si raccolgono poi in vasi più grandi, le venule, fino a giungere alle vene. Le vene, al contrario delle arterie, sono i vasi afferenti con cui il sangue ritorna al cuore.

Queste sono i vasi di capacità del sistema, grazie alle loro pareti relativamente sottili che permettono di dilatarsi con facilità e contenere grandi quantità di sangue. Basti pensare al fatto che a riposo, le vene ospitano circa il 64% del sangue disponibile, mentre le arterie solamente il 15% [1],[2].

Ritornando alla distinzione precedente, la circolazione polmonare rappresenta un circolo chiuso tra cuore e polmoni, ed è responsabile del trasporto del sangue per lo scambio dei gas, che avviene negli alveoli polmonari. Tale circolo viene rifornito dalla parte destra del cuore attraverso l'arteria polmonare, con un sangue povero d'ossigeno e ricco di anidride carbonica. Nei polmoni, il sangue libera l'anidride carbonica e si ricarica di ossigeno, tornando nella parte sinistra del cuore tramite le vene polmonari. Da qui, il sangue, attraverso l'aorta inizia la circolazione sistemica portando ossigeno e nutrienti a tutti gli organi del corpo. Arricchito di anidride carbonica e scorie, ritorna poi nella parte destra del cuore tramite la vena cava superiore, che drena la parte superiore del corpo, e la vena cava inferiore, responsabile della zona al di sotto del diaframma [1],[2].



**Fig. 2.1** - Circolazione sistemica (a sinistra) e circolazione polmonare (a destra). Viene indicato in rosso il sangue ricco di ossigeno, in blu il sangue ricco di anidride carbonica. Le zone colorate in grigio non partecipano alla circolazione.

## 2.2. ANATOMIA E LOCALIZZAZIONE DEL CUORE

Il cuore (visibile in Figura 2.2) è localizzato all'interno della cavità toracica, e più precisamente nella zona anteroposteriore del mediastino, uno spazio compreso tra i due polmoni. L'asse maggiore è piegato verso sinistra, in modo che i due terzi del cuore si localizzino nella parte sinistra del piano mediano. La sua forma è caratterizzata da un'ampia porzione superiore dove si collegano i grandi vasi, chiamata base, che si riduce inferiormente ad una punta smussata, l'apice, localizzata subito al di sopra del diaframma [1].

Esso è racchiuso in un sacco che lo sostiene, chiamato pericardio, a sua volta ancorato tramite legamenti al diaframma e allo sterno, nonché al tessuto mediastinico. Il pericardio è costituito da una struttura a due foglietti ripiegati, il sacco pericardico, il più esterno, e l'epicardio, il più interno, che riveste la superficie esterna del cuore. Questi definiscono la cosiddetta cavità pericardica, contenente il liquido pericardico che lubrifica i foglietti e permette al cuore di battere con il minimo attrito. Oltre al pericardio, la parete del cuore è costituita dall'endocardio, lo strato più interno, e dal miocardio, lo strato intermedio. L'endocardio riveste la superficie interna delle camere continuando fin nei vasi sanguigni, mentre il miocardio, formato dal muscolo cardiaco, è uno strato variabile che costituisce la maggior parte della massa del cuore [1].

Quello cardiaco è un muscolo striato e le cellule che lo compongono, i miociti, sono caratterizzate da una tipica forma cilindrica e sono fortemente interconnesse tra di loro, formando una fitta rete in tutta la cavità cardiaca. Queste sono collegate tramite i dischi intercalari, dei sistemi di connessione che corrono in maniera perpendicolare alla direzione delle fibre e che sono costituiti da tre differenti strutture. Due di queste, le giunzioni intermedie e i desmosomi, hanno il compito di legare meccanicamente le cellule adiacenti in modo da mantenere l'integrità strutturale durante le contrazioni; le gap junction hanno invece un compito fondamentale nell'elettrofisiologia cardiaca garantendo il passaggio di ioni e piccole molecole da una cellula all'altra, e permettendo in tal modo il passaggio dello stimolo elettrico. Grazie a queste strutture, il miocardio degli atri così come quello dei ventricoli, si comporta quasi come una singola cellula effettuando un'azione sincronizzata fondamentale per l'efficace funzionamento di pompa delle camere [1],[26].

Il cuore è anche costituito da una struttura di sostegno di collagene e fibre elastiche che costituisce lo scheletro fibroso. Questo tessuto si concentra soprattutto tra le cavità cardiache in corrispondenza degli anelli fibrosi delle valvole e ha molteplici funzioni. Tra queste, oltre ad avere un'importante funzione di sostegno strutturale, svolge un ruolo fondamentale come isolante elettrico tra atri e ventricoli, in modo che questi ultimi non vengano direttamente stimolati dagli atri [1].

Il sangue che circola all'interno delle cavità cardiache non viene però utilizzato per nutrire il miocardio, a causa della lenta diffusione. Il miocardio ha quindi un proprio corredo di arterie e capillari che lo irrorano permettendo di sostenere il suo notevole carico di lavoro. Questo sistema di vasi prende il nome di circolazione coronarica e si estende lungo la superficie cardiaca esterna [1].

Il cuore è formato da quattro cavità interne: due atri e due ventricoli. Gli atri destro e sinistro, separati dal setto interatriale, sono localizzati superiormente in corrispondenza della base e ricevono il sangue di ritorno tramite le grandi vene. I ventricoli destro e sinistro rappresentano le cavità inferiori e spingono il sangue all'interno delle arterie permettendogli di fluire nell'intero organismo. Entrambi i ventricoli presentano al loro interno delle creste, le trabecole carnee, che impediscono alle pareti ventricolari di aderire come ventose durante la contrazione. Da sottolineare come lo spessore di queste cavità sia fortemente variabile in funzione del loro ruolo. Infatti, gli atri che ricevono il sangue venoso e lo pompano nei ventricoli avranno una parete poco tonica e sottile, a differenza dei ventricoli che necessiteranno, invece, di una struttura molto più muscolosa per poter far fluire il sangue in tutto il circolo, in particolare il ventricolo sinistro [1].

Per permettere un circolo di sangue efficace, il cuore ha bisogno di un flusso unidirezionale. Questo viene fornito grazie alla presenza di particolari valvole che interconnettono i ventricoli con i rispettivi atri ed arterie. Le valvole atrioventricolari (AV) regolano le aperture tra atri e ventricoli, mentre le valvole semilunari (polmonare e aortica) regolano il flusso dai ventricoli alle grandi arterie. In particolare, la valvola polmonare collega il ventricolo destro con l'arteria polmonare, mentre la valvola aortica collega il ventricolo sinistro con l'aorta. Grazie alla presenza di queste valvole, sfruttando il solo flusso del sangue senza alcun consumo di energia, si evita che questo fluisca nel senso inverso [1].

Il sistema nervoso non genera il battito cardiaco, ma nonostante ciò può influenzarlo, accelerando o rallentando l'attività del pacemaker e la frequenza degli impulsi. Questo controllo viene effettuato dal sistema nervoso autonomo, in due modi: le terminazioni nervose del nervo vago rallentano il battito tramite il rilascio di acetilcolina, mentre altre terminazioni accelerano il battito attraverso il rilascio di adrenalina [1].

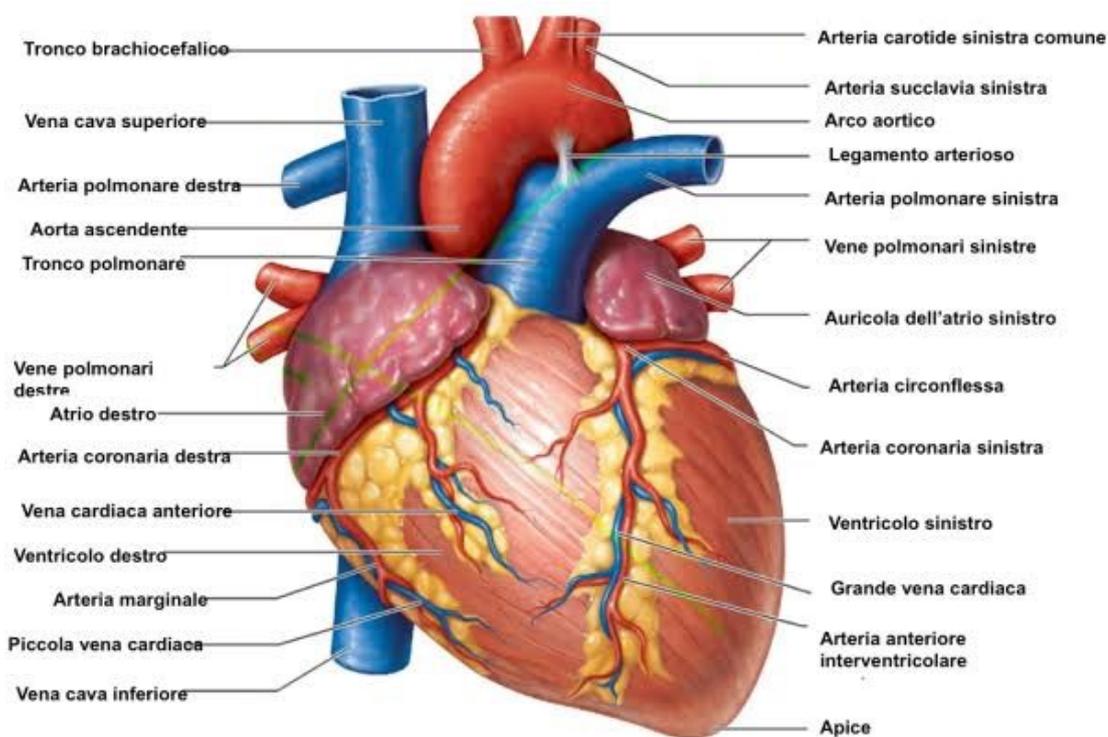


Fig. 2.2 - Anatomia del cuore.

### 2.3. ATTIVITÀ ELETTRICA DEL CUORE

La principale caratteristica fisiologica del cuore nell'essere umano è la sua ritmicità. Esso si contrae ad intervalli regolari, con una media in un adulto a riposo di 75 battiti al minuto[1]. Ciò è fondamentale affinché vengano mantenuti i corretti equilibri del nostro organismo. Tuttavia, la sua peculiarità risiede nella sua indipendenza e capacità di generare autonomamente il segnale che origina ciascun battito cardiaco. Infatti, il cuore ha un proprio pacemaker naturale ed ogni contrazione è governata dall'attività elettrica delle cellule cardiache che segue un preciso sistema di conduzione [1],[26].

### **2.3.1. IL POTENZIALE D'AZIONE**

Le cellule cardiache rientrano all'interno della categoria delle cellule eccitabili del nostro corpo, cioè tali da rispondere ad uno stimolo con una variazione del loro potenziale transmembrana. La membrana cellulare ha una tipica struttura a doppio foglietto fosfolipidico, con le teste idrofile all'esterno e le code idrofobiche all'interno, che si estende lungo l'intera superficie della cellula. Questa rende la cellula quasi completamente impermeabile all'acqua e ad altre sostanze idrosolubili, come ioni e glucosio, e permeabile a sostanze liposolubili, come ossigeno e alcoli. Inoltre, si trovano interposte nella membrana delle grosse proteine che fungono da canali per il passaggio di acqua e ioni. Tali strutture sono però altamente selettive, permettendo lo scambio di certe sostanze anziché di altre e contribuendo alla semipermeabilità della membrana. Tale selettività è spesso legata alla natura voltaggio-dipendente di questi canali, che si aprono o si chiudono in base al potenziale registrato. In particolare, esistono due meccanismi tramite cui le sostanze vengono trasportate attraverso la membrana:

- Il trasporto passivo, o diffusione, che non richiede una spesa energetica da parte della cellula, ma avviene seguendo dei gradienti di concentrazione o di potenziale;
- Il trasporto attivo, che, al contrario del precedente, richiede una spesa energetica in quanto avviene contro un gradiente.

Ciò che conferisce attività elettrica alla cellula è la corrente che fluisce tramite la sua membrana, e che è rappresentata da un flusso di ioni di sodio ( $\text{Na}^+$ ), potassio ( $\text{K}^+$ ), cloro ( $\text{Cl}^-$ ) e calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Tali ioni sono presenti in quantità variabili all'esterno, nel liquido interstiziale, e all'interno della cellula, e grazie alle loro differenti concentrazioni contribuiscono alla formazione di una densità di corrente. Al fine che questo avvenga intervengono due meccanismi di trasporto passivo: la diffusione libera, legata al gradiente di concentrazione e la diffusione ionica, legata al movimento degli ioni in un campo elettrico [26].

Se andassimo a considerare due ioni  $\text{I}^+$  e  $\text{I}^-$ , con una concentrazione di  $\text{I}^+$  maggiore all'interno della cellula rispetto all'esterno, e una membrana selettivamente permeabile al solo ione  $\text{I}^+$  e completamente impermeabile a  $\text{I}^-$ , allora osserveremmo una diffusione di  $\text{I}^+$  all'esterno. Al contrario, la concentrazione di  $\text{I}^-$  rimarrebbe invariata. Questo meccanismo comporta l'accumulo di cariche positive all'esterno e cariche negative all'interno,

generando necessariamente una differenza di potenziale (ddp) e quindi un campo elettrico. A questo punto, la forza del campo generato, opposta al processo diffusivo, crescerà sempre più all'aumentare della differenza di concentrazione fino a bilanciare completamente il processo, raggiungendo l'equilibrio [26].

Al fine di poter calcolare il valore del potenziale d'equilibrio  $V_m^{eq}$  per un solo ione è stata elaborata l'equazione di Nernst:

$$V_m^{eq} = \Phi_i - \Phi_e = -\frac{RT}{ZF} \ln\left(\frac{[Cp]_e}{[Cp]_i}\right) \quad (2.1)$$

dove  $\Phi_i$  e  $\Phi_e$  sono i potenziali interni ed esterni,  $R=8,314$  J/K è la costante universale dei gas,  $T$  è la temperatura assoluta (°K),  $Z$  è la valenza dello ione,  $F=96.487$  C/mol è la costante di Faraday,  $[Cp]_i$  e  $[Cp]_e$  (mol/cm<sup>3</sup>) sono le concentrazioni dello ione all'interno e all'esterno della cellula. Inoltre, data la ddp  $V_m$ , verrà generata una corrente  $I_m$  che scorrerà attraverso la membrana con valore positivo se sarà diretta verso l'esterno, e negativo viceversa [26].

I potenziali calcolati tramite l'equazione di Nernst forniscono però valori differenti per ogni ione considerato, e quindi non permette di calcolare il potenziale transmembrana che dipende dall'effetto complessivo di tutti gli ioni. Per far questo è necessario utilizzare un'equazione che tenga conto di tutte le specie che contribuiscono alla formazione del potenziale con i rispettivi pesi, espressi tramite la loro permeabilità  $P$ . Tale relazione, che va sotto il nome di equazione di Goldman-Hodgkin-Katz, è la seguente:

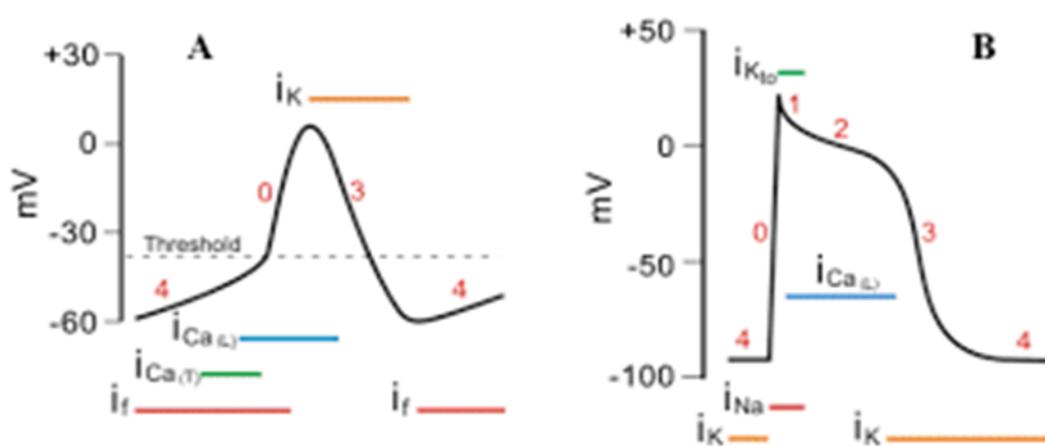
$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_k[K^+]_e + P_{Na}[Na^+]_e + P_{Cl}[Cl^-]_e}{P_k[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_i} \quad (2.2)$$

Come si può notare, non viene considerato lo ione  $Ca^{2+}$  poiché il suo contributo nel calcolo del potenziale a riposo è trascurabile [26].

Bisogna infine notare come in corrispondenza del potenziale di membrana a riposo, mentre il  $Cl^-$  è molto vicino all'equilibrio,  $Na^+$  e  $K^+$  non lo sono. In particolare, il  $K^+$  continua ad uscire lentamente dalla cellula, mentre lo ione  $Na^+$  continua ad entrare. Ma pur essendo tali

flussi continui, le loro concentrazioni intra ed extracellulari rimangono costanti. Esiste infatti un ulteriore meccanismo di trasporto attivo, la pompa sodio-potassio. Il suo funzionamento è svolto da delle proteine di membrana che permettono, tramite consumo di energia del metabolismo, di mantenere costanti le concentrazioni ioniche all'interno e all'esterno della cellula. In particolare, per ogni ciclo di idrolisi di adenosintrifosfato (ATP) trasportano 3 Na<sup>+</sup> all'interno e 2 K<sup>+</sup> all'esterno. In questo modo i flussi degli ioni vengono controbilanciati e l'energia consumata sotto forma di ATP viene immagazzinata nella differenza di concentrazione [26].

