



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea triennale in ingegneria biomedica

Monitoraggio elettrocardiografico della sindrome di Brugada
Electrocardiographic monitoring of Brugada syndrome

Relatore: Prof.ssa Laura Burattini

Rapporto Finale di: Marco Carnaroli

Anno Accademico 2020/2021

Abstract

La sindrome di Brugada è una patologia cardiaca rara che, per mezzo di una fibrillazione ventricolare o una tachicardia ventricolare polimorfica, può causare morte cardiaca improvvisa, ovvero una morte inaspettata causata dalla perdita della funzionalità cardiaca, che avviene entro un'ora dopo l'insorgenza dei sintomi iniziali. Essa è più comune in persone con età compresa fra 30 e 40 anni ed è causata nella maggioranza dei casi da una mutazione del gene SCN5A, che provoca un malfunzionamento nella proteina responsabile della corrente ionica che attraversa i canali sodio nei miocardiociti. Per verificare se un soggetto è affetto da sindrome di Brugada, si deve effettuare un esame elettrocardiografico. Tuttavia, tale sindrome è di difficile diagnosi in quanto presenta dei pattern elettrocardiografici facilmente confondibili con altri di condizioni non necessariamente patologiche. Infatti, la sindrome di Brugada si può confondere con altre condizioni meno gravi come il blocco della branca destra incompleto o addirittura non patologiche nel caso di atleti di alto livello in cui la morfologia elettrocardiografica è derivante dal rimodellamento cardiaco. Quindi lo scopo di tale tesi è individuare dei parametri elettrocardiografici indicativi della sindrome di Brugada e alternativi a quelli comunemente usati per la diagnosi. L'approccio utilizzato per cercare di raggiungere tale obiettivo è quello di analizzare, tramite un software per l'analisi statistica, 112 parametri elettrocardiografici misurati in 87 pazienti e verificare se ci sia fra loro una correlazione, in particolare fra quelli tipicamente diagnostici per Brugada e altri, più comuni, ma che solitamente non sono analizzati per tale sindrome. Alcuni parametri legati alla durata del complesso QRS correlano per altri parametri fra i 112 registrati. Tuttavia, non si è riscontrata correlazione forte fra i pattern più significativi e caratteristici per quanto riguarda la sindrome, primo fra tutti l'elevazione o sopraslivellamento del segmento ST e gli altri. La conclusione di tale ricerca ha dunque mostrato esito negativo circa l'individuazione delle relazioni rilevanti fra i parametri.

Sommario

INTRODUZIONE	I
1 SISTEMA CARDIOVASCOLARE	1
1.1 <i>Anatomia del cuore</i>	1
1.2 <i>Sistema di conduzione</i>	4
1.3 <i>Ciclo cardiaco</i>	6
1.4 <i>Elettrocardiogramma</i>	9
2 SINDROME DI BRUGADA	14
2.1 <i>Definizione</i>	14
2.2 <i>Eziopatogenesi</i>	14
2.2.1 <i>Il gene SCN5A</i>	14
2.2.2 <i>Struttura del canale sodio e della proteina ad esso associata Nav1.5</i>	15
2.2.3 <i>Conduzione degli ioni Na⁺ nel miocardio ventricolare in un soggetto sano</i>	16
2.2.4 <i>Effetti delle mutazioni del gene sulla sindrome di Brugada</i>	17
2.3 <i>Pattern elettrocardiografici e diagnosi</i>	18
3 SINDROME DI BRUGADA E SPORT	24
3.1 <i>Morte cardiaca negli sportivi e associazione con la sindrome di Brugada</i>	24
3.2 <i>Screening di pre-partecipazione</i>	25
METODI.....	27
RISULTATI	28
DISCUSSIONE	30
CONCLUSIONE	II
BIBLIOGRAFIA	III
RINGRAZIAMENTI	V

Introduzione

La sindrome di Brugada è una patologia cardiaca rara che, per mezzo di una fibrillazione ventricolare o una tachicardia ventricolare polimorfica, può causare morte cardiaca improvvisa, ovvero una morte inaspettata causata dalla perdita della funzionalità cardiaca, che avviene entro un'ora dopo l'insorgenza dei sintomi iniziali. Essa è più comune in persone con età compresa fra 30 e 40 anni ed è causata nella maggioranza dei casi da una mutazione del gene SCN5A, che provoca un malfunzionamento nella proteina responsabile della corrente ionica che attraversa i canali sodio nei miocardiociti. Per verificare se un soggetto è affetto da sindrome di Brugada, si deve effettuare un elettrocardiogramma standard di cui si analizzano i seguenti parametri: sopraslivellamento del segmento ST, durata del complesso QRS, gli angoli α e β e la durata della base del triangolo. Tuttavia, il constatare effettivamente la presenza o meno della sindrome, non è sempre semplice, in quanto essa si può confondere con altre condizioni meno gravi (blocco della branca destra incompleto) o addirittura non patologiche nel caso di atleti di alto livello in cui la morfologia elettrocardiografica è derivante dal rimodellamento cardiaco. Quindi lo scopo di tale tesi è individuare dei parametri elettrocardiografici indicativi della sindrome di Brugada e alternativi a quelli comunemente usati per la diagnosi.

1 Sistema cardiovascolare

1.1 Anatomia del cuore

Il cuore è situato all'interno della cavità toracica nel mediastino anteriore, ovvero lo spazio compreso fra i polmoni e localizzato posteriormente al piastrone sternale (fig. 1-2-3). L'ampia porzione superiore del cuore è la base mentre l'estremità inferiore si restringe in una punta smussata detta apice, situata immediatamente sotto il diaframma. Un cuore adulto ha un diametro di circa 9 cm alla sua base e l'apice di circa 13 cm e un diametro anteroposteriore a livello del suo punto più spesso di circa 6 cm, circa la dimensione di un pugno. Esso è racchiuso inoltre in un sacco costituito da due foglietti, chiamato pericardio. Il foglietto esterno è chiamato sacco pericardico o pericardio parietale ed è provvisto di uno strato fibroso superficiale di maggiore consistenza costituito da tessuto connettivo denso irregolare. Il foglietto interno è invece l'epicardio, o pericardio viscerale, una membrana sierosa che va a costituire lo strato più esterno della parete cardiaca. Esso consta principalmente di uno strato di epitelio squamoso semplice, il quale è ricoperto in alcuni punti da uno spesso strato di tessuto adiposo, mentre in altri è privo di grasso e translucido. Un altro strato, l'endocardio invece riveste la superficie interna delle camere del cuore e le valvole, esso è costituito da uno strato di epitelio squamoso, al di sotto del quale vi è un sottile strato di tessuto connettivo lasso areolare. Il miocardio, che forma il muscolo cardiaco, si trova fra questi due strati e racchiude la maggior parte della massa del cuore. Esso esegue il lavoro del cuore ed il suo spessore varia a seconda del carico di lavoro di ciascuna camera. I cardiomiociti sono le cellule che compongono il muscolo cardiaco e si raggruppano in fasci che formano il cosiddetto vortice miocardico, che permette una contrazione più efficiente e quindi una maggiore eiezione sanguigna. Il cuore presenta anche una struttura di sostegno, costituita da collagene e fibre elastiche denominata scheletro fibroso. Esso si concentra a livello della parete tra le cavità cardiache, a livello degli anelli fibrosi posti attorno alle valvole, e in lamine di tessuto che interconnettono questi anelli. Inoltre, possiede varie funzioni, fra le quali fornisce il supporto strutturale al cuore e funge da isolante tra gli atri e i ventricoli, in modo che gli atri non possano stimolare direttamente i ventricoli. Nel cuore sono presenti 4 cavità. Le due cavità localizzate superiormente sono gli atri destro e sinistro. Esse sono

