



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

Facoltà di Ingegneria

Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione

Corso di Laurea in Ingegneria Biomedica

Creazione di un database di segnali ECG
con alternanza elettrocardiografica simulata

(Building of database of ECG signals
with simulated electrocardiographic alternans)

Relatrice:

Prof.ssa Laura Burattini

Laureanda:

Alice Tommolini

Correlatrice:

Dott.ssa Ilaria Marcantoni

Anno Accademico 2022/2023

*A Martina e Leonardo, spero di essere per voi
un punto di riferimento almeno quanto
le vostre mamme lo sono state per me.*

ABSTRACT

Le aritmie cardiache rappresentano un importante problema di salute a livello globale, e la loro diagnosi precoce è fondamentale per prevenire complicanze potenzialmente fatali. L'analisi dell'alternanza elettrocardiografica in tale contesto risulta uno strumento diagnostico particolarmente utile poiché permette l'individuazione precoce di anomalie cardiache rapidamente tramutabili in condizioni patologiche gravi.

Pertanto, questo studio si propone di approfondire il fenomeno dell'alternanza elettrocardiografica, che si manifesta come una variazione periodica dell'ampiezza, della morfologia e/o della polarità delle principali onde di un tracciato elettrocardiografico. Tale fenomeno, la cui presenza può essere indice di disfunzioni del sistema di conduzione elettrica del cuore, di alterazioni nella ripolarizzazione ventricolare o di squilibri elettrolitici, è stato associato a una maggiore suscettibilità a tachicardie ventricolari e morte cardiaca improvvisa e dunque, va sottolineata l'importanza della sua analisi come metodo diagnostico predittivo.

L'analisi dell'alternanza elettrocardiografica richiede una comprensione approfondita delle basi fisiologiche che la sottendono. Il cuore umano è un organo complesso che svolge un ruolo vitale nel pompaggio del sangue attraverso il sistema circolatorio. Comprenderne l'anatomia e la fisiologia è fondamentale per identificare eventuali disfunzioni.

L'elettrocardiogramma (ECG) è un test diagnostico non invasivo ampiamente utilizzato per valutare l'attività elettrica del cuore. Esso registra l'attività elettrica cardiaca attraverso l'utilizzo di elettrodi, i quali rilevano i potenziali che affiorano sulla superficie corporea registrando una serie di onde (P, T, QRS) con un pattern caratteristico e ripetibile. L'analisi delle caratteristiche morfologiche e temporali di queste onde può fornire importanti informazioni sulle condizioni cardiache. Tuttavia, l'alternanza elettrocardiografica rappresenta una feature caratterizzante l'ECG che richiede particolare attenzione. Dal momento che, nella maggior parte dei casi, l'entità di tale manifestazione risulta dell'ordine dei microvolt, non è individuabile ad occhio nudo su un tracciato elettrocardiografico. Dunque, occorre servirsi di specifiche tecniche automatiche di identificazione, che permettano di individuare la presenza o meno di tali fluttuazioni.

La creazione di un database di segnali ECG contenenti alternanza elettrocardiografica rappresenta un'importante risorsa per lo studio e lo sviluppo di algoritmi diagnostici per le aritmie cardiache. Tuttavia, la disponibilità di dati ECG con alternanza è spesso limitata. Pertanto, questa tesi si propone di affrontare questa lacuna attraverso la creazione di un database di segnali ECG con alternanza elettrocardiografia simulata. La metodologia per la generazione dei segnali ECG con alternanza simulata seguita nel corso dello studio prevedeva l'applicazione di tecniche di elaborazione del segnale per introdurre variabilità artificiale nei segnali ECG di partenza.

In particolare, è stato creato un database che contenesse per ogni onda fondamentale (T, P, QRS) un set di segnali per ciascun profilo di manifestazione dell'alternanza elettrocardiografica (rettangolare, triangolare, gaussiano e browniano), in cui diverse parti dell'onda potevano essere interessate dal fenomeno dell'alternanza (intera onda, solo lato destro, solo lato sinistro). Si è poi andati di volta in volta a realizzare delle combinazioni tra le varie possibili modalità di manifestazione, ottenendo per ciascun profilo 63 segnali contenenti specifiche manifestazioni di alternanza combinate.

Questo database offre una risorsa per lo sviluppo e la validazione dei metodi analitici di identificazione, aprendo la strada a nuovi approcci nella diagnosi precoce e nel monitoraggio delle anomalie cardiache basate sull'alternanza elettrocardiografica. Di fatto l'analisi dell'alternanza elettrocardiografica risulta in parte limitata dalla mancanza di un criterio standardizzato di misurazione da utilizzare come Gold Standard e con cui confrontarsi, pertanto è chiaro come, alla luce di ciò, avere a disposizione un database di segnali con alternanza elettrocardiografica simulata risulti particolarmente vantaggioso poiché permette di lavorare in un contesto strutturato e controllato. La prospettiva futura è quella di creare un database sempre più ampio e completo che includa una vasta gamma di forme di alternanza, comprese quelle più rare, al fine di ottenere un quadro esaustivo di queste variazioni presenti in natura. Inoltre, un aspetto che andrebbe approfondito con ulteriori studi fa riferimento alla necessità di simulare segnali in cui sia aggiunto anche rumore, per poter valutare la robustezza degli algoritmi di identificazione in presenza di fattori esterni confondenti che potrebbero rendere più difficile la quantificazione dell'alternanza stessa.

Indice

<i>Introduzione</i>	<i>I</i>
1. Anatomia e fisiologia del cuore nel sistema cardiovascolare	1
1.1 Meccanismi di eccitazione e propagazione dell'impulso elettrico nel muscolo cardiaco	5
1.2 Fasi del ciclo cardiaco	9
2. Elettrocardiogramma	11
2.1 Genesi e morfologia standard del tracciato elettrocardiografico in un ciclo cardiaco	12
2.2 Le derivazioni elettrocardiografiche	15
2.3 Rumori e interferenze in un segnale elettrocardiografico	18
2.4 Analisi del segnale elettrocardiografico	19
2.5 Caratterizzazione del segnale in condizioni patologiche	22
3. Alternanza elettrocardiografica: entità e modalità di manifestazione	23
3.1 Origine elettrofisiologica di manifestazione	26
3.2 Alternanza elettrocardiografica: stato dell'arte e aspetti metodologici	28
4. Materiali e metodi	32
4.1 Database e simulazione dell'alternanza	33
4.2 Risultati	38
<i>Discussione e Conclusioni</i>	<i>III</i>
<i>Bibliografia</i>	<i>V</i>
<i>Ringraziamenti</i>	

Introduzione

La morte cardiaca improvvisa rappresenta uno degli argomenti più ampiamente studiati già dai primordi della medicina ma la cui risoluzione è ancora lontana. Di fatto, ad oggi rappresenta un importante problema di salute pubblica che desta un notevole impatto sociale.

Quello di morte cardiaca improvvisa è un termine utilizzato per descrivere un arresto cardiaco improvviso e inaspettato, solitamente causato da un'anomalia nel ritmo cardiaco.

Dunque, ciò che emerge è innanzitutto l'intrinseca incertezza del requisito temporale; l'impossibilità di quantificare la rapidità dell'evento ha comportato inevitabilmente la mancanza di criteri cronologici oggettivi, riportando al concetto di evento rapido, concetto che in ambito clinico deve per forza di cose far riferimento a una patologia acuta, evolutasi così in fretta da non consentire né un vero e proprio intervento terapeutico né, a maggior ragione, un chiarimento diagnostico.

Dunque, l'aspetto che riassume più di ogni altro il fenomeno della morte cardiaca improvvisa è senza dubbio il suo realizzarsi in modo assolutamente impreveduto.

Le cause di questo scenario possono essere legate a fattori genetici o all'età, ma nella maggior parte dei casi si verificano a seguito dell'insorgenza di tachiaritmie cardiache maligne. In questo contesto è chiaro come i metodi e gli strumenti di prevenzione acquisiscano notevole importanza.

Durante un'acquisizione elettrocardiografica una particolare onda del tracciato, invece di ripetersi sempre uguale a se stessa, potrebbe presentare una variazione della sua ampiezza e/o della sua morfologia secondo uno schema caratteristico, un battito sì e uno no, quindi in maniera alternata.

Il verificarsi di questo fenomeno, definito alternanza elettrocardiografica, potrebbe indicare un potenziale incremento di insorgenza di tachiaritmie maligne e dunque, del rischio di morte cardiaca improvvisa.

Dal momento che, nella maggior parte dei casi, l'entità di tale manifestazione risulta dell'ordine dei microvolt, non è individuabile ad occhio nudo su un tracciato elettrocardiografico. Dunque, occorre servirsi di specifiche tecniche automatiche di identificazione, che permettano di individuare la presenza o meno di tali fluttuazioni.

L'analisi dell'alternanza elettrocardiografica risulta un metodo particolarmente vantaggioso per l'individuazione precoce di situazioni cardiache gravi, poiché si tratta di un metodo diagnostico completamente non invasivo, ma al contempo utile e raccomandabile.

La letteratura si è maggiormente focalizzata sull'analisi dell'alternanza dell'onda T la quale ha mostrato un forte potere predittivo per l'individuazione precoce di tachiaritmie maligne. Sono state presentate diverse tecniche automatiche di identificazione dell'alternanza microscopica dell'onda T la cui validità è stata studiata tramite la loro applicazione a dati clinici simulati. Infatti, l'utilizzo di

tecniche di simulazione elettrocardiografica ha permesso di testare il funzionamento dei vari algoritmi di identificazione su dati di cui si conoscevano le caratteristiche, cosicché una volta applicati ad un segnale elettrocardiografico reale permettessero la corretta individuazione e quantificazione dell'alternanza. L'uso dei simulatori è un approccio sempre più diffuso, ciò è dovuto alla loro versatilità e alla capacità di favorire e velocizzare il processo di validazione, dando ai ricercatori la possibilità di testare il proprio prototipo di algoritmo di identificazione dell'alternanza su segnali "facili" come quelli simulati.

Nello studio che verrà sviluppato sarà data notevole importanza alla morfologia del fenomeno dell'alternanza elettrocardiografica in relazione al suo potere predittivo. L'obiettivo finale sarà quello di costruire un database contenente vari tracciati elettrocardiografici su ciascuno dei quali verrà simulata una specifica alternanza elettrocardiografica di entità, profilo e ampiezza noti. Una volta ottenuto il database esso potrà essere utilizzato per testare la capacità dei vari algoritmi di identificazione dell'alternanza di individuare la presenza o meno di quest'ultima.

1. Anatomia e fisiologia del cuore nel sistema cardiovascolare

Nel sistema cardiovascolare è inserito un organo motore che svolge la funzione di pompa e assicura la circolazione del sangue nei vasi, il cuore.

Il cuore è situato in un'area della cavità toracica chiamata mediastino, tra le logge polmonari, avvolto da un sacco fibrosiero costituito dal pericardio fibroso e sieroso, che lo fissa al diaframma isolandolo allo stesso tempo dagli organi circostanti ^[1]. La superficie esterna del cuore presenta una faccia sterno-costale o anteriore, una faccia diaframmatica o inferiore, una base, un apice e due margini, uno destro, acuto, e uno sinistro, ottuso. Si possono distinguere anche una faccia destra e una faccia sinistra, o facce polmonari. L'asse maggiore del cuore è piegato verso sinistra, in modo che circa i due terzi del cuore si localizzino alla sinistra del piano mediano. L'ampia porzione superiore del cuore, denominata base, è il punto in cui prendono attacco i grandi vasi; mentre l'estremità inferiore si restringe in una punta smussata detta apice, situata immediatamente al di sopra del diaframma ^[1].

Un cuore adulto ha un diametro di circa 9 cm alla sua base, ha una distanza tra la base e l'apice di circa 13 cm, e un diametro anteroposteriore a livello del suo punto più spesso di circa 6 cm. Nell'adulto il suo peso è compreso fra 280 e 340 g nel maschio e fra 230 e 280 g nella femmina; valori superiori a 350 g nell'uomo e 300 g nella donna sono indicatori di situazioni patologiche ^[1].

L'organo cardiaco ha una costituzione prevalentemente muscolare e con le sue contrazioni ritmiche e autonome (in media 60-70 battiti al minuto nel soggetto a riposo) assicura la circolazione del sangue nei vasi; a ogni battito corrisponde una fase di contrazione (sistole) e una fase di rilassamento (diastole). ^[1]

La parete cardiaca è costituita da tre strati: un sottile epicardio che copre la superficie esterna, uno spesso miocardio muscolare nel mezzo ed un sottile endocardio che riveste la parte interna delle cavità ^[2]. L'epicardio (pericardio viscerale) è una membrana sierosa disposta sulla superficie del cuore, costituita principalmente da un epitelio squamoso semplice posto al di sopra di un sottile strato di tessuto areolare. In alcuni punti comprende anche uno spesso strato di tessuto adiposo, mentre in altre aree è privo di grasso e traslucido. L'endocardio riveste la superficie interna delle camere del cuore, copre le valvole, e si continua con il rivestimento interno dei vasi sanguigni (endotelio). In particolare, il miocardio, che costituisce gran parte della massa del cuore, è il principale responsabile dell'attività contrattile del cuore e il suo spessore varia a seconda del carico di lavoro di ciascuna camera ^[2].

Le cellule del muscolo cardiaco sono definite miociti o cardiomiociti ^[2]. Le fibre miocardiche mostrano la caratteristica striatura trasversale, tipica dei muscoli scheletrici, risultante dalla regolare

disposizione delle proteine contrattili all'interno delle cellule ^[3]. A differenza dei muscoli scheletrici, il muscolo cardiaco è però un muscolo involontario, che si contrae ritmicamente grazie a un sistema di generazione spontanea di potenziale d'azione da parte di un gruppo di cellule che costituiscono il cosiddetto pacemaker cardiaco ^[3]. I miociti hanno una struttura irregolare, sono di dimensioni molto inferiori rispetto alle fibre muscolari scheletriche, con un diametro di circa 10-15 μm , e hanno in genere un solo nucleo. Essi sono uniti tra loro attraverso le estremità per mezzo dei dischi intercalari, zone nelle quali la superficie della membrana è molto frastagliata così da aumentare il contatto tra una cellula e l'altra. In queste zone sono presenti gap junction e desmosomi. Le gap junction sono vie di bassa resistenza elettrica attraverso le quali il potenziale d'azione viene trasmesso da una cellula all'altra; i desmosomi sono invece zone di forte adesione meccanica attraverso le quali la forza generata da una cellula viene trasmessa alle altre ^[3].

La presenza della gap junction, che mettono in contatto elettrico tra loro tutti i miociti, fa sì che il potenziale d'azione generato dalle cellule pacemaker si trasmetta all'interno del miocardio. Attraverso questo sistema si ottiene l'attivazione e la generazione coordinata e sincronizzata della forza sviluppata da tutti i miociti. Questa sincronizzazione è assolutamente necessaria perché un'attivazione disordinata o parziale impedirebbe lo sviluppo della forza sufficiente a garantire la funzionalità cardiaca ^[3].

Le fibre della muscolatura cardiaca tendono a riunirsi in fasci di dimensioni variabili immersi in uno stroma riccamente vascolarizzato. I fasci muscolari hanno origine e terminano sulle varie componenti dello scheletro fibroso, una struttura di sostegno costituita da collagene e fibre elastiche ^[1]. Lo scheletro fibroso si concentra soprattutto a livello della parete tra le cavità cardiache, a livello degli anelli fibrosi posti attorno alle valvole, e in lamine che interconnettono questi anelli ^[2]. Lo scheletro fibroso ha molteplici funzioni, fornisce supporto strutturale al cuore, ancora i cardio miociti e fornisce loro un punto d'appoggio sul quale esercitare la loro forza intensiva, inoltre non essendo conduttore di elettricità, fornisce un isolamento fondamentale per la coordinazione dell'attività elettrica e contrattile del muscolo cardiaco.^[2]

Il cuore è costituito da quattro cavità, due posterosuperiori, atrio destro e atrio sinistro, separate dal setto interatriale, e due anteroinferiori, ventricolo destro e ventricolo sinistro, separate dal setto interventricolare ^[1] (*figura 1*).

La superficie interna degli atri appare liscia e regolare a livello della porzione compresa fra lo sbocco delle grosse vene, mentre lateralmente e anteriormente assume un aspetto trabecolato che raggiunge la sua massima espressione nelle auricole. I ventricoli presentano una forma grossolanamente conica con base posterosuperiore, che corrisponde in buona parte al pavimento degli atri, e apice anteroinferiore. Presentano una superficie interna caratterizzata da rilievi variamente disposti,

denominati trabecole carnee, dovuti alla sporgenza di fasci di fibre miocardiche ^[1]. Ciascun atrio è collegato al sottostante ventricolo mediante l'orifizio od ostio atrioventricolare destro e sinistro, provvisti di valvole che consentono il flusso di sangue solo dall'atrio al rispettivo ventricolo ^[1]. Infatti, per pompare efficacemente il sangue, il cuore ha bisogno di valvole che assicurino un flusso unidirezionale. Esiste una valvola tra ogni atrio e il suo ventricolo, e un'altra nel punto in cui da ogni ventricolo prende origine l'arteria di grosso calibro di competenza ^[2]. Ciascuna valvola è costituita di due o tre lamine fibrose di tessuto chiamate cuspidi o lembi, rivestite da endocardio. Le valvole atrioventricolari regolano le aperture esistenti tra gli atri e i ventricoli. La valvola atrioventricolare destra è provvista di tre cuspidi e perciò è anche detta valvola tricuspide. La valvola atrioventricolare sinistra ne ha due, pertanto, è detta valvola bicuspidale o anche valvola mitrale. ^[2] I lembi di ciascuna valvola sono agganciati mediante le corde tendinee filiformi, nel punto più basso del ventricolo, ai muscoli papillari. L'apertura e la chiusura delle valvole è determinata dalla pressione sanguigna.