Nel seguito, entreremo nel dettaglio del processo di eccitazione delle cellule cardiache. L'attività elettrica delle cellule cardiache risulta più complessa rispetto ad altre cellule eccitabili. Infatti, queste sono caratterizzate da un elevato numero di conduttanze voltaggio-dipendenti che permettono di generare andamenti diversificati del potenziale di membrana, generando potenziali d'azione dalle forme molto diverse e con differenti conseguenze funzionali. Tipicamente nelle fibre cardiache si osservano due tipologie di potenziale, come mostrato in Figura 2.3: la prima (a) è tipica del tessuto nodale, la seconda (b) del tessuto di conduzione e delle fibre del miocardio contrattile.



**Fig. 2.3** - Potenziale d'azione del tessuto nodale (a), e del tessuto di conduzione e delle fibre del miocardio contrattile (b). Vengono segnalate, tramite colori differenti, tutte le correnti che entrano in gioco durante ogni fase.

Ad ogni modo, generalmente, nella descrizione del potenziale d'azione cardiaco si distinguono tradizionalmente cinque fasi, numerate da 0 a 4:

- Fase 0: depolarizzazione rapida
- Fase 1: ripolarizzazione parziale
- Fase 2: plateau
- Fase 3: ripolarizzazione
- Fase 4: depolarizzazione diastolica

Prendiamo inizialmente in considerazione l'andamento del potenziale d'azione delle cellule non-nodali (Figura 2.3b). La rapida depolarizzazione iniziale (fase 0) è strettamente legata ai canali voltaggio-dipendenti del sodio  $\text{Na}^+$ . Infatti, se la membrana cellulare viene depolarizzata, rendendo meno negativo  $V_m$ , si induce l'apertura di alcuni canali del sodio che innescano un piccolo flusso di  $\text{Na}^+$  entrante nella cellula. Questo comportamento depolarizza ulteriormente la membrana innescando un meccanismo "a cascata" di apertura dei canali del  $\text{Na}^+$ , e quindi una rapida depolarizzazione della cellula, fino all'inversione del potenziale di membrana che tende al valore del potenziale di equilibrio del  $\text{Na}^+$ . Tuttavia, tale processo non si verifica per piccole depolarizzazioni iniziali, in quanto il flusso di  $\text{Na}^+$  verrebbe compensato dall'uscita di  $\text{K}^+$ . Dunque, ai fini della generazione del potenziale d'azione è necessario che venga superato un determinato valore di soglia [4],[26].

L'innalzamento del potenziale non arriva però a raggiungere il valore di  $V_{\text{Na}}$ , perché interviene il processo di inattivazione dei relativi canali. Questa inattivazione, unita all'apertura dei canali del potassio ed un conseguente flusso uscente di  $\text{K}^+$ , induce la prima breve fase di ripolarizzazione, seguita poi dal plateau, una fase di lenta ripolarizzazione della durata di 100-200 ms. Questa fase è innescata, soprattutto, da un flusso entrante di cariche positive di  $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{2+}$ , che vanno a controbilanciare il flusso uscente di  $\text{K}^+$ . Tale afflusso avviene grazie ai canali voltaggio-dipendenti del calcio, chiamati così per la loro maggiore permeabilità agli ioni  $\text{Ca}^{2+}$ , principali responsabili di questa fase. Ma, una volta raggiunta una certa soglia di potenziale, l'efflusso di  $\text{K}^+$  prevale e viene innescata la ripolarizzazione rapida della fase 3. Con il raggiungimento del potenziale di riposo si entra nella fase 4 di depolarizzazione diastolica, dove si osserva un mantenimento del potenziale fino a nuova stimolazione [4],[26].

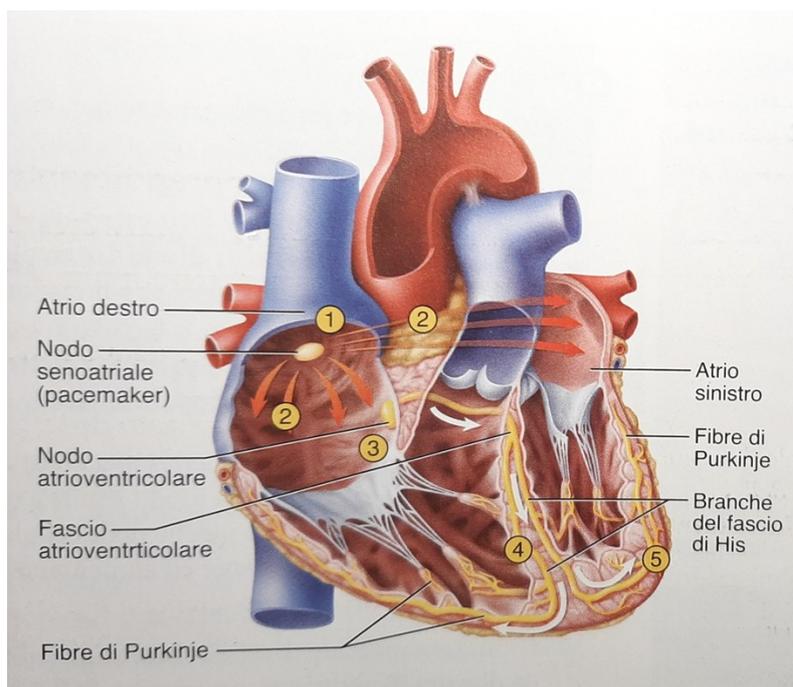
Il potenziale d'azione ha una durata di circa 200-300 ms con un periodo di refrattarietà assoluto che perdura fino al termine della fase di plateau. Questo impedisce, durante la maggior parte della durata del potenziale d'azione, di essere sensibile a nuovi stimoli e rendendo impossibile una contrazione ripetuta e continua [26].

Come è stato sottolineato precedentemente le fibre del tessuto nodale sono caratterizzate da un andamento differente del potenziale d'azione (Figura 2.3a). In particolare, si osserva una chiara differenza di andamento durante la fase 4. Infatti, contrariamente alle fibre non-nodali, in questa fase si verifica una lenta depolarizzazione fino al raggiungimento della soglia di sparo. Tale soglia costituisce il potenziale che deve essere raggiunto affinché possa essere innescato un potenziale d'azione. La cellula è quindi in grado di auto-eccitarsi generando autonomamente un nuovo potenziale d'azione. È proprio per questo motivo che vengono definite cellule pacemaker. Dal punto di vista ionico, questa differenza tra le fasi è dovuta ad un ingresso di  $\text{Na}^+$  che sfrutta canali differenti, chiamati funny, e la cui apertura si verifica per potenziali di membrana inferiori a -50 mV [26].

Una volta raggiunta la soglia di sparo si innesca una fase di depolarizzazione più rapida, ma caratterizzata da una dinamica più lenta rispetto alle cellule non-nodali. Infatti, questa fase non viene prodotta dal flusso di ioni del sodio come accade per la maggior parte delle cellule eccitabili, bensì da una corrente di ioni  $\text{Ca}^{2+}$  che utilizzano i cosiddetti canali lenti del calcio. Infine, è possibile notare una completa assenza di plateau e una ripolarizzazione più graduale [4],[26].

### **2.3.2. SISTEMA DI CONDUZIONE**

Il sistema di conduzione (Figura 2.4) rappresenta la via e il controllo della stimolazione cardiaca al fine di assicurare che le quattro cavità siano perfettamente coordinate e pertanto garantire un corretto ciclo cardiaco. Esso è costituito da tutte quelle cellule che hanno perso la loro capacità contrattile e si sono specializzate nella generazione e conduzione dei segnali [1].



**Fig. 2.4** - Sistema di conduzione cardiaco. I segnali elettrici viaggiano lungo le vie indicate dalle frecce, e nell'ordine prestabilito [1].

L'attività elettrica origina nel nodo seno-atriale (SA), una porzione di cellule pacemaker situate sulla superficie endocardica dell'atrio destro alla base della vena cava superiore. Il tessuto che lo compone è altamente specializzato e formato da fibre nodali in grado di autoeccitarsi ad una frequenza di circa 70 battiti/minuto [26]. Da qui, il potenziale viene velocemente diffuso di cellula in cellula (ad una velocità di circa 1 m/s) [26] investendo l'intero tessuto atriale, destro e sinistro, provocandone la contrazione, o sistole. Il passaggio all'atrio sinistro avviene tramite il setto interatriale attraverso il fascio di Bachmann. Questa completa sincronizzazione è dovuta al continuum funzionale formato dalle connessioni a bassa resistenza giunzionale, le gap junction, che permettono la conduzione di uno stimolo rapido e forte [26].

A questo punto, l'attività atriale viene diffusa ai ventricoli tramite un gruppo di cellule di tessuto nodale localizzate all'interfaccia atrio ventricolo, in prossimità della valvola AV, che formano il nodo AV. Infatti, lo scheletro fibroso che separa le due camere funge da isolante e impedisce la conduzione diretta; il nodo AV rappresenta l'unica via percorribile. La propagazione dello stimolo attraverso il nodo è però lenta (0,1 m/s), ma questo crea un

necessario ritardo funzionale. Infatti, questo permette la separazione temporale della contrazione di atri e ventricoli, fornendo quindi il tempo sufficiente di riempimento di questi ultimi [26].

Nei ventricoli la trasmissione del segnale avviene tramite fibre a conduzione veloce (circa 2 m/s). Il sistema inizia con un cordone di miociti modificati, il fascio AV, o fascio di His, attraverso cui il segnale lascia il nodo AV. Il fascio poi si biforca nelle branche destra e sinistra che entrano nel setto interventricolare fino a raggiungere l'apice. Qui si separano nel ventricolo destro e sinistro andando a formare il sistema del Purkinje, una serie di fibre che ripiegano in alto diffondendosi nel miocardio e distribuendo l'eccitazione ai cardiociti dei ventricoli. L'elevata ramificazione del fascio e la sua elevata velocità garantiscono l'attivazione quasi simultanea delle pareti dei ventricoli [26].

## **2.4. L'APPARATO CARDIOVASCOLARE E L'APPARATO URINARIO**

Nelle ultime due decadi sta emergendo sempre più lo stretto legame tra reni e sistema cardiovascolare, tant'è che è diventato comune l'impiego del termine "sindrome cardiorenale" per identificare le strette correlazioni fisiopatologiche e cliniche tra i due apparati. Il cuore e i reni interagiscono in modo bidirezionale complesso, sia in contesti acuti che cronici, in maniera tale che le anomalie di un organo preannunciano anomalie nell'altro. La CKD causa uno stato infiammatorio che provoca meccanismi di rimodellamento vascolare e miocardico, generando di fatto un invecchiamento accelerato del sistema cardiovascolare. Si osserva infatti come nei pazienti tra 25 e 34 anni con ESRD, la mortalità annuale è aumentata da 500 a 1000 volte, raggiungendo quella della popolazione generale di circa 85 anni [28].

Dunque, risulta ormai appurato che pazienti affetti da CKD presentano un elevato rischio cardiovascolare, che si manifesta come malattia coronarica, insufficienza cardiaca (HF), aritmie e SCD. Dai dati sui pazienti si evince che il 50% di soggetti con CKD di 4-5 stadio presenta una malattia cardiovascolare (CVD) e la mortalità cardiovascolare rappresenta il 40-50% delle cause di decesso nei pazienti con CKD avanzato [28]. Oltretutto, è stato osservato come il rischio di sviluppare CVD nei pazienti con CKD supera anche il rischio

di raggiungere lo stadio terminale della malattia renale; la CKD deve quindi essere considerato uno dei fattori di rischio principali nello sviluppo di CVD. Inoltre, è opportuno notare, come più dei due terzi della mortalità per cause cardiache negli stadi avanzati di CKD sono dovuti a SCD. Ma oltre ad essere caratterizzati da un rischio maggiore, presentano anche chiare differenze rispetto alla popolazione generale in termini di fisiopatologia e causa di SCD. Mentre, nella popolazione generale, è la malattia coronarica la principale causa di SCD (oltre l'80%), nei soggetti con CKD allo stadio terminale c'è sempre un'alta incidenza di malattia coronarica ma il tasso di SCD è sproporzionalmente più alto rispetto all'incidenza di questa [28].

L'aumento del rischio cardiovascolare nei soggetti con CKD è perlopiù dovuto all'elevata prevalenza di fattori di rischio tradizionali, come l'età, il sesso maschile, l'ipertensione, il diabete mellito, la dislipidemia e l'uso di tabacco. Tuttavia, esistono anche meccanismi specifici del rene che contribuiscono notevolmente al rischio cardiovascolare. Questi sono associati ai metaboliti tossici prodotti dall'uremia nella CKD e alle condizioni che alterano il metabolismo di elementi chimici, come il calcio e il fosforo; questi sono noti come fattori di rischio non tradizionali [29].

L'ipertensione e la CKD sono stati fisiopatologici strettamente interconnessi e in maniera bidirezionale. Tant'è che l'ipertensione sostenuta può provocare un peggioramento della funzione renale, e allo stesso tempo, il declino di quest'ultima può portare ad un peggioramento nel controllo della pressione sanguigna. La fisiopatologia dell'ipertensione nella CKD è piuttosto complessa ed è una sequela di molteplici fattori, tra cui la ridotta massa del nefrone, l'aumento della ritenzione del sodio, l'espansione del volume extracellulare, o anche l'iperattività del RAAS e del sistema nervoso simpatico. Attualmente la PA raccomandata per prevenire eventi cardiovascolari in pazienti con CKD è da considerarsi inferiore a 140/90 mmHg [30].

Un altro fattore di rischio fondamentale è il diabete mellito che rappresenta la causa più comune di IR. Le CVD sono la principale causa di morbilità e mortalità nei diabetici e la CKD aumenta ulteriormente il rischio complessivo di CVD. Tant'è che i pazienti dializzati con una diagnosi primaria di diabete hanno una sopravvivenza inferiore rispetto ad altre cause di ESRD [29].

È interessante notare che il fumo di sigaretta, la causa più prevenibile di CVD, è stato implicato nella patogenesi della CKD. Nello specifico, comporterebbe un aumento dei livelli di pressione sanguigna, attivazione del RAAS, aumento del GFR e infine della pressione intra-glomerulare. Inoltre, è stata osservata un'associazione tra la gravità dell'albuminuria e il numero di sigarette fumate [29].

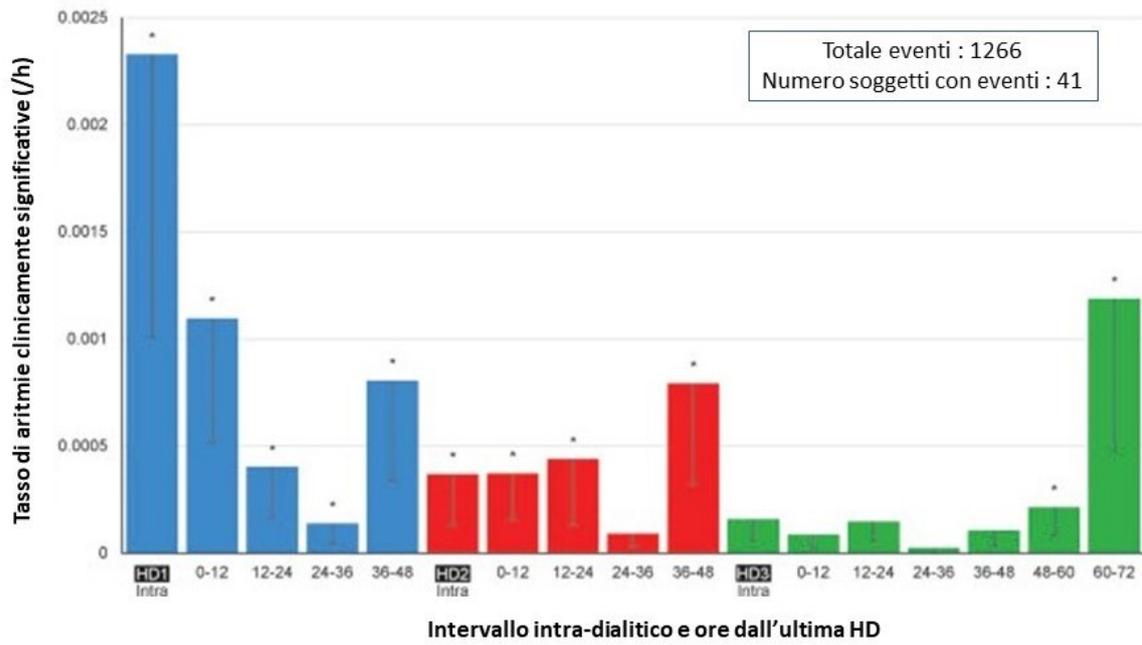
Un altro importante fattore è costituito dalla prevalenza dell'ipertrofia ventricolare sinistra, sorprendentemente aumentata nei pazienti con CKD. Questa è un'anomalia cardiaca, che consiste nell'ingrossamento delle pareti muscolari del ventricolo sinistro. Quando il GFR è inferiore a 30 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup>, circa il 50% dei pazienti sviluppa ipertrofia ventricolare sinistra. Oltre all'ipertensione, anche l'anemia renale e l'aumentata rigidità vascolare potrebbero avere ruoli fondamentali nello sviluppo dell'ipertrofia ventricolare sinistra, che porta ad una compromissione della contrattilità cardiaca e una ridotta riserva coronarica. Questa condizione potrebbe essere aggravata dalla ridotta densità capillare cardiaca nella CKD e dalle risposte dilatatorie coronariche compromesse. Dunque, l'elevata prevalenza di ipertrofia ventricolare sinistra potrebbe in parte spiegare l'aumentata prevalenza di SCD nei pazienti con CKD [30].