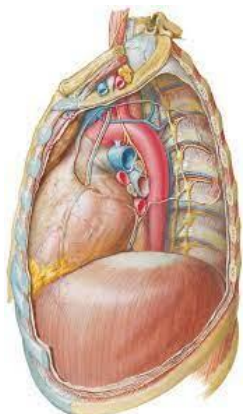


Figura 1: visione sagittale del mediastino.

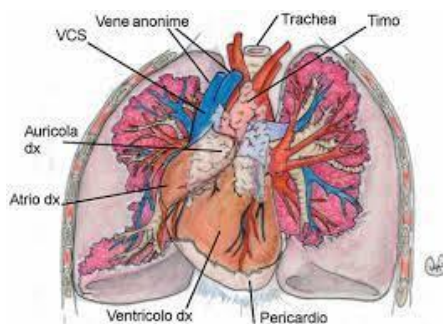


Figura 2: visione frontale del cuore, dei polmoni e degli organi adiacenti.

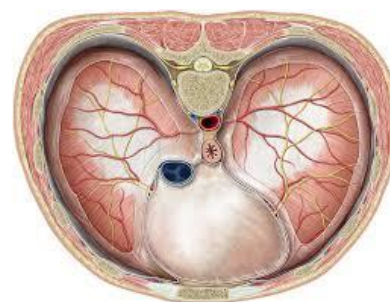


Figura 3: visione trasversale del mediastino.

cavità, costituite da pareti sottili, delegate alla ricezione di sangue da parte delle grandi vene. Ogni atrio è provvisto di una ridotta estensione a forma di orecchio chiamata auricola, con la funzione di aumentare lievemente il volume. Le due cavità inferiori sono i ventricoli, le vere pompe permettono al sangue di fluire in tutto l'organismo. Sulla superficie i confini delle quattro camere sono delimitati da tre solchi, in gran parte ricoperti da uno strato di tessuto adiposo al di sotto del quale passano i vasi coronarici. Il solco coronario (atrioventricolare) circonda il cuore in prossimità della base e separa gli atri soprastanti dai ventricoli sottostanti. Gli altri due solchi si estendono in modo obliquo verso il basso del solco coronario fino all'apice, uno sulla faccia anteriore del cuore denominato solco interventricolare anteriore ed uno sulla faccia posteriore detto solco interventricolare posteriore. Tali solchi sottendono una parete interna, il setto interventricolare, che divide il ventricolo destro dal sinistro [1].

Struttura del muscolo cardiaco

Il muscolo cardiaco è striato come il muscolo scheletrico, tuttavia presenta numerose differenze a livello strutturale e fisiologico. I miociti cardiaci (fig. 3-4-5-6), detti anche cardiomiociti, sono cellule relativamente corte, lunghe da 50 a 100 μm e larghe da 10 a 20 μm . Le parte terminali di queste presentano delle ramificazioni che permettono ad ogni cardiocita di mettersi in contatto con molti altri, in modo tale che si formi una rete di cardiociti in tutta la cavità cardiaca. Un cardiocita solitamente presenta un solo nucleo localizzato centralmente (a differenza delle fibre del muscolo scheletrico che presentano numerosi nuclei), spesso circondato da glicogeno, una riserva energetica che può essere convertita in glucosio, subito utilizzabile, mediante la glicogenolisi. Il reticolo plasmatico è meno sviluppato che nel muscolo scheletrico, inoltre il cardiomiocita manca di cisterne terminali, anche se presenta dei sacchi associati ciascuno ad un tubulo T, che insieme formano le diadi a livello del disco z (teloframma). Questi ultimi sono molto più grandi che nei muscoli scheletrici. Durante l'eccitazione essi lasciano entrare ioni supplementari di calcio dal liquido extracellulare per innescare la contrazione muscolare. Inoltre, presentano dei mitocondri particolarmente grandi che costituiscono circa il 25% del volume della cellula. I cardiomiociti hanno la particolarità, a differenza delle cellule del muscolo scheletrico, di far passare il segnale elettrico da cellula a cellula. Ciò avviene grazie ai dischi intercalari che li uniscono fra loro al termine delle loro ramificazioni. Questi ultimi appaiono in una sezione istologica come linee scure più spesse delle striature. Un disco intercalare è una struttura complessa, che non si ritrova nel muscolo scheletrico, provvista di 3 caratteri peculiari:

1. Pieghe interdigitanti. La membrana plasmatica al termine di ogni cellula si ripiega in modo tale che le pieghe delle cellule adiacenti combacino perfettamente, aumentando l'area superficiale di contatto intercellulare.
2. Giunzioni meccaniche. I cardiomiociti sono uniti fra di loro mediante 2 di tipi di giunzioni meccaniche: la fascia adherens e i desmosomi. La prima è una banda estesa a livello della quale l'actina dei miofilamenti sottili si ancora alla membrana plasmatica ed ogni cellula si lega alla successiva tramite proteine transmembrana. Così i miofilamenti di una cellula che si contrae, si muovono e possono esercitare una trazione indiretta sulle cellule vicine. Essa è interrotta in alcuni punti dalla presenza dei desmosomi, i quali impediscono ai cardiomiociti di separarsi durante la contrazione. I desmosomi in particolare sono dei collanti proteici non

continui, che non riescono ad impedire il passaggio delle sostanze fra le cellule, ma che servono a garantire una resistenza allo stress meccanico cui queste sono sottoposte.

3. Giunzioni elettriche. Di questo gruppo fanno parte le gap junctions, che formano dei canali che permettono agli ioni di fluire dal citoplasma di un cardiomiocita direttamente nel successivo. Esse permettono a ciascun cardiomiocita di stimolare elettricamente quelli vicini, permettendo una contrazione quasi all'unisono. In tal modo, l'intero miocardio dei due atri, come il miocardio dei ventricoli, si comporta quasi come un'unica unità contrattile e questa azione unificata è fondamentale per una efficace funzione di pompa realizzata dalle cavità cardiache [1].