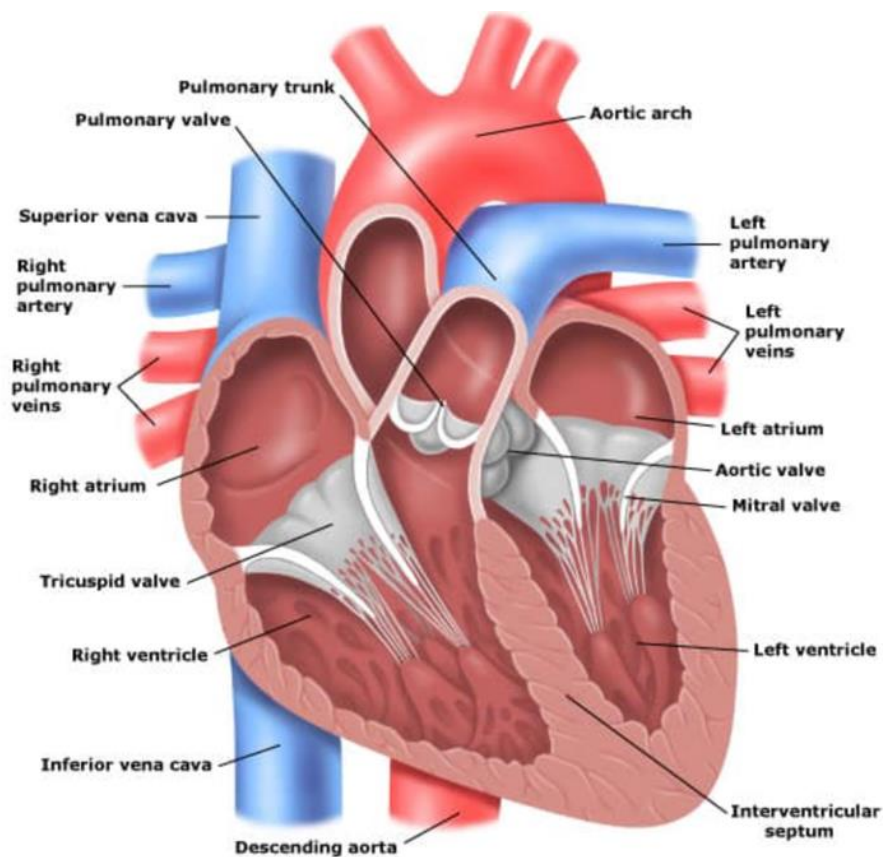


Figura 1: modello anatomico del cuore

Quando il cuore è vuoto le valvole sono tenute giù, ma mano che il ventricolo si riempie di sangue esso si pone sotto i lembi, i quali si uniscono tra loro chiudendo così la valvola. Le corde tendinee, messe in trazione dalla contrazione ventricolare, si stirano impedendo il prollasso valvolare ^[1].

Negli atri sboccano le vene, attraverso l'orifizio della vena cava superiore e inferiore (atrio destro) e gli orifizi delle vene polmonari (atrio sinistro), mentre dai ventricoli partono le arterie, alla cui origine ci sono le valvole aortica e polmonare, dette valvole semilunari, che permettono il passaggio unidirezionale dai ventricoli sinistro e destro all'aorta e al tronco polmonare ^[1].

Ciascuna valvola è provvista di tre cuspidi con forma simile ad una tasca concava. Quando il sangue è espulso dai ventricoli, spinge contro le valvole dal basso e comprime le cuspidi contro le pareti arteriose. Quando i ventricoli si rilasciano e si espandono il flusso sanguigno scorre all'indietro verso i ventricoli, ma velocemente riempie le cuspidi. Le tasche rigonfie si uniscono al centro e rapidamente sigillano l'apertura, così solo una piccola parte di sangue riesce a rientrare nei ventricoli. Dato il modo con cui queste cuspidi sono attaccate alla parete arteriosa, non possono prolassare. Per cui, non richiedono o possiedono corde tendinee ^[2].

La muscolatura cardiaca, costituita da miocardio comune (di lavoro o contrattile), è più sviluppata nei ventricoli (specialmente il sinistro) che negli atri. Inoltre, la muscolatura atriale e quella ventricolare rappresentano due sistemi indipendenti, non essendo presenti fasci muscolari di collegamento. Ciò valorizza l'importanza del fascio atrioventricolare del sistema di conduzione (miocardio specifico o di conduzione) quale unico sistema di connessione fra muscolatura atriale e muscolatura ventricolare ^[1].

Il cuore svolge quindi la funzione di una pompa; esso spinge con le sue contrazioni ritmiche il sangue nelle arterie, grazie ad un complesso sistema di valvole atto a indirizzare in un'unica direzione il flusso sanguigno.

Nell'uomo esiste una circolazione doppia e completa (*figura 2*): si distinguono un grande circolo o circolazione generale, destinato all'irrorazione di tutti i segmenti corporei, e un piccolo circolo o circolazione polmonare, il cui compito è quello di ristabilire nel sangue un adeguato contenuto di ossigeno e anidride carbonica ^[1]. In particolare, la parte destra del cuore fornisce il sangue al circolo polmonare: riceve il sangue che ha circolato per tutto il corpo e lo pompa in una grossa arteria, l'arteria polmonare. Da questa il sangue povero di ossigeno si distribuisce ai polmoni, dove si libera dell'anidride carbonica e si ricarica di ossigeno. Poi ritorna alla parte sinistra del cuore attraverso le vene polmonari ^[2]. La metà sinistra del cuore fornisce il sangue al circolo sistemico: pompa il sangue attraverso la più grande delle arterie del corpo, l'aorta, che con le sue diramazioni porta l'ossigeno a tutti gli organi del corpo. Dopo avere assunto anidride carbonica e scorie a livello dei tessuti, il sangue ritorna al cuore con le due più grosse vene dell'organismo, la vena cava superiore, che drena la parte superiore del corpo, e la vena cava inferiore, che riceve il sangue dalla parte del corpo che è sotto il diaframma ^[2].

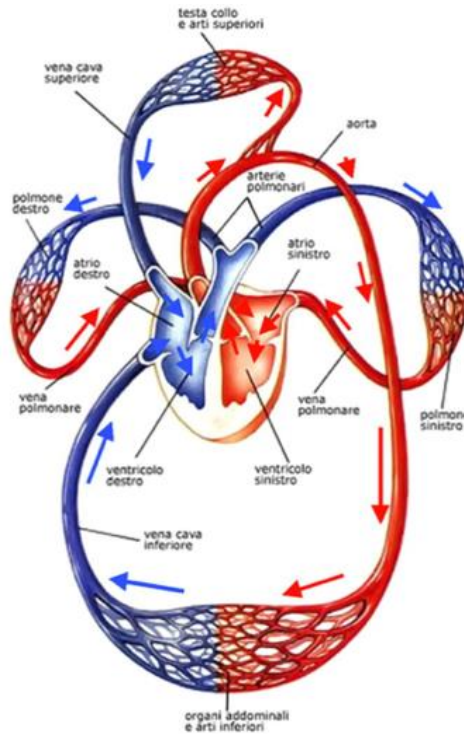


Figura 2: schema della circolazione cardiaca

1.1 Meccanismi di eccitazione e propagazione dell'impulso elettrico nel muscolo cardiaco

Il funzionamento ciclico del cuore è assicurato dall'ininterrotta transizione delle cellule miocardiche dallo stato di riposo allo stato di eccitazione, dovuta a fenomeni bioelettrici cellulari.

La membrana che delimita la cellula isolandone il contenuto dall'ambiente esterno risulta, nella maggior parte dei tipi cellulari, polarizzata elettricamente. Tale polarizzazione assume un interesse particolare nelle cellule eccitabili, quali neuroni e cellule muscolari, che hanno la capacità di generare segnali elettrici in risposta a stimoli specifici [3]. Questi segnali consistono in flussi di corrente, ovvero di ioni carichi positivamente o negativamente, che attraversano la membrana generando rapide modificazioni del suo stato di polarizzazione a riposo definito potenziale di membrana [3].

In assenza di stimoli che mutino lo stato elettrico, il potenziale esistente a cavallo della membrana si mantiene costante nel tempo e, nel caso di un neurone, si aggira tra i -60 , -70 mV [3]. Una modifica del potenziale di membrana a riposo verso valori più negativi viene definita iperpolarizzazione, se il potenziale della membrana diviene meno negativo si parla invece di depolarizzazione [3].

L'esistenza di una differenza di potenziale a cavallo della membrana implica che sui suoi due versanti vi sia una diseguale distribuzione di cariche elettriche, ovvero di ioni. La differente concentrazione delle diverse specie ioniche suggerisce che la membrana si comporta come una barriera dotata di una permeabilità selettiva che separa due soluzioni con composizione chimica diversa. La via prevalentemente usata dagli ioni per transitare attraverso la membrana cellulare è costituita dai canali

ionici, grosse macromolecole proteiche che attraversano da parte a parte il doppio strato fosfolipidico che costituisce la membrana stessa [3].

Una delle caratteristiche fondamentali dei canali ionici è la loro selettività: vi sono canali con un'elevata selettività per una specifica specie ionica e altri canali che si lasciano attraversare da diversi tipi di ioni. È inoltre possibile distinguere i canali ionici in due grandi classi: i canali passivi e quelli ad accesso variabile [3]. Nei canali passivi il flusso ionico, determinato dalla forza elettrochimica che si stabilisce tra i due versanti della membrana, si realizza senza alcuna limitazione. I canali ad accesso variabile, invece, sono provvisti di un meccanismo che ne regola l'apertura in base a specifici stimoli elettrici, chimici o meccanici. A questa classe appartengono i canali voltaggio-dipendenti la cui apertura è regolata da variazioni del potenziale di membrana [3].

I canali voltaggio-dipendenti sono caratterizzati da uno specifico valore soglia che il potenziale deve raggiungere affinché si possa avere l'apertura dei canali. La maggior parte di questi canali, infatti, si apre in seguito ad una depolarizzazione della membrana a riposo verso valori meno negativi.

I canali voltaggio-dipendenti sono responsabili dell'insorgenza del potenziale d'azione, il segnale elettrico che garantisce la propagazione delle informazioni lungo le fibre nervose e rende possibile la contrazione delle cellule muscolari [3].

Come discusso in precedenza, il cuore è un organo costituito principalmente da tessuto muscolare. La sua attività meccanica è sostenuta dalla propagazione di un potenziale d'azione sia nel tessuto muscolare, che costituisce un sincizio funzionale con continuità elettrica attraverso gap junction tra una cellula e l'altra, sia attraverso un sistema di cellule specializzate (sistema di conduzione) che sono simili ai miociti cardiaci, ma povere di materiale contrattile. Il processo di attivazione della muscolatura cardiaca ha origine in cellule specializzate del tessuto di conduzione, nodo del seno, che, grazie all'intensa espressione di una specifica conduttanza di membrana (canali della corrente pacemaker), si depolarizzano a riposo fino a raggiungere la soglia di scarica del potenziale d'azione e scaricano quindi automaticamente e ritmicamente [3].

Le caratteristiche dell'attività elettrica cardiaca determinano la frequenza cardiaca, la velocità di propagazione dell'impulso e il ritardo tra atrio e ventricolo, la durata della depolarizzazione e, di conseguenza, l'ingresso di ioni calcio (Ca^{2+}) e l'intensità, velocità e durata della contrazione muscolare. Queste caratteristiche elettriche sono influenzate principalmente dalla regolazione della corrente pacemaker e dalla modulazione dell'attività dei canali del Ca^{2+} voltaggio-dipendenti. Entrambi questi processi sono controllati dai livelli di adenosin-monofosfato ciclico (cAMP) in conseguenza dell'attivazione dei sistemi simpatico e parasimpatico [3]. Tuttavia, è importante sottolineare che i controlli ormonale e nervoso intervengono solo a regolare il ritmo e le altre caratteristiche dell'attività cardiaca, e non prendono parte al processo di attivazione di quest'ultima.

Il sistema di generazione e propagazione dell'impulso elettrico nel cuore è costituito da quattro porzioni principali:

- nodo senoatriale (NSA), le cui cellule hanno marcata attività pacemaker e dettano il ritmo di contrazione cardiaca;
- tessuto di conduzione atriale, che aiuta la propagazione rapida dell'impulso al miocardio atriale e lo conduce al nodo atrioventricolare (NAV);
- NAV, caratterizzato da propagazione molto lenta dell'impulso, che raggiunge così il ventricolo dopo un significativo ritardo, e le cui cellule possiedono una marcata attività pacemaker tale che, in mancanza dell'impulso da NSA, NAV è in grado di mantenere una contrazione ritmica e funzionalmente efficace del ventricolo;
- fascio di His, che attraversa il setto atrioventricolare, si sdoppia nelle due branche (destra e sinistra) del sistema di conduzione ventricolare e sfiocca in fascioletti di cellule specializzate, chiamate cellule di Purkinje, caratterizzate da scarsa attività pacemaker e rapida velocità di propagazione dell'impulso. Il sistema di conduzione ventricolare permette di diffondere l'impulso a tutto il miocardio ventricolare ^[3] (figura 3).

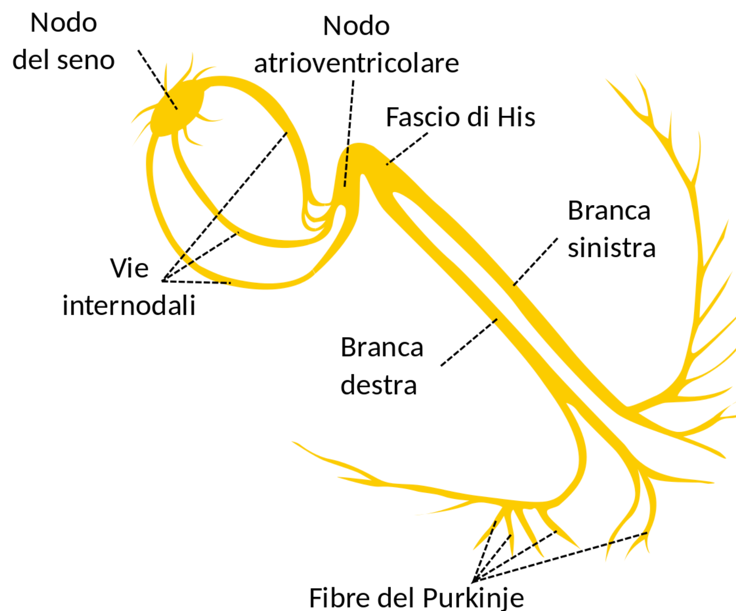


Figura 3: sistema di conduzione cardiaco

Possiamo quindi individuare una serie di fasi di conduzione del potenziale, che si susseguono in maniera temporale. Inizialmente il nodo del seno, le cui cellule si depolarizzano autonomamente, innesca i potenziali d'azione nel miocardio (fase 1). Tale impulso di depolarizzazione inizia a

propagarsi attraverso gli atri fino a raggiungere il nodo atrioventricolare (fase 2). In questa fase assistiamo alla contrazione atriale. Successivamente, tramite il fascio di His, la contrazione si sposta verso l'apice cardiaco (fase3). L'onda di depolarizzazione viene poi trasmessa, grazie alle fibre del Purkinje, al miocardio ventricolare, il quale va in contro a contrazione (fase 4) ^[3].

Nella descrizione del potenziale d'azione cardiaco si distinguono cinque fasi: depolarizzazione rapida, ripolarizzazione parziale precoce, plateau, ripolarizzazione, depolarizzazione diastolica ^[3].

La fase di depolarizzazione rapida, anche detta fase 0, avviene in risposta al superamento della soglia per l'apertura dei canali del sodio (Na^+) in seguito ad uno stimolo esterno. Questa fase risulta evidente solo nelle cellule cardiache che esprimono significativi livelli di conduttanza del Na^+ e che vengono dette cellule veloci (cellule del miocardio comune atriale e ventricolare e delle fibre del Purkinje), in contrapposizione alle cellule lente prive di evidenti correnti del Na^+ (cellule del miocardio di conduzione del nodo seno-atriale e atrio-ventricolare). La progressiva apertura dei canali del Na^+ , nota come "feedback a cascata", porta la cellula ad avvicinarsi sempre più al potenziale di Nernst del sodio, ovvero il potenziale che la cellula avrebbe se si considerasse la membrana permeabile ai soli ioni Na^+ . Tuttavia, il potenziale di Nernst del sodio non viene raggiunto a causa dell'inattivazione dei canali del Na^+ in concomitanza con un'attivazione transitoria di una corrente di potassio (K^+). Questa fase è chiamata ripolarizzazione parziale precoce poiché si assiste ad una prima ripolarizzazione della fibra ^[3].

La fase successiva, detta plateau o fase 2, è determinata dall'attivazione delle conduttanze del Ca^{2+} voltaggio-dipendenti, controbilanciate dall'attivazione di conduttanze del K^+ voltaggio-dipendenti. Si crea quindi un equilibrio più o meno prolungato tra conduttanze del Ca^{2+} , che tendono a depolarizzare la membrana, e conduttanze del K^+ che invece tendono a ripolarizzare ^[3].

Segue la fase di ripolarizzazione o fase 3 che avviene quando, per il graduale inattivarsi di conduttanze del Ca^{2+} contrapposto a graduale aumento delle correnti del K^+ , la situazione di momentaneo equilibrio cede il passo a un processo di rapida e completa ripolarizzazione. Alla fine di questa fase si chiudono anche i canali del K^+ ^[3].

Abbiamo infine la fase di depolarizzazione diastolica lenta, o fase 4. In questa fase a seconda del grado di espressione di una conduttanza cationica, detta corrente pacemaker, dei livelli di potenziale raggiunto dalla ripolarizzazione e dell'eventuale modulazione del processo da parte di cAMP, la cellula può mostrare una graduale depolarizzazione, con la possibilità raggiungere la soglia e determinare l'avvio di un nuovo potenziale d'azione. Tale depolarizzazione diastolica è però presente solo nelle cellule del tessuto di conduzione e non nei miociti cardiaci, che invece hanno una fase 4 di riposo ^[3] (figura 4).

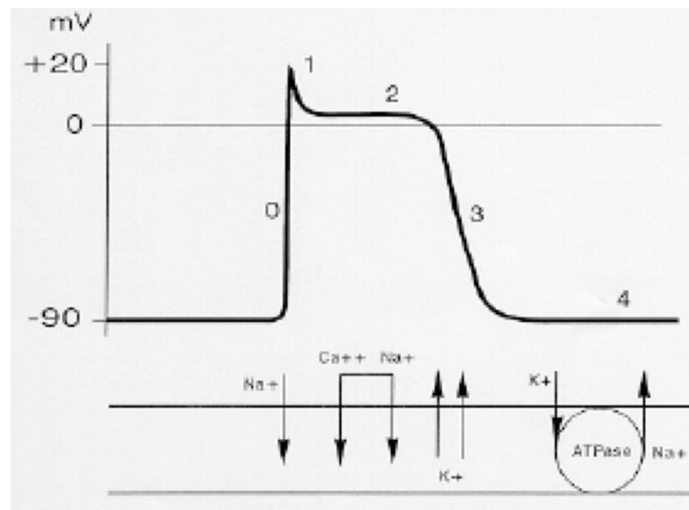


Figura 4: potenziale d'azione di una cellula del miocardio contrattile

Inoltre, il processo d'avvio automatico del potenziale d'azione avverrà solo nelle cellule ad attività automatica (pacemaker) più marcata, perché le altre si vedranno invase dal potenziale d'azione propagato prima di poter raggiungere da sole la soglia.