Ad essa, si aggiungono altri fattori predisponenti per la CVD, come concentrazioni anormali di elettroliti e una maggiore prevalenza di malattia coronarica. Infatti, con la progressiva perdita della funzione renale, inevitabilmente si presentano degli squilibri elettrolitici e acido-base che provocano gravi complicazioni, tra cui atrofia muscolare, perdita ossea, calcificazioni vascolari e altre problematiche cardiovascolari. E sebbene nei pazienti con ESRD, alcuni squilibri possano essere corretti tramite RRT, le modalità dialitiche attuali sono ben lungi da questo obiettivo. Ad ogni modo, uno dei disturbi elettrolitici più comuni e pericolosi nella CKD è rappresentato dall'iperkaliemia. Ad essa, si aggiungono iperfosfatemia e ipocalcemia [31]. Molti ricercatori hanno inoltre osservato differenze regionali nel tempo di ripolarizzazione nel miocardio in risposta all'iperkaliemia [25].

Particolare risulta inoltre il legame tra reni e HF. L'HF è una sindrome clinica causata da anomalie cardiache strutturali e/o funzionali che alla fine portano a una ridotta gittata cardiaca e/o a pressioni intracardiache elevate a riposo o durante lo stress. Un parametro significativo per la sua diagnostica è la frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF),

con valori normali per LVEF > 55% [32]. L'HF è associata ad elevata morbilità e mortalità, rappresentando un peso consistente per i pazienti colpiti e per le strutture sanitarie. Spesso ha conseguenze dirette su altri organi, come i reni, e la progressione di HF o della malattia renale può avere effetti deleteri sulla salute dei pazienti attraverso l'attivazione di circoli viziosi che tendono ad accelerare il deterioramento cardiaco e renale. Ciò avviene sia per i contesti cronici che acuti della malattia. Questo effetto diretto della disfunzione renale può inoltre essere osservato in maniera evidente da degli studi effettuati sui trapiantati di rene. Si evince infatti come nei pazienti dialisi-dipendenti con CKD allo stadio 5 e con LVEF < 40% il trapianto di rene possa aumentare considerevolmente o addirittura normalizzare i valori della LVEF [32].

Inoltre, la dialisi stessa può essere considerata un fattore di rischio per la SCD. Si innescano infatti dei meccanismi con variazioni di volume e di elettroliti improvvise dopo la dialisi, potenzialmente pericolosi. A questo proposito, lo studio MiD, precedentemente citato, ha valutato, nell'arco di 6 mesi, l'associazione tra il trattamento emodialitico ed aritmie clinicamente significative, tra cui tachicardia ventricolare (TV) sostenuta, bradicardia, asistolia o aritmie sintomatiche. La maggior parte degli eventi registrati erano bradicardie, con 14 episodi di asistolia, e solo 1 di TV sostenuta. Sebbene non definita un'aritmia clinicamente significativa la fibrillazione atriale è stata registrata nel 41% dei pazienti. Dunque, la bradicardia e l'asistolia, piuttosto che la TV possono essere le principali cause di SCD. Complessivamente, come è possibile osservare dalla Figura 2.5, si registra un maggior rischio nel periodo intra-dialitico, soprattutto per la prima dialisi della settimana. Per quanto riguarda l'intervallo inter-dialitico si registra, invece, un rischio maggiore dopo un lungo periodo senza dialisi, in particolare, nelle 12 ore precedenti al primo trattamento della settimana [33].



**Fig. 2.5** - Tasso di aritmie clinicamente significative durante la dialisi e nel periodo inter-dialitico, per intervalli di 12 ore. I risultati provengono dallo studio MiD. Tradotta da [33].

### **3. L'ELETTROCARDIOGRAMMA**

Come abbiamo avuto modo di osservare, il cuore può essere considerato come una sorgente di cariche elettriche che viaggiano all'interno di un conduttore: il torace. Nel processo di depolarizzazione e ripolarizzazione del muscolo cardiaco, tali cariche in movimento producono un campo elettrico che affiora in superficie tramite le sue linee equipotenziali. Quindi, disponendo due elettrodi in due linee di campo a potenziale differente è possibile registrare una ddp. Al fine di monitorare l'attività elettrica del cuore è stato quindi sviluppato un sistema non invasivo capace di registrare le ddp variabili generate da esso. Questo sistema prende il nome di elettrocardiogramma, comunemente abbreviato con ECG. Tramite questo strumento è quindi possibile rilevare qualsiasi problema elettrico del muscolo cardiaco, come, nel caso del nostro studio, l'alternanza elettrocardiografica. Dunque, affinché si possa comprendere al meglio questa particolare casistica è necessario entrare nel dettaglio dell'attività elettrica del cuore, passando per l'origine dei potenziali cardiaci fino alla descrizione del tracciato elettrocardiografico.

#### **3.1. ORIGINE**

La relazione tra l'azione meccanica del cuore ed i potenziali elettrici registrabili in superficie può essere compresa se si osserva come la contrazione del muscolo cardiaco avviene lungo una determinata direzione, la stessa direzione di propagazione della depolarizzazione. Infatti, il cuore non si depolarizza e ripolarizza simultaneamente, ma la depolarizzazione ha un determinato andamento. Nel dettaglio, essa procede dalla superficie più interna a quella più esterna, e dall'apice del cuore verso la base. Inoltre, abbiamo osservato come la velocità di propagazione del nodo AV è tale da permettere un ritardo della contrazione del ventricolo sinistro ( $\cong 0,01s$ ) [34] rispetto al destro. Proprio grazie a questo è possibile osservare una variazione nel tempo della ddp registrata [34].

Inoltre, disponendo più elettrodi sulla superficie toracica si osserva che le ddp rilevate dipendono dalla posizione degli elettrodi e che la forma delle linee equipotenziali del campo elettrico è la stessa di quelle originate da un dipolo. Dunque, l'attività elettrica del cuore può essere pensata, in via astratta, come originata da un dipolo, che viene denominato dipolo elettrico equivalente del cuore [34].

A questo punto, per ottenere il valore del potenziale elettrico generato dal dipolo equivalente in un punto, è necessario effettuare delle considerazioni. Innanzitutto, è necessario definire il potenziale elettrico  $E$  generato da una carica  $Q$  a distanza  $d$  dalla carica elettrica stessa come:

$$E(d) = \frac{Q}{4\varepsilon_0\varepsilon_r d} \quad (3.1)$$

con  $\varepsilon_0$  costante dielettrica del vuoto ( $8,859 \times 10^{-12}$  F/m) ed  $\varepsilon_r$  costante dielettrica del mezzo [34].

Inoltre, considerando che l'effetto di un certo numero di cariche, distribuite casualmente in una certa regione, è lo stesso che si avrebbe se queste fossero concentrate nel loro centro di carica, allora è possibile rappresentare le cariche positive e le cariche negative come un'unica carica. Nel momento in cui le due cariche non coincidono generano il già citato dipolo. Quindi, il potenziale elettrico  $E$  generato dalle due cariche in un punto  $P$  posto a distanza  $d$  molto maggiore rispetto alla distanza  $L$  tra le cariche è definito dalla seguente relazione:

$$E(P) = \frac{\mu \cos \vartheta}{4\varepsilon_0\varepsilon_r d} \quad (3.2)$$

con  $\mu$  momento del dipolo ( $\mu = Q \cdot L$ ),  $Q$  carica del dipolo,  $d$  distanza del punto  $P$  dal centro del dipolo,  $\vartheta$  angolo tra l'asse del dipolo e la congiungente il punto  $P$  con il punto medio di  $L$  [34].

Poiché il dipolo è caratterizzato da un'intensità (pari al momento dipolare) e una direzione (asse del dipolo, definito asse elettrico istantaneo del cuore), esso è rappresentabile da un vettore  $H$ . Tale vettore variabile ciclicamente in direzione e modulo risulta essere espressione della somma dell'attività elettrica del cuore in un determinato istante. Le proiezioni del vettore  $H$  su determinate direzioni sono rilevabili tramite misurazioni di ddp sulla superficie corporea [34].

## 3.2. RILEVAMENTO DEI POTENZIALI CARDIACI: LE DERIVAZIONI

Il rilevamento dei potenziali cardiaci deve essere effettuato utilizzando almeno due elettrodi disposti in posizioni differenti non equipotenziali. Come abbiamo già osservato, il valore della ddp registrata è strettamente dipendente dalla posizione degli elettrodi. Dunque, al fine di ottenere una registrazione confrontabile in tempi diversi o tra pazienti diversi, è stato necessario standardizzare il posizionamento degli elettrodi attraverso le cosiddette derivazioni. A questo proposito, un gran merito va conferito al fisiologo Wilhelm Einthoven che per primo schematizzò il corpo umano come un conduttore. Egli, al fine della standardizzazione, posizionò quindi gli elettrodi ai vertici di un triangolo equilatero, il triangolo di Einthoven, al centro del quale immaginò esservi il cuore. I vertici del triangolo possono essere indicati con la lettera RA (Right Arm), LA (Left Arm), LL (Left Leg) per indicare rispettivamente il braccio destro, il braccio sinistro e la gamba sinistra. Le ddp misurate (vedi Figura 3.1) tra gli elettrodi presero il nome di derivazioni. In particolare:

- La ddp misurata tra RA e LA ( $V_{LA} - V_{RA} = V_I$ ) è denominata I derivazione;
- La ddp misurata tra RA e LL ( $V_{LL} - V_{RA} = V_{II}$ ) è denominata II derivazione;
- La ddp misurata tra LA e LL ( $V_{LL} - V_{LA} = V_{III}$ ) è denominata III derivazione;

Queste derivazioni, comunemente definite fondamentali o bipolari, forniscono un andamento temporale delle proiezioni del vettore H lungo le tre direzioni definite dagli assi congiungenti gli elettrodi, appartenenti al piano frontale. Queste grandezze rappresentano quindi un prodotto scalare [34].

In realtà, le braccia e le gambe si comportano come dei circuiti aperti rendendo l'intero arto una superficie equipotenziale, e permettendo di disporre gli elettrodi anche ai loro capi senza variare la ddp registrata. Infatti, nella registrazione degli ECG diagnostici i siti anatomici dei vertici corrispondono ai polsi delle braccia e alla caviglia della gamba sinistra. Inoltre, attraverso questo sistema è possibile sfruttare il I principio di Kirchoff per cui in una maglia chiusa la somma delle ddp deve essere nulla. Questo consente di dedurre il valore di una derivazione tramite le altre due. In particolare, la seconda derivazione

sarebbe pari alla somma della prima e della terza. Questa legge permette di verificare se gli elettrodi sono ben posizionati e se l'ECG è eseguito correttamente [34].

Le derivazioni fondamentali sono certamente sufficienti per l'azione di monitoraggio, ma da sole non sono adeguate a fini diagnostici. Per questo motivo sono state introdotte ulteriori derivazioni, definite unipolari, che rivelano un potenziale rispetto ad un riferimento. A questo proposito Wilson propose di utilizzare come riferimento un centro elettrico W, che prese il nome di centro terminale di Wilson W, formato connettendo ogni elettrodo del triangolo di Einthoven ad un nodo comune, tramite una resistenza R di eguale valore. A questo punto, come in Figura 3.2, tramite un elettrodo esplorante E si sono determinate le ddp  $V_1, V_2, V_3, V_4, V_5, V_6$ , rispetto a W, in determinati siti  $P_1, P_2, P_3, P_4, P_5, P_6$  con le seguenti posizioni anatomiche:

- $P_1$ : quarto spazio intercostale a destra del margine sternale;
- $P_2$ : quarto spazio intercostale a sinistra del margine sternale;
- $P_3$ : a metà strada tra  $P_2$  e  $P_4$ ;
- $P_4$ : nel quinto spazio intercostale;
- $P_5$ : sulla linea ascellare anteriore allineato con  $P_4$ ;
- $P_6$ : allineato esternamente con  $P_4$  e  $P_5$ ;

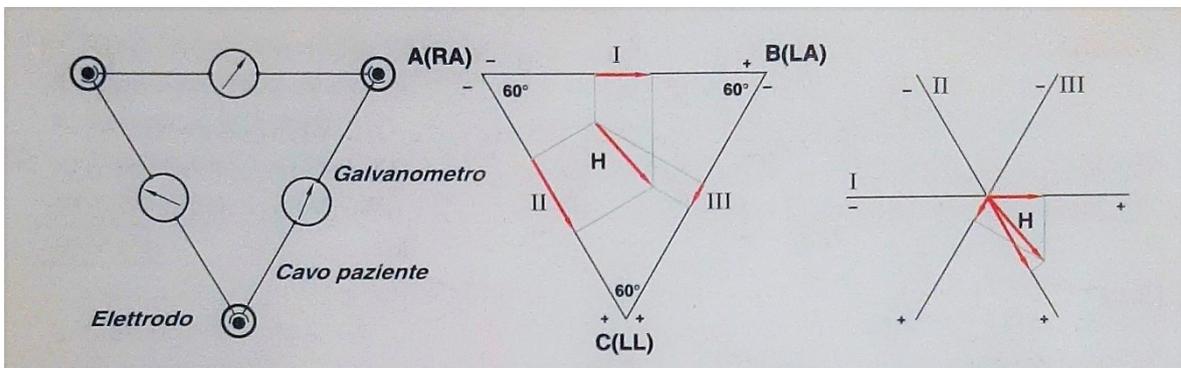
Queste sono denominate derivazioni precordiali e forniscono un andamento temporale del vettore H sul piano orizzontale [34].

Infine, a queste si aggiungono le derivazioni aumentate, derivazioni unipolari che si ottengono calcolando la ddp tra un elettrodo del triangolo di Einthoven e un potenziale di riferimento  $V_w$  ottenuto tramite i due elettrodi rimanenti. In particolare, si ottengono le derivazioni  $aV_R, aV_L, aV_F$  calcolate rispettivamente rispetto al braccio destro, braccio, sinistro, e gamba sinistra. Le derivazioni precordiali sono molto utili perché senza l'inserimento di altri elettrodi consentono una nuova vista del vettore cardiaco. In realtà è possibile ottenere le derivazioni precordiali attraverso una combinazione delle derivazioni lineari, così come segue:

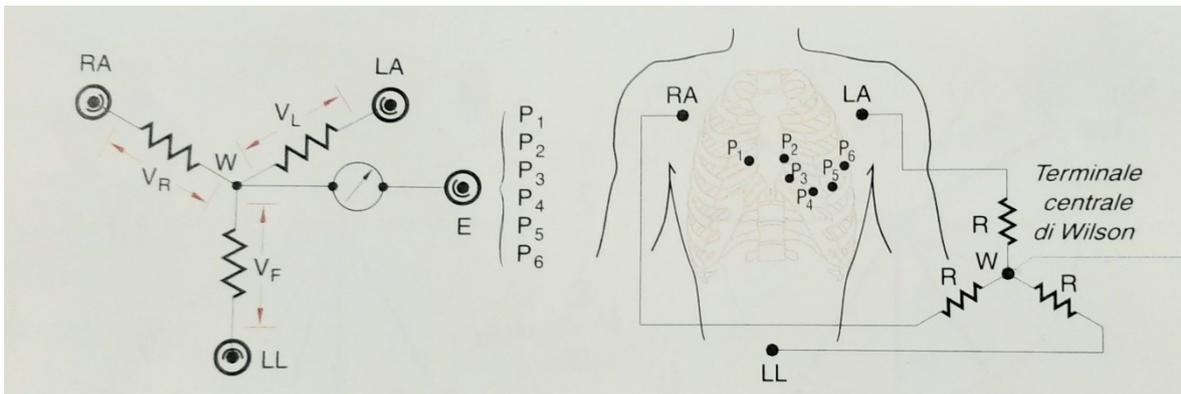
- $aV_R = - (I + II) / 2$
- $aV_L = (I - III) / 2$
- $aV_F = (II + III) / 2$

Dunque, attraverso la conoscenza delle derivazioni fondamentali unita a quella delle precordiali ed aumentate è possibile ottenere un quadro più completo ed accurato, risolvendo il problema diagnostico nella pressoché totalità dei casi [34].

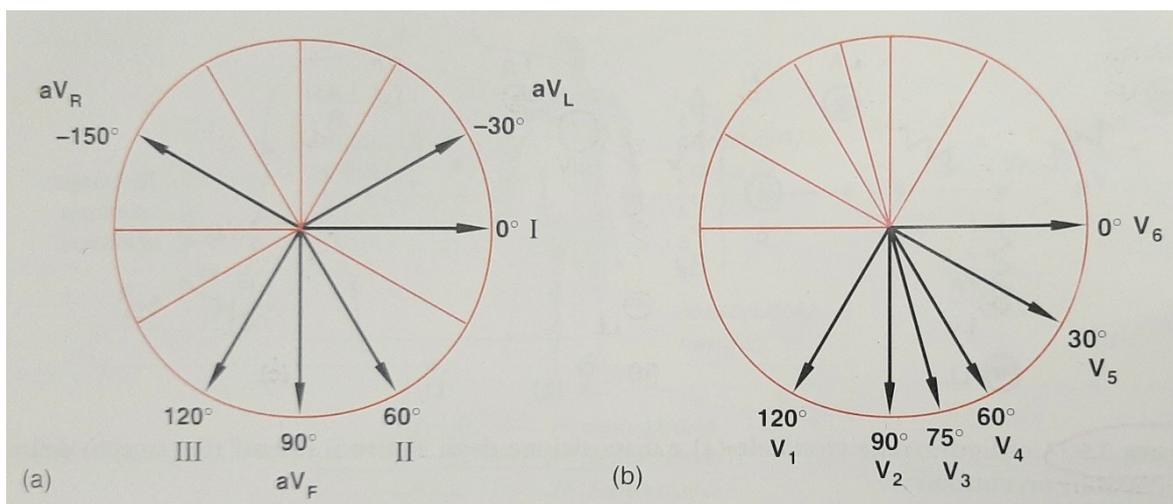
Spesso si utilizza una rappresentazione del vettore H differente da quella vista finora, definita esagonale, che permette di tracciare anche altre viste del vettore cardiaco. In Figura 3.3a possiamo osservare la sovrapposizione del sistema triassiale di Einthoven e di quello triassiale relativo alle derivazioni aumentate, mentre nella Figura 3.3b le proiezioni del vettore H nel piano trasverso [34].