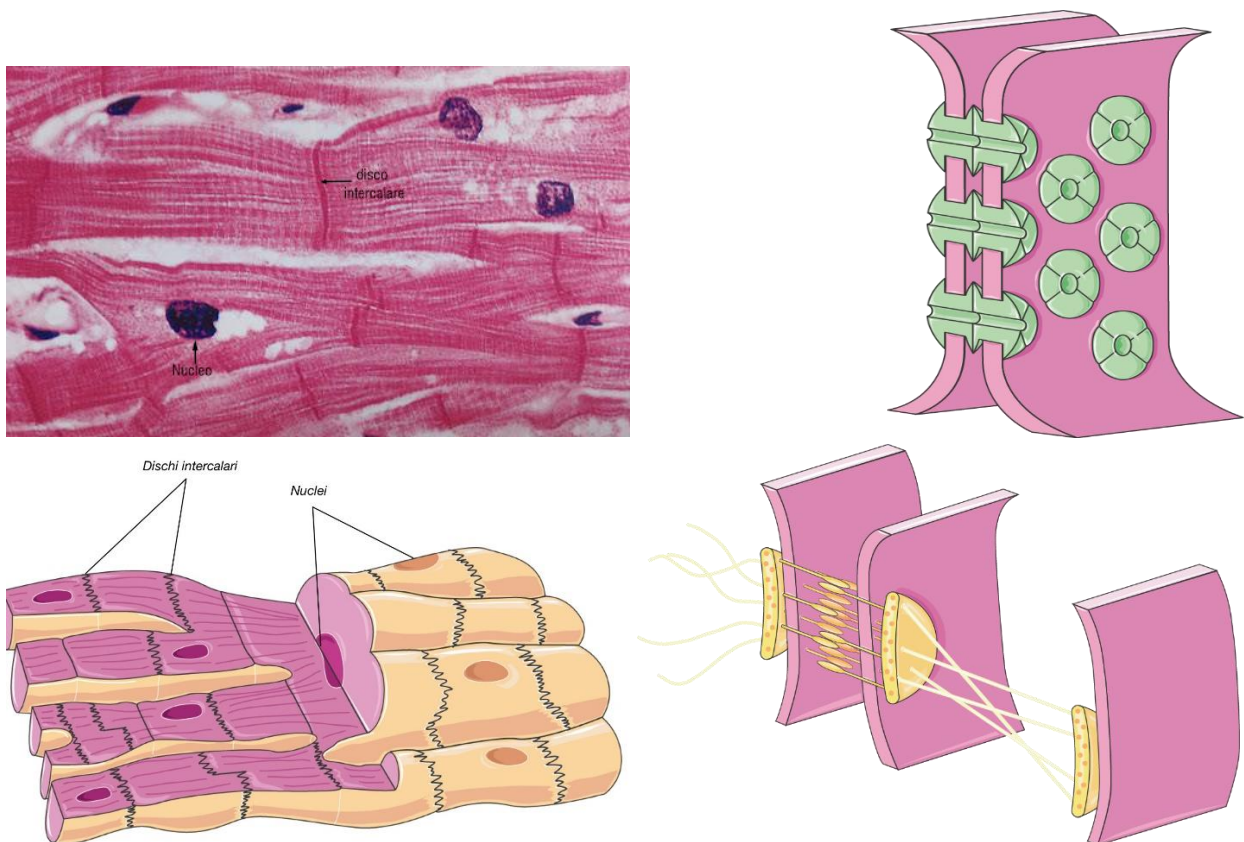


Figura 1-4-5-6: in alto a sinistra una sezione istologica di tessuto muscolare cardiaco, in cui si notano i nuclei e i dischi intercalari dei miocardiociti. In basso a sinistra vi è una rappresentazione grafica della disposizione delle cellule del miocardio, tale da costituire un sincizio funzionale, consentendo una conduzione dell'impulso elettrico il più possibile esente da ritardi per una contrazione sincronizzata delle cavità cardiache adiacenti (prima i due atri, poi i due ventricoli). In alto ed in basso a destra, vi sono rispettivamente le rappresentazioni grafiche delle gap-junctions o giunzioni elettriche e dei desmosomi.

1.2 Sistema di conduzione

Il sistema di conduzione (fig. 5) è costituito da un insieme di cellule che controllano la via e la regolazione della stimolazione per assicurare che le quattro cavità cardiache siano coordinate l'una con l'altra. L'inizio della propagazione del segnale elettrico atto a far funzionare il cuore come pompa avviene nel nodo senoatriale (SA). Esso si può considerare come il pacemaker naturale del cuore, in quanto inizia ogni battito cardiaco e determina la frequenza cardiaca. È costituito da una serie di cardiociti modificati localizzati nell'atrio destro, appena sotto l'epicardio ed in prossimità della vena cava. Il segnale generato dal SA passa attraverso le vie internodali e raggiunge il nodo atrioventricolare (AV), localizzato in prossimità della valvola AV destra all'estremità inferiore del setto interatriale. Il segnale elettrico deve poter passare esclusivamente attraverso il nodo atrioventricolare per proseguire ai ventricoli, dunque, lo scheletro fibroso, agendo come isolatore, serve per eliminare qualsiasi altra via che possa fornire un cammino alternativo per la corrente. Dal AV il segnale viene trasmesso lungo il fascio di His, un cordone di miociti modificati, il quale si biforca nelle branche destra e sinistra, che entrano nel setto intraventricolare e scendono fino all'apice, dando origine a quelle che si chiamano fibre di Purkinje. Il segnale elettrico proveniente dal SA permette la depolarizzazione di atri e ventricoli e la loro successiva ripolarizzazione. Anche se il cuore presenta un proprio pacemaker autonomo, riceve un'innervazione sia simpatica che parasimpatica, che modificano la frequenza cardiaca e la forza della contrazione. In particolare, la stimolazione simpatica può aumentare il battito cardiaco fino a 230 bpm, e la stimolazione parasimpatica la può rallentare fino a 20 bpm, o anche fermare il cuore per pochi secondi. L'innervazione simpatica diretta al cuore ha origine tra i segmenti cervicali inferiori e i toracici superiori del midollo spinale. I nervi cardiaci originano dai gangli cervicali, passano attraverso un plesso nervoso chiamato plesso cardiaco, per continuare attraverso verso il miocardio ventricolare. La stimolazione di questi nervi aumenta la forza della contrazione ventricolare. Il cuore è inoltre innervato dal parasimpatico per mezzo del nervo vago. Il nervo vago di destra innerva quasi esclusivamente il nodo SA, il nervo vago di sinistra innerva principalmente il nodo AV. I ventricoli ricevono una stimolazione vagale scarsa o nessuna stimolazione. I nervi vaghi rallentano la frequenza cardiaca. Senza questa influenza il nodo SA produrrebbe una frequenza media a riposo di 100bpm, ma la stimolazione continua di fondo dei nervi vaghi (tono vagale) normalmente mantiene una frequenza a riposo di circa 70-80 bpm [1].