È importante ricordare che l'inattivazione delle correnti del Na^+ a seguito della depolarizzazione persiste finché la membrana non riprende la propria corretta polarizzazione. Pertanto, durante il prolungato potenziale d'azione cardiaco, i canali del Na^+ sono inattivati e non si renderanno disponibili a generare un nuovo potenziale d'azione fintantoché la cellula resta depolarizzata. Questo dà luogo a un fenomeno indicato con il termine di refrattarietà. In particolare, finché la cellula è molto depolarizzata, non sarà possibile evocare alcuna risposta attiva (periodo refrattario assoluto, PRA). A mano a mano che la membrana si ripolarizza, un numero crescente di canali del Na^+ entrerà in gioco producendo una risposta attiva, sempre più marcata (periodo refrattario relativo, PRR). Solo se il numero di canali del Na^+ attivi è sufficiente, però, la risposta attiva sarà in grado di depolarizzare una regione di membrana più estesa fino al valore di soglia per i canali del Na^+ , avviando una risposta attiva anche nell'area circostante e permettendo così la propagazione dell'impulso [3].

1.2 Fasi del ciclo cardiaco

Il complesso degli eventi muscolo-valvolari che si susseguono ritmicamente nel cuore costituisce il ciclo cardiaco [1].

Ciascun ciclo è caratterizzato dalla contrazione simultanea degli atri (sistole atriale), con il passaggio di sangue dalle cavità atriali alle rispettive cavità ventricolari, alla quale fa seguito la contrazione, anch'essa pressoché simultanea, dei ventricoli (sistole ventricolare), che causa l'emissione di sangue

nelle grosse arterie. Sia negli atri sia nei ventricoli, alla fase sistolica fa seguito una fase di rilassamento muscolare (diastole atriale e ventricolare) ^[1].

Gli eventi del ciclo cardiaco determinano nelle cavità cardiache e quindi nei grossi vasi ad esse connessi importanti variazioni pressorie, a loro volta responsabili dei movimenti valvolari.

Con il termine sistole si intende quella ventricolare e rappresenta l'inizio di ogni ciclo cardiaco ^[1]. All'inizio della sistole, essendo le cavità ventricolari piene di sangue, la muscolatura ventricolare inizia a contrarsi (contrazione isometrica) con un aumento dei valori pressori, che divengono superiori a quelli esistenti nel corrispondente atrio: questo determina l'avvicinamento delle cuspidi delle valvole atrioventricolari fino alla loro completa chiusura. Perdurando la contrazione del miocardio ventricolare, la pressione endoventricolare aumenta ulteriormente fino a superare quella presente nelle grosse arterie e quindi si aprono le valvole aortica e polmonare: inizia la fase di efflusso della sistole, inizialmente rapida e successivamente ridotta, perché, a mano a mano che i ventricoli si svuotano e si riempiono i grossi vasi arteriosi, diminuisce il gradiente pressorio tra ventricoli e arterie ^[1].

Nella fase finale della sistole che precede la diastole la pressione endoventricolare continua a diminuire, fino a risultare inferiore a quella dell'aorta e del tronco polmonare; di conseguenza le valvole semilunari si chiudono per impedire il reflusso di sangue nei ventricoli. Inizia così la diastole con il rilassamento del miocardio ventricolare (rilassamento isometrico) e il calo della pressione ventricolare che diviene inferiore a quella atriale ^[1]. Ciò determina l'apertura delle valvole atrioventricolari e il passaggio di sangue dagli atri ai ventricoli (fase di riempimento), inizialmente rapido e progressivamente più lento. La fase finale della diastole ventricolare coincide con la sistole atriale, che per questo, nella descrizione delle fasi del ciclo cardiaco, può essere anche essere definita presistole, dal momento che completa il riempimento ventricolare. Durante la lunga diastole, gli atri raccolgono il sangue che proviene dalle grosse vene, riempiendosi progressivamente. Durante la sistole non tutto il sangue viene espulso dai ventricoli, bensì ne rimane una certa quantità (volume residuo) ^[1] (*figura 5*).

Il sangue immesso nelle rispettive arterie ad ogni battito cardiaco costituisce la gittata pulsatoria o volume sistolico (gittata sistolica): in media, nel soggetto a riposo, la gittata pulsatoria per ciascun ventricolo è pari a 70 ml ^[1]. La gittata o portata cardiaca è rappresentata dal volume di sangue che viene espulso da ciascun ventricolo in un minuto e si ottiene moltiplicando la gittata pulsatoria per la frequenza cardiaca; in tal modo si ottengono valori di circa 4,5 l al minuto ^[1].

L'alternarsi nel ciclo cardiaco della sistole e della diastole con immissione di sangue in circolo determina variazioni cicliche della pressione all'interno dei vasi sanguigni e l'espansione ritmica della loro parete sincrona con il battito cardiaco. ^[1]

La durata della sistole e della diastole varia in rapporto alla frequenza cardiaca, cioè al numero di battiti per minuto (bpm): ad esempio, con una frequenza di 70 bpm ogni ciclo dura circa 0,85 s [3].

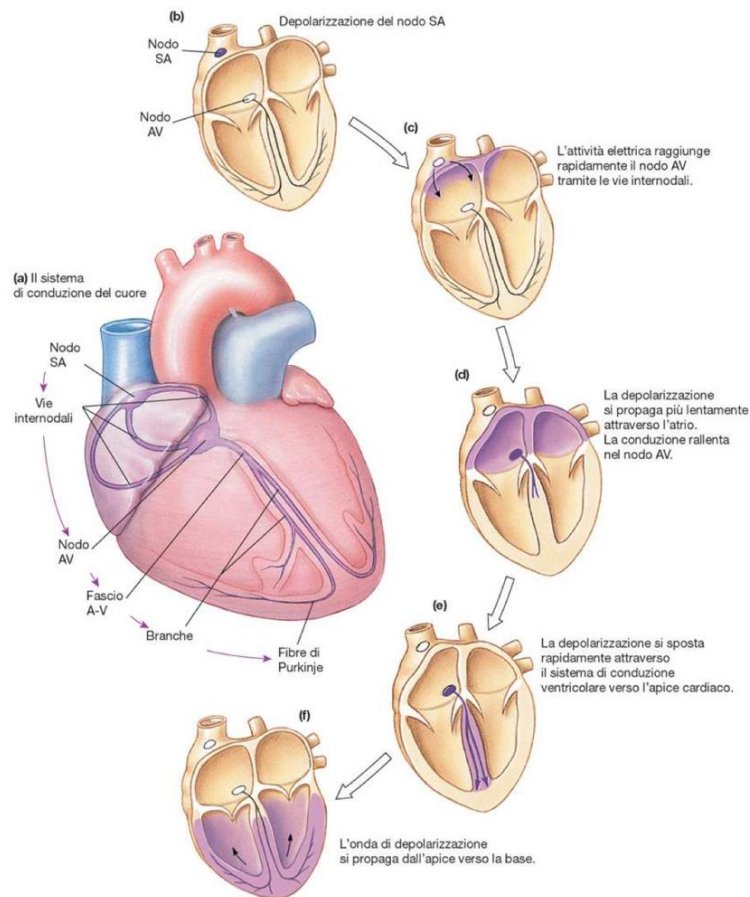


Figura 5: schema di principio di un ciclo cardiaco

2. Elettrocardiogramma

Come avviene in tutti i tessuti eccitabili capaci di generare potenziali d'azione, l'insorgere ed il procedere dell'eccitamento nel miocardio sono caratterizzati dallo stabilirsi, alla superficie membranale delle fibrocellule, di differenze di potenziale tra le zone in attività e quelle a riposo.

Dunque, ne deriva che il cuore è sorgente di correnti elettriche così intense da raggiungere, fluendo nei tessuti, anche la superficie del corpo [4].

L'attività del sistema di conduzione è valutabile mediante l'elettrocardiogramma (ECG), una modalità di registrazione non invasiva dell'attività elettrica cardiaca. Nel momento in cui avviene la propagazione dell'impulso, le cellule cardiache vengono invase da una massiccia onda di variazione di potenziale e la misurazione delle correnti generate dalla propagazione di quest'ultima, per mezzo

di almeno due elettrodi metallici molto sensibili collegati opportunamente sulla superficie corporea in zone non equipotenziali, è chiamata elettrocardiogramma ^[3].

In generale se l'onda di polarizzazione procede lungo un asse diverso dalla linea astratta che unisce i due elettrodi del misuratore, la variazione di potenziale è minore, fino a non registrare alcun potenziale quando l'onda di depolarizzazione procede in direzione ortogonale alla linea che unisce gli elettrodi. Inoltre, l'elettrodo con potenziale positivo è quello dal quale la corrente si allontana, ovvero quello verso il quale si propaga il potenziale d'azione ^[3]. Dunque, si registrano correnti positive quando l'onda di depolarizzazione si propaga nella direzione che va dal polo negativo verso quello positivo del misuratore, e correnti negative quando il senso di propagazione dell'onda è l'opposto ^[3].

2.1 Genesi e morfologia standard del tracciato elettrocardiografico in un ciclo cardiaco

L'ECG non registra l'attività elettrica relativamente alla singola fibra, piuttosto fa riferimento a quella del miocardio considerato nella sua totalità (*figura 6*): questo perché la massa cardiaca si comporta a livello elettrico come un sincizio: se stimolato elettricamente il miocardio risponde contraendosi come un'unica grande fibra, per cui può essere considerato come un unico dipolo, caratterizzato da un proprio vettore, detto vettore cardiaco (H) ^[5]. Quest'ultimo risulta dunque costituito dalla somma dei vettori istantanei relativi all'attività di tutte le fibre miocardiche che in quell'istante vengono stimulate e che producono un proprio potenziale elettrico ^[5].

Durante il ciclo cardiaco l'onda di depolarizzazione procede dal NSA attraverso la muscolatura atriale verso il setto atrioventricolare, dando luogo a un'onda di potenziale, detta onda P, nelle coppie di elettrodi che sono poste lungo l'asse del cuore ^[3]. Dopo aver attraversato il NAV, che introduce un certo ritardo, il muscolo ventricolare viene invaso dall'onda di depolarizzazione. Dapprima l'onda attraversa il setto interventricolare, dal ventricolo sinistro al destro; poi si porta verso la punta del cuore, invadendo prima l'endocardio e in seguito l'epicardio; l'onda infine risale verso la base dei ventricoli e, a questo punto, tutto il miocardio ventricolare risulta depolarizzato, le correnti si annullano e la differenza di potenziale tra gli elettrodi va a zero ^[3]. Questa sequenza di avvenimenti dà luogo al cosiddetto complesso QRS, onde di varia forma in funzione di dove vengono posizionati gli elettrodi di registrazione ^[3].

Durante questo periodo l'atrio si sta ripolarizzando seguendo più o meno la stessa sequenza della depolarizzazione; tuttavia, l'onda di potenziale che ne deriva, denominata solitamente onda T atriale, risulta mascherata dal complesso QRS, a causa della massa muscolare decisamente maggiore del ventricolo, che di conseguenza produce correnti elettriche più marcate ^[3].

Infine, dopo un periodo corrispondente alla durata del potenziale d'azione del miocardio ventricolare (tipicamente 200-400 ms), il ventricolo inizia a ripolarizzarsi, in modo piuttosto sincrono lungo la propria superficie, partendo dall'epicardio e raggiungendo man mano l'endocardio. Questo andamento dell'onda di ripolarizzazione è dovuto alla differente durata dei potenziali d'azione delle diverse cellule cardiache: le zone invase per ultime mostrano un potenziale d'azione più breve, cosicché si ripolarizzano insieme a quelle invase per prime; l'epicardio mostra infatti potenziali d'azione tendenzialmente più brevi rispetto all'endocardio, e per questo l'onda di ripolarizzazione risulta viaggiare sempre dall'esterno verso l'interno del cuore [3].

In generale si è osservato che un elettrodo mostra una deflessione di potenziale positiva quando l'onda di depolarizzazione si avvicina, e d'altra parte mostra una deflessione negativa quando l'onda di ripolarizzazione si allontana [3]. Ciascun elettrodo posto sulla superficie del torace tenderà, quindi, a registrare l'onda di ripolarizzazione del ventricolo come una deflessione positiva del potenziale, chiamata onda T [3]. Subito dopo l'onda T è possibile, talvolta, riconoscere sul tracciato un'ulteriore deflessione, detta onda U, corrispondente alla ripolarizzazione dei muscoli papillari, i quali tramite le corde tendinee trattengono i lembi delle valvole atrioventricolari, impedendo il reflusso di sangue dal ventricolo all'atrio [3].

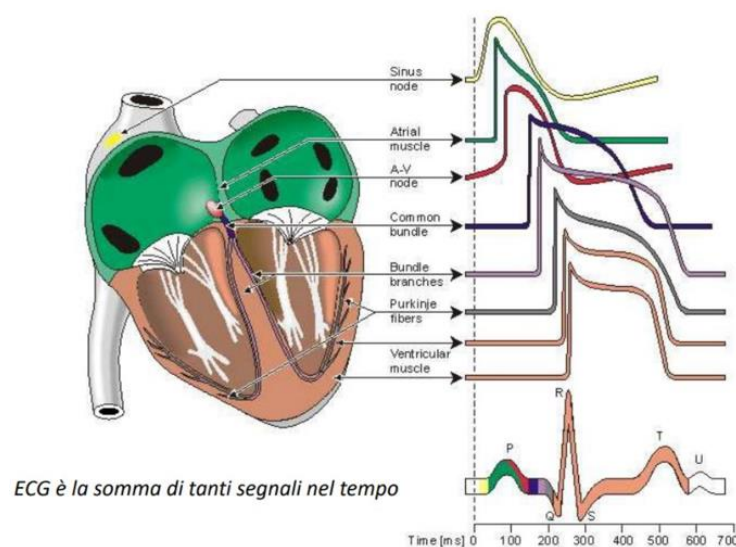


Figura 6: potenziali d'azione nelle cellule miocardiche

Comunque venga derivato dalla superficie corporea, il tracciato elettrocardiografico è costituito quindi da una successione di onde di diversa ampiezza (dell'ordine di qualche mV) e di diverso segno [4] (figura 7).

Dopo aver analizzato la genesi di un tracciato ECG durante un ciclo cardiaco, trattiamo meglio la sua morfologia. Seguendo l'ordine di sviluppo, in un tracciato ECG corrispondente ad un ciclo cardiaco è possibile individuare:

- Onda P: onda di piccola ampiezza positiva, che accompagna la sistole degli atri ed è la manifestazione elettrica dell'attivazione della muscolatura atriale ^[4].
- Segmento PR (o PQ): corrisponde alla contrazione atriale vera e propria. Si tratta di un breve tratto isoelettrico interposto tra l'onda atriale ed il complesso ventricolare; in questo tratto le zone attive del cuore sono limitate al sistema di conduzione atrio-ventricolare, cioè dal nodo atrio-ventricolare e dal fascio di His, per cui, tenendo conto dell'esigua quantità di tessuto attivo rispetto a quello a riposo, si spiega la mancanza di evidenti differenze di potenziale in questo periodo del tracciato. Tuttavia, la durata dell'intervallo PR fornisce una buona misura del tempo di conduzione atrio-ventricolare che, di norma, nell'ECG dell'uomo, esso è compreso tra 0,12 e 0,20 sec ed è maggiore solo se la conduzione nel nodo atrio-ventricolare o nel fascio di His è rallentata ^[4].
- Complesso QRS: si tratta di un complesso formato dalla successione di tre onde che accompagnano la depolarizzazione dei ventricoli. In particolare, l'onda Q è un'onda negativa corrispondente all'attivazione del setto interventricolare, che è la prima parte della muscolatura ventricolare che entra in attività. L'onda R è un picco positivo molto alto, associato alla depolarizzazione della porzione apicale dei ventricoli. Infine, l'onda S, di dimensioni ridotte, è un'onda di depolarizzazione che esprime il completarsi dell'attivazione ventricolare. In questo intervallo è compresa anche la ripolarizzazione atriale che non risulta però visibile poiché mascherata dalla notevole ampiezza del complesso QRS ^[4].
- Segmento ST: si tratta di un tratto di notevole durata, approssimativamente isoelettrico, corrispondente al periodo in cui tutto il miocardio ventricolare si trova in attività. In particolare, la durata del tratto ST riflette la durata del "plateau" nel potenziale d'azione delle fibrocellule miocardiche ventricolari ^[4].
- Onda T: onda positiva che corrisponde alla ripolarizzazione ventricolare, periodo in cui l'eccitamento abbandona i ventricoli ^[4].

Dal tracciato elettrocardiografico è facilmente rilevabile anche la frequenza cardiaca, in quanto essa corrisponde al reciproco dell'intervallo di tempo che intercorre tra due battiti successivi. Se l'intervallo tra due battiti (intervallo RR), determinato tramite le linee di calibrazione del tempo, è di 1 s, la frequenza cardiaca è di 60 bpm ^[4].

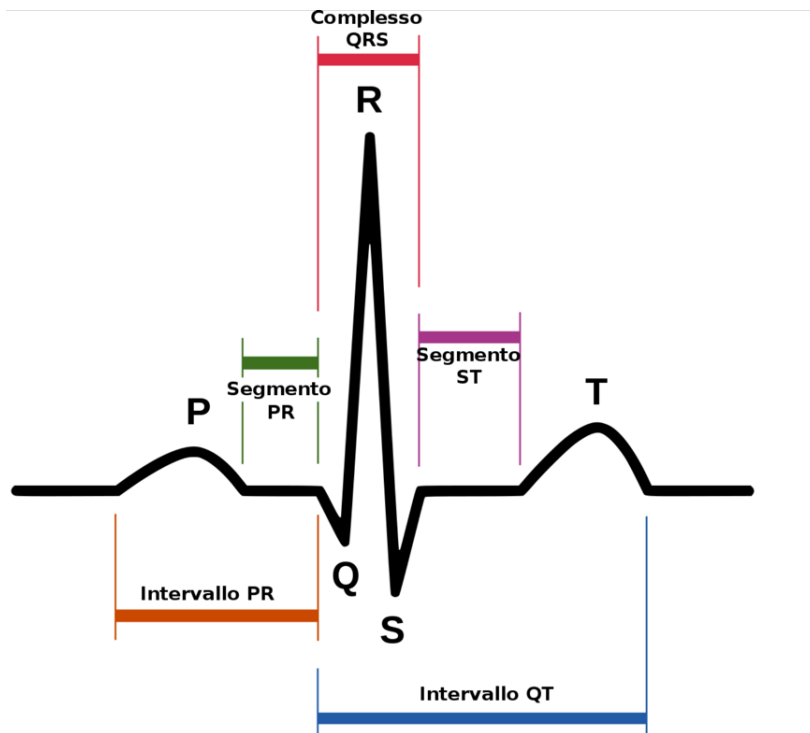


Figura 7: morfologia di un tracciato elettrocardiografico

2.2 Le derivazioni elettrocardiografiche

Sebbene l'ECG abbia un aspetto sostanzialmente simile indipendentemente da quali siano i punti da cui lo si deriva, si è ritenuto opportuno stabilire convenzionalmente nell'uomo alcuni punti di derivazione dalla superficie del corpo.