**Fig. 3.1** - Triangolo di Einthoven: derivazioni fondamentali. Circuito di collegamento, proiezione del vettore cardiaco H, sistema di riferimento triassiale [34].



**Fig. 3.2** - Configurazione circuitale e disposizione degli elettrodi per la registrazione delle derivazioni precordiali [34].



**Fig. 3.3** - Proiezioni delle componenti del vettore cardiaco H, nel piano frontale (a) e nel piano trasverso (b) [34].

### 3.3. MORFOLOGIA E NOMENCLATURA DEL TRACCIATO

L'elettrocardiografo, attraverso l'opportuna disposizione degli elettrodi vista precedentemente, è lo strumento capace di rilevare il tracciato elettrocardiografico. Dalle osservazioni fatte risulta essere ormai chiaro come i moderni elettrocardiografi debbano possedere tra le loro caratteristiche essenziali la possibilità di ottenere separatamente le 12 derivazioni del vettore H. Queste sono derivazioni extracellulari e quindi sia la polarità che l'ampiezza dei segnali registrati dagli elettrodi saranno dipendenti dalla loro posizione e distanza che essi hanno dal cuore. Ma, comunque il tracciato elettrocardiografico venga derivato sarà caratterizzato da una successione di onde di diversa ampiezza (dell'ordine di qualche mV) e di diverso segno, come è possibile osservare dalla Figura 3.4. Tipicamente, mostra tre tipi di onde caratteristiche: onda P, complesso QRS e onda T, correlate con eventi del ciclo cardiaco [2],[27],[34].

L'ECG inizia con un'onda P, una deflessione di piccola ampiezza verso l'alto, manifestazione dell'attività elettrica atriale che accompagna la sistole degli atri. Dopo un breve tratto isoelettrico, dove quindi non si misurano evidenti differenze di potenziale, inizia il complesso ventricolare. Questo comprende il complesso QRS, un gruppo di tre ripide deflessioni verso l'alto e verso il basso, corrispondenti all'invasione elettrica dei ventricoli, e l'onda T, una minore e più ampia deflessione verso l'alto correlata alla

ripolarizzazione ventricolare. Tra il complesso QRS e l'onda T vi è un tratto di notevole durata, approssimativamente isoelettrico, che corrisponde alla fase in cui tutto il miocardio ventricolare è in attività. A proposito del complesso ventricolare, il complesso QRS può essere correlato alla fase 0 del potenziale d'azione delle cellule contrattili, l'onda T alla fase 3, mentre il tratto isoelettrico che divide le due onde può considerarsi corrispondente alla fase 2 di plateau. Inoltre, è evidente come nel tracciato elettrocardiografico si osservano onde di elevata ampiezza solo quando sono presenti simultaneamente ampie zone attive (negative) e ampie zone di riposo (positive). Ciò spiega sia l'elevata ampiezza del complesso QRS, che dell'onda T, e anche la mancanza di variazioni nel tratto isoelettrico [2],[27].

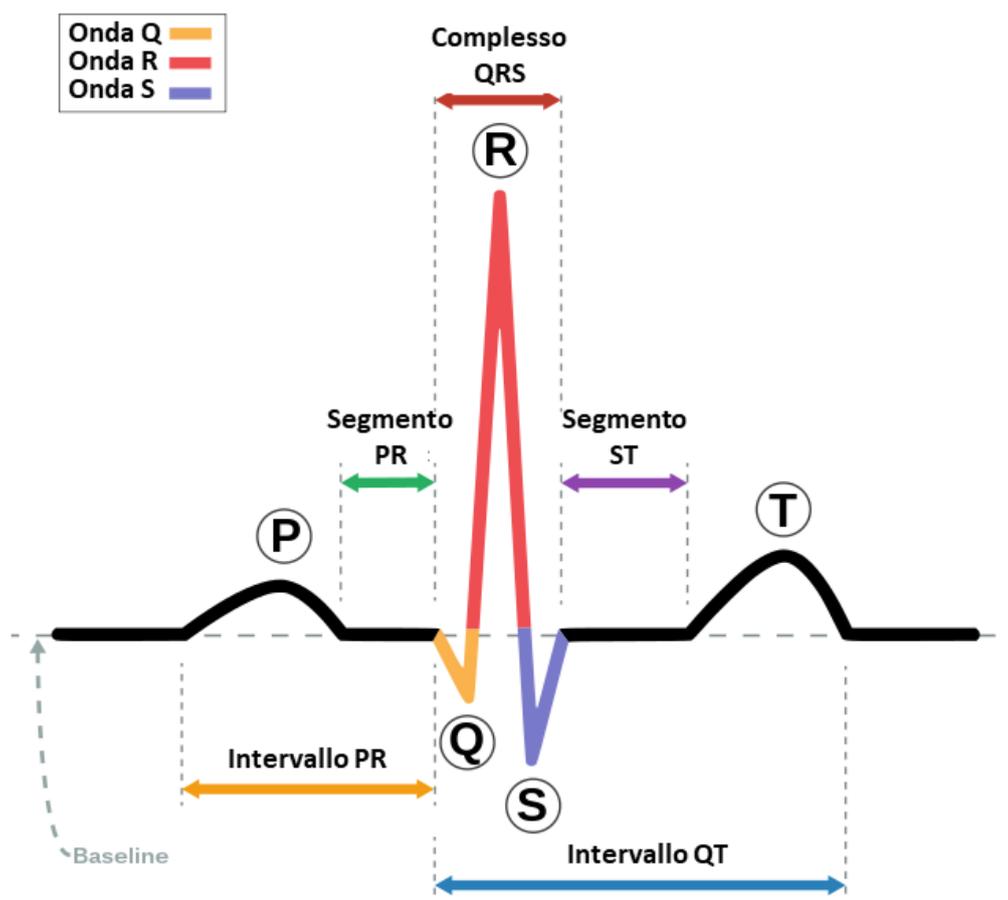


Fig. 3.4 - Tracciato elettrocardiografico.

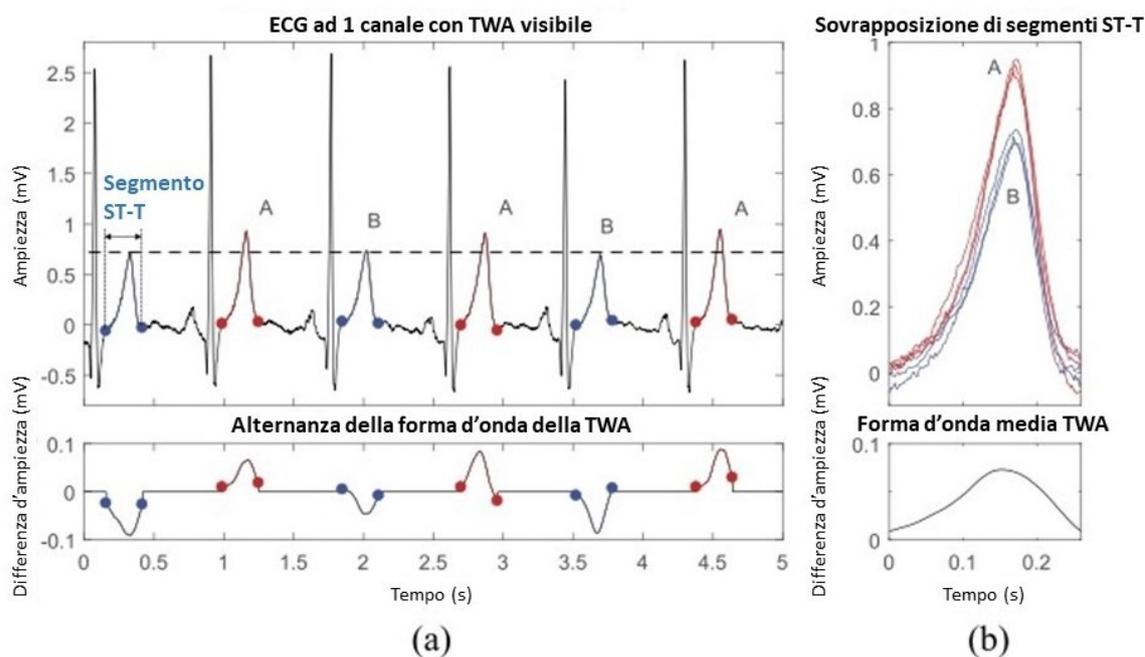
Oltre alle onde, anche alcuni intervalli e segmenti forniscono importanti informazioni sulla funzione del cuore. L'intervallo P-Q o P-R corrispondente al tempo compreso tra l'inizio dell'onda P e l'inizio del complesso QRS è una stima del tempo di conduzione attraverso il nodo AV. L'intervallo Q-T corrispondente al tempo compreso tra l'inizio del complesso QRS e la fine dell'onda T è la stima del tempo di contrazione ventricolare, detta sistole ventricolare. Mentre l'intervallo T-Q, corrispondente al tempo tra la fine dell'onda T e l'inizio del complesso QRS del battito successivo, è la stima del tempo di rilasciamento ventricolare, detta diastole ventricolare. Infine, è possibile ottenere la frequenza cardiaca tramite la conoscenza dell'intervallo R-R, corrispondente al tempo compreso tra due complessi QRS successivi, che rappresenta il periodo cardiaco [2],[26].

Tutte le attività elettriche anomale vengono denominate aritmie cardiache. Le principali sono tachicardie, bradicardie, blocchi cardiaci e fibrillazioni. Le tachicardie e le bradicardie possono essere provocate da una scarica anomala del nodo SA; la tachicardia consiste in una frequenza cardiaca molto elevata (superiore a 100 battiti/min) [2], mentre, al contrario, la bradicardia consiste in una frequenza fortemente ridotta (meno di 50 battiti/min) [2]. I blocchi cardiaci consistono in una conduzione alterata attraverso il nodo AV e si dividono in più gradi di gravità, passando da una conduzione rallentata fino ad una mancata conduzione. Infine, le fibrillazioni sono delle serie aritmie che insorgono quando il cuore non mantiene la sincronia nella depolarizzazione, e le varie fibre si depolarizzano indipendentemente dalle altre. La fibrillazione atriale, generalmente, non è letale, ma la fibrillazione ventricolare (FV) può portare al decesso in pochi minuti, a causa di un flusso generato non sufficiente a pompare correttamente il sangue ai vari tessuti, compreso il cervello [2]. Condizioni come l'iperkaliemia e l'ipocalcemia, tipiche nei pazienti con ESRD, e soprattutto una loro combinazione, hanno un effetto sul ritardo di conduzione atrioventricolare e intraventricolare, facilitando lo sviluppo di FV [25].

### **3.4. ALTERNANZA ELETTROCARDIOGRAFICA**

L'alternanza elettrica è un fenomeno elettrocardiografico che consiste nella variazione in durata o in ampiezza di un qualsiasi complesso o intervallo del tracciato ECG in battiti successivi, seguendo una sequenza ABABAB. Tra questi, maggiore attenzione va posta all'alternanza dell'onda T (TWA, T Wave Alternans), del complesso QRS (QRSA, QRS

Alternans), e dell'onda P (PWA, P Wave Alternans). Allo stato attuale, in letteratura, il fenomeno maggiormente trattato riguarda l'onda T, mentre gli studi su QRSA e PWA risultano piuttosto limitati. In figura 3.5 è rappresentato un caso di TWA.



**Fig. 3.5** - Il fenomeno della TWA. (a) ECG a canale singolo con TWA visibile (in alto) e TWA alternato dopo aver rimosso la forma d'onda ECG media (in basso). (b) Sovrapposizione di segmenti ST-T (in alto) e forma d'onda TWA media (in basso). La forma d'onda media tra A e B è la forma d'onda TWA media. (Vale la pena notare che il TWA mostrato in questa figura è molto più grande del solito per comodità.) Tradotta da [35].

La TWA, negli anni, è sempre più emersa come uno strumento molto promettente per stimare il rischio di mortalità e di SCD nei pazienti con malattie cardiache. Spesso per TWA si intende una sottile variazione da battito a battito della morfologia del segmento ST e dell'onda T. Infatti, nonostante per molto tempo la TWA sia stata trascurata essendo considerata un fenomeno estremamente raro, in quanto legato a condizioni patologiche altrettanto infrequenti, negli ultimi anni è stato dimostrato come la TWA sia un fenomeno

più frequente di quanto invece si possa osservare dall'ECG di superficie. Questo perché la TWA è un fenomeno di variabilità dell'ECG dell'ordine dei microvolt, e quindi di difficile individuazione. Solo grazie alla disponibilità di tecniche avanzate di analisi del segnale è stato poi reso possibile uno studio più approfondito. Inoltre, dal momento che la presenza di TWA si manifesta in maniera ottimale quando la frequenza cardiaca raggiunge valori attorno a 110 bpm (fornendo una sensibilità del 93% ed una specificità del 98%) [34] e sono state utilizzate fin dai primi studi delle tecniche per raggiungere questi valori, come il pacing atriale. Ad oggi, il pacing è stato però sostituito dal metodo ergometrico (ECG sotto sforzo), una tecnica meno invasiva e più fisiologica che permette di ottenere gli stessi risultati. La TWA è quindi considerata patologica quando si verifica a frequenze cardiache inferiori a 110 bpm [36].

Dal punto di vista fisiologico, la TWA riflette l'eterogeneità spaziotemporale della ripolarizzazione ventricolare, legata a sua volta alle alterazioni da battito a battito della gestione del calcio intracellulare. Questo si riflette in una variazione della forma e della durata del potenziale d'azione a livello dei miociti cardiaci. Questi elementi risultano dei presupposti fondamentali per la formazione di tachiaritmie ventricolari, quale la FV e la TV, cause principali di SCD. La TWA è stata inoltre associata a patologie con un'elevata incidenza di aritmie ventricolari maligne, come l'angina di Prinzmetal, l'ischemia acuta, il QT lungo, o gli squilibri elettrolitici. Inoltre, in seguito all'indagine di diverse tipologie di pazienti ad alto rischio aritmico, come pazienti con recente infarto miocardico, con scompenso cardiaco, portatori di defibrillatore, il test ha dimostrato una buona accuratezza diagnostica [36].

Coerentemente alla fisiologia della TWA, un ulteriore studio mostra come gli interventi che impediscono la gestione del calcio intracellulare, come l'elevata frequenza cardiaca, l'aumento dell'attività adrenergica, l'ischemia miocardica e l'HF, predispongono a maggiori livelli di TWA, riflettendo un aumentato rischio di aritmie. Al contrario, la stimolazione del nervo vago, il blocco dei recettori beta-adrenergici e dei canali tardivi del sodio e del calcio di tipo L e la denervazione simpatica, predispongono a minori livelli di TWA, riflettendo il potenziale di questi interventi nella riduzione del rischio di FV e TV. Conclude inoltre sottolineando la capacità del TWA di valutare il rischio di FV e TV

basandosi su solide basi elettrofisiologiche. TWA rappresenta quindi un robusto marcatore per le aritmie [37].

A differenza del TWA, il QRSA è caratterizzato da un minor numero di studi. Da quello che si evince dalle poche trattazioni l'alternanza delle ampiezze del complesso QRS è solitamente associata al versamento pericardico del fluido che circonda il cuore. Questa situazione è associata a svariati stati patologici tra cui infezioni, sindromi infiammatorie, traumi, o altre patologie idiopatiche. Si pensa che i cambiamenti registrati nel tracciato siano infatti dovuti all'oscillazione antero-posteriore del cuore ad ogni sua contrazione nel sacco pericardico pieno di liquido. Infatti, i segnali elettrici viaggerebbero su una distanza maggiore dovendo attraversare il fluido, con una conseguente differente tensione registrata dagli elettrodi. È stato inoltre dimostrato che la respirazione profonda può essere una causa di alternanze nelle derivazioni precordiali a causa della distanza aggiuntiva che il segnale elettrico percorre a piena inalazione [38].

La QRSA può però anche essere associata ad altre patologie come tachicardia da rientro nodale AV, blocco di branca, sindrome di Wolff-Parkinson-White. In alcune TV i cambiamenti nelle concentrazioni di ioni attorno al miocardio possono provocare cambiamenti regionali del potassio causando un'instabilità del potenziale d'azione e causando la depolarizzazione di diverse regioni del cuore a vari livelli di eccitazione, generando un QRSA [38].

La PWA è invece un fenomeno piuttosto raro, perlopiù riferito a report di casi isolati. Ad ogni modo, nei pochi riferimenti riscontrati nella letteratura medica, è stato considerato un predittore di fibrillazione atriale e il meccanismo suggerito è riportato come fibrosi atriale con conduzione atriale frammentata ed eterogenea [39],[40].