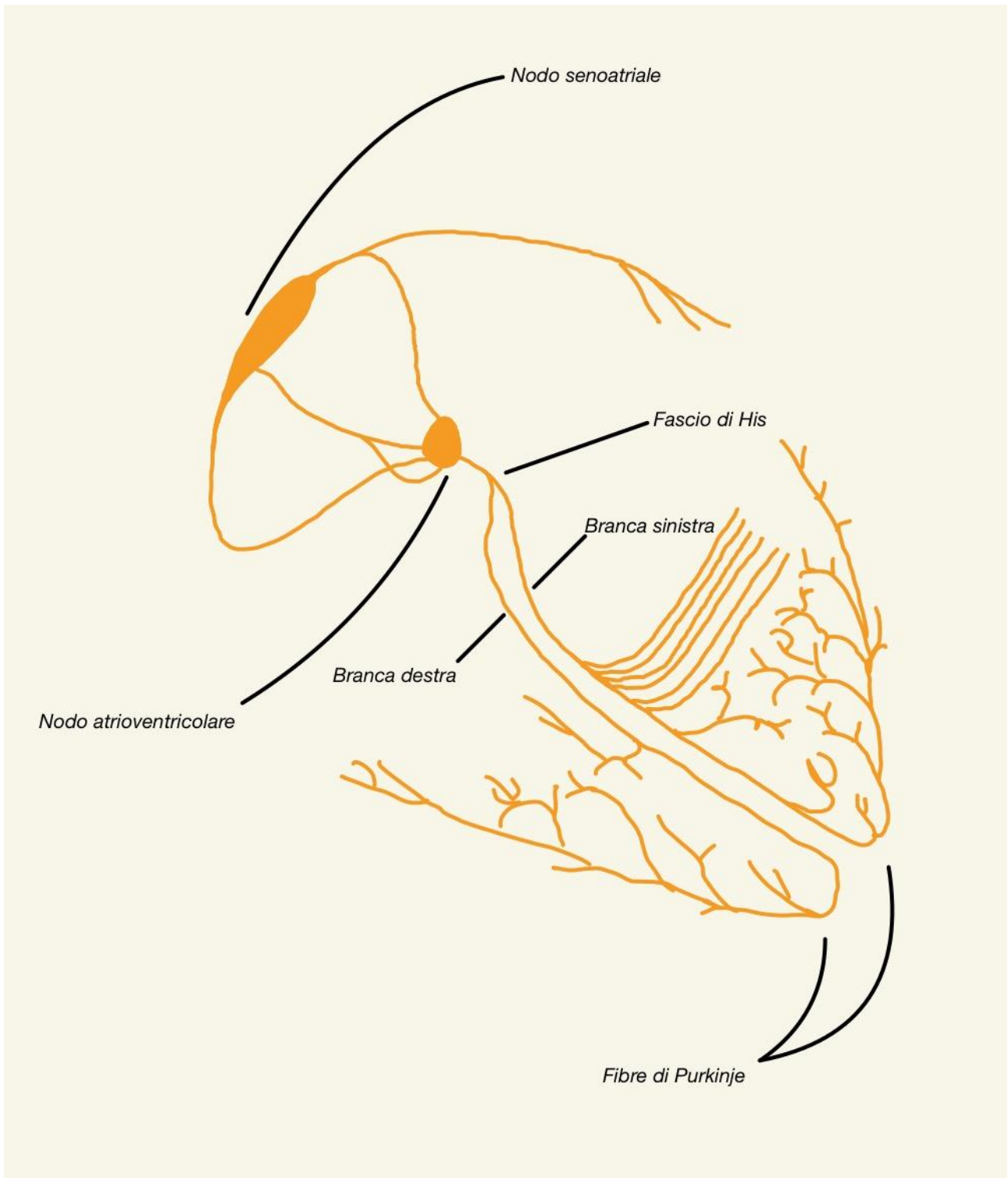


Figura 5: sistema di conduzione del cuore con i principali elementi.

Il nodo senoatriale, situato al di sotto dell'epicardio di circa 0.3mm, è incuneato nella giunzione fra la parte muscolatura della vena cava superiore e l'appendice atriale. La sua base è opposta alla cresta terminale. Il nodo atrioventricolare si trova invece alla base del setto atriale all'apice del triangolo di Koch. Quest'ultimo è situato sulla faccia endocardica dell'atrio destro ed è delimitato anteriormente dalla presenza del lembo settale della valvola tricuspide e posteriormente da un tendine fibroso soprannominato tendine di Todaro, un sottile cordoncino fibroso derivante dalla commessura tra la valvola della vena cava inferiore (valvola di Eustachio) e quella del seno coronario (valvola di Tebesio). Durante la conduzione, poi, il segnale elettrico si trasmette mediante il fascio di His, l'unica parte dell'asse cardiaco che perfora lo scheletro fibroso del cuore. Tale fascio si divide nella branca destra e branca sinistra. La branca destra passa attraverso la muscolatura settale alla base del muscolo papillare mediale del ventricolo destro. Poi diventa una sottile cordone che penetra profondamente nel "fascio moderatore di Leonardo da Vinci" (o trabecola sottomarginale) connettendo i muscoli papillari medi e anteriori. La branca sinistra nasce invece sotto la commessura fra la cuspidi destra e quella non coronarica della valvola aortica. Successivamente discende attraverso il subendocardio del setto interventricolare. La parte prossimale della branca sinistra è molto più lunga di quella della branca destra. I miociti specializzati nella conduzione di segnali elettrici si riconoscono dagli altri per una sottile strato di tessuto connettivo visibile sotto la luce del microscopio. Il nodo SA è una struttura ad arco o fusiforme. Nella periferia del nodo le cellule specializzate sono mescolate con quelle del miocardio di lavoro. Inoltre, vi sono diverse estensioni e radiazioni che si immettono nel miocardio atriale. Queste perforano il miocardio nella cresta terminale, nella vena cava superiore e in quella cava inferiore. Il nodo è poi intimamente associato al sistema nervoso autonomo. Il nodo AV invece è di forma semiovale e presenta delle cellule di dimensione intermedia fra quelle del SA, piuttosto piccole e quelle del miocardio di lavoro. È controverso il modo con cui l'impulso dal nodo SA riesce a raggiungere il nodo AV. Alcuni studiosi supportano l'idea dell'esistenza di tratte specializzate tra di loro. Altri, invece, sostengono che le fibre muscolari stesse e la loro geometria nella parete atriale sono responsabili di una conduzione più rapida in alcune aree piuttosto che in altre [2].

1.3 Ciclo cardiaco

Per ciclo cardiaco si intende un ciclo completo di contrazione e rilassamento. In generale l'eccitazione elettrica di una cavità cardiaca induce la contrazione, o sistole, che espelle il sangue dalla cavità. Il rilassamento di qualsiasi cavità è chiamato diastole e permette alla cavità di riempirsi. Per analizzare sistole e diastole con maggior dettaglio, il ciclo cardiaco è solitamente diviso in 7 fasi (fig. 6). La prima fase è diretta conseguenza dell'onda P dell'elettrocardiogramma che rappresenta la depolarizzazione atriale ed è la fase finale della diastole. Le fasi dalla 1 alla 4 rappresentano la sistole mentre la 5 e la 6 indicano la fase iniziale e intermedia della diastole. L'ultima fase termina con l'apparizione della successiva onda P, la quale fa iniziare un nuovo ciclo.