L'elettrocardiografo è un registratore di differenze di potenziale che, come tutti gli strumenti di misura elettrici, dispone di due ingressi, o capi, che vengono collegati ai due elettrodi derivanti. I capi si definiscono rispettivamente polo positivo (+) e polo negativo (-) dell'elettrocardiografo; un segnale che renda positivo il polo (+) e negativo il polo (-) determina per convenzione una deflessione della penna scrivente verso l'alto del tracciato e viceversa ^[4].

Un elettrocardiogramma completo "standard" comprende 12 differenti derivazioni: 6 degli arti, di cui 3 bipolari e 3 unipolari, che misurano l'attività elettrica sul piano frontale (bipolari: I, II, III; unipolari: aVR, aVL, aVF); 6 derivazioni precordiali, unipolari, che misurano l'attività elettrica sul piano orizzontale (V1, V2, V3, V4, V5, V6) ^[6].

In particolare, per le derivazioni bipolari vengono utilizzate tre coppie di elettrodi. La prima coppia genera la derivazione D1 o I e viene posizionata sul polso destro (considerato arbitrariamente polo negativo) e polso sinistro (polo positivo) ^[6]. La derivazione D2 o II registra la differenza di potenziale tra la seconda coppia di elettrodi posizionati rispettivamente su polso sinistro (polo negativo) e caviglia sinistra (polo positivo) ^[6]. Infine, la terza coppia di elettrodi è posizionata su polso sinistro

(polo negativo) e caviglia sinistra (polo positivo). La differenza di potenziale misurata tra essi permette di ottenere la derivazione D3 o III [6].

Collegate graficamente tra loro, le tre derivazioni disegnano quello che è chiamato triangolo di Einthoven (*figura 8*), in cui il cuore occupa una posizione approssimativamente centrale, mentre gli arti superiori e la gamba sinistra sono collocati ai vertici del poligono [6].

Una tale disposizione degli elettrodi fornisce l'andamento temporale delle proiezioni del vettore H lungo le tre direzioni appartenenti al piano anatomico frontale [7].

Le tre derivazioni bipolari di Einthoven non sono tuttavia sufficienti a risolvere da sole uno dei problemi più importanti dell'elettrocardiografia medica: quello di ottenere informazioni dettagliate su quale sia la parte del cuore interessata da un'eventuale lesione patologica del miocardio. Una lesione del miocardio, infatti, si accompagna ad un'alterazione dei potenziali che in esso si generano, quindi, ad una modificazione del normale aspetto dell'ECG; è allora evidente che l'alterazione dell'ECG raccolta da un elettrodo sarà tanto più marcata quanto più esso si trovi in prossimità della zona lesa. Mediante le derivazioni di Einthoven, poiché i due elettrodi sono sempre posti in due punti lontani non solo tra loro ma anche dal cuore, le alterazioni dei tracciati elettrocardiografici non sono facilmente riferibili ad una determinata regione del cuore [4].

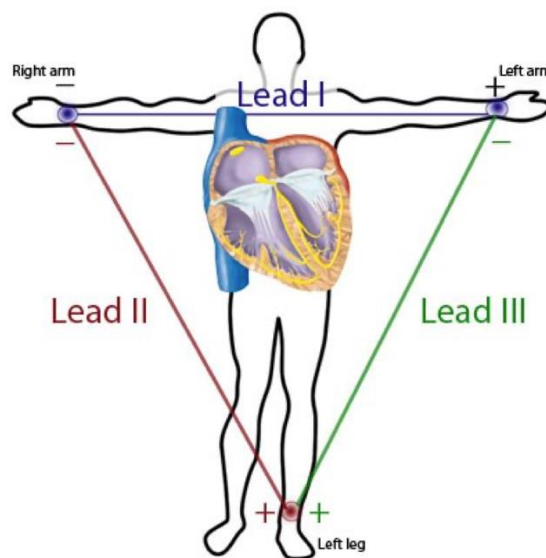


Figura 8: triangolo di Einthoven

Nel caso di derivazioni unipolari l'elettrodo positivo è collegato ad uno degli arti mentre quello negativo è connesso ad un terminale centrale che si trova circa a potenziale zero. Le tre derivazioni sono chiamate:

- Vf: misura la differenza di potenziale tra l'elettrodo posizionato sul piede sinistro e l'elettrodo di riferimento.
- Vr: misura la differenza di potenziale tra l'elettrodo posizionato sul braccio destro e l'elettrodo di riferimento.
- Vl: misura la differenza di potenziale tra l'elettrodo posizionato sul braccio sinistro e l'elettrodo di riferimento.

I potenziali ottenuti vengono poi amplificati in modo da essere confrontati con quelli ottenuti dalle derivazioni bipolari ottenendo così aVf, aVr, aVl [6].

Esistono poi altre 6 derivazioni nel piano orizzontale del torace chiamate derivazioni precordiali (*figura 9*). Per avere maggiori informazioni sull'attività cardiaca è necessario avere degli elettrodi che siano abbastanza vicini al cuore, diversamente da quanto succede per le derivazioni unipolari degli arti e bipolari in cui gli elettrodi sono collocati lontano dal cuore. Inoltre, l'applicazione di questi elettrodi può essere utile nell'identificare e localizzare, in maniera molto precisa, delle lesioni che potrebbero sfuggire utilizzando le altre derivazioni. Esse utilizzano un elettrodo a potenziale zero chiamato terminale centrale di Wilson al quale fanno riferimento 6 elettrodi esploranti collocati nella regione toracica [6]. Le sei derivazioni sono:

- V1: l'elettrodo è posizionato nel quarto spazio intercostale sulla linea parasternale destra.
- V2: l'elettrodo è posizionato nel quarto spazio intercostale sulla linea parasternale sinistra.
- V3: l'elettrodo è posizionato a metà tra V2 e V4.
- V4: l'elettrodo è posizionato nel quinto spazio intercostale sulla linea emiclaveare sinistra.
- V5: l'elettrodo è posizionato nel quinto spazio intercostale sulla linea ascellare anteriore sinistra.
- V6: l'elettrodo è posizionato nel quinto spazio intercostale sulla linea ascellare media sinistra [6].

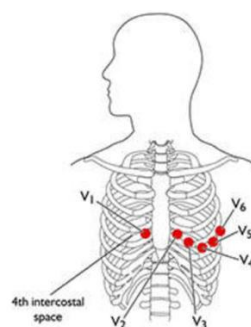


Figura 9: derivazioni precordiali

Esistono infine le Derivazioni ortogonali di Frank, il quale propose l'individuazione del vettore cardiaco a mezzo di derivazioni con 7 elettrodi disposti come segue: si pongono 5 elettrodi sul torace, uno sulla caviglia sinistra e un altro per determinare un potenziale di riferimento. In tal modo si ottengono le proiezioni sui tre assi ortogonali diretti lungo le tre coordinate cartesiane X, Y, Z. La conoscenza di queste proiezioni consente la costruzione del vettore cardiaco, che essendo ottenuta con solo 7 elettrodi, risulta conveniente. Tuttavia, a causa delle irregolarità del ritmo cardiaco e delle disomogeneità del corpo umano, che rendono difficoltoso l'utilizzo delle derivazioni di Frank, esse sono poco utilizzate nella pratica clinica [7].

2.3 Rumori e interferenze in un segnale elettrocardiografico

Per valutare l'importanza delle prestazioni che deve erogare un moderno elettrocardiografo si deve far riferimento alle condizioni operative nelle quali viene effettuato un elettrocardiogramma. In particolare, l'attenzione va posta su quelli che sono i disturbi che influenzano la misura dei potenziali cardiaci e che sono sempre presenti, con maggiore o minore intensità [7].

Durante un esame elettrocardiografico, infatti, possono verificarsi diverse condizioni di interferenza che possono compromettere la qualità del segnale e quindi la sua corretta interpretazione. Alcuni dei disturbi più comuni includono:

- movimento del paziente: il movimento del paziente può causare un'interferenza che si traduce in artefatti sul segnale ECG. Un esempio è costituito dal paziente che respira, o si muove durante l'esame;
- spostamento accidentale degli elettrodi;
- interferenze elettriche: altre fonti di elettricità presenti nell'ambiente, come il rumore di rete, possono causare dei disturbi sul tracciato;
- elevate differenze di potenziale dovute alla presenza di pacemaker artificiali;
- preparazione inadeguata della pelle del paziente: ad esempio la presenza di oli, sudore o peli sulla pelle può impedire la corretta adesione degli elettrodi al corpo del paziente, causando una scarsa qualità del segnale;
- artefatti da movimento muscolare: la contrazione involontaria dei muscoli può causare un'interferenza sul segnale ECG, perché il movimento dei muscoli produce un campo elettrico che può essere erroneamente interpretato come attività cardiaca.

Occorre pertanto preparare la cute del paziente in maniera ottimale, e disporre di un opportuno sistema di filtraggio che permetta di ripulire il segnale ECG da tutte le possibili fonti di disturbo. In particolare, è necessario prevedere unità di filtraggio integrate nel macchinario di acquisizione, altre implementate a livello software, progettate sulla base delle caratteristiche proprie delle diverse

interferenze ^[7]. È necessario che la banda passante possa essere resa variabile in ampiezza oltre che limitata nel valore della frequenza sia alta che bassa in modo da adattare l'amplificazione in funzione sia dei disturbi accidentali che delle finalità che possono essere diagnostiche o di monitoraggio ^[7].

Un tipico segnale ECG presenta variazioni sia lente che rapide; l'intervallo di frequenze teorico, che va a costituire il range dove si hanno informazioni di interesse sull'attività cardiaca, è quindi fissato tra i 0.5 Hz e i 150 Hz. Tuttavia, si utilizza tipicamente il range 0.5-40Hz per un normale monitoraggio e 0.05-200 Hz per fini diagnostici ^[7].

Le interferenze che maggiormente si osservano su un tracciato ECG non filtrato, sono il rumore dovuto alla respirazione e il rumore di linea. In particolare, l'attività respiratoria disturba il segnale con bassa frequenza e ha come effetto l'oscillazione della linea di base, cioè dell'isoelettrica. Per eliminare questo disturbo è necessario applicare un filtro passa alto (fa passare cioè solamente le componenti in frequenza maggiori della frequenza di taglio) con frequenza di taglio fissata tipicamente a 0.5 HZ ^[7].

Il rumore di linea invece disturba il segnale con alta frequenza, tipicamente intorno ai 50 o 60 Hz. Per ridurre l'effetto di questo disturbo è utile tenersi quanto più possibile lontano dalle sue sorgenti; tuttavia, è comunque necessario applicare un filtro passa basso (fa passare cioè solamente le componenti in frequenza minori della frequenza di taglio) con una frequenza di taglio tipicamente di 40 Hz ^[7].

Nel momento in cui si applica un filtro per eliminare una certa componente di rumore, anche il segnale di interesse potrebbe subire delle distorsioni in ampiezza. Ciò a cui si deve aspirare è, pertanto, un buon compromesso tra la minore distorsione in ampiezza del segnale desiderato e la riduzione del rumore, che pertanto non potrà mai essere eliminato completamente ^[7].

2.4 Analisi del segnale elettrocardiografico

L'analisi di un segnale elettrocardiografico prevede, dopo la sua acquisizione, una fase di filtraggio effettuata per isolare le componenti frequenziali di interesse e simultaneamente attenuare le fonti di rumore; e una fase successiva in cui esso viene sottoposto a specifici algoritmi di estrazione delle caratteristiche ^[8].

Come discusso in precedenza il tracciato elettrocardiografico ha un pattern specifico e ben riconoscibile (onda P, complesso QRS, onda T), e mediante una sua analisi nel dominio del tempo, si è in grado di identificare le caratteristiche peculiari che lo contraddistinguono. In questa fase assume particolare rilevanza l'identificazione dei picchi R in quanto, l'onda R, corrispondente alla depolarizzazione dei ventricoli, rappresenta l'onda con ampiezza maggiore e durata più breve (dai 60 ai 100 ms) rispetto agli altri eventi cardiaci e per questo viene spesso presa come riferimento.

Solitamente ciò che si va a valutare è l'intervallo R-R medio: vengono calcolate due medie dell'intervallo R-R. La prima è la media degli otto battiti più recenti, la seconda è la media degli otto battiti più recenti aventi intervalli R-R che rientrano in determinati limiti. La ragione per cui vengono considerate queste due medie è quello di adattarsi velocemente ai cambiamenti e alle irregolarità cardiache [8].

Quando un intervallo R-R ha durata inferiore a 360 ms si va a determinare se l'attuale complesso QRS è stato identificato correttamente o se si tratta di un'onda T. Se la pendenza alla quale si verifica questa forma d'onda è inferiore alla metà di quella del complesso QRS che lo ha preceduto, allora viene identificata come un'onda T, altrimenti come complesso QRS [8].

Infine, nonostante la sua ampiezza ridotta, lo studio dell'onda P associata alla depolarizzazione degli atri, risulta molto utile per studiare e identificare la fibrillazione atriale.

Tuttavia l'analisi nel dominio del tempo presenta delle criticità: innanzitutto c'è la necessità di determinare automaticamente l'inizio e la fine del complesso QRS, perché in base a questo si riescono a distinguere le altre onde; tuttavia in questo caso l'approccio temporale presenta notevole affidabilità; ben diversa è la situazione nel momento in cui si devono caratterizzare i battiti non normali e classificarli, per esempio riconoscere battiti sopra-ventricolari e ventricolari, poiché in questo caso l'affidabilità degli algoritmi di identificazione è molto inferiore [9].

Per risolvere queste criticità viene fatto ricorso all'analisi spettrale, cioè l'analisi del segnale nel dominio della frequenza. Lo scopo dell'analisi in frequenza è fornire i mezzi matematici necessari per scomporre il segnale nelle sue componenti frequenziali fondamentali, al fine di rendere più agevole la loro interpretazione [9]. Inoltre, nel passaggio dal dominio del tempo al dominio della frequenza non c'è perdita di contenuto informativo, dal momento che risulta solo una diversa rappresentazione dello stesso segnale.

Un operatore di fondamentale importanza nel dominio della frequenza è la serie di Fourier, la quale permette di rappresentare un segnale continuo e periodico (di periodo T_0), mediante la somma infinita di seni e coseni (funzioni esponenziali complesse che prendono il nome di 'armoniche') a frequenza multipla della frequenza fondamentale (f_0), definita come l'inverso del periodo ($1/T_0$) [9].

Dunque, la serie di Fourier approssima un segnale ECG, ipotizzato infinito, continuo, periodico e reale, secondo l'eq.1:

$$s(t) = \sum_{n=-\infty}^N S_n e^{j2\pi n t / T_0} = A_0 + 2 \sum_{n=1}^N A_n \cos\left(\frac{2\pi n}{T_0} t + \phi_n\right) \quad (1)$$

il segnale ($s(t)$, nel nostro caso l'ECG), è dato dalla somma di una costante (A_0) con il doppio della sommatoria finita di coseni (armoniche) caratterizzati da un'ampiezza (A_n) e da una fase (Φ_n) [9]. Indipendentemente dalla loro ampiezza, i coseni sono a frequenze molto specifiche, in particolare, il primo coseno è alla frequenza fondamentale, il secondo è a due volte la frequenza fondamentale e così via, fino a N volte la frequenza fondamentale. In particolare, il numero di armoniche N da inserire nella sommatoria è indipendente dalla frequenza cardiaca e dipende solo dalla tipologia del segnale o dalla modalità di acquisizione; la posizione delle armoniche invece dipende dalla frequenza cardiaca. Sperimentalmente si ha che per il tracciato ECG $N=25$ [9].

Tuttavia, con l'utilizzo della serie di Fourier il segnale ECG è stato ipotizzato periodico, pur non essendolo. Questa criticità viene risolta mediante l'introduzione di un altro operatore matematico fondamentale, la trasformata continua di Fourier (eq.2), che risulta essere una generalizzazione della serie di Fourier applicabile anche a segnali non periodici [9]. In particolare, si assume l'ipotesi che un segnale non periodico è periodico con periodo infinito e la sommatoria presente nella serie, di natura discreta, diventa ora un integrale, che ha natura continua e pertanto la distanza tra un'armonica ed un'altra, che prima era uguale alla frequenza fondamentale, ora tende a 0 [9].

$$S(f) = \int_{-\infty}^{+\infty} s(t)e^{-j2\pi ft} dt \quad (2)$$

La trasformata continua di Fourier parte da un segnale continuo e restituisce un segnale in frequenza continuo e periodico, con periodo pari alla frequenza di campionamento; tuttavia, per poter lavorare con i calcolatori, anche la rappresentazione in frequenza deve essere discreta [9]. Nel dominio della frequenza questo punto critico viene risolto tramite la trasformata discreta di Fourier (DFT) (eq. 3):

$$S(k) = \sum_{n=0}^{N-1} s(n)e^{-j\frac{2\pi kn}{N}}, \quad 0 \leq k \leq N - 1 \quad (3)$$

Nella sua definizione non troviamo il segnale nel dominio nel tempo bensì un segnale campionato attraverso N campioni; la DFT trasforma infatti una sequenza di N punti in n , in un'altra sequenza di N punti in k [9].

Nella pratica sperimentale, al fine di diminuire la pesantezza e la complessità delle procedure, viene utilizzata un particolare tipo di trasformata di Fourier discreta, la fast Fourier transform (FFT). Essa presenta la stessa struttura matematica della DFT, tuttavia, viene utilizzato un diverso algoritmo di calcolo che prevede di scomporre il calcolo di una trasformata di ordine N , nel calcolo di 2 trasformate di ordine $N/2$ (una relativa agli n pari e una relativa agli n dispari). Questa procedura viene poi ripetuta

iterativamente ^[9]. Dunque, complessivamente la FFT ha bisogno di $6N+8N\log_2N$ operazioni per completare il calcolo, con una riduzione di complessità rispetto alla DFT pari a N/\log_2N ^[9].