## **4. ANALISI DELL'ASSOCIAZIONE TRA L'ALTERNANZA ELETTROCARDIOGRAFICA E GLI SQUILIBRI DI CALCIO E POTASSIO NEI SOGGETTI SOTTOPOSTI A DIALISI**

### **4.1. DESCRIZIONE DEL DATABASE**

Per lo sviluppo di questa tesi sono stati utilizzati i dati di pazienti relativi al database "E-HOL-12-0051-016". Il seguente database appartiene al Telemetric and Holter ECG Warehouse (THEW), un archivio che ospita registrazioni ECG digitali provenienti da 13 studi indipendenti. Il database in questione è costituito da un set di ECG registrati in pazienti con ESRD con un alto rischio di aritmie cardiache e di SCD. Tutti i soggetti dello studio sono sottoposti ad HD, e ulteriori informazioni sul trattamento dialitico, come la composizione del dialisato o i mesi di dialisi, sono contenute all'interno della banca dati. L'obiettivo dello studio per il quale è stato creato il database era stratificare i pazienti con ESRD in termini di rischio di morte aritmica improvvisa e determinare quali pazienti potessero trarre maggior beneficio dal posizionamento di un defibrillatore cardiaco impiantabile.

Il database è stato creato a partire dai dati rilevati da 51 pazienti (30 uomini e 21 donne) arruolati in un centro di dialisi ambulatoriale affiliato all'università di Rochester. Tutti i soggetti sono stati scelti con un'età superiore ai 40 anni e con una storia confermata di ipertensione o di diabete. In particolare, si registra ipertensione nella totalità della popolazione, e diabete nel 63% dei casi. Sono invece stati esclusi soggetti antiaritmici di classe I, soggetti con pacemaker o defibrillatori impiantabili, soggetti con una storia di fibrillazione atriale cronica, donne a rischio di gravidanza, soggetti incapaci di partecipare, e soggetti partecipanti ad altri percorsi clinici.

L'età media calcolata è di 60 anni con una deviazione standard pari a 12 anni. Ogni paziente è provvisto di un codice identificativo da 1000 a 1060. Tuttavia, i pazienti 1004, 1006, 1042 non sono presenti, mentre i pazienti 1012, 1033, 1040, 1052, 1055, 1057 sono stati esclusi a causa di errori o incompletezza nella registrazione dei dati, ritiro o decesso.

Inoltre, 11 pazienti sono deceduti (4 per cause cardiache), ma solo 3 non sono riusciti a completare lo studio.

Il protocollo di studio comprende 3 periodi: basale (precedente all'HD), periodo HD, e post-HD. Per ogni fase sono stati registrati determinati parametri clinici di interesse, come le concentrazioni elettrolitiche nel sangue nel periodo basale, o i livelli di pressione interdialitici. La durata della dialisi è leggermente variabile per ciascun paziente, ma può essere approssimata ad un periodo di 4h.

Durante l'intero studio viene effettuata una registrazione elettrocardiografica Holter a 12 derivazioni, con una frequenza di campionamento di 1000 Hz e una risoluzione di ampiezza 0,5  $\mu$ V. Tali caratteristiche hanno permesso di definire in maniera efficace un tracciato ad alta risoluzione, consentendo di registrare la presenza di alternanze elettrocardiografiche. La registrazione ha una durata di 48 ore in tutti i casi, tranne che per 4 pazienti in cui la durata è minore. Inoltre, per la quasi totalità dei pazienti, il trattamento dialitico inizia in un intervallo minore di 1 h dall'avvio della registrazione Holter. Quest'informazione risulta rilevante per poter considerare affidabili i risultati dei prelievi di sangue, che sono stati effettuati nel periodo basale.

Il database, inoltre, prevede numerose informazioni riguardo la storia clinica del paziente e sulle attuali terapie farmacologiche. Tutte queste informazioni sono state registrate ai sensi del regolamento HIPAA, legge federale degli Stati Uniti che definisce i requisiti per il trattamento dei dati sanitari protetti.

I dati utilizzati per lo sviluppo di questa tesi sono stati selezionati e riorganizzati in Tabella 4.1 e 4.2. Qui sono stati evidenziati in rosso i codici identificativi degli 8 pazienti deceduti dopo lo studio. Inoltre, è stata utilizzata una formattazione condizionale per rappresentare le concentrazioni anomale di calcio e potassio. In particolare, è stato utilizzato il giallo per indicare una condizione lieve, mentre il rosso per indicare una condizione grave o moderata. Infine, nel database sono state rilevate ed evidenziate in colore verde delle discordanze tra le date o gli orari di inizio Holter e inizio dialisi che potrebbero essere dovute a semplici errori di trascrizione. Infatti, si può osservare come in alcuni casi la data di registrazione Holter sarebbe addirittura successiva alla data di dialisi, o precedente di alcuni giorni, quando nella realtà non si posseggono dei tracciati ECG lunghi a tal punto da poter considerare questa evenienza. Inoltre, un'ulteriore prova a sostegno dell'ipotesi

avanzata potrebbe essere fornita dal periodo compreso tra l'inizio della registrazione Holter e l'inizio della dialisi. L'intervallo è stato calcolato tramite gli orari di questi eventi e nei casi in questione risulta sempre inferiore ad 1h.

**Tab. 4.1** - Informazioni selezionate e rielaborate dal database "E-HOL-12-0051-016". Ogni riga costituisce un paziente differente (dal 1001 al 1028), rappresentato tramite il suo numero identificativo. Vengono poi riportate (in ordine) le concentrazioni di calcio corretto (calcolato a partire dai valori di calcio sierico e albumina) e potassio sierico con la relativa data di prelievo, le date di inizio Holter e inizio dialisi, il periodo di tempo intercorso tra questi due eventi, e la durata del trattamento dialitico.

Codice Paziente	Ca corretto (mg/dL)	K sierico (mEq/L)	Data prelievo (gg/mm/aa)	Data Holter (gg/mm/aa)	Data dialisi (gg/mm/aa)	Holter - dialisi (hh:mm)	Durata dialisi (hh:mm)
1001	9,3	5,6	16/02/2009	16/02/2009	16/02/2009	00:05	04:34
1002	8,8	5,4	09/03/2009	09/03/2009	09/03/2009	00:42	04:13
1003	9,2	4,5	11/02/2009	20/02/2009	20/02/2009	00:15	03:04
1005	9,3	4,4	25/02/2009	25/02/2009	25/02/2009	00:17	04:03
1007	8,0	6,9	02/03/2009	02/03/2009	02/03/2009	00:36	03:36
1008	7,0	4,3	13/04/2009	13/04/2009	13/04/2009	00:14	03:01
1009	9,3	3,5	18/03/2009	18/03/2009	18/03/2009	00:20	03:46
1010	9,2	4,6	04/03/2009	04/03/2009	04/03/2009	13:14	04:00
1011	9,0	3,7	18/03/2009	18/03/2009	18/03/2009	00:41	02:59
1013	9,5	5	18/03/2009	18/03/2009	20/03/2009	00:31	03:19
1014	9,5	5,5	09/03/2009	09/03/2009	09/03/2009	00:15	03:34
1015	9,0	5,8	23/03/2009	23/03/2009	23/03/2009	00:20	03:16
1016	8,9	4,1	23/03/2009	23/03/2009	23/03/2009	00:10	04:30
1017	9,9	5,2	30/03/2009	30/03/2009	30/03/2009	00:23	03:31
1018	8,9	5,1	25/03/2009	25/03/2009	25/03/2009	00:47	04:09
1019	8,6	4,5	25/03/2009	25/03/2009	25/03/2009	00:52	03:28
1020	8,1	4,3	06/04/2009	06/04/2009	06/04/2009	00:26	03:59
1021	8,8	3,8	30/03/2009	30/03/2009	30/03/2009	00:20	04:06
1022	8,1	3,4	04/06/2009	06/04/2009	06/04/2009	01:28	03:08
1023	9,1	4,2	06/04/2009	06/04/2009	06/04/2009	00:24	03:55
1024	8,9	4,7	13/04/2009	14/04/2009	14/04/2009	00:21	04:05
1025	8,0	6,7	14/04/2009	14/04/2009	14/04/2009	00:27	04:00
1026	9,4	5,8	14/04/2009	14/04/2009	14/04/2009	00:10	03:19
1027	7,5	5,2	21/04/2009	21/04/2009	21/04/2009	00:36	04:05
1028	9,3	4	28/04/2009	28/04/2009	29/04/2009	00:47	04:04

**Tab. 4.2** - Informazioni selezionate e rielaborate dal database “E-HOL-12-0051-016”. Ogni riga costituisce un paziente differente (dal 1029 al 1060), rappresentato tramite il suo numero identificativo. Vengono poi riportate (in ordine) le concentrazioni di calcio corretto (calcolato a partire dai valori di calcio sierico e albumina) e potassio sierico con la relativa data di prelievo, le date di inizio Holter e inizio dialisi, il periodo di tempo intercorso tra questi due eventi, e la durata del trattamento dialitico.

Codice Paziente	Ca corretto (mg/dL)	K sierico (mEq/L)	Data prelievo (gg/mm/aa)	Data Holter (gg/mm/aa)	Data dialisi (gg/mm/aa)	Holter - dialisi (hh:mm)	Durata dialisi (hh:mm)
1029	8,7	4	21/04/2009	21/04/2009	21/04/2009	00:13	04:11
1030	8,8	5,1	21/04/2009	21/04/2009	21/04/2009	00:18	03:36
1031	7,4	5,2	28/04/2009	28/04/2009	28/04/2009	00:22	03:14
1032	9,2	5,7	28/04/2009	28/04/2009	28/04/2009	01:14	03:45
1034	8,6	4,5	05/05/2009	05/05/2009	05/05/2009	00:37	03:54
1035	8,7	5,2	02/06/2009	04/06/2009	02/06/2009	04:05	04:04
1036	8,7	4,2	05/05/2009	05/05/2009	05/05/2009	00:24	04:01
1037	9,1	4,9	14/05/2009	14/05/2009	14/05/2009	00:17	04:03
1038	8,9	5,4	12/05/2009	12/05/2009	12/05/2009	00:04	03:36
1039	8,1	5,2	23/05/2009	23/05/2009	23/05/2009	00:24	03:44
1041	9,4	4,8	09/06/2009	09/06/2009	09/06/2009	00:13	04:19
1043	6,4	7,1	19/05/2009	19/05/2009	19/05/2009	00:17	03:31
1044	18,9	6	26/05/2009	26/05/2009	26/05/2009	00:26	04:21
1045	8,4	5,1	26/05/2009	26/05/2009	26/05/2009	00:31	04:33
1046	8,6	5,2	26/05/2009	26/05/2009	26/05/2009	00:13	03:54
1047	9,0	4,7	02/06/2009	02/06/2009	22/06/2009	00:16	04:12
1048	8,6	5	02/06/2009	02/06/2009	02/06/2009	00:10	04:29
1049	7,7	5,3	02/06/2009	02/06/2009	02/06/2009	00:08	03:08
1050	8,3	5	16/06/2009	16/06/2009	16/06/2009	00:21	03:44
1051	9,0	5,5	09/06/2009	09/06/2009	09/06/2009	00:08	03:47
1053	9,3	5,3	16/06/2009	16/06/2009	16/06/2009	00:22	02:31
1054	9,1	4,9	16/06/2009	16/06/2009	16/06/2009	00:03	03:46
1056	9,3	5,3	16/06/2009	16/06/2009	16/06/2009	00:11	04:04
1058	7,6	5,3	23/06/2009	23/06/2009	23/06/2009	00:19	03:05
1059	8,3	5,5	23/06/2009	23/06/2009	23/06/2009	00:11	03:59
1060	8,4	4,1	23/06/2009	23/06/2009	23/06/2009	00:38	04:04

## 4.2. ANALISI

### 4.2.1. PROCEDIMENTO E METODI

Per lo sviluppo di questa tesi sono stati utilizzati i software Excel e Matlab. I valori di alternanza utilizzati nel seguito sono stati ottenuti dai tracciati ECG tramite il metodo EAMF (Enhanced Adaptive Matched Filter). L'EAMF rappresenta una versione avanzata dell'algoritmo originariamente utilizzato per il calcolo della TWA, esteso al calcolo di PWA e QRSA. La procedura basata su EAMF consiste di due fasi: una prima fase di preelaborazione, e una seconda fase di identificazione e misurazione dell'alternanza. La fase di preelaborazione consiste nella rimozione del rumore ad alta frequenza, segmentazione del battito cardiaco e rimozione della linea di base. Durante questa fase dai segnali ECG idonei vengono generati tre segnali, impostando a baseline tutti i segmenti tranne quello per il quale dovrà essere valutata la presenza di alternanza (quindi, impostando a baseline tutte le onde tranne l'onda P quando si vuole studiare la PWA, e analogamente per il complesso QRS e l'onda T). Durante la seconda fase viene applicato l'EAMF come un filtro Butterworth bidirezionale, avente un range molto stretto (di circa 0.12 Hz) centrato attorno alla frequenza considerata come tipica dell'alternanza, pari alla metà della frequenza cardiaca. Il filtro elimina qualsiasi componente di frequenza al di fuori della banda d'alternanza e restituisce un segnale pseudo-sinusoidale. Da questo, vengono estratte l'ampiezza e l'area dell'alternanza [41]. I valori ottenuti sono stati organizzati all'interno di 3 distinti file Excel, uno per ogni tipo di alternanza, ed è stato calcolato il valore mediano per intervalli consecutivi di 10 minuti. I valori mediani sono stati poi allineati per ciascun paziente in modo tale che il 26° valore corrispondesse ai primi 10 minuti di dialisi, ottenendo una sincronizzazione dell'alternanza di tutti i soggetti. Per lo sviluppo di questa tesi sono stati utilizzati esclusivamente i dati sull'ampiezza.

Inizialmente, tramite Excel, i dati sull'alternanza sono stati ordinati in opportune tabelle, e ogni paziente è stato associato ai relativi valori di calcio corretto e potassio sierico. Mentre i valori di potassio sierico sono stati direttamente ottenuti dal database, i valori di calcio corretto sono stati derivati da quelli di calcio sierico ed albumina tramite l'equazione 1.1, vista precedentemente. La procedura è stata ripetuta per ogni tipo di alternanza e per ogni derivazione, e in maniera indipendente per il calcio e per il potassio. Questo ha permesso

di ordinare in maniera automatica i pazienti del database, e creare le popolazioni di interesse. Le popolazioni sono state ricavate in base alle concentrazioni di calcio e potassio ottenute da un prelievo di sangue, effettuato nel periodo pre-dialitico. Tale periodo è compreso tra l'inizio della registrazione Holter e l'inizio dell'HD. Dunque, in entrambi gli studi, sono state separate 3 popolazioni indipendenti secondo un criterio di gravità delle concentrazioni anomale dei due elettroliti considerati. Nel caso del calcio, vengono individuati i seguenti sottogruppi con dimensione N:

- a) pazienti con valori normali di calcio ( $8,5 \text{ mg/dL} < [\text{Ca}^{2+}] < 10,5 \text{ mg/dL}$ ), N= 35;
- b) pazienti con ipocalcemia lieve ( $7,6 \text{ mg/dL} < [\text{Ca}^{2+}] \leq 8,5 \text{ mg/dL}$ ), N= 10;
- c) pazienti con ipocalcemia severa ( $[\text{Ca}^{2+}] \leq 7,6 \text{ mg/dL}$ ), N= 5.

Per il potassio, con lo stesso criterio, vengono individuati i seguenti:

- a) pazienti con valori normali di potassio ( $3,5 \text{ mEq/L} < [\text{K}^+] < 5,5 \text{ mEq/L}$ ), N= 40;
- b) pazienti con iperkaliemia lieve ( $5,5 \text{ mEq/L} \leq [\text{K}^+] < 6,0 \text{ mEq/L}$ ), N= 7;
- c) pazienti con iperkaliemia moderata-severa ( $[\text{K}^+] \geq 6,0 \text{ mEq/L}$ ), N= 4.

Nello studio del calcio è stato escluso il paziente 1044 in quanto rappresentava un caso isolato di ipercalcemia severa ( $[\text{Ca}^{2+}] = 18,9 \text{ mg/dL}$ ). Nello studio del potassio, invece, si presenta un caso con ipokaliemia pari a  $3,4 \text{ mEq/L}$ ; questo è stato approssimato e incluso nella popolazione normale.

A questo punto, per ogni derivazione di ciascun sottogruppo, sono state calcolate le mediane tra i valori di alternanza dei pazienti. Quindi, per tutte le popolazioni, sono stati ottenuti 12 vettori relativi all'andamento temporale dell'alternanza con periodo di campionamento di 10 minuti, uno per ogni derivazione. Da questi, è stata nuovamente calcolata la mediana, per ottenere un andamento generale e rappresentativo di tutte le derivazioni che potesse essere efficacemente confrontato con quello degli altri sottogruppi. Pertanto, la procedura è stata ripetuta per tutti i tipi di alternanza: PWA, QRSA e TWA.

Tutti i valori mediani ottenuti sono stati plottati all'interno di un grafico, per ogni tipo di alternanza, ottenendo un andamento temporale dell'alternanza durante e post-HD. Infine, per poter definire e confrontare l'andamento temporale dell'alternanza tra tutte le popolazioni, i punti del grafico sono stati interpolati da un polinomio di 6° grado e da un'interpolante lineare. Quest'ultima è stata introdotta per permettere un confronto visivo

più diretto tra popolazioni differenti e per evidenziare l'aumento o la riduzione dei valori di alternanza nel tempo relativamente alla stessa popolazione.