- Fase 1, contrazione atriale

Essa avviene grazie alla depolarizzazione atriale visibile attraverso l'onda P dell'elettrocardiogramma. Gli atri, ricchi di sangue, contraendosi, aumentano la loro pressione in modo tale da spingere il sangue nei ventricoli dopo aver attraversato la valvola atrioventricolare. Il sangue non torna indietro verso la vena cava grazie alla conformazione

della valvola, che si richiude una volta passato il volume di fluido. Quando è terminata la contrazione atriale, la pressione all'interno degli atri comincia a diminuire a causa dell'inversione del gradiente pressorio attraverso la valvola atrioventricolare. Un tono a volte viene rilevato durante la contrazione atriale. Esso è causato dalla vibrazione della parete ventricolare durante la contrazione atriale.

- Fase 2, contrazione ventricolare isovolumetrica

Questa fase del ciclo cardiaco inizia con l'apparizione del complesso QRS dell'elettrocardiogramma, che rappresenta la depolarizzazione dei ventricoli. La valvola atrioventricolare si chiude quando la pressione intraventricolare supera la pressione atriale. In particolare, la contrazione ventricolare innesca la contrazione dei muscoli papillari con le loro corde tendinee ancorate ai lembi della valvola. La presenza delle corde tendinee previene il ripiegamento dei lembi valvolari verso l'interno degli atri, fatto che renderebbe la valvola non in grado di chiudersi. La chiusura della valvola atrioventricolare causa il primo tono cardiaco (S1). Nell'intervallo di tempo intercorso fra la chiusura della valvola atrioventricolare e l'apertura della valvola bicuspidale (aortica e polmonare), la pressione intraventricolare aumenta senza che vi sia un cambiamento di volume nei ventricoli, infatti la contrazione è detta isovolumetrica. Tuttavia, la geometria del ventricolo varia, in quanto il cuore diventa più sferico nella forma.

- Fase 3, eiezione rapida.

Essa rappresenta l'iniziale, rapida eiezione di sangue nell'aorta e nelle arterie polmonari dai ventricoli sinistro e destro, rispettivamente. La pressione nei ventricoli eccede quella nell'aorta/arteria polmonare; dunque, il gradiente pressorio fa sì che il sangue migri dai ventricoli alle arterie (aorta e polmonare) con l'apertura delle valvole bicuspidali. Durante questa fase, la pressione intraventricolare supera di poco il valore della pressione nel tratto di efflusso, dunque il gradiente pressorio è piuttosto basso a causa del diametro aumentato in corrispondenza dell'apertura della valvola (che comporta una minore resistenza). In questa fase la pressione aortica e dell'arteria polmonare raggiungono il loro valore massimo (sistolico). Nessun tono cardiaco viene rilevato normalmente in questa fase poiché l'apertura delle valvole bicuspidali è silenziosa. La pressione dell'atrio sinistro inizialmente diminuisce con l'aumento di volume della cavità atriale e tende ad aumentare nuovamente fino a quando le valvole atrioventricolari si aprono al termine della fase 5, in quanto l'atrio viene riempito di sangue dalle vene cave grazie al ritorno venoso.

- Fase 4, eiezione ridotta.

Dopo il complesso QRS, nel tracciato elettrocardiografico si nota un'onda T, che corrisponde alla ripolarizzazione dei ventricoli. Quest'ultima porta ad una diminuzione della pressione intraventricolare, che diventa minore di quella del tratto di efflusso, tuttavia il flusso di sangue verso l'esterno si verifica ancora a causa dell'inerzia e velocità del sangue stesso (energia cinetica). La pressione dell'atrio sinistro e di quello destro aumenta gradualmente a causa del continuo ritorno venoso dai polmoni e dalla circolazione sistemica, rispettivamente.

- Fase 5, rilasciamento isovolumetrico.

Quando la pressione intraventricolare diminuisce al termine della fase 4, le valvole aortica e polmonare si chiudono rapidamente, causando il secondo tono cardiaco, e l'inizio del rilasciamento isovolumetrico. La chiusura delle valvole bicuspidali è associata ad una piccola

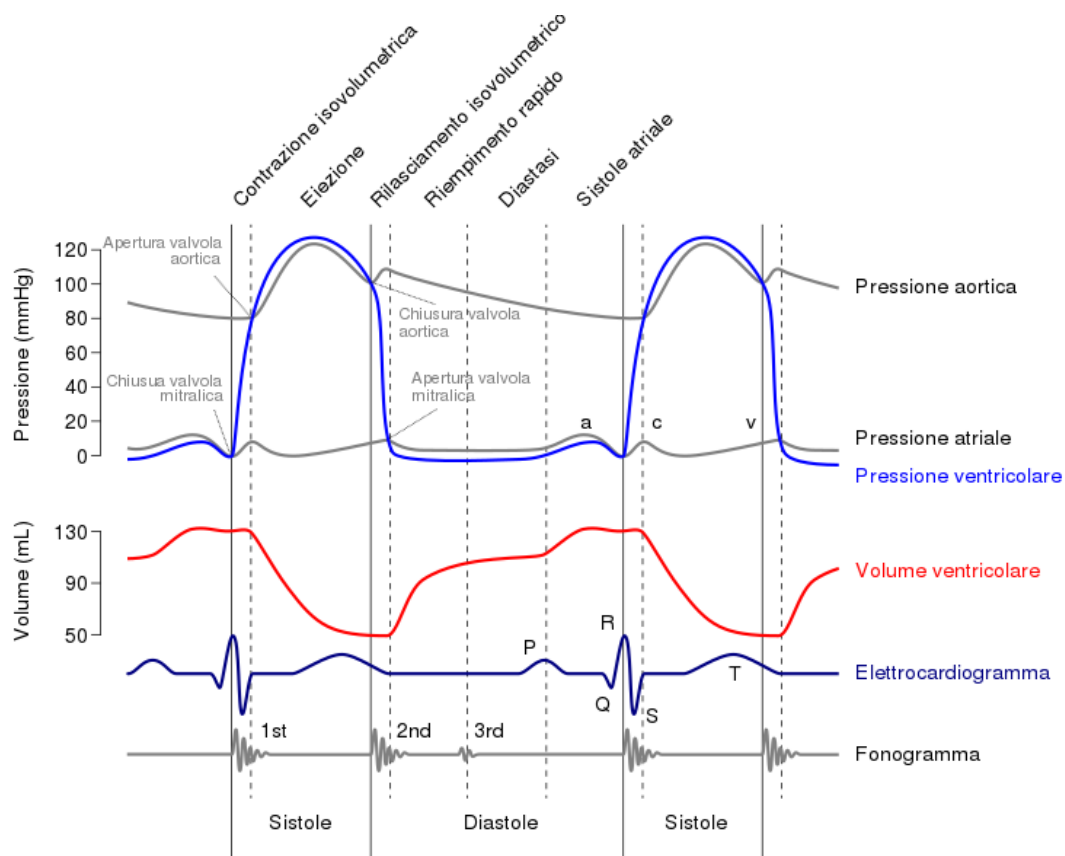


Figura 6: si notano le 7 fasi del ciclo cardiaco (la seconda fase comprende sia l'eiezione rapida che quella ridotta). Per diastasi si intende il riempimento ventricolare diastolico lento passivo e per sistole atriale la contrazione degli atri [3].

quantità di sangue che ritorna ai ventricoli e ad una caratteristica cuspidè (incisura dicrotica) che corrisponde ad una diminuzione di pressione. Subito dopo vi è un aumento di pressione seguito da una lenta diminuzione di essa. Nonostante il fatto che la pressione intraventricolare diminuisca, il volume non cambia dato che tutte le valvole sono chiuse.