2.5 Caratterizzazione del segnale in condizioni patologiche

L'elettrocardiogramma permette di rilevare alterazioni del ritmo cardiaco, anomalie della generazione o della conduzione dell'impulso e alcune alterazioni strutturali del muscolo cardiaco. Inoltre, può permettere di riconoscere la presenza di disturbi della perfusione del muscolo cardiaco. La possibilità di evidenziare le alterazioni del ritmo cardiaco sull'ECG è ovvia grazie alla carta millimetrata su cui viene riportato il tracciato ^[3].

Molto più rilevante della semplice misura della frequenza è la capacità dell'ECG di rivelare le irregolarità del ritmo cardiaco; l'ispezione del tracciato permette di riconoscere la presenza di battiti prematuri e, dalla forma del complesso QRS, permette anche di intuire da quale regione del ventricolo parte l'impulso anomalo ^[3].

L'esame delle onde P permette di riconoscere alterazioni del ritmo atriale che potrebbero non mostrare la loro presenza controllando il polso, perché il nodo atrioventricolare impedisce il passaggio di impulsi troppo frequenti. Permette di riconoscere situazioni di forte sofferenza dell'attività elettrica atriale, come il flutter (ritmo di rientro ad alta frequenza) o la fibrillazione, che possono dar luogo a un ritmo ventricolare elevato, regolare oppure fortemente irregolare ^[3].

Nella *figura 1 d*, possiamo notare una tachicardia atriale elevata: le onde P regolari sono molto ravvicinate e vi è la presenza di blocco atrioventricolare parziale 2:1 (passa un impulso ogni due).

Nelle *figure 1 f e 1 g*, si può notare una condizione di fibrillazione atriale: non si nota alcun segno di onda P, in quanto varie porzioni dell'atrio si contraggono in maniera scoordinata e desincronizzata; l'automaticità del nodo atrioventricolare può sostenere un ritmo spontaneo, sebbene lento (f), o il nodo AV conduce in modo irregolare alcuni degli impulsi che lo raggiungono (g).

L'esame delle derivazioni toraciche, in aggiunta a quelle degli arti, permette di analizzare alterazioni del percorso dell'impulso cardiaco con grande sensibilità. Infatti, le derivazioni degli arti definiscono un piano verticale, frontale, mentre quelle toraciche definiscono il piano orizzontale che attraversa il cuore. Disturbi del sistema di conduzione, come blocchi della branca destra o sinistra, daranno luogo a un'invasione ritardata di uno dei due ventricoli, con il risultato di produrre un allungamento del complesso QRS e una sua distorsione ^[3].

Tracciati simili, ma con minore allungamento del QRS e con aumento dell'ampiezza del segnale, si riscontrano anche in presenza di ipertrofia del miocardio: l'impulso impiega più tempo a invadere tutta la massa miocardica e la maggior massa genera un segnale più intenso ^[3].

L'elettrocardiogramma è un esame prezioso non solo per lo studio delle alterazioni del ritmo e della conduzione dell'impulso elettrico, ma anche per il riconoscimento delle alterazioni della perfusione del miocardio [3].

Nella *figura 10*, oltre a quelli precedentemente citati, possiamo osservare altri tracciati elettrocardiografici esemplificativi. Nella *fig.1 a*, è riportato un ECG normale, di un soggetto sano con una frequenza cardiaca di 70 bpm. Nella *figura 10 b*, è presente un tracciato in condizioni di tachicardia sinusale (105/min): tutti gli eventi si abbreviano e l'attività resta regolare, sebbene più veloce. Nella *figura 10 c*, sono evidenziate delle extrasistoli ventricolari: su un ritmo essenzialmente regolare si sovrappongono complessi QRS non preceduti da onda P, che indicano un impulso prematuro anomalo di insorgenza idioventricolare.

Infine, nella *figura 10 h*, troviamo una condizione di fibrillazione ventricolare: si nota un'attività elettrica disorganizzata e variabile; il ventricolo non produce contrazioni efficaci; questa condizione è insostenibile e, se non corretta, porta rapidamente a morte [3].

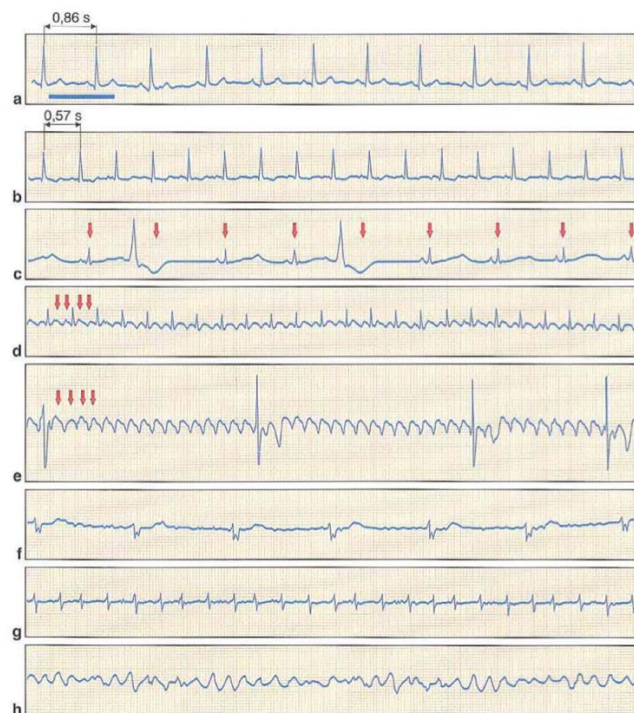


Figura 10: esempi di caratterizzazione del segnale ECG in condizioni patologiche

3. Alternanza elettrocardiografica: entità e modalità di manifestazione

L'alternanza elettrocardiografica è un fenomeno elettrofisiologico che consiste in una variazione, da battito a battito, della morfologia di una o più onde elettrocardiografiche in termini di ampiezza, forma

o polarità ^[10]. Tale fenomeno è una rappresentazione di ciò che avviene a livello cellulare. Infatti, la presenza di condizioni patologiche o altri fattori dinamici come la somministrazione di farmaci, che interagiscono tra loro e/o con eterogeneità tipiche del tessuto cardiaco, può causare quella che viene definita alternanza cardiaca ^[10].

L'alternanza cardiaca si può manifestare come un'alterazione a ogni battito della contrazione (alternanza meccanica), della durata del potenziale (alternanza elettrica) e dell'ampiezza dei transitori del calcio citosolico. Sulla base del meccanismo cellulare da cui trae origine il fenomeno, è chiaro come l'alternanza cardiaca si manifesti nell'elettrocardiogramma, seppur in maniera non stazionaria e con ampiezza e durata variabili ^[10].

Vi è una moltitudine di meccanismi che possono dar luogo a questo fenomeno e altrettante manifestazioni cliniche con diverse implicazioni diagnostiche e prognostiche. È lecito supporre che l'alternanza meccanica sia causata da difetti nella cinetica o nell'utilizzo di transienti di calcio intracellulare responsabili di uno stato coordinato di contrazione e rilassamento ^[11]. A livello cellulare, l'alternanza meccanica è solitamente accompagnata da un'alternanza della forma del potenziale d'azione. L'alternanza o la forma del potenziale d'azione è stata definita discordante quando un battito più forte è associato a un plateau più corto del potenziale d'azione ventricolare (cioè ad una forma triangolare) e un battito più debole a un potenziale d'azione con plateau più lungo (cioè una forma tipicamente quadrata) ^[11]. L'alternanza di conduzione nell'ECG è probabilmente causata da un'alternanza di conduzione dell'intera camera cardiaca o di un gran numero di cellule. Tuttavia, forme di alternanza più evidenti della conduzione e dell'eccitabilità possono essere causate da disturbi locali discreti all'interno del sistema conduttore o del miocardio ^[11].

Occorre fare una distinzione tra due diverse modalità di manifestazione dell'alternanza elettrocardiografica sulla base dell'entità con cui quest'ultima si manifesta. Si può parlare di manifestazione macroscopica laddove risulti facilmente rilevabile in un tracciato elettrocardiografico perché di intensità elevata; mentre parliamo di manifestazione microscopica (*figura 11*), dell'ordine dei microvolt (μV), nel momento in cui non è individuabile in un tracciato ECG ma risulta rintracciabile unicamente mediante metodi analitici di individuazione. Data la sua notevole intensità l'alternanza macroscopica risulta sicuramente indice di situazioni cliniche gravi; tuttavia, risulta meno frequente dell'alternanza microscopica la quale, nonostante la sua intensità minore, può risultare indice di situazioni altrettanto critiche.

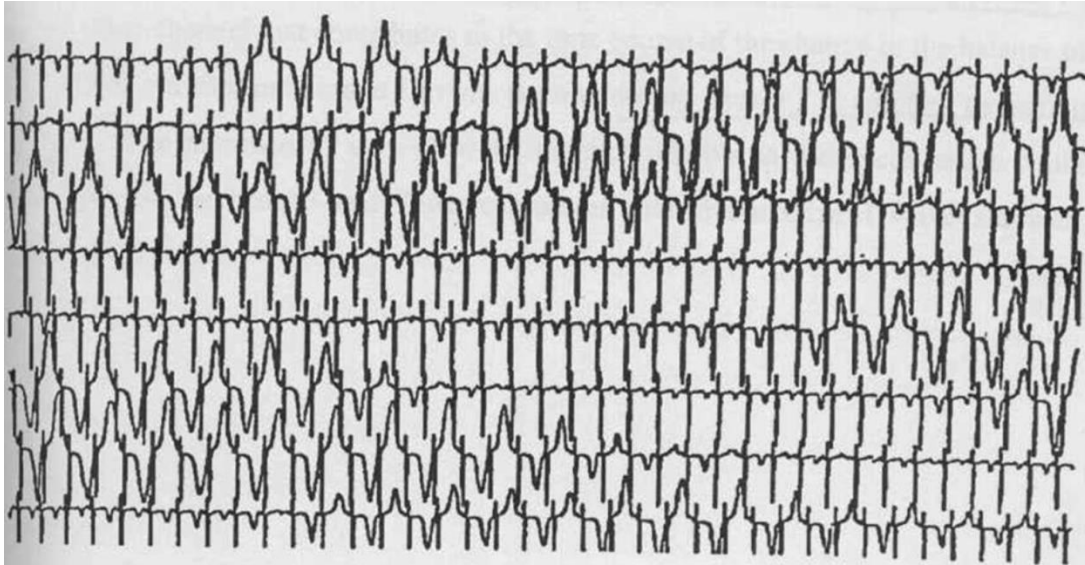


Figura 11: tracciato ECG continuo che mostra l'alternanza macroscopica dell'onda T ^[17]

L'alternanza elettrocardiografica negli anni ha assunto un'importanza rilevante poiché i fenomeni di instabilità dei sistemi meccanici ed elettrochimici alla base dell'alternanza cardiaca risultano predittori e talvolta anche meccanismi causali di patologie cardiache potenzialmente letali come, ad esempio, aritmie ventricolari e atriali e risulta evidente il ruolo che essa potrebbe assumere come indice di rischio cardiaco ^[12].

Esaminando quanto presente in letteratura circa il fenomeno dell'alternanza elettrocardiografica risulta evidente come storicamente l'alternanza dell'onda T (dall'inglese T Wave Alternans, TWA), che si manifesta come un'oscillazione nella forma, nell'ampiezza o nella polarità dell'onda T, sia stata la più studiata. Questo perché sono state fin da subito chiare le sue potenzialità come mezzo prognostico per la determinazione del rischio di insorgenza di aritmie cardiache maligne e morte cardiaca improvvisa ^[10].

Tuttavia, lo sviluppo e la conduzione del potenziale d'azione sono influenzati dall'attività elettrica di tutte le cellule del miocardio, quindi è ragionevole presupporre che tutte le onde dell'ECG possano essere interessate dal fenomeno dell'alternanza (figura 12). In particolare, l'alternanza associata all'onda P (PWA) è stata definita un raro fenomeno predittivo di fibrillazione atriale; mentre l'alternanza che riguarda il complesso QRS sembra verificarsi soprattutto in presenza di tachicardie sopra-ventricolari e ventricolari, pertanto viene riconosciuta come indice di rischio soprattutto per le aritmie cardiache gravi ^[13].

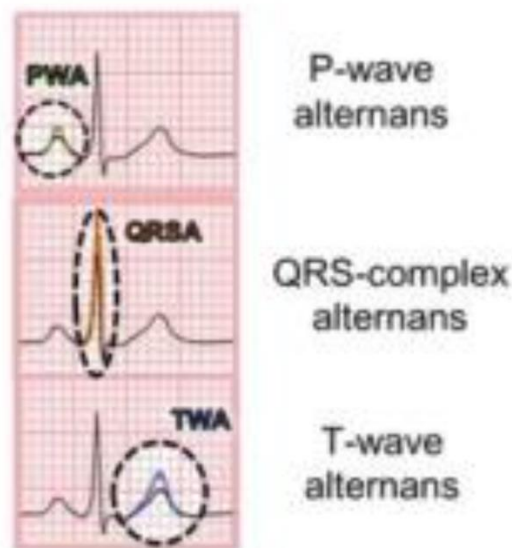


Figura 12: alternanze elettrocardiografiche ^[10]

3.1 Origine elettrofisiologica di manifestazione

I meccanismi cellulari alla base dell'alternanza elettrocardiografica sono stati ampiamente esaminati in letteratura, in particolare l'analisi dell'alternanza delle onde T microvolt è emersa come la più promettente. Numerose prove sperimentali collegano l'alternanza delle onde T microvolt alla genesi di tachiaritmie ventricolari pericolose per la vita ^[13].

La TWA consiste in un'alternanza della durata del potenziale d'azione (APD) a livello del miocita cardiaco. La TWA può essere spazialmente concordante, quando i potenziali d'azione in regioni cellulari vicine si alternano in fase, o discordante quando sono fuori fase ^[14]. La progressione da TWA concordante a discordante segnala un aumento del rischio di aritmie maligne. Per spiegare lo sviluppo dell'eterogeneità spazio-temporale della ripolarizzazione e la comparsa della TWA sono state proposte ipotesi che coinvolgono sia la restituzione dell'APD sia la dinamica dei cicli del calcio. Secondo la tesi dell'APD, la TWA deriva da instabilità nella tensione di membrana dovute a una rapida restituzione dell'APD, ovvero il rapporto tra APD e l'intervallo diastolico precedente. L'appiattimento della curva di restituzione dell'APD, farmacologicamente o in altro modo, diminuisce la propensione alle tachiaritmie riducendo la probabilità di progressione da TWA spazialmente concordante a TWA discordante ^[14]. La TWA deriva anche direttamente da anomalie nel ciclo del calcio intracellulare, in particolare le condizioni fisiologiche e le azioni farmacologiche che interrompono l'equilibrio tra il rilascio e la ricaptazione degli ioni calcio provocano lo sviluppo della TWA ^[14].

Diversi interventi fisiologici aumentano o diminuiscono il livello di TWA in base alla loro influenza sull'eterogeneità della ripolarizzazione e sulla vulnerabilità ai ritmi tachicardici ventricolari. Ad

esempio, l'aumento della frequenza cardiaca aumenta il livello di TWA e dunque, anche il rischio aritmico. Infatti, anche in condizioni fisiologiche, la stimolazione rapida può generare una TWA concordante con progressione verso una TWA discordante. Pertanto, la frequenza cardiaca è un fattore determinante della TWA, tuttavia, non è l'unico poiché i neurotrasmettitori autonomi esercitano un'influenza indipendente dalla frequenza cardiaca sul livello di TWA ^[14].

In generale, la determinazione dell'alternanza microscopica dell'onda T richiede un aumento della frequenza cardiaca. In ogni paziente esiste infatti una frequenza cardiaca di soglia al di sopra della quale l'alternanza delle onde T diventa evidente ^[13]. Inizialmente, la frequenza cardiaca veniva aumentata mediante stimolazione atriale, ad oggi si preferiscono tecniche non invasive per aumentare la frequenza cardiaca mediante test da sforzo ^[13].

La presenza di TWA microvolt è definita non solo dalla sua entità, ma anche dal rapporto di alternanza K cioè il rapporto tra l'entità dell'alternanza e l'incertezza della misurazione, dalla relazione tra l'alternanza delle onde T microvolt e la frequenza cardiaca e dalla valutazione della presenza di artefatti che possono imitare la vera alternanza fisiologica ^[13].

Un'*alternanza significativa* dell'onda T microvolt è definita come un'alternanza avente un valore maggiore o uguale a 19 μV con un valore di rapporto di alternanza K maggiore o uguale a 3 ^[13].

L'*alternanza sostenuta* dell'onda T microvolt è invece definita come un'alternanza significativa che dura almeno 1 minuto ed è costantemente presente al di sopra di una frequenza cardiaca di soglia specifica del paziente, denominata frequenza cardiaca di insorgenza dell'alternanza. Una volta raggiunta la frequenza cardiaca di insorgenza l'alternanza è costantemente presente finché la frequenza cardiaca non scende al di sotto della soglia ^[13].

Le registrazioni dell'alternanza dell'onda T microvolt possono essere classificate come positive, negative o indeterminate. La classificazione di un tracciato come positivo richiede la determinazione della presenza di un'alternanza sostenuta e la determinazione della frequenza cardiaca di insorgenza dell'alternanza. Per distinguere i tracciati negativi da quelli indeterminati è necessario determinare sia la frequenza cardiaca massima negativa che la frequenza cardiaca massima ^[13].

Una registrazione di alternanza sostenuta con una frequenza cardiaca di esordio ≤ 110 bpm è classificata come positiva. La scelta di 110 bpm come frequenza cardiaca di soglia si basa sull'osservazione che individui sani possono sviluppare alternanze a frequenze cardiache elevate senza alcun significato prognostico. Tutti i tracciati che non soddisfano i criteri per una registrazione positiva dell'alternanza sono negativi o indeterminati, a seconda della frequenza cardiaca negativa massima del paziente, la più alta frequenza cardiaca alla quale l'alternanza non è certamente presente ^[13].

L'alternanza dell'onda T microvolt ha un eccellente valore predittivo, in quanto suggerisce che i pazienti con un'alternanza dell'onda T microvolt negativa sono generalmente a basso rischio di tachiaritmie ventricolari sostenute e possono essere gestiti in modo conservativo; al contrario, un risultato positivo dell'alternanza dell'onda T microvolt comporta un rischio significativo di eventi tachiaritmici ventricolari ^[13].

3.2 Alternanza elettrocardiografica: stato dell'arte e aspetti metodologici

Sebbene siano stati riscontrati alcuni rari casi di alternanza elettrocardiografia macroscopica valutabili mediante un'analisi diretta del tracciato ECG, le fluttuazioni della morfologia e dell'ampiezza delle onde elettrocardiografiche sono generalmente dell'ordine dei microvolt e richiedono quindi specifiche tecniche di identificazione ^[15].