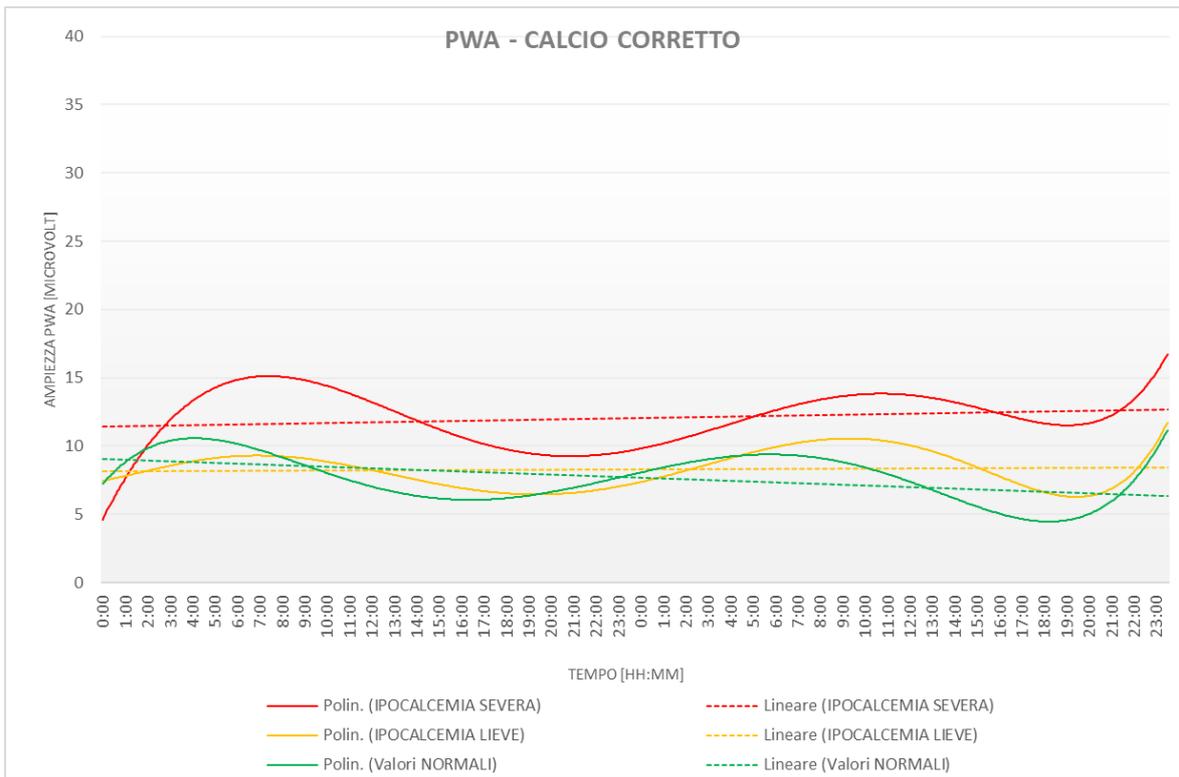
Infine, la significatività statistica dei risultati è stata calcolata in Matlab tramite l'utilizzo del test della somma dei ranghi di Wilcoxon, un test non parametrico che permette di confrontare le mediane di due gruppi che non seguono una distribuzione normale. Questa scelta è stata vincolata dal gran numero di distribuzioni i cui istogrammi non sembravano approssimare una distribuzione normale. Sono quindi state confrontate le popolazioni con concentrazioni elettrolitiche anomale rispetto alla popolazione normale.

#### **4.2.2. RISULTATI**

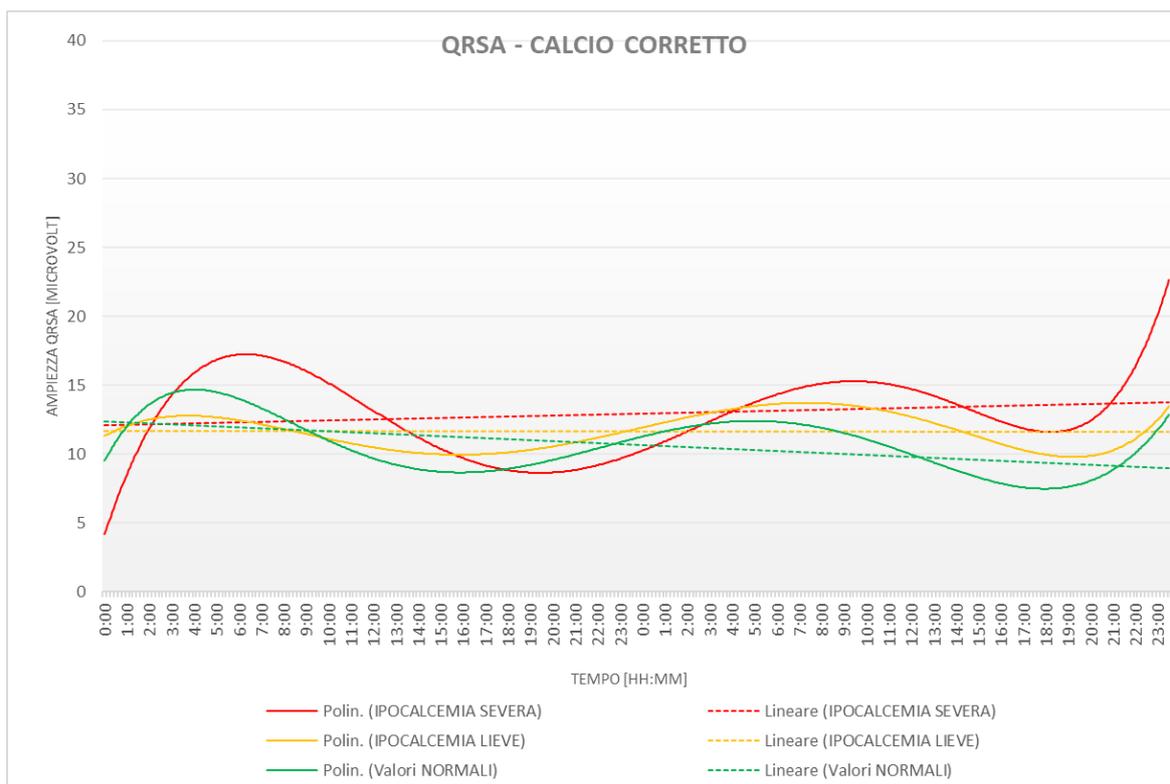
Di seguito, vengono riportati i grafici degli andamenti temporali delle ampiezze delle alternanze elettrocardiografiche, per ogni popolazione considerata. Le popolazioni sono distinte attraverso l'utilizzo di colori differenti. In generale, è stato utilizzato il verde per rappresentare la popolazione normale, il giallo per la popolazione con una lieve condizione di squilibrio elettrolitico e il rosso per una condizione moderata o grave. La linea continua costituisce la polinomiale interpolante, mentre la linea tratteggiata la retta interpolante.

L'asse delle ordinate rappresenta l'ampiezza dell'alternanza ( $\mu\text{V}$ ), mentre l'asse delle ascisse il tempo (in ore e minuti). A questo proposito, è stato considerato l'intero tracciato di 48h della registrazione Holter a partire dall'inizio della dialisi, settato all'istante 00:00.

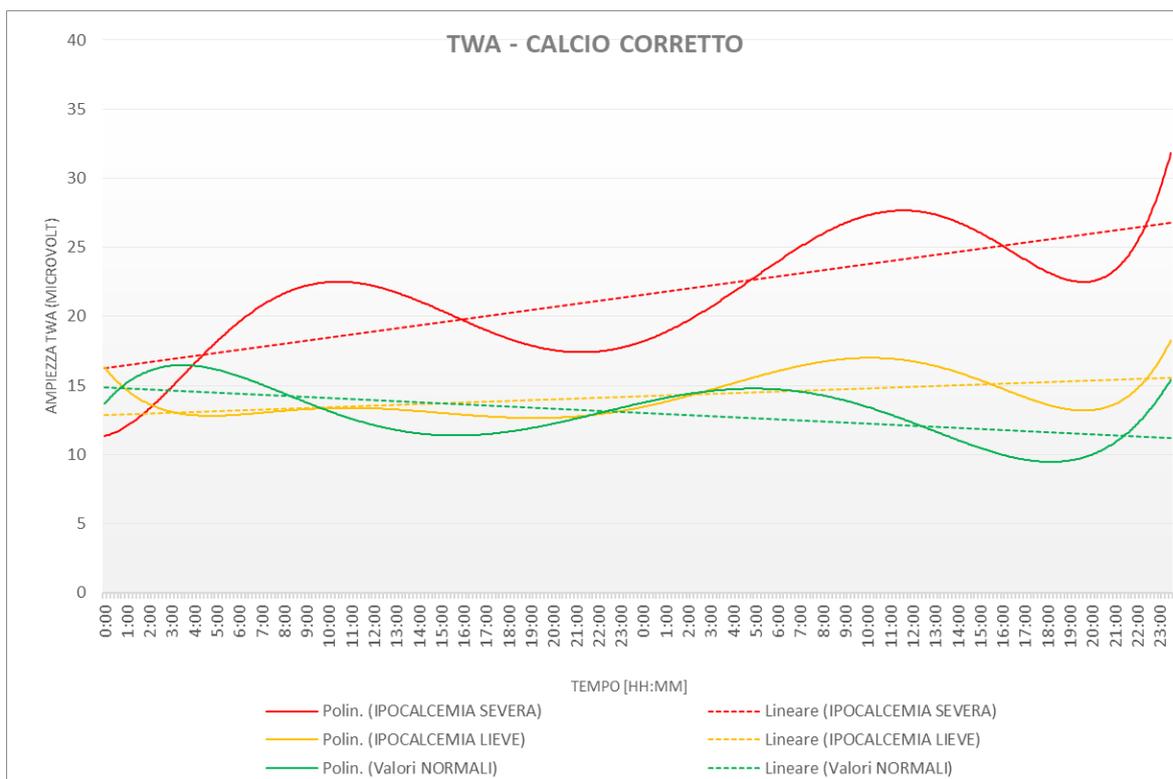
Lo studio del calcio è rappresentato dai grafici in Figura 4.1, Figura 4.2 e Figura 4.3, rispettivamente relativi a PWA, QRSA e TWA. I grafici in Figura 4.4, Figura 4.5 e Figura 4.6 sono invece rispettivamente relativi a PWA, QRSA e TWA dello studio del potassio.



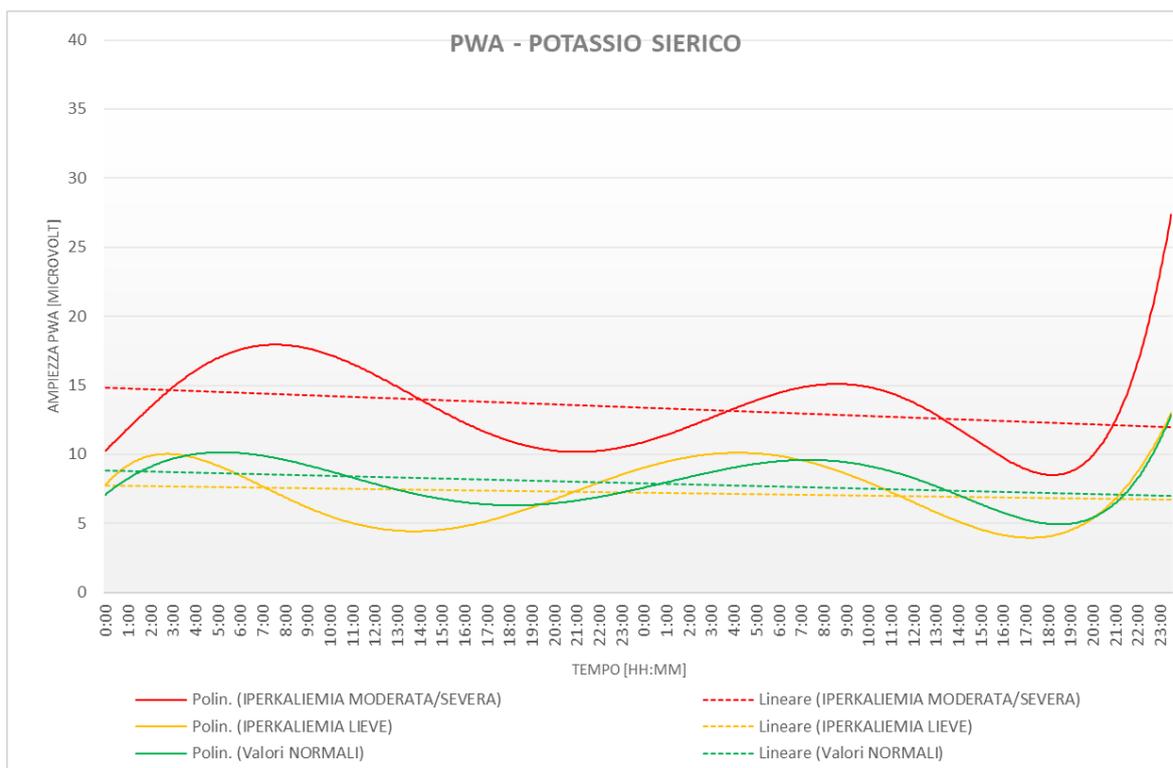
**Fig. 4.1** – Andamento temporale dell’ampiezza della PWA nel periodo HD e post-HD. Le popolazioni di confronto sono distinte dall’utilizzo di colori differenti: il verde per la popolazione con valori normali di calcio corretto, il giallo per la popolazione con ipocalcemia lieve, e il rosso per la popolazione con ipocalcemia severa.



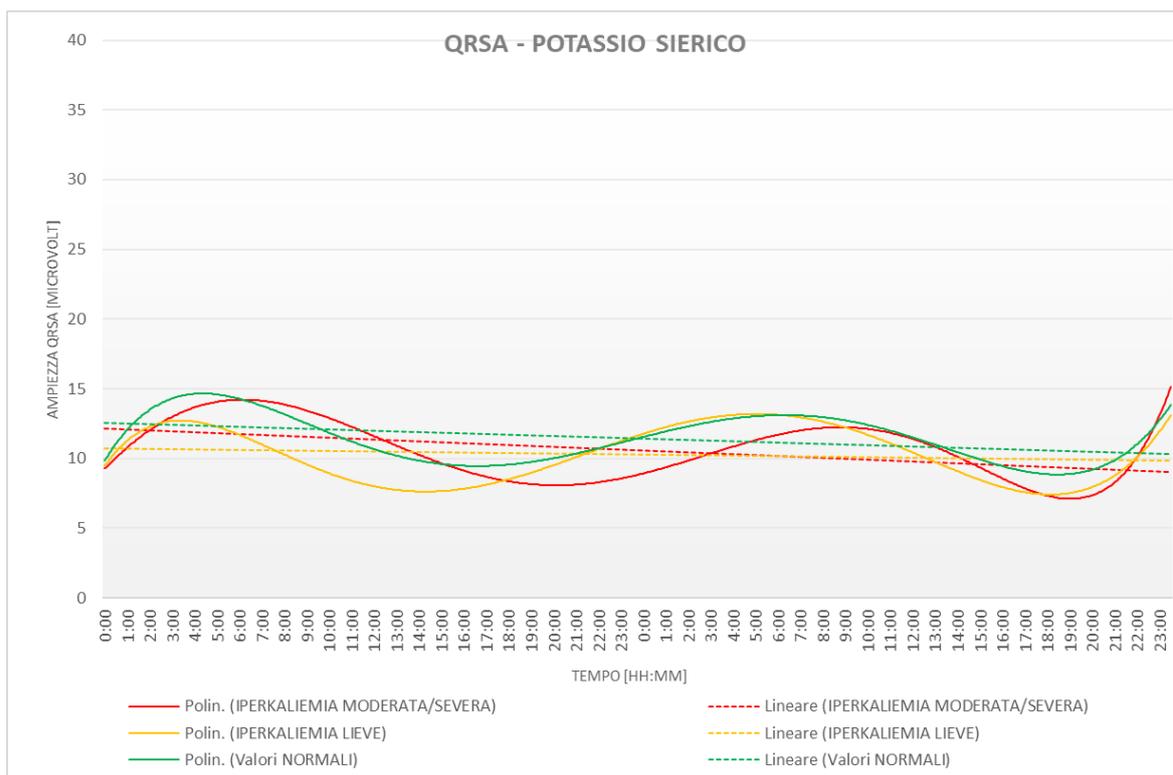
**Fig. 4.2** – Andamento temporale dell’ampiezza della QRSa nel periodo HD e post-HD. Le popolazioni di confronto sono distinte dall’utilizzo di colori differenti: il verde per la popolazione con valori normali di calcio corretto, il giallo per la popolazione con ipocalcemia lieve, e il rosso per la popolazione con ipocalcemia severa.