- Fase 6, riempimento rapido.

Poiché i ventricoli continuano a "rilassarsi" al termine della fase 5, la pressione intraventricolare ad un certo punto raggiunge valori al di sotto della corrispondente pressione atriale. Quando ciò avviene, le valvole atrioventricolari si aprono rapidamente e avviene riempimento passivo dei ventricoli, causato dalla gravità. Una volta che i ventricoli sono completamente rilassati, la loro pressione lentamente crescerà come saranno riempiti di sangue dagli atri. Il riempimento dei ventricoli è normalmente silenzioso e quando si sente un terzo tono cardiaco, esso sta a significare una tensione delle corde tendinee durante il rilassamento dei ventricoli e il loro riempimento.

- Fase 7, riempimento ridotto.

I ventricoli continuano a riempirsi di sangue e ad espandersi e la loro pressione aumenta. Tuttavia, il 90% del riempimento dei ventricoli è raggiunto con la fase 6 e 7 durante il riempimento passivo mentre solo il 10% di esso avviene con la contrazione degli atri nella fase 1 [3].

1.4 Elettrocardiogramma

Definizione e caratteristiche del segnale elettrocardiografico

Per elettrocardiogramma (ECG) si intende la registrazione per mezzo di uno strumento chiamato elettrocardiografo, dell'attività elettrica complessiva del cuore per mezzo di elettrodi applicati sulla cute. In particolare, sono gli atri ed i ventricoli a rivestire il ruolo più importante anche se il segnale elettrocardiografico va letto una sorta di sommatoria o integrale delle attività elettriche di ciascuna cellula del cuore, comprese ad esempio quelle componenti il sistema di conduzione (fig. 7). Quando una cellula del muscolo cardiaco viene stimolata (lo stimolo elettrico viene prodotto primariamente dal nodo del seno), essa si depolarizza. In conseguenza a ciò, l'esterno della cellula è ad un potenziale minore, negativo, rispetto all'interno di essa che è diventato positivo. In questo modo si produce una differenza di potenziale e il risultato di questa è la formazione di una corrente elettrica che si trasmette lungo la membrana cellulare. La differenza di potenziale, variante nel tempo, viene registrata dall'ECG come un segnale avente varie caratteristiche che riflettono il comportamento dell'insieme delle cellule del cuore in ogni istante.

Caratteristiche del segnale elettrocardiografico

Vi sono dunque vari parametri che possono essere estratti dal segnale ottenuto, quantificati e studiati per discernere se il soggetto presenta caratteristiche normali o meno (fig. 8):

Onda P

L'onda P è una piccola deflessione positiva (o negativa) prima del complesso QRS. Essa rappresenta la depolarizzazione degli atri.

Intervallo PR

L'intervallo PR, misurato dall'inizio dell'onda P fino all'inizio del complesso QRS. Esso potrebbe variare leggermente nelle differenti derivazioni e rappresenta il tempo impiegato dallo stimolo elettrico per attraversare gli atri ed il nodo atrioventricolare (questo ritardo fisiologico permette ai ventricoli di riempirsi di sangue prima che avvenga la depolarizzazione). Negli adulti il normale intervallo PR si posiziona fra i 0,12 e i 0,2 secondi. Se prolungato, sopra i 0,2 s, la condizione è chiamata blocco cardiaco di primo grado o ritardo del nodo atrioventricolare.

Complesso QRS

Il complesso QRS, uno dei parametri di maggiore importanza, non presenta sempre un'onda Q, un'onda R ed un'onda S. Quando la deflessione iniziale del complesso QRS è negativa, essa è chiamata onda Q. La prima deflessione positiva è detta invece onda R. La deflessione negativa che segue l'onda R è chiamata invece onda S. In certi casi il complesso QRS è positivo e presenta solo l'onda R, in altri contiene due o tre deflessioni. In particolare, le onde extra sono chiamate R' (R primo) se sono positive e S' (S primo) se sono negative. La durata del complesso QRS rappresenta il tempo richiesto allo stimolo per diffondersi attraverso i ventricoli. Se ad esempio la trasmissione dello stimolo attraverso i ventricoli è rallentata da un blocco in una delle branche, la durata del QRS è prolungata (fig. 10).

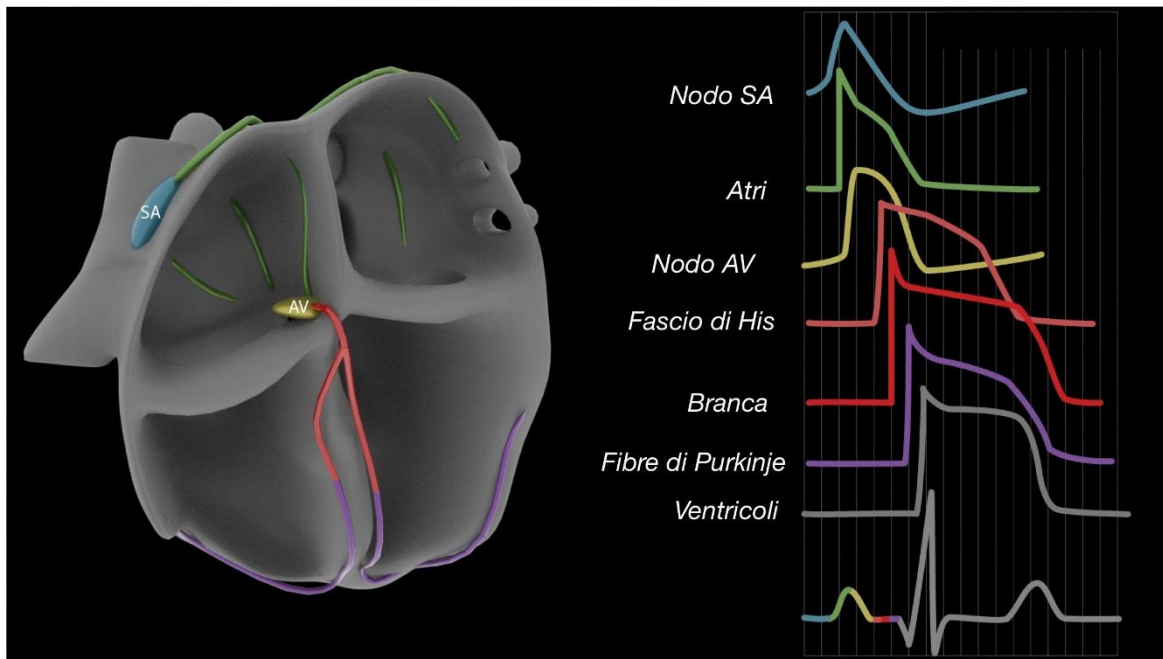


Figura 7: segnale elettrocardiografico come sommatoria ed integrazione dei contributi derivati dall'attività elettrica delle cellule di ogni distretto del cuore, da quelle di conduzione a quelle del miocardio di lavoro.