Come ribadito più volte in precedenza, la letteratura si è maggiormente focalizzata sull'analisi dell'alternanza dell'onda T la quale ha mostrato un forte potere predittivo per l'individuazione precoce di tachiaritmie maligne. Sono state presentate diverse tecniche automatiche di identificazione dell'alternanza dell'onda T microvolt la cui validità viene studiata tramite la loro applicazione a dati clinici simulati.

Per i motivi appena presentati la trattazione seguente si concentrerà sulla TWA, tuttavia le medesime considerazioni generali valgono anche per le restanti onde del tracciato elettrocardiografico, che potrebbero essere affette da fenomeni di alternanza elettrocardiografica.

Poiché la TWA è definita come un'alterazione da battito a battito dell'ampiezza e/o morfologia dell'onda elettrocardiografica, può essere vista come un'oscillazione periodica ogni due battiti con frequenza pari a 0,5 cicli/battito ^[16]. Risulta quindi evidente che l'analisi nel dominio della frequenza rappresenti uno strumento ideale per la misurazione della TWA ^[16].

In particolare, risulta molto utile come metodo di individuazione dell'alternanza quello basato sull'analisi spettrale. Infatti, dal momento che l'analisi spettrale misura le oscillazioni elettrocardiografiche da battito a battito a tutte le frequenze, e non solo alla frequenza di alternanza, presenta diversi vantaggi rispetto ad altri tipi di indagine realizzate nel dominio del tempo ^[16]. La prima fase dell'analisi spettrale richiede l'allineamento di ogni epoca ECG rispetto al suo complesso QRS tramite un algoritmo di correlazione incrociata, in modo che qualsiasi punto dell'onda T situato a qualsiasi distanza dal complesso QRS possa essere confrontato da battito a battito. Si procede poi con la costruzione delle serie di battiti e infine si effettua il calcolo dello spettro di potenza della serie di battiti tramite trasformata rapida di Fourier. Un picco spettrale registrato a 0,5 ciclo/battito corrisponde alle fluttuazioni periodiche dell'ECG che si verificano ogni due battiti; pertanto, l'entità di questo picco è una misura diretta della TWA ^[16].

Altre tecniche utilizzate oltre al metodo spettrale della trasformata rapida di Fourier (FFTSM) sono: il metodo di demodulazione complessa (CDM), il metodo della media mobile modificata (MMAM), il metodo del rapporto di verosimiglianza laplaciana (LLRM) e il metodo di corrispondenza adattativo (AMFM) ^[17].

In generale l'obiettivo di questa tipologia di studi è quello di confrontare le capacità dei singoli metodi di identificare correttamente la TWA, evitando falsi positivi ^[17]. In questo contesto si è rivelato particolarmente utile l'approccio di simulazione dell'alternanza elettrocardiografica, dal momento che ha permesso di testare il funzionamento dei vari algoritmi di identificazione su dati di cui si conoscevano le caratteristiche, cosicché una volta applicati ad un segnale elettrocardiografico reale permettessero la corretta individuazione e quantificazione della TWA. Tuttavia, la validazione oggettiva dei singoli metodi di rilevamento della TWA è limitata dal fatto che non esiste un criterio standardizzato di misurazione della TWA da usare gold-standard ^[17].

In generale, la procedura che si adotta consiste nell'ottenere un tracciato ECG realistico e pulito ripetendo N volte un singolo battito privo di rumore estratto da un ECG reale. Solitamente la lunghezza di un singolo tracciato si assume pari a 128 battiti cardiaci consecutivi; questa scelta si basa sul fatto che 128 battiti consecutivi sono stati originariamente utilizzati per le applicazioni del primo algoritmo automatico per il rilevamento di TWA proposto in letteratura, ovvero il metodo spettrale, risultando un buon compromesso tra la significatività della stima e l'assunzione di una condizione stazionaria ^[18]. In seguito, questa è diventata la lunghezza standard dell'ECG per il rilevamento e la quantificazione della TWA ^[17]. Tracciati ECG più brevi, tuttavia, sono stati utilizzati in metodi recenti che lavorano nel dominio del tempo piuttosto che in quello della frequenza ^[18].

Una volta ottenuto il tracciato ECG pulito e privo di rumore, si potrebbe pensare anche di procedere con la sovrapposizione di specifici fattori confondenti come oscillazioni della linea di base, modulazione della respirazione, variabilità RR e rumore bianco ^[18].

Considerando che la TWA microvolt non è visibile e quindi non è noto a priori quale segmento dell'onda sia coinvolto nel fenomeno, né che profilo tale alternanza assuma, il set-up di simulazione si basa sulle caratteristiche della TWA osservate nelle rare forme visibili ^[17]. In generale, l'alterazione dovuta all'alternanza elettrocardiografica può coinvolgere l'intera onda, l'apice o i suoi lati. Talvolta può anche verificarsi in modo asimmetrico, coinvolgendo il solo lato sinistro o destro dell'onda (*figura 13*) ^[17]. Inoltre, essa può manifestarsi secondo diversi profili assumendo una forma d'onda particolare; ad oggi in letteratura sono presenti quattro possibili profili secondo cui si può manifestare l'alternanza: profilo rettangolare, profilo triangolare, profilo gaussiano e infine profilo browniano. In uno stesso tracciato potremmo avere un profilo uniforme della TWA (cioè tutti i campioni dell'onda si alternano della stessa quantità) o potrebbero esserci vari profili che si combinano tra loro ^[17].

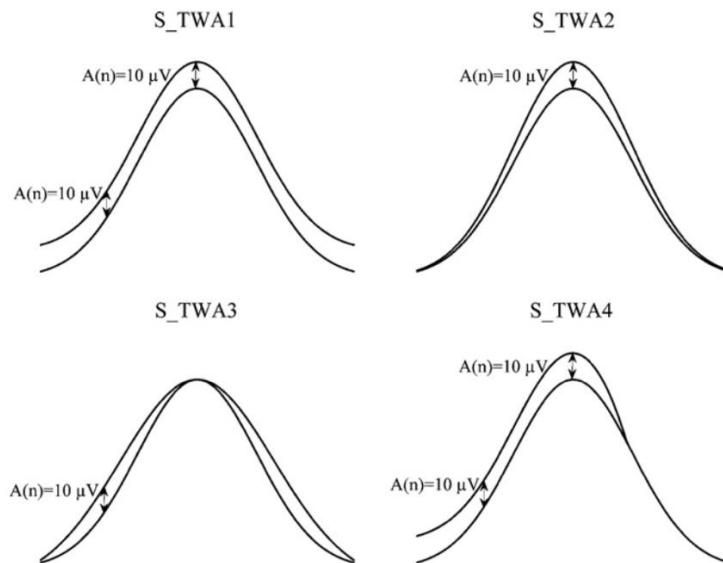


Figura 13: TWA uniformemente distribuito lungo l'intera onda T (S_TWA1), TWA che si manifesta principalmente sull'apice dell'onda T (S_TWA2) e ai lati dell'onda T (S_TWA3 lato destro e S_TWA4 lato sinistro) [17]

I tracciati con TWA visibile mostrano chiaramente la natura non stazionaria del fenomeno, la cui variabilità spesso mostra un andamento on-off o ciclico (cioè sinusoidale) [17]. Tuttavia, tracciati simulati con alternanza dell'onda T stazionaria sono stati considerati perché la stazionarietà risulta un'ipotesi semplificativa spesso assunta quando si testano gli algoritmi automatici di identificazione [18].

Un altro aspetto su cui si può intervenire riguarda la polarità dell'onda: l'intera onda T può essere sostituita da un'onda identica ma con polarità opposta o da un ciclo di un'onda sinusoidale (con ampiezza sinusoidale pari a metà dell'ampiezza dell'onda T), per ottenere tracciati caratterizzati da onde T negative o onde T bifasiche [3].

Il ricorso a dati clinici simulati è un approccio sempre più diffuso, ciò è dovuto alla loro versatilità e alla capacità di favorire e velocizzare il processo di validazione, dando ai ricercatori la possibilità di testare il proprio prototipo di algoritmo di identificazione dell'alternanza su segnali "facili" come quelli simulati [15].

Alla luce di quanto discusso precedentemente nella Tabella 1 vengono riportate le possibili caratteristiche con cui si potrebbe presentare l'alternanza elettrocardiografica. È importante sottolineare che in uno stesso tracciato potrebbero essere presenti una o più combinazioni delle stesse.

PROFILO	PARTE DELL'ONDA INTERESSATA	COMPORAMENTO NEL TEMPO	POLARITÀ DELL'ONDA
Rettangolare	Intera onda	Stazionaria	Positiva
Triangolare	Apice	Non stazionaria	Negativa
Gaussiano	Solo lato destro		Bifasica
Browniano	Solo lato sinistro		

Tabella 1: features caratteristiche dell'alternanza elettrocardiografica

4. Materiali e metodi

Come ribadito più volte in precedenza quello della simulazione dell'alternanza elettrocardiografica risulta un approccio sempre più diffuso, essendo stata fin da subito evidente la sua utilità in campo pratico, poiché ha permesso di testare con facilità il funzionamento e la validità degli algoritmi di identificazione dell'alternanza microscopica. Alla luce del fatto che l'alternanza microscopica non è visibile ad occhio nudo su un tracciato elettrocardiografico e quindi non è noto a priori quale sia la zona dell'onda interessata da alternanza, né che profilo o ampiezza quest'ultima possieda, la simulazione si basa sulle caratteristiche presentate nelle rare forme visibili di alternanza macroscopica.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di procedere alla creazione di un database contenente una serie di tracciati elettrocardiografici affetti da varie forme di alternanza con entità, profilo e ampiezza noti. Il tracciato ECG sintetico di base del nostro studio di simulazione è stato ottenuto attraverso la ripetizione N volte ($N=170$) di un battito cardiaco reale costituito da un complesso elettrocardiografico PQRST estratto da una registrazione ECG non corrotta da rumore o interferenza di alcun tipo. Ogni battito cardiaco è stato campionato a 200 Hz ed era lungo 750 ms ^[10].

Le onde fondamentali che caratterizzano il battito cardiaco considerato (onda P, onda R e onda T) avevano una polarità positiva monofasica (le ampiezze erano: 0,04 mV, 2,2 mV e 0,6 mV, rispettivamente). Esse sono state localizzate all'interno di finestre temporali come segue: la sezione P variava da 195 ms a 95 ms prima del picco R e, quindi, era lunga 100 ms; la sezione QRS variava da 40 ms prima a 40 ms dopo il picco R, con una lunghezza complessiva di 80 ms; infine, la sezione T variava da 100 ms a 300 ms dopo il picco R e, quindi, era lunga 200 ms ^[10].

L'utilità di utilizzare un tracciato di partenza che fosse completamente non corrotto risiede nel fatto che, una volta simulato un certo profilo controllato di alternanza, si potesse testare la capacità dei vari metodi analitici di identificazione di riconoscere l'alternanza senza la presenza di fattori confondenti che avrebbero potuto produrre falsi-positivi.

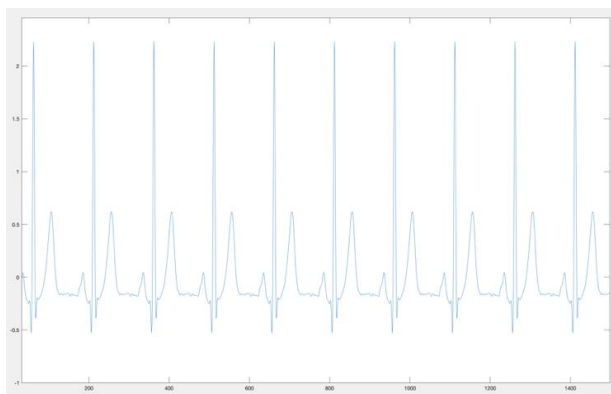


Figura 14: ECG simulato privo di interferenze e artefatti

4.1 Database e simulazione dell'alternanza

In questo paragrafo verrà illustrata la procedura utilizzata per la creazione del Database contenente segnali ECG con alternanza elettrocardiografica simulata. La trattazione che segue riguarderà le simulazioni di alternanza effettuate, tramite un codice Matlab, sull'onda T; le medesime considerazioni rimarranno valide anche per l'onda P e per il complesso QRS.

Una volta individuata, all'interno di un battito, la finestra temporale entro cui localizzare l'onda T, cioè 100 ms e 300 ms dopo il picco R, essa è stata isolata imponendo che le restanti parti del battito assumessero il valore della linea di base. In tal modo, andando a iterare il processo per ciascun battito del tracciato sintetico di base, è stato possibile ottenere un nuovo tracciato che conservasse la medesima lunghezza di quello di partenza, ma che fosse costituito da sole onde T.

A questo punto è stata simulata la TWA costruendo una particolare forma d'onda tra le quattro possibili (rettangolare, triangolare, gaussiana, browniana) in maniera alternata, ovvero ogni due battiti. È importante ricordare che diverse parti dell'onda T potrebbero essere interessate dal fenomeno dell'alternanza, come ad esempio l'apice dell'onda, i suoi lati o l'onda nella sua interezza. In primo luogo, è stata simulata un'alternanza con profilo rettangolare (dal momento che esaminando i dati presenti in letteratura risulterebbe una tra le più frequenti), in cui l'intera onda era coinvolta nel fenomeno. Nello specifico sono state simulate tre differenti ampiezze dell'onda rettangolare; in un primo momento, in corrispondenza dei campioni del segnale corrispondenti all'onda T, è stata fissata l'ampiezza dell'onda rettangolare a $5 \mu\text{V}$, successivamente a $20 \mu\text{V}$ e infine a $100 \mu\text{V}$. L'onda alternante è stata costruita fissando la componente verticale al valore di ampiezza (A) scelto secondo l'eq.4:

$$y(x_i) = A \quad (4)$$

Questa equazione va considerata nell'intervallo caratterizzante ciascuna onda, in particolare, per l'onda T avremo un intervallo del tipo $R_i + 100 \text{ ms} < x_i < R_i + 300 \text{ ms}$, dove R_i è la posizione dell' i -esimo picco R espresso in ms. Questa considerazione rimarrà valida anche nel momento in cui andremo a simulare un diverso profilo di onda alternante, come ad esempio per il profilo gaussiano e per quello browniano. Al contrario, dovremo porre maggiore attenzione al profilo triangolare, poiché esso prevederà l'utilizzo di due rette, una per il fronte di salita e una per il fronte di discesa dell'onda ECG considerata.

Dunque, in questo primo caso la TWA simulata era caratterizzata da un profilo uniforme, ovvero tutti i campioni dell'onda si alternavano della stessa quantità. In questo modo si è ottenuto un segnale della stessa lunghezza del tracciato contenente le sole onde T, ma che risultasse costituito da una serie di onde rettangolari dall'ampiezza fissata, poste alla distanza di 1,5 secondi l'una dall'altra (cioè in corrispondenza di un battito sì e di un battito no).

Una volta ripetuta la medesima procedura anche per l'onda P e per il complesso QRS, ciascun segnale contenente l'alternanza simulata con profilo rettangolare è stato sommato al segnale ECG di partenza per verificare come esso modificasse la propria entità, morfologia e ampiezza, a seguito della presenza di uno specifico set di alternanze simulate.

Un secondo set di simulazioni del database è stato realizzato costruendo un segnale contenente onde rettangolari poste alla stessa distanza e aventi le stesse ampiezze del caso precedente (rispettivamente 1.5 secondi e 5 - 20 - 100 μV), ma che interessassero solo i lati dell'onda T (una volta il lato sinistro e una volta il lato destro). Nel caso di simulazione sul solo lato sinistro, su ciascun battito è stato individuato come punto di inizio dell'onda rettangolare il punto di inizio dell'onda T stessa, mentre il punto finale è stato individuato come l'istante di tempo corrispondente al massimo dell'onda T. Al contrario, nel caso di simulazione del solo lato destro, su ciascun battito è stato individuato come punto di inizio dell'onda rettangolare l'istante di tempo corrispondente al massimo dell'onda T, mentre si è assunto come punto finale il punto finale dell'onda T stessa. Come nel caso precedente, i medesimi procedimenti sono stati applicati anche in corrispondenza dell'onda P e del complesso QRS.

A questo punto è stato possibile realizzare una combinazione delle varie alternanze simulate. Di fatto, sono state realizzate tutte le possibili combinazioni semplici, a due e a tre elementi, che coinvolgessero tutte le caratteristiche dell'alternanza con profilo rettangolare. Nello specifico sono state realizzate 27 combinazioni a due elementi che coinvolgessero, per ciascuna onda, l'alternanza con profilo rettangolare sull'intera onda, sul solo lato destro o sul solo lato sinistro; e allo stesso modo 27 combinazioni semplici a tre elementi. Quindi considerando anche i casi in cui su un singolo tracciato sia presente un profilo di alternanza che coinvolga una sola onda per volta e con un profilo uniforme, sono state inseriti nel database 63 segnali contenenti specifici set di alternanza simulata.

Una volta completato tutto il quadro di simulazione riguardante l'alternanza con profilo rettangolare, altri set di simulazioni sono stati ottenuti adottando le medesime tecniche, ma cambiando di volta in volta il profilo dell'onda alternante scegliendo tra triangolare, gaussiana e browniana.

Va sottolineato il fatto che l'ampiezza viene intesa come il massimo eccesso di tensione delle onde alternate rispetto a quelle rettilinee. Per quanto riguarda l'onda triangolare, così come nel caso dell'onda rettangolare, viene modellata come un impulso triangolare standard, in cui la massima ampiezza si misura in corrispondenza del vertice facendo riferimento all'equazione matematica di una retta. In particolare, a differenza degli altri profili dove per la morfologia stessa dell'onda alternante l'equazione che si utilizza fa riferimento all'intera porzione dell'onda ECG considerata, nel caso di profilo triangolare dovremo considerare una retta per il fronte di salita in quella che risulta essere la prima metà dell'onda (eq.5):

$$y = mx + q \quad (5)$$

E poi andrà considerata una seconda retta per il fronte di discesa nella seconda metà dell'onda, che conserva la medesima equazione di quella precedente ma ovviamente presenterà coefficiente angolare negativo (eq.6):

$$y = -mx + q \quad (6)$$

Nel caso di simulazione dell'onda alternante gaussiana il massimo dell'ampiezza si registra in corrispondenza del valor medio, riferibile al campione centrale dell'onda considerata. La sua costruzione segue pertanto l'equazione della distribuzione Normale (eq. 7):

$$f(x_i) = A \cdot e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}} \quad (7)$$

Infine, la funzione utilizzata per la simulazione dell'onda browniana è una realizzazione di un processo di Wiener in cui l'incremento indipendente ad ogni passo è generato secondo la seguente espressione (eq.8):

$$W_{t+u} - W_t = \left(\frac{\log A}{100} \right) \cdot X \quad (8)$$

dove $W_0 = 10^{-2} \log A$, X descrive un processo di rumore bianco ed A esprime l'ampiezza fissata ^[15]. Successivamente l'attenzione si è spostata su un'altra caratteristica con cui il fenomeno dell'alternanza potrebbe manifestarsi: l'inversione di polarità. Partendo dai tracciati in cui erano state isolate le singole onde, sono stati realizzati dei nuovi tracciati che presentassero in maniera alternata, cioè ogni due battiti, un'inversione di polarità. Per far ciò è stato sufficiente moltiplicare ciascun segnale, in corrispondenza di un battito sì e di un battito no, per il valore “-1”.