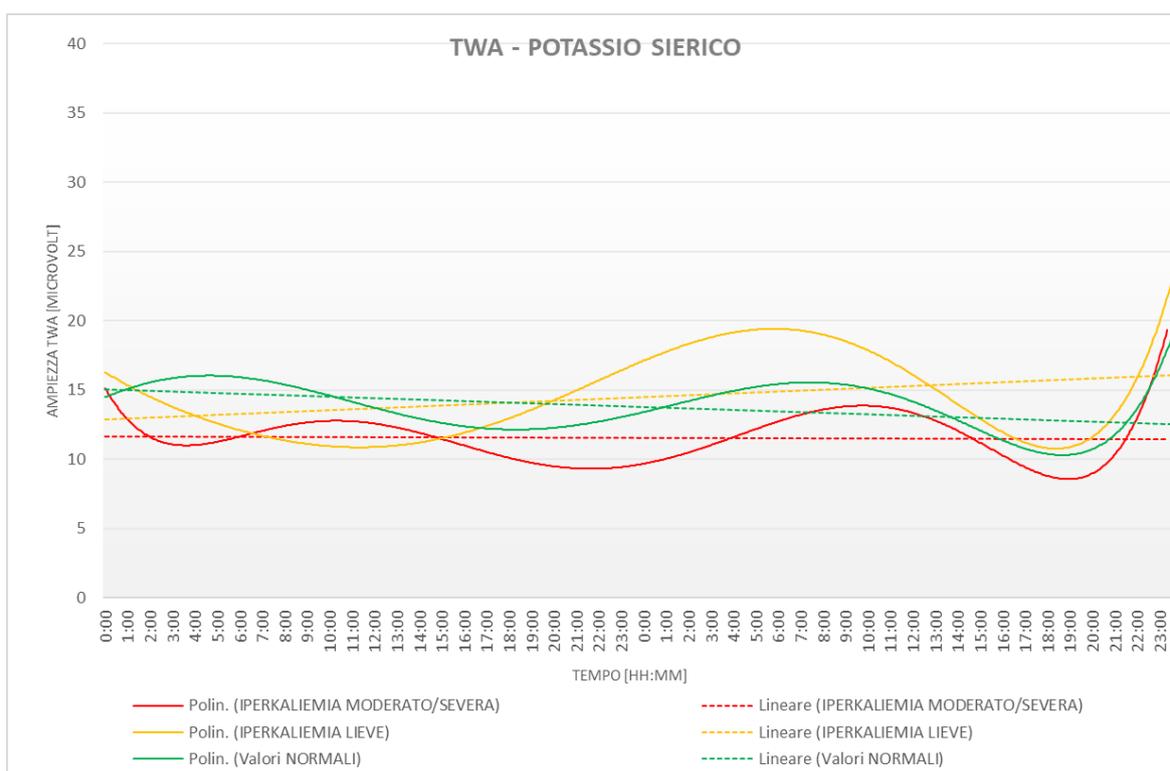
**Fig. 4.3** – Andamento temporale dell’ampiezza della TWA nel periodo HD e post-HD. Le popolazioni di confronto sono distinte dall’utilizzo di colori differenti: il verde per la popolazione con valori normali di calcio corretto, il giallo per la popolazione con ipocalcemia lieve, e il rosso per la popolazione con ipocalcemia severa.



**Fig. 4.4** – Andamento temporale dell'ampiezza della PWA nel periodo HD e post-HD. Le popolazioni di confronto sono distinte dall'utilizzo di colori differenti: il verde per la popolazione con valori normali di potassio sierico, il giallo per la popolazione con iperkaliemia lieve, e il rosso per la popolazione con iperkaliemia moderata-severa.



**Fig. 4.5** – Andamento temporale dell'ampiezza della QRSa nel periodo HD e post-HD. Le popolazioni di confronto sono distinte dall'utilizzo di colori differenti: il verde per la popolazione con valori normali di potassio sierico, il giallo per la popolazione con iperkaliemia lieve, e il rosso per la popolazione con iperkaliemia moderata-severa.



**Fig. 4.6** – Andamento temporale dell’ampiezza della TWA nel periodo HD e post-HD. Le popolazioni di confronto sono distinte dall’utilizzo di colori differenti: il verde per la popolazione con valori normali di potassio sierico, il giallo per la popolazione con iperkaliemia lieve, e il rosso per la popolazione con iperkaliemia moderata-severa.

Le mediane utilizzate per lo sviluppo dei grafici precedenti sono state opportunamente organizzate e rappresentate nelle tabelle riportate in seguito. Le righe delle tabelle rappresentano le singole derivazioni, mentre la riga finale costituisce la mediana delle 12 derivazioni, rappresentativa dell’andamento complessivo dell’alternanza in una determinata popolazione. Le colonne distinguono le popolazioni che sono state definite precedentemente. Nel dettaglio, le prime 3 colonne rappresentano le mediane e lo scarto interquartile della relativa popolazione, mentre le ultime 2 colonne rappresentano i P-value relativi al confronto tra le popolazioni con valori elettrolitici anomali e la popolazione normale. A questo proposito, sono state distinte 3 casistiche: nel caso di significatività statistica si distinguono valori di  $P < 0.05$  (indicati tramite l’utilizzo di “\*\*”) e valori di

P < 0.01 (indicati tramite l'utilizzo di "\*\*\*"), mentre nel caso di mancata significatività statistica viene riportato l'effettivo valore di P. Inoltre, per consentire un'associazione più immediata, sono state evidenziate in verde le celle con valori di P significativi, mentre in giallo i valori di P non significativi.

Di seguito vengono riportate le tabelle relative a PWA, QRSa e TWA del calcio (Tabella 4.3, Tabella 4.4 e Tabella 4.5) e del potassio (Tabella 4.6, Tabella 4.7 e Tabella 4.8).

**Tab. 4.3** – Mediana e scarto interquartile delle ampiezze della PWA per ogni popolazione considerata, nelle 12 derivazioni. Le ultime due colonne sono relative al test di significatività statistica.

PWA - CALCIO CORRETTO					
DERIVAZIONE	POPOLAZIONE NORMALE	IPOCALCEMIA LIEVE	IPOCALCEMIA SEVERA	IPOCALCEMIA LIEVE	IPOCALCEMIA SEVERA
	MEDIANA [IQR]	MEDIANA [IQR]	MEDIANA [IQR]	P-value	P-value
I	2 [6]	5 [7] **	6 [10] **	P < 0,01	P < 0,01
II	12 [4]	13 [4]	16 [9] **	P = 0,052	P < 0,01
III	11 [3]	11 [3]	16 [7] **	P = 0,156	P < 0,01
aVR	8 [3]	9 [3] **	11 [6] **	P < 0,01	P < 0,01
aVL	6 [3]	6 [5]	9 [6] **	P = 0,542	P < 0,01
aVF	12 [3]	12 [3] **	16 [8] **	P < 0,01	P < 0,01
V1	5 [7]	6 [4] *	6 [8]	P < 0,05	P = 0,154
V2	7 [3]	7 [3]	10 [10] **	P = 0,274	P < 0,01
V3	7 [3]	8 [3]	14 [8] **	P = 0,292	P < 0,01
V4	8 [3]	9 [3] **	12 [6] **	P < 0,01	P < 0,01
V5	8 [3]	9 [3] **	11 [6] **	P < 0,01	P < 0,01
V6	8 [3]	9 [3] **	11 [6] **	P < 0,01	P < 0,01
<b>MEDIANA delle 12 DERIVAZIONI</b>	<b>8 [3]</b>	<b>9 [3] **</b>	<b>12 [6] **</b>	<b>P &lt; 0,01</b>	<b>P &lt; 0,01</b>

PWA = Alternanza dell'onda P (P-Wave Alternans),  
 IQR= Scarto Interquartile (Interquartile Range),  
 \* P < 0,05,  
 \*\* P < 0,01.

**Tab. 4.4** – Mediana e scarto interquartile delle ampiezze della QRSA per ogni popolazione considerata, nelle 12 derivazioni. Le ultime due colonne sono relative al test di significatività statistica.

QRSA - CALCIO CORRETTO					
DERIVAZIONE	POPOLAZIONE NORMALE	IPOCALCEMIA LIEVE	IPOCALCEMIA SEVERA	IPOCALCEMIA LIEVE	IPOCALCEMIA SEVERA
	MEDIANA [IQR]	MEDIANA [IQR]	MEDIANA [IQR]	P-value	P-value
I	3 [8]	7 [8] **	4 [10]	P < 0,01	P = 0,238
II	15 [5]	17 [4] **	16 [8] **	P < 0,01	P < 0,01
III	13 [5]	15 [5] **	16 [8] **	P < 0,01	P < 0,01
aVR	9 [5]	11 [3] **	10 [7] *	P < 0,01	P < 0,05
aVL	7 [5]	8 [4] **	9 [8] **	P < 0,01	P < 0,01
aVF	13 [5]	16 [4] **	16 [8] **	P < 0,01	P < 0,01
V1	7 [3]	9 [3] **	5 [8] **	P < 0,01	P < 0,01
V2	10 [4]	11 [4] *	12 [13] **	P < 0,05	P < 0,01
V3	11 [4]	11 [4] *	15 [9] **	P < 0,05	P < 0,01
V4	11 [4]	13 [4] **	15 [8] **	P < 0,01	P < 0,01
V5	12 [3]	12 [4] **	13 [7] **	P < 0,01	P < 0,01
V6	12 [4]	13 [3] **	12 [6]	P < 0,01	P = 0,754
<b>MEDIANA delle 12 DERIVAZIONI</b>	<b>11 [4]</b>	<b>12 [3] **</b>	<b>13 [6] **</b>	<b>P &lt; 0,01</b>	<b>P &lt; 0,01</b>

QRSA = Alternanza del complesso QRS (QRS Alternans),

IQR= Scarto Interquartile (Interquartile Range),

\* P < 0,05,

\*\* P < 0,01.

**Tab. 4.5** – Mediana e scarto interquartile delle ampiezze della TWA per ogni popolazione considerata, nelle 12 derivazioni. Le ultime due colonne sono relative al test di significatività statistica.

<b>TWA - CALCIO CORRETTO</b>					
<b>DERIVAZIONE</b>	<b>POPOLAZIONE NORMALE</b>	<b>IPOCALCEMIA LIEVE</b>	<b>IPOCALCEMIA SEVERA</b>	<b>IPOCALCEMIA LIEVE</b>	<b>IPOCALCEMIA SEVERA</b>
	MEDIANA [IQR]	MEDIANA [IQR]	MEDIANA [IQR]	P-value	P-value
I	8 [3]	7 [3]	9 [12] **	P = 0,908	P < 0,01
II	20 [6]	22 [7] **	28 [15] **	P < 0,01	P < 0,01
III	19 [6]	20 [7]	28 [13] **	P = 0,133	P < 0,01
aVR	12 [4]	13 [3] **	17 [8] **	P < 0,01	P < 0,01
aVL	11 [4]	11 [4]	16 [11] **	P = 0,059	P < 0,01
aVF	19 [6]	21 [6] **	28 [14] **	P < 0,01	P < 0,01
V1	10 [3]	11 [4] **	10 [6] *	P < 0,01	P < 0,05
V2	13 [4]	13 [4] **	19 [20] **	P < 0,01	P < 0,01
V3	14 [4]	14 [5] *	25 [15] **	P < 0,05	P < 0,01
V4	13 [5]	14 [5] **	24 [13] **	P < 0,01	P < 0,01
V5	13 [4]	14 [4] **	20 [12] **	P < 0,01	P < 0,01
V6	13 [4]	14 [5] **	17 [9] **	P < 0,01	P < 0,01
<b>MEDIANA delle 12 DERIVAZIONI</b>	<b>13 [4]</b>	<b>14 [4] **</b>	<b>21 [9] **</b>	<b>P &lt; 0,01</b>	<b>P &lt; 0,01</b>

TWA = Altermanza dell'onda T (T-Wave Alternans),  
 IQR= Scarto Interquartile (Interquartile Range),  
 \* P < 0,05,  
 \*\* P < 0,01.

**Tab. 4.6** – Mediana e scarto interquartile delle ampiezze della PWA per ogni popolazione considerata, nelle 12 derivazioni. Le ultime due colonne sono relative al test di significatività statistica.

<b>PWA - POTASSIO SIERICO</b>					
<b>DERIVAZIONE</b>	<b>POPOLAZIONE NORMALE</b>	<b>IPERKALIEMIA LIEVE</b>	<b>IPERKALIEMIA MOD-SEVERA</b>	<b>IPERKALIEMIA LIEVE</b>	<b>IPERKALIEMIA MOD-SEVERA</b>
	MEDIANA [IQR]	MEDIANA [IQR]	MEDIANA [IQR]	P-value	P-value
I	4 [6]	0 [6] **	8 [7] **	P < 0,01	P < 0,01
II	13 [3]	13 [5]	20 [10] **	P = 0,799	P < 0,01
III	11 [3]	12 [5]	17 [8] **	P = 0,595	P < 0,01
aVR	8 [3]	8 [5] *	13 [8] **	P < 0,05	P < 0,01
aVL	6 [3]	6 [6]	9 [6] **	P = 0,345	P < 0,01
aVF	12 [3]	12 [5]	18 [7] **	P = 0,898	P < 0,01
V1	6 [5]	4 [7]	8 [4] **	P = 0,052	P < 0,01
V2	7 [3]	6 [5] **	11 [6] **	P < 0,01	P < 0,01
V3	8 [3]	7 [4] **	13 [6] **	P < 0,01	P < 0,01
V4	8 [3]	7 [4] **	13 [7] **	P < 0,01	P < 0,01
V5	8 [3]	8 [4]	13 [7] **	P = 0,093	P < 0,01
V6	9 [3]	8 [4]	13 [7] **	P = 0,089	P < 0,01
<b>MEDIANA delle 12 DERIVAZIONI</b>	<b>8 [2]</b>	<b>8 [4] *</b>	<b>13 [6] **</b>	<b>P &lt; 0,05</b>	<b>P &lt; 0,01</b>

PWA = Alternanza dell'onda P (P-Wave Alternans),  
 IQR= Scarto Interquartile (Interquartile Range),  
 \* P < 0,05,  
 \*\* P < 0,01.

**Tab. 4.7** – Mediana e scarto interquartile delle ampiezze della QRSA per ogni popolazione considerata, nelle 12 derivazioni. Le ultime due colonne sono relative al test di significatività statistica.

QRSA - POTASSIO SIERICO					
DERIVAZIONE	POPOLAZIONE NORMALE	IPERKALIEMIA LIEVE	IPERKALIEMIA MOD-SEVERA	IPERKALIEMIA LIEVE	IPERKALIEMIA MOD-SEVERA
	MEDIANA [IQR]	MEDIANA [IQR]	MEDIANA [IQR]	P-value	P-value
I	7 [8]	5 [8]	4 [8]	P = 0,176	P = 0,183
II	15 [5]	16 [5]	15 [7]	P = 0,22	P = 0,81
III	14 [4]	15 [5]	14 [6]	P = 0,053	P = 0,358
aVR	10 [4]	9 [5]	9 [6]	P = 0,19	P = 0,267
aVL	8 [3]	8 [6] **	6 [9] **	P < 0,01	P < 0,01
aVF	14 [4]	15 [5]	14 [6]	P = 0,071	P = 0,544
V1	8 [3]	7 [5] *	8 [4]	P < 0,05	P = 0,873
V2	11 [4]	9 [4] **	10 [6] *	P < 0,01	P < 0,05
V3	11 [4]	9 [4] **	10 [7] **	P < 0,01	P < 0,01
V4	12 [3]	10 [4] **	11 [6] **	P < 0,01	P < 0,01
V5	12 [3]	11 [5] **	10 [6] **	P < 0,01	P < 0,01
V6	12 [3]	11 [6] **	11 [6] **	P < 0,01	P < 0,01
<b>MEDIANA delle 12 DERIVAZIONI</b>	<b>12 [3]</b>	<b>10 [4] **</b>	<b>10 [5] **</b>	<b>P &lt; 0,01</b>	<b>P &lt; 0,01</b>

QRSA = Alternanza del complesso QRS (QRS Alternans),

IQR= Scarto Interquartile (Interquartile Range),

\* P < 0,05,

\*\* P < 0,01.

**Tab. 4.8** – Mediana e scarto interquartile delle ampiezze della TWA per ogni popolazione considerata, nelle 12 derivazioni. Le ultime due colonne sono relative al test di significatività statistica.

<b>TWA - POTASSIO SIERICO</b>					
<b>DERIVAZIONE</b>	<b>POPOLAZIONE NORMALE</b>	<b>IPERKALIEMIA LIEVE</b>	<b>IPERKALIEMIA MOD-SEVERA</b>	<b>IPERKALIEMIA LIEVE</b>	<b>IPERKALIEMIA MOD-SEVERA</b>
	MEDIANA [IQR]	MEDIANA [IQR]	MEDIANA [IQR]	P-value	P-value
I	8 [3]	7 [3] **	6 [4] **	P < 0,01	P < 0,01
II	22 [6]	21 [9]	18 [8] **	P = 0,408	P < 0,01
III	21 [6]	20 [10]	17 [8] **	P = 0,957	P < 0,01
aVR	13 [3]	12 [6]	11 [4] **	P = 0,676	P < 0,01
aVL	11 [3]	12 [7] **	8 [3] **	P < 0,01	P < 0,01
aVF	20 [5]	21 [9]	17 [7] **	P = 0,388	P < 0,01
V1	10 [2]	11 [5] **	9 [4] **	P < 0,01	P < 0,01
V2	13 [4]	12 [5] *	11 [6] **	P < 0,05	P < 0,01
V3	15 [4]	13 [6] **	12 [6] **	P < 0,01	P < 0,01
V4	14 [4]	13 [6] *	12 [5] **	P < 0,05	P < 0,01
V5	14 [4]	14 [6]	11 [5] **	P = 0,856	P < 0,01
V6	14 [4]	14 [6]	9 [5] **	P = 0,219	P < 0,01
<b>MEDIANA delle 12 DERIVAZIONI</b>	<b>14 [3]</b>	<b>13 [6]</b>	<b>11 [5] **</b>	<b>P = 0,942</b>	<b>P &lt; 0,01</b>

TWA = Altemanza dell'onda T (T-Wave Alternans),  
 IQR= Scarto Interquartile (Interquartile Range),  
 \* P < 0,05,  
 \*\* P < 0,01.