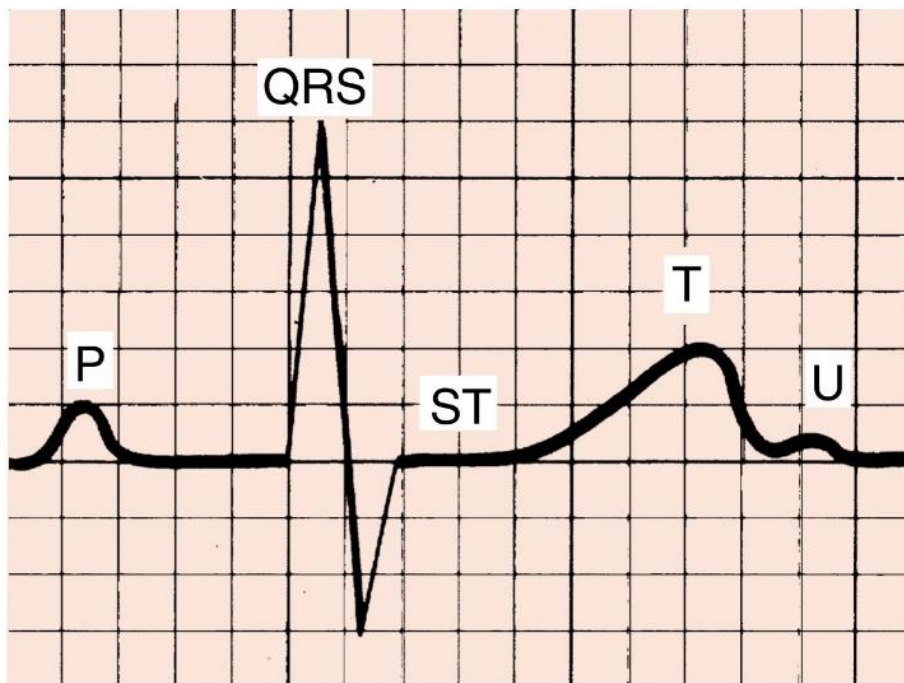


Figura 8: tipica rappresentazione di un segnale elettrocardiografico con l'onda P, il complesso QRS, il segmento ST, l'onda T e la, non sempre presente, onda U.

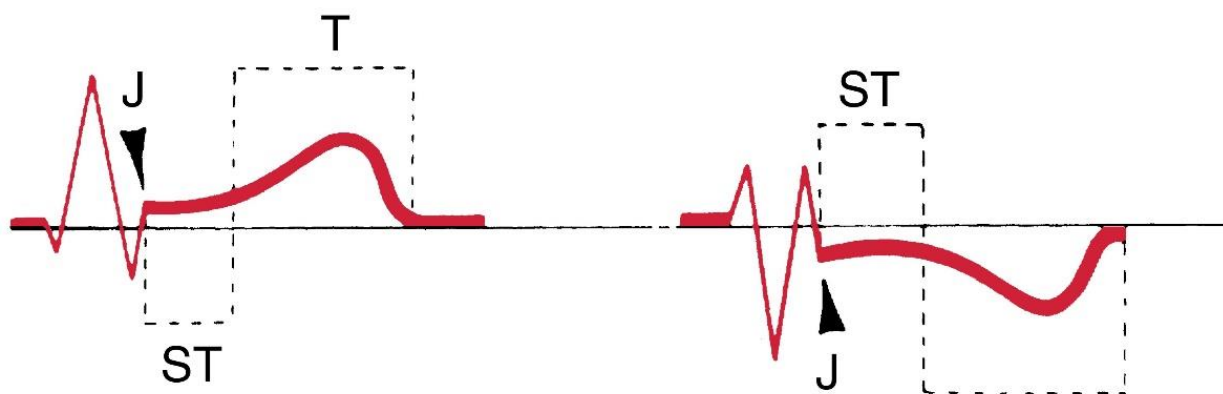


Figura 9: due segnali elettrocardiografici con indicati il punto J, il segmento ST e l'onda T. Da notare che nel primo tutti questi parametri sono positivi, mentre nel secondo negativo.

Segmento ST

Il segmento ST è misurato dalla fine del complesso QRS all'inizio dell'onda T. Esso rappresenta l'inizio della depolarizzazione dei ventricoli. Normalmente il segmento ST corrisponde all'isoelettrica ovvero a 0 mV; tuttavia, potrebbe essere leggermente sopraelevato o abbassato sempre in casi normali (solitamente meno di 1 mm di differenza dall'isoelettrica). Alcune volte l'inizio del segmento ST viene fatto corrispondere a quello che si chiama punto J (fig. 9).

Onda T

L'onda T rappresenta la ripolarizzazione dei ventricoli. Normalmente presenta una forma asimmetrica, infatti il suo picco è più vicino al termine dell'onda rispetto al suo inizio. Quando essa è positiva, cresce lentamente e dopo ritorna con pendenza in modulo più alta (velocità maggiore) all'isoelettrica. Quando è negativa, invece, discende lentamente e successivamente ritorna rapidamente anch'essa all'isoelettrica (fig. 9).

Intervallo QT

L'intervallo QT è misurato dall'inizio del complesso QRS fino alla fine dell'onda T. Rappresenta il ritorno dei ventricoli stimolati alle condizioni iniziali (ripolarizzazione ventricolare). I valori normali per l'intervallo QT dipendono dalla frequenza cardiaca. Più quest'ultima aumenta, più l'intervallo QT diminuisce. Esso è misurato nelle derivazioni in cui è maggiore.

Onda U

L'onda U è una piccola deflessione che talvolta si può vedere dopo l'onda T. Il suo significato esatto è sconosciuto anche se può essere prominente in casi di persone affette da cardiopatie o che assumono certe droghe come il sotalol [4].