Per rendere più chiaro il modello costruttivo del Database, di seguito viene riportato uno schema esemplificativo (*figura 15*) che mostra il processo seguito per la sua costruzione.

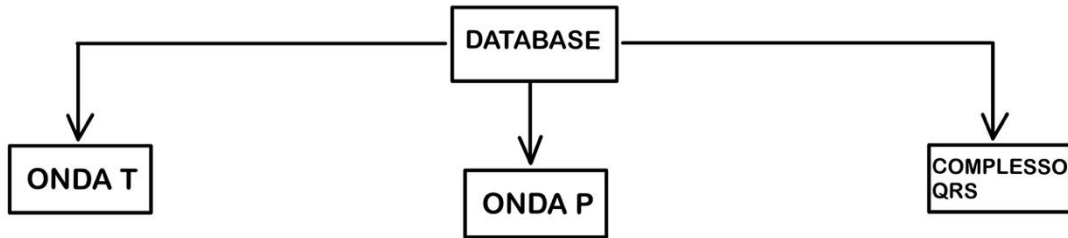


Figura 15: schema costruttivo del DataBase

Dove per ciascuna onda sono stati considerati i diversi profili, nonché le diverse parti d'onda coinvolte e le diverse ampiezze utilizzate nella simulazione, come mostrato nei seguenti schemi (*figure 16, 17, 18*).

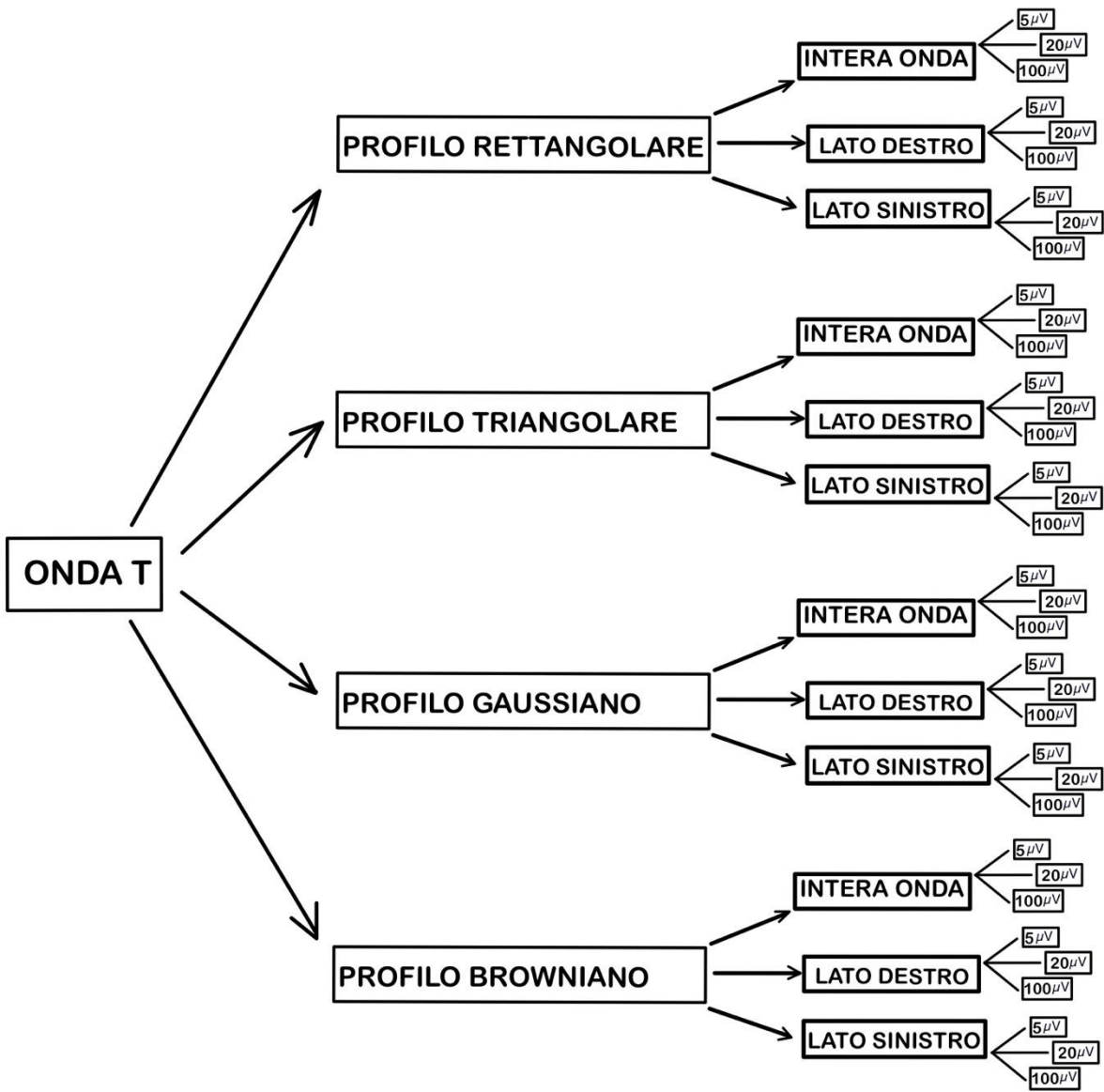


Figura 16: schema costruttivo onda T

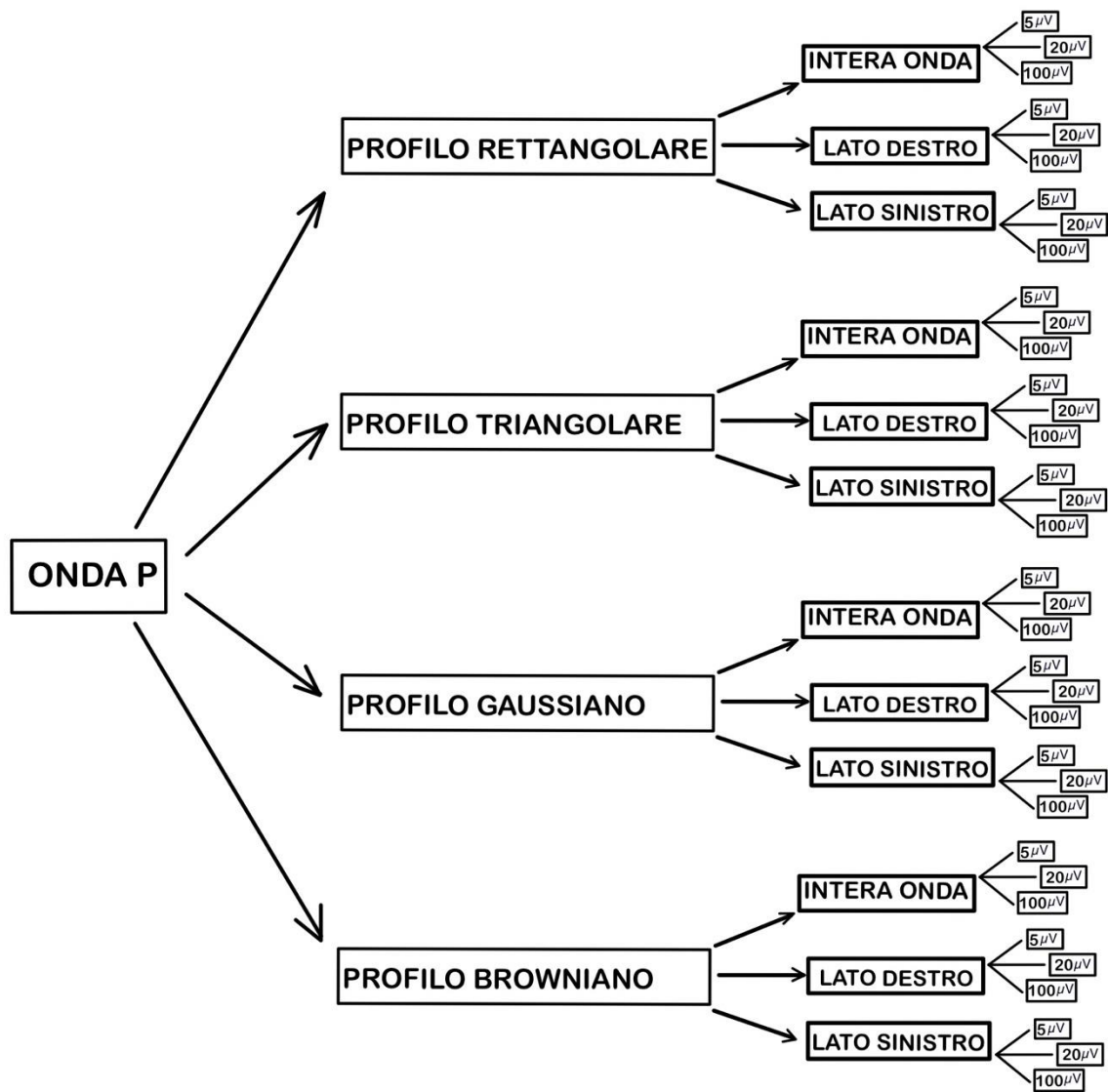


Figura 17: schema costruttivo onda P

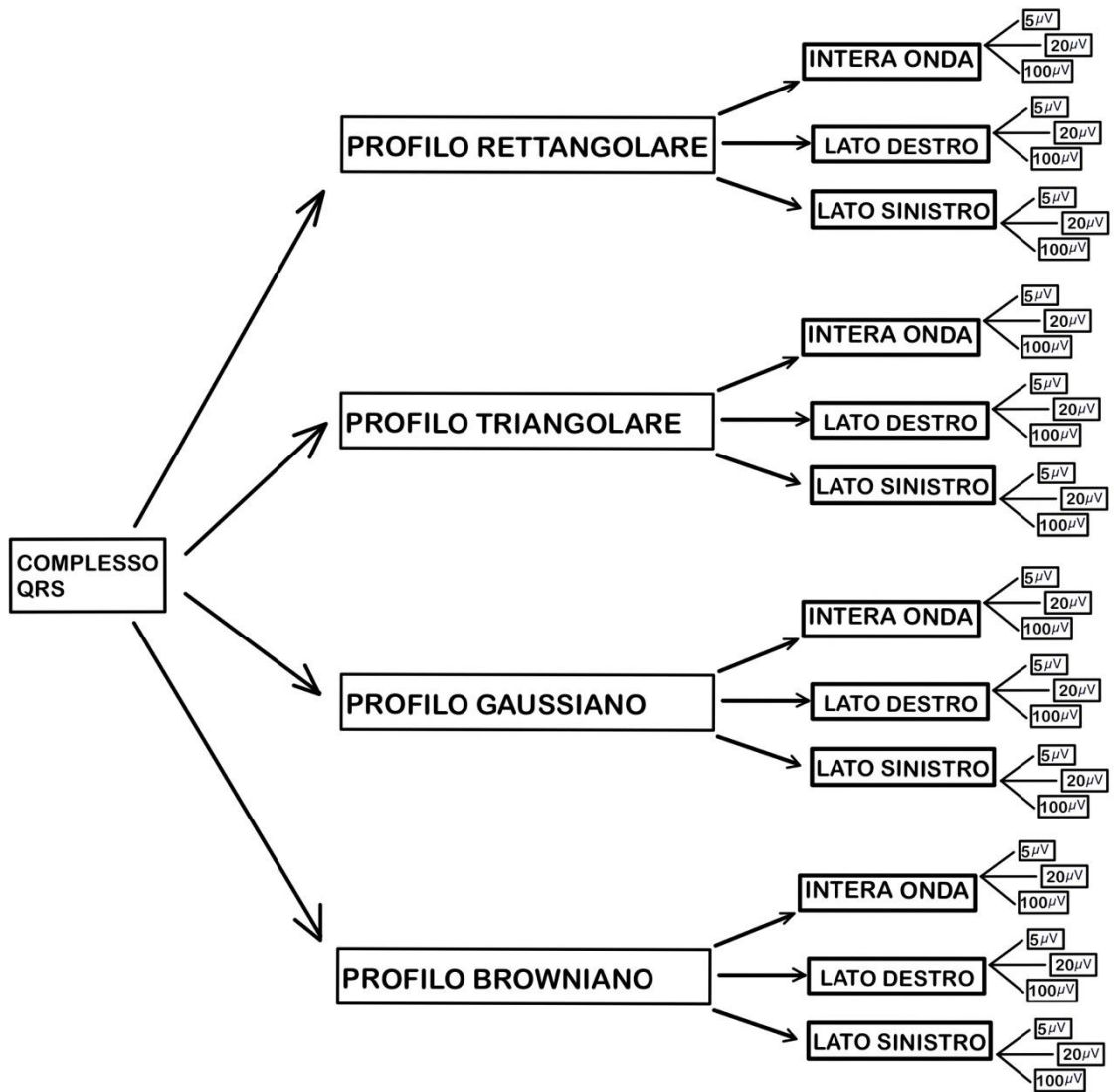


Figura 18: schema costruttivo complesso QRS

4.2 Risultati

La procedura analizzata nel paragrafo precedente ha portato alla creazione di un database contenente dei segnali, della medesima lunghezza del tracciato ECG di base, ma che rappresentassero ciascuno dei possibili set di alternanza elettrocardiografica simulata. Ogni segnale è stato sommato al tracciato elettrocardiografico di partenza in modo da poter analizzare come quest'ultimo modificasse la propria entità, morfologia e ampiezza a seguito della presenza di un particolare profilo di alternanza elettrocardiografica.

Inizialmente sono stati analizzati i tracciati che contenessero un profilo uniforme di alternanza che coinvolgesse una delle tre principali onde, nella sua interezza o su uno solo dei suoi lati. Tali tracciati sono stati ottenuti sommando all'ECG pulito di partenza ciascuno dei segnali contenenti la singola modalità di alternanza (*figura 19*). In particolare, in figura sono stati identificati i vari tracciati in base all'onda coinvolta nel fenomeno dell'alternanza (TWA, PWA o QRSA); inoltre, il caso in cui l'alternanza coinvolge un solo lato dell'onda è stato identificato mediante l'aggiunta di un pedice ('s' per il lato sinistro dell'onda, 'd' per il lato destro).

La procedura è stata iterata scegliendo di volta in volta uno tra i quattro possibili profili di alternanza (rettangolare, triangolare, gaussiana, browniana), ma per comodità in questa trattazione si considererà il solo profilo rettangolare, con un'ampiezza dell'onda alternante di $100 \mu\text{V}$.

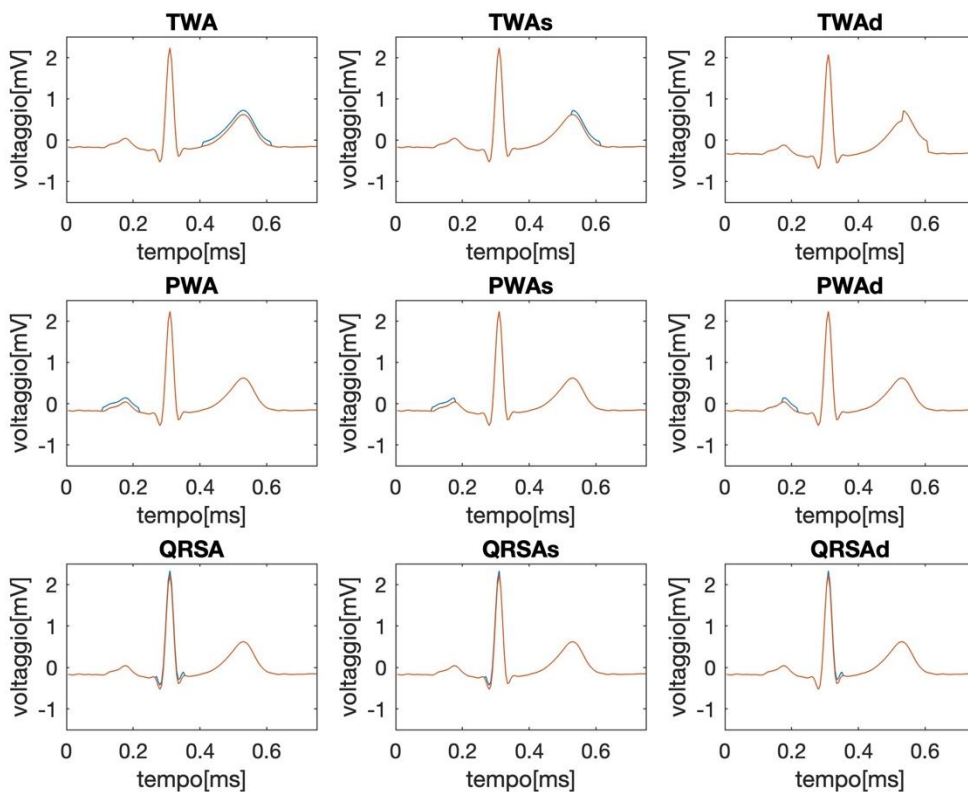


Figura 19: Manifestazione alternanza con profilo rettangolare uniforme

Successivamente sono state realizzate combinazioni semplici a due elementi che coinvolgessero le tre principali onde, con alternanza sull'intera onda, sul solo lato destro o sul solo lato sinistro. Ciascuna delle 27 possibili combinazioni dei segnali contenenti l'alternanza elettrocardiografica simulata è stata sommata all'ECG di partenza ed è stata riportata in figura (figure 20 e 21).