### **4.2.3. DISCUSSIONE**

Lo scopo di questa tesi era cercare di individuare una connessione tra concentrazioni elettrolitiche anomale registrate in pazienti sottoposti a dialisi e l'alternanza elettrocardiografica. Tra tutti gli elettroliti che entrano in gioco nel processo dialitico, sono stati selezionati il calcio ed il potassio. La ragione della scelta ricade in una serie di motivazioni. Infatti, innanzitutto, sulla base degli studi in letteratura, gli squilibri di calcio e potassio sembrerebbero essere alla base della generazione delle alternanze elettrocardiografiche. In particolare, la TWA sembrerebbe essere collegata ad un'instabilità del ciclo del calcio, a livello cellulare, e da alcuni studi emergerebbe come interventi che impediscono la gestione del calcio predispongano a maggiori valori di TWA. Coerentemente con ciò, livelli elevati di potassio hanno un effetto cumulativo sull'ipocalcemia, e quindi predispongono ad un aggravamento della condizione [25]. Inoltre, sono stati trovati possibili legami del potassio con gli altri tipi di alternanza [25],[37]. A queste motivazioni, prettamente scientifiche, si va ad aggiungere una considerazione legata alla composizione della popolazione di studio. Infatti, i soggetti con ESRD tendono a raggiungere delle basse concentrazioni di calcio ed elevate concentrazioni di potassio, che si rispecchiano anche nella popolazione del database utilizzato. È stato quindi possibile distinguere determinati sottogruppi per consentire un adeguato confronto. Bisogna premettere che nello studio sono stati considerati i risultati dei prelievi effettuati in un istante indefinito del periodo basale. Nonostante ciò, considerando che tale periodo, nella quasi totalità dei pazienti, risulta essere inferiore ad 1h, i prelievi possono essere ipotizzati costanti fino all'inizio del trattamento dialitico. Inoltre, sono stati considerati anche i pazienti per i quali si sono riscontrate delle anomalie tra le date di prelievo, di inizio Holter e di inizio dialisi, in quanto sono stati considerati dei refusi o errori di battitura, per le ragioni espresse nel paragrafo 4.2.1. Inoltre, a rafforzare la nostra scelta, le concentrazioni degli elettroliti per i pazienti in questione ricadono nel range di normalità, e non vanno quindi ad influenzare in maniera determinante i risultati. Tuttavia, la limitazione principale del database, con riferimento al nostro studio, è legata alla mancanza di prelievi multipli. Infatti, conoscendo le concentrazioni elettrolitiche nell'immediato post-HD e per opportuni istanti successivi, sarebbe stato possibile condurre un'analisi più affidabile e dettagliata.

Effettuate queste premesse iniziali, possiamo notare come dai risultati ottenuti dallo studio del calcio si osservino gli andamenti auspicati. Infatti, esaminando l'andamento temporale della TWA (Figura 4.3) nelle 48h di registrazione Holter possiamo riscontrare un'evidente differenza tra la popolazione con ipocalcemia severa, con ampiezza maggiore, e la popolazione normale, con ampiezza minore. Tuttavia, questa differenza con la popolazione normale risulta meno evidente per la popolazione con ipocalcemia lieve.

I risultati grafici, inoltre, trovano accordo con il confronto statistico di Tabella 4.5. In particolare, si nota significatività statistica per la popolazione con ipocalcemia severa, con valori di  $P < 0,01$  registrati per tutte le derivazioni. Questo risultato riflette le osservazioni fatte in precedenza, e mette in luce la relazione tra pazienti ipocalcemicici e TWA, con particolare attenzione alla condizione severa, per i quali si associa un rischio decisamente superiore.

Allo stesso modo, anche per gli andamenti temporali di PWA e QRSA (Figura 4.1, Figura 4.2) si possono effettuare osservazioni quasi analoghe. Si notano, infatti, ampiezze superiori per le popolazioni ipocalcemiche rispetto alla popolazione normale. Ma nonostante si verificano differenze meno marcate, anche in questi casi, si registrano significatività statistiche nel confronto con la popolazione normale (Tabella 4.3, Tabella 4.4).

Inoltre, è interessante osservare, come, la citata differenza di ampiezza tra popolazioni si rifletta in negativo durante il periodo di dialisi, per tutti i tipi di alternanza. Ovvero, in questa fase, per le popolazioni con valori anomali di calcio si registra un rischio ridotto rispetto alla popolazione normale. Ciò è legato alla stabilizzazione delle concentrazioni elettrolitiche ottenuta dal trattamento. Successivamente, nell'immediato post-HD, si osserva un'improvvisa crescita d'ampiezza dell'alternanza, in linea con gli andamenti del calcio post-dialisi verificati dall'analisi secondaria sullo studio MiD [23], citata in precedenza. Infatti, come emerge dallo studio, nel periodo successivo all'HD si registra un andamento a "dente di sega" delle concentrazioni del calcio (Figura 1.4b), che potrebbe quindi essere associato all'improvviso aumento di alternanza. Oltre a questo, in linea generale e considerando l'andamento complessivo, si può notare un progressivo aumento in ampiezza nel tempo di tutte le alternanze, per le popolazioni con ipocalcemia. La tendenza può essere facilmente individuata grazie alle rette interpolanti, caratterizzate da

una pendenza positiva o comunque superiore a quella della popolazione normale. Questo andamento, con tutta probabilità, potrebbe essere associato al progressivo ritorno a concentrazioni elettrolitiche anormali, dopo un lungo periodo senza dialisi. Ciò, rispecchia inoltre i risultati dello studio MiD [33] sul tasso di aritmie clinicamente significative (Figura 2.5), che registra un marcato aumento nelle 12 ore precedenti al trattamento dialitico successivo.

Al contrario, lo studio del potassio non ha sempre fornito i risultati attesi. Infatti, per quando riguarda QRSA e TWA (Figura 4.5, Figura 4.6) non si osservano notevoli differenze tra le popolazioni di confronto. E per di più, in entrambi i casi, si registrano valori mediani della popolazione normale addirittura superiori a quelli dei pazienti con iperkaliemia (sia lieve che severa).

I risultati registrano significatività statistica in tutti i casi, tranne che nel confronto della TWA relativamente alla popolazione con iperkaliemia lieve. Da notare, comunque, come anche in questo caso si registrano valori di P significativi per la metà delle derivazioni (Tabella 4.8). Nonostante questo, in Figura 4.6 si verificano delle evidenti differenze nell'andamento. Infatti, mentre la popolazione normale, ha una tendenza poco variabile, la popolazione con iperkaliemia lieve presenta variabilità più ampia di TWA, con valori minimi durante il periodo dialitico e post-HD e valori massimi 24h post-HD, con picchi anche molto elevati.

Discorso differente per la PWA (Figura 4.4), dove invece si verifica un marcato aumento d'ampiezza nella popolazione con iperkaliemia severa, rispetto alla popolazione normale.

Questi comportamenti potrebbero trovare dei legami in letteratura. Infatti, nonostante l'ECG non risulti un sensibile indicatore di iperkaliemia, i sintomi variano in funzione di condizioni lievi o severe. In particolare, le variazioni elettrocardiografiche legate a lievi aumenti di potassio sembrerebbero essere legate a variazioni dell'onda T. Al contrario, condizioni più severe di iperkaliemia sembrerebbero agire sulla variazione dell'onda P [25]. Questo potrebbe spiegare gli andamenti ottenuti, sia nello studio della TWA, che in quello della PWA.

Ad ogni modo, bisogna comunque considerare che l'entità delle variazioni elettrocardiografiche diminuisce in relazione all'aumento del numero di episodi di iperkaliemia. Questo potrebbe essere legato a fattori di adattabilità che rendono l'individuo

meno suscettibile a situazioni di maggior rischio. Dunque, si potrebbe pensare, che il rischio collegato agli squilibri di potassio in pazienti sottoposti a dialisi possa diminuire nel tempo, in caso di cronicità della condizione. [42]



## CONCLUSIONI

In seguito ai risultati ottenuti, lo studio dimostra una buona correlazione tra l'alternanza elettrocardiografica e le concentrazioni elettrolitiche di pazienti in ESRD. Nello specifico, l'analisi effettuata evidenzia un legame particolarmente forte tra la TWA e le basse concentrazioni di calcio. Oltre questo, si è dimostrata una relazione significativa, e coerente con la precedente, anche per PWA e QRSA. A questo proposito, si può quindi concludere come pazienti con ipocalcemia severa, siano caratterizzati da un rischio cardiovascolare notevolmente superiore alla popolazione normale.

Relativamente allo studio del potassio, si evidenzia, invece, una correlazione più debole ma comunque significativa, soprattutto per la PWA. Tuttavia, si verificano risultati contrastanti tra PWA, TWA e QRSA. La ragione di ciò potrebbe essere legata alla dimensione della popolazione considerata, riguardo i soggetti con iperkaliemia. Per consentire conclusioni maggiormente affidabili si potrebbero considerare campioni più ampi, che permettano la distinzione di popolazioni con dimensioni più omogenee.

Inoltre, attraverso il seguente studio, si mette in luce il potere della dialisi. Infatti, nella maggioranza dei casi, in corrispondenza del periodo dialitico, si registrano valori di alternanza notevolmente inferiori. Al contrario, in particolare per i pazienti con una condizione di ipocalcemia severa, si registra una ripida crescita relativamente alle ultime ore di registrazione a cui si associa un maggior rischio cardiovascolare, in accordo con la letteratura.



## Bibliografia e Sitografia

- [1] Saladin K S. Anatomia umana. Piccin. 2017. Seconda edizione italiana sulla quinta americana (a cura) di Raffaele De Caro. ISBN: 978-88-299-2832.
  
- [2] Germann W J, Stanfield C L. Fisiologia. EdiSES. 2006. Seconda edizione. ISBN: 88-7959-371-4.
  
- [3] <https://www.msmanuals.com/it-it/casa/disturbi-cardiaci-e-dei-vasi-sanguigni/ipertensione-arteriosa/ipertensione-arteriosa>  
Consultato: novembre 2022
  
- [4] A cura di Fiorenzo Conti. Fisiologia Medica. Edi-ermes. 2010. Seconda edizione. ISBN: 978-88-7051-347-9.
  
- [5] Capelli O, Riccomi S, Formoso G, Negro A, Mandreoli M, Santoro A, Magrini N, Marata AM. Stima della funzione renale. Metodi a confronto. Pacchetti Informativi sui Farmaci (2010); 3:1-8.
  
- [6] <https://www.msmanuals.com/professional/genitourinary-disorders/acute-kidney-injury/acute-kidney-injury-aki>
  
- [7] Goyal A, Daneshpajouhnejad P, Hashmi MF, Bashir K. Acute Kidney Injury. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing (2022). PMID: 28722925.
  
- [8] Koza Y. Acute kidney injury: current concepts and new insights. J Inj Violence Res (2016); 8(1):58-62. doi: 10.5249/jivr.v8i1.610. PMID: 26804946; PMCID: PMC4729334.

- [9] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* (2004); 8(4):R204-12. doi: 10.1186/cc2872. Epub 2004 May 24. PMID: 15312219.
- [10] Lopes JA, Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. *Clin Kidney J* (2013); 6(1):8-14. doi: 10.1093/ckj/sfs160. Epub 2012 Jan 1. PMID: 27818745.
- [11] Gallagher M, Cass A, Bellomo R, Finfer S, Gattas D, Lee J, Lo S, McGuinness S, Myburgh J, Parke R, Rajbhandari D; POST-RENAL Study Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group. Long-term survival and dialysis dependency following acute kidney injury in intensive care: extended follow-up of a randomized controlled trial. *PloS Med* (2014); 11(2):e1001601. doi: 10.1371/journal.pmed.1001601. PMID: 24523666.
- [12] Berloco P, Brizzi F, Canu G, Capasso G, Costa A, Dell'Aquila R, Di Minco L, Mastrilli V, Paris V, Piccinocchi G, Pisanti P, Postorino M, Rosini R, Santoro A, Scalera G, Sparacino V, Spizzichino L. Documento di indirizzo per la malattia renale cronica. Ministero della Salute (2014).
- [13] <https://www.fondazioneitalianadelrene.org/quali-sono-gli-stadi-della-malattia-renale-cronica/> Consultato: novembre 2022
- [14] Levin A, Stevens P E. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney International* (2014); 85: 49-61.

- [15] <https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/d/dialisi#vivere-in-dialisi> Consultato: novembre 2022
- [16] <https://www.fondazioneitalianadelrene.org/cos-e-la-dialisi/> Consultato: novembre 2022
- [17] <https://www.msmanuals.com/it-it/casa/patologie-delle-vie-urinarie-e-dei-reni/dialisi/dialisi> Consultato: novembre 2022
- [18] Ryckelynck J, Lobbedez T, Hurault de Ligny B. Dialyse péritonéale. *Néphrologie & Thérapeutique* (2005); 1 (4): 252-263.
- [19] Murdeshwar HN, Anjum F. Hemodialysis. 2022 Nov 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing (2022). PMID: 33085443.
- [20] Santoro A. L'ipertensione arteriosa in dialisi: la necessità della individualizzazione della terapia (2011); 28(3): 266-268.
- [21] Van Buren PN, Inrig JK. Mechanisms and Treatment of Intradialytic Hypertension. *Blood Purif* (2016); 41(1-3):188-93. doi: 10.1159/000441313. Epub 2016 Jan 15. PMID: 26765312.
- [22] Ronco C, Ricci Z. Renal replacement therapies: physiological review. *Intensive Care Med* (2008); 34(12):2139-46. doi: 10.1007/s00134-008-1258-6. Epub 2008 Sep 13. PMID: 18791697.
- [23] Correa S, Scovner KM, Tumlin JA, Roy-Chaudhury P, Koplan BA, Costea AI, Kher V, Williamson D, Pokhariyal S, McClure CK, Mc Causland FR, Charytan DM. Electrolyte Changes in Contemporary Hemodialysis: A Secondary Analysis of the Monitoring in Dialysis (MiD) Study. *Kidney360* (2021); 2(4):695-707. doi: 10.34067/kid.0007452020. Epub 2021 Apr 29. PMID: 34676372.
- [24] Dr Alfonzo A, Dr Harrison A, Dr Baines R, Dr Chu A, Mr Mann S, Mr MacRury M. Clinical Practice Guidelines Treatment of Acute Hyperkalaemia in Adults. The renal association (2020).

- [25] El-Sherif N, Turitto G. Electrolyte disorders and arrhythmogenesis. *Cardiol J* (2011); 18(3):233-45. PMID: 21660912.
- [26] Mainardi L, Ravazzani P. *Principi di bioelettricità e bioelettromagnetismo*. Pàtron Editore. 2011. Prima edizione. ISBN: 978-88-555-3129-0.
- [27] Casella C, Taglietti V. *Principi di Fisiologia Vol. I. La goliardica pavese*. 2004. Seconda edizione. ISBN: 88-7830-184-1.
- [28] Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation*(2021); 143(11):1157-1172. doi: 10.1161/circulationaha.120.050686. Epub 2021 Mar 15. PMID:33720773.
- [29] Vallianou NG, Mitesh S, Gkogkou A, Geladari E. Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Is there Any Relationship? *Curr Cardiol Rev* (2019); 15(1):55-63. doi: 10.2174/1573403X14666180711124825. PMID: 29992892.
- [30] Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, Matsushita K, Wen CP. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* (2013); 382(9889):339-52. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60595-4. Epub 2013 May 31. PMID: 23727170.
- [31] Dhondup T, Qian Q. Electrolyte and Acid-Base Disorders in Chronic Kidney Disease and End-Stage Kidney Failure. *Blood Purif* (2017);43(1-3):179-188. doi: 10.1159/000452725. Epub 2017 Jan 24. PMID: 28114143.
- [32] Schefold JC, Filippatos G, Hasenfuss G, Anker SD, von Haehling S. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol* (2016); 12(10):610-23. doi: 10.1038/nrneph.2016.113. Epub 2016 Aug 30. PMID: 27573728.
- [33] Roy-Chaudhury P, Tumlin JA, Koplan BA, Costea AI, Kher V, Williamson D, Pokhariyal S, Charytan DM; MiD investigators and committees. Primary outcomes of the Monitoring in Dialysis Study indicate that clinically significant arrhythmias are common in hemodialysis patients and related to dialytic cycle.

Kidney Int (2018); 93(4):941-951. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.019. Epub 2018 Feb 12. PMID: 29395340.

- [34] Branca F P. Fondamenti di Ingegneria Clinica Vol. I. Springer. 2000. ISBN: 88-470-0098-X
- [35] Ye C, Zeng X, Li G, Shi C, Jian X, Zhou X. A multichannel decision-level fusion method for T wave alternans detection. Review of Scientific Instruments (2017). 88. doi: <https://doi.org/10.1063/1.4997267>
- [36] Pedretti R, Sarzi Braga S, Laporta A, Vaninetti R, Picozzi A, Cattadori G, Marangoni D. L'alternanza dell'onda T: un nuovo metodo per individuare i pazienti a rischio di tachiaritmie ventricolari maligne. (2002); 3(2):170-177.
- [37] Narayan SM. T-wave alternans testing for ventricular arrhythmias. Prog Cardiovasc Dis (2008); 51(2):118-27. doi: 10.1016/j.pcad.2007.11.001. PMID: 18774011.
- [38] Ingram D, Strecker-McGraw MK. Electrical Alternans. 2022 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing (2022); PMID: 30480962.
- [39] Siniorakis E, Arvanitakis S, Tzevelekos P, Giannakopoulos N, Limberi S. P-wave alternans predicting imminent atrial flutter. Cardiol J (2017); 24(6):706-707. doi: 10.5603/CJ.2017.0147. PMID: 29297583.
- [40] Tsiaousis G, Fragakis N. P-wave alternans in a patient with hyponatremia. Hellenic J Cardiol (2016); 57(3):188-190. doi: 10.1016/j.hjc.2015.12.001. Epub 2016 Jun 25. PMID: 27725101.
- [41] 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 (2021). 68. 102619

- [42] Sánchez J, Camarero A, Pérez M, Sota A, Llamazares C, Roldán C, Viadero R, Nates R. Hyperkalaemia and haemodialysis patients: electrocardiographic changes. *Journal of Renal Care* (2007). 33.