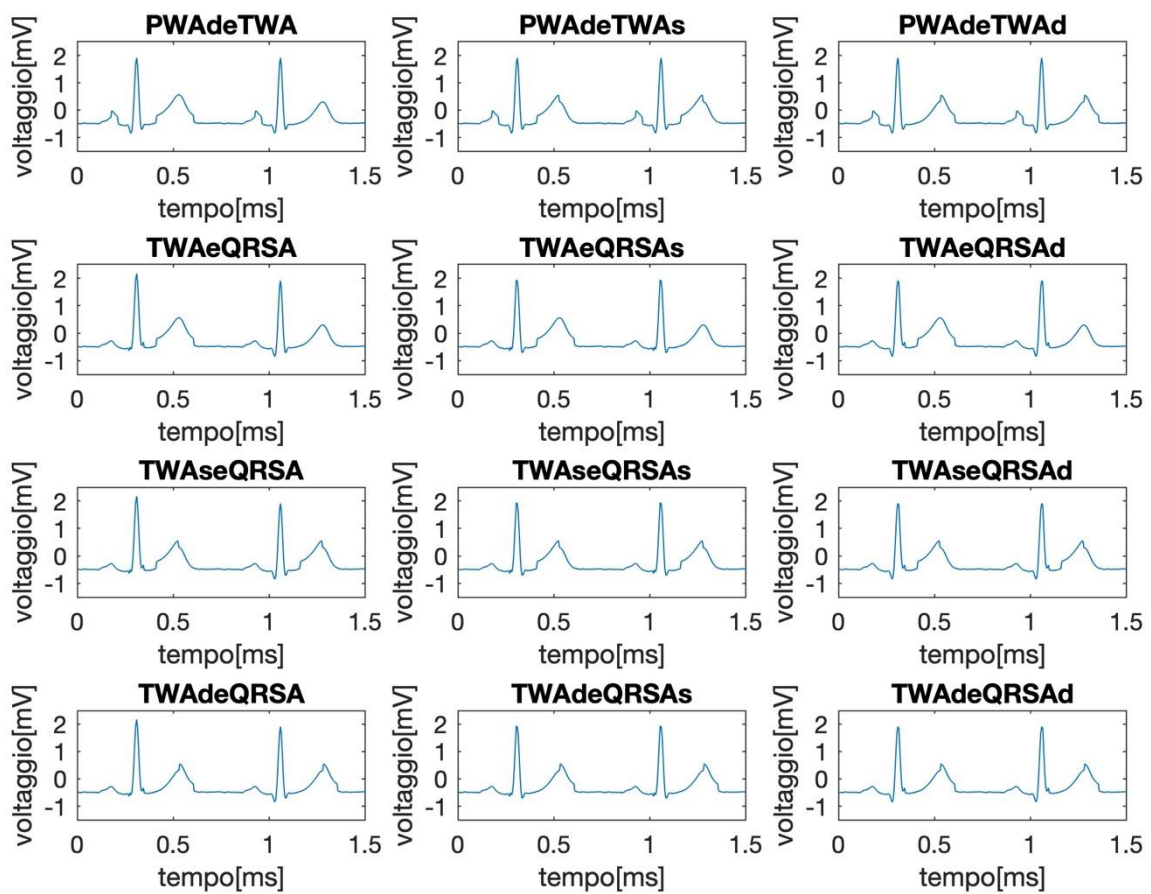


Figura 20: Manifestazione alternanza con combinazioni semplici a due elementi

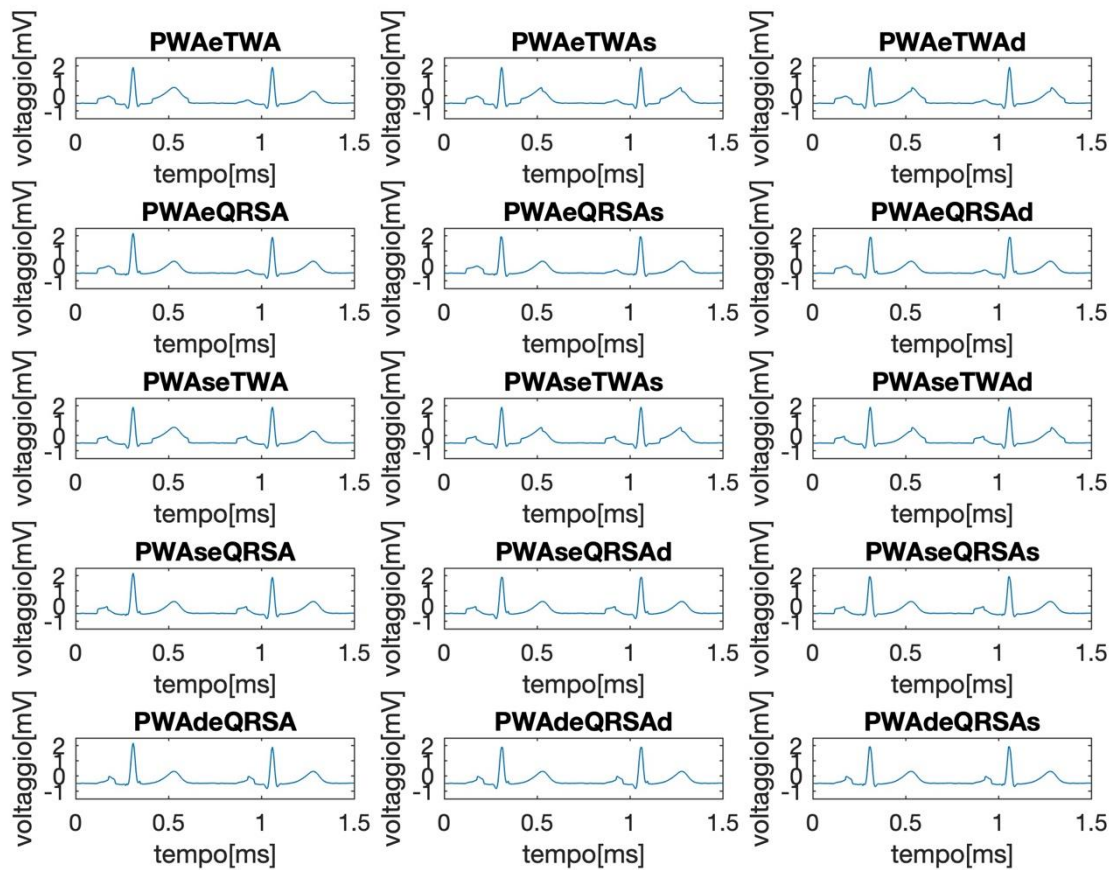


Figura 21: Manifestazione alternanza con combinazioni semplici a due elementi

In un secondo momento sono state realizzate tutte le possibili combinazioni semplici a tre elementi, adottando le medesime considerazioni del caso precedente (figure 22 e 23).

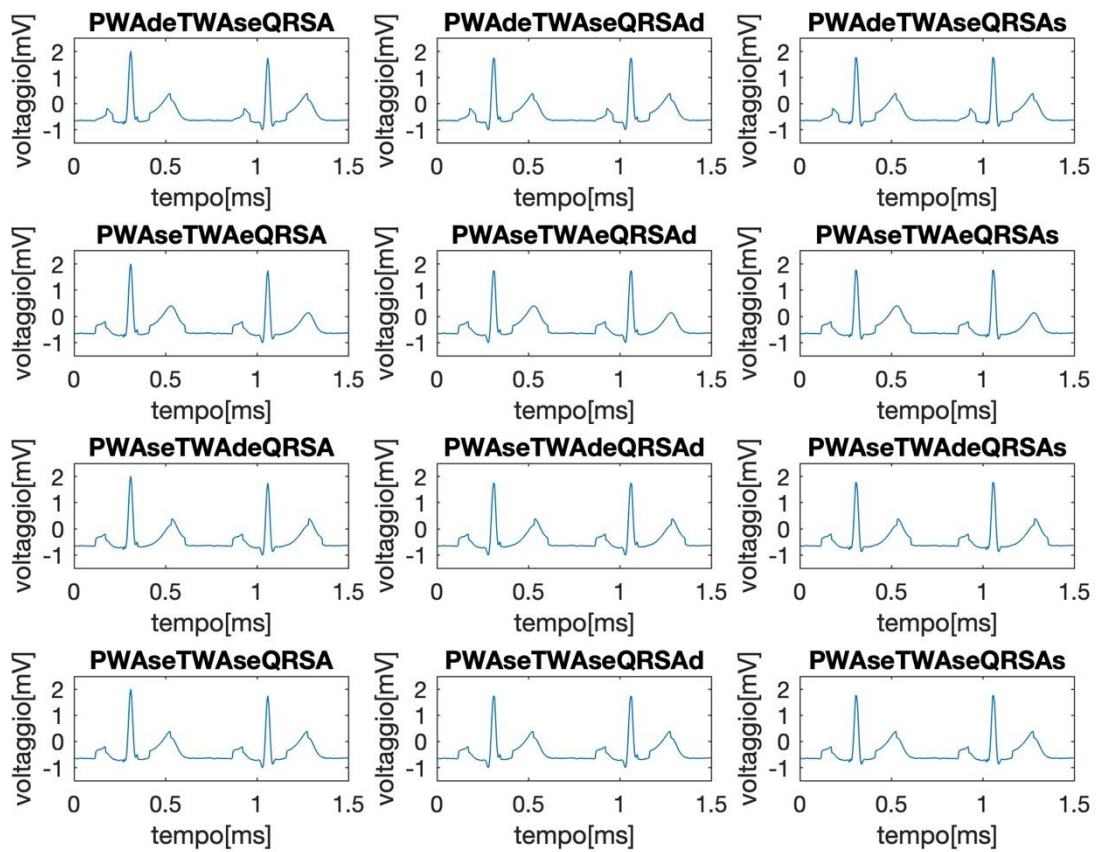


Figura 22: Manifestazione alternanza con combinazioni semplici a tre elementi



Figura 23: Manifestazione alternanza con combinazioni semplici a tre elementi

Infine, l'analisi si è concentrata su un'altra caratteristica con cui il fenomeno dell'alternanza potrebbe manifestarsi: l'inversione di polarità. Sono stati realizzati per ciascuna onda dei tracciati che contenessero in corrispondenza di un battito sì e di un battito no, un'inversione di polarità.

Discussione e conclusioni

L'alternanza elettrocardiografica rappresenta un importante segno di compromissione della funzionalità cardiaca e può essere un utile strumento diagnostico per individuare pazienti ad alto rischio di eventi cardiaci acuti. La sua presenza può indicare una disfunzione del sistema di conduzione elettrica del cuore, un'alterazione nella ripolarizzazione ventricolare o uno squilibrio elettrolitico. Grazie agli sviluppi nella tecnologia elettrocardiografica, è diventato possibile rilevare l'alternanza anche in modo automatizzato, fornendo una valutazione oggettiva e accurata. Tuttavia, è importante notare che l'alternanza elettrocardiografica da sola non è sufficiente per fare una diagnosi definitiva, ma deve essere corroborata ad altri fattori di rischio clinico e test diagnostici complementari. La continua ricerca e l'applicazione di nuove metodologie miglioreranno la nostra comprensione dell'alternanza elettrocardiografica e il suo impatto sulla pratica clinica, aprendo la strada a nuove opportunità di prevenzione e trattamento delle malattie cardiovascolari.

Alla luce di queste considerazioni lo scopo del nostro studio è stato quello di creare un Database di segnali ECG, ciascuno dei quali contenente una specifica alternanza elettrocardiografica simulata, di entità, ampiezza e profilo noti. Attraverso un'analisi dei requisiti e delle metodologie disponibili, è emerso che la simulazione dell'alternanza elettrocardiografica costituisce un'importante risorsa per i progressi nella diagnostica cardiologica e nella pratica clinica. L'utilità della creazione del Database risiede nel fatto che esso potrà essere utilizzato per testare la capacità dei vari algoritmi di identificazione dell'alternanza di individuare la presenza o meno di quest'ultima.

Durante il corso dello studio, sono stati analizzati diversi aspetti chiave. In primo luogo, sono state identificate e comprese le caratteristiche dell'alternanza elettrocardiografica e il suo ruolo nella diagnosi di alcune patologie cardiache. È stata esaminata la letteratura scientifica esistente per comprendere le principali tecniche di simulazione elettrocardiografica. Successivamente, si è proceduto alla progettazione e implementazione del database di segnali ECG con alternanza elettrocardiografia simulata. Sono state selezionate le tecniche di simulazione più appropriate per generare segnali ECG realistici che incorporino l'alternanza elettrocardiografica in modo accurato.

Va sottolineato il fatto che, trattandosi di simulazioni, potrebbero presentarsi alcuni aspetti critici da prendere in considerazione. In particolare, alcuni tratti problematici emersi, in maniera lieve in alcune simulazioni e in maniera più evidente in altre, fanno riferimento alla variazione istantanea che il tracciato subisce in corrispondenza dell'aggiunta di una particolare onda alternante: condizione che risulta poco fisiologica.

In conclusione, possiamo pensare al database come un approccio più generale e ampio di quello utilizzato nel caso del TWA Simulator ^[15], rispetto al quale vengono valutati e simulati fenomeni di alternanza elettrocardiografica su tutte le principali onde di un tracciato ECG (T, P, QRS).

La simulazione dell'alternanza elettrocardiografica consente di affrontare le sfide diagnostiche e terapeutiche, fornendo un ambiente controllato per lo sviluppo e la valutazione di nuovi strumenti e approcci. Il database rappresenta dunque, una solida base per ulteriori studi e miglioramenti futuri.

È evidente che la prospettiva futura sia quella di arrivare alla creazione di un database sempre più ricco che fornisca dunque, un quadro quanto più possibile completo delle varie forme di alternanza (anche le più rare) presenti in natura.

Un altro aspetto di fondamentale importanza che andrà sicuramente approfondito con studi futuri riguarda l'introduzione all'interno del database di segnali con alternanza simulata che contengano anche rumore e interferenze. Di fatti, la simulazione del rumore consente di introdurre una varietà di disturbi che possono essere presenti in un segnale ECG reale. Ciò include il rumore di fondo che si verifica a causa di fattori ambientali e dispositivi di acquisizione, nonché il rumore biologico intrinseco, come le fluttuazioni della frequenza cardiaca e della respirazione e gli artefatti muscolari. Questo approccio permette di migliorare la capacità di analisi e interpretazione dei segnali ECG e promuove lo sviluppo di algoritmi più robusti per il monitoraggio e la diagnosi delle condizioni cardiache.

Bibliografia

- [1] Anastasi, et al. "Trattato di anatomia umana". edi-erme. 2006. Edizione 4.
- [2] Saladin, K. S., Anatomia umana. Piccin-Nuova Libreria. 2017. 3a ed.
- [3] Conti, et al. "Fisiologia medica. edi-ermes. 2010. Edizione 2.
- [4] Casella, C., e Taglietti, V., Principi di FISIOLOGIA Volume I. La Goliardica Pavere s.r.l. 2004
- [5] Mainardi, L., e Ravazzani, P., Principi di Bioelettricità e Biomagnetismo. Pàtron Editore. 2011.
- [6] Romano, M., Le derivazioni elettrocardiografiche. Springer. 2009.
- [7] Branca, F.P., Fondamenti di Ingegneria Clinica. Volume 1. Springer. 2005.
- [8] Pan, J. and Tompkins, W. J., "A Real-Time QRS Detection Algorithm". IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 1985.
- [9] Landini, L. Fondamenti di analisi dei segnali biomedici. Edizioni Plus. Pisa University Press. 2005.
- [10] Marcantoni, I., Sbröllini, A., Morettini, M., Swenne, C. A., & Burattini, L. (2021). Enhanced adaptive matched filter for automated identification and measurement of electrocardiographic alternans. *Biomedical Signal Processing and Control*, 68, 102619.
- [11] Surawicz, B., & Fisch, C. (1992). Cardiac alternans: diverse mechanisms and clinical manifestations. *Journal of the American College of Cardiology*, 20(2), 483-499.
- [12] Qu, Z., & Weiss, J. N. (2023). Cardiac Alternans: From Bedside to Bench and Back. *Circulation Research*, 132(1), 127-149.
- [13] Richter, S., Duray, G., & Hohnloser, S. H. (2005). How to analyze T-wave alternans. *Heart Rhythm*, 2(11), 1268-1271.
- [14] Verrier, R. L., & Malik, M. (2013). Electrophysiology of T-wave alternans: mechanisms and pharmacologic influences. *Journal of electrocardiology*, 46(6), 580-584.
- [15] Morettini, M., Marchesini, L., Pettinari, L. A., Tigrini, A., Marcantoni, I., Sbröllini, A., & Burattini, L. (2018, September). TWA Simulator: a graphical user interface for T-wave alternans. In *2018 Computing in Cardiology Conference (CinC)* (Vol. 45, pp. 1-4). IEEE.
- [16] Pham, Q., Quan KJ, and Rosenbaum DS. (2003). T-wave alternans: marker, mechanism, and methodology for predicting sudden cardiac death. *J Electrocardiol*, 36, 75-81.
- [17] Burattini, L., Bini, S., Burattini, R. Comparative analysis of methods for automatic detection and quantification of microvolt T-wave alternans, *Medical Engineering & Physics*, Volume 31, Issue 10, 2009, Pages 1290-1298, ISSN 1350-4533
- [18] Burattini, L., Bini, S., & Burattini, R. (2010). Correlation method versus enhanced modified moving average method for automatic detection of T-wave alternans. *Computer methods and programs in biomedicine*, 98(1), 94-102

Ringraziamenti

Desidero dedicare questo spazio a chi, con dedizione e pazienza, ha contribuito alla realizzazione di questo lavoro di tesi, permettendomi di portare a termine il mio percorso accademico.

Un sentito ringraziamento va al mio relatore, la Prof.ssa Laura Burattini, per la disponibilità, il sostegno e la professionalità dimostrati durante la realizzazione di questa tesi.

Vorrei altresì ringraziare il mio correlatore, la Dott.ssa Ilaria Marcantoni, per il suo contributo e il suo supporto. I suoi consigli e i suoi spunti hanno sicuramente migliorato la qualità del mio lavoro. Sono grata per il tempo dedicato alla revisione del mio elaborato e per le sue osservazioni che mi hanno aiutata ad ottenere una visione più approfondita dell'argomento.

La mia profonda e sincera gratitudine va alla mia famiglia per il loro continuo e impareggiabile amore, aiuto e sostegno. Il vostro incoraggiamento è stato ciò che mi ha maggiormente sostenuto nel conseguimento di questo obiettivo, dandomi il coraggio per affrontare i periodi di difficoltà.

Ringrazio infine tutti i miei cari amici, per essere stati al mio fianco in ogni fase di questo percorso. Siete stati il mio punto di riferimento, la mia fonte di conforto e la mia spinta a non arrendermi mai. Mi avete insegnato l'importanza del rispetto, dell'amicizia e del supporto reciproco.

Con affetto,

Alice