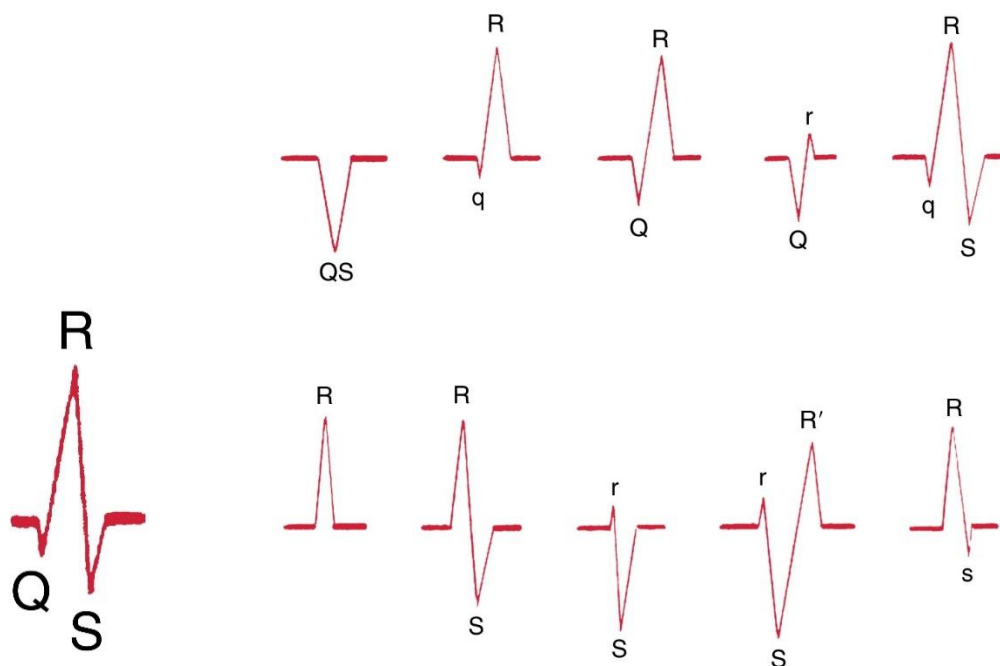


Figura 10: tipico complesso QRS con a fianco alcune sue forme alternative.

Derivazioni

I nervi e i muscoli che costituiscono il cuore possono essere considerati come una sorgente di cariche elettriche che viaggiano in un conduttore rappresentato dal torace. Il campo elettrico prodotto da queste cariche in movimento affiora in superficie con le sue linee equipotenziali. Se sulla superficie toracica vengono posti appositi elettrodi su due linee del campo a potenziale diverso, si può rilevare una differenza di potenziale. Quest'ultima varia così come variano depolarizzazione e ripolarizzazione e la registrazione in funzione del tempo è chiamata, come osservato precedentemente, elettrocardiogramma. Le differenze di potenziale dipendono dalla posizione degli elettrodi, mentre la forma delle linee equipotenziali è quella ottenibile da un dipolo costituito da due cariche elettriche di segno opposto. Così è possibile rappresentare in ogni istante tutte le cariche positive del cuore come un'unica carica positiva (di valore pari alla somma di quelle esistenti) posta in un certo punto interno al cuore e si può fare lo stesso per le cariche negative. Nel corso della propagazione dell'impulso elettrico a partire dal nodo del seno, si intuisce che in ogni istante di tempo la posizione della carica positiva e di quella negativa cambia. Si può immaginare così un dipolo elettrico caratterizzato da vari parametri fra i quali, l'orientazione della linea congiungente le due cariche, che cambia istantaneamente con il movimento delle cariche. Quest'ultima prende il nome di asse istantaneo del cuore. Dunque, è utile lo studio dell'evoluzione della mappa delle cariche durante il ciclo cardiaco in termini di cambiamento del dipolo equivalente per il quale l'orientamento del suo asse varia da istante ad istante. Il dipolo equivalente viene rappresentato dal vettore cardiaco H , che risulta espressione di tutte le attività cardiache e le cui proiezioni sono rilevabili in intensità e verso per mezzo di misurazioni di differenze di potenziale effettuabili sulla superficie corporea.

Per il rilevamento dei potenziali cardiaci sono necessari almeno due sensori (elettrodi cutanei) applicati sulla superficie del corpo e posti in luoghi non equipotenziali. Le derivazioni standard sono

solitamente in totale dodici. Esse mostrano in particolare la differenza di potenziale fra coppie di elettrodi disposti sulla cute del corpo, in funzione del tempo.

Derivazioni fondamentali

Le prime tre derivazioni (bipolari) sono dette fondamentali poiché sono state le prime ad essere state utilizzate. Vennero introdotte dal fisiologo olandese Einthoven, il quale situò gli elettrodi (fig. 11) ai vertici di un triangolo equilatero, ora chiamato di Einthoven, chiamando i tre vertici RA, da Right Arm, LA, da Left Arm e LL, da Left Leg. In particolare, la prima derivazione misura la differenza di potenziale fra braccio sinistro e braccio destro, la seconda fra gamba sinistra e braccio destro e la terza fra gamba sinistra e braccio sinistro. Le tre diverse differenze di potenziale rilevabili corrispondono alle componenti della proiezione del vettore asse elettrico H sul piano frontale, rispetto alle 3 derivazioni, ovvero lungo le direzioni congiungenti gli elettrodi in modo da formare il triangolo.

Derivazioni aumentate

Comunemente è utile ricavare dalle derivazioni fondamentali bipolari, tre derivazioni unipolari (AVR, AVL, AVF), in modo da utilizzare un solo elettrodo anziché due per ottenere una derivazione. Ciò si realizza utilizzando un riferimento elettrico ricavato dal potenziale che si realizza fra due resistenze di pochi k Ω delle quali un capo è collegato rispettivamente, ad esempio, al braccio destro e gamba sinistra e l'altro capo in comune che rappresenta il potenziale di riferimento. Tramite esse, è possibile ricavare il potenziale del braccio destro, utilizzando come riferimento quello ottenuto dal braccio sinistro e gamba sinistra, il potenziale del braccio sinistro, utilizzando come riferimento quello ottenuto da braccio destro e gamba sinistra, il potenziale della gamba sinistra, utilizzando come riferimento quello ottenuto dal braccio destro e da quello sinistro.

Derivazioni precordiali

Esse sono sei derivazioni unipolari che forniscono la proiezione del vettore H sul piano trasversale anziché frontale. Esse sono nate per valutare lo spostamento del vettore cardiaco su di un piano orizzontale utilizzando come riferimento elettrico un centro elettrico chiamato appunto terminale centrale di Wilson, formato connettendo ogni elettrodo costituente le derivazioni fondamentali tramite una resistenza di identico valore R (circa 5 M Ω) ad un punto comune che è il terminale centrale. Avendo a disposizione il terminale di Wilson, le posizioni degli elettrodi (fig. 11) per le derivazioni precordiali sono le seguenti (fig. 6) [5]:

- V1 = quarto spazio intercostale a destra del margine sternale
- V2 = quarto spazio intercostale a sinistra del margine sternale
- V4 = nel quinto spazio intercostale
- V3 = a metà strada fra V2 e V4
- V5 = sulla linea ascellare anteriore allineato con V4 e V6
- V6 = allineato esternamente con V4 e V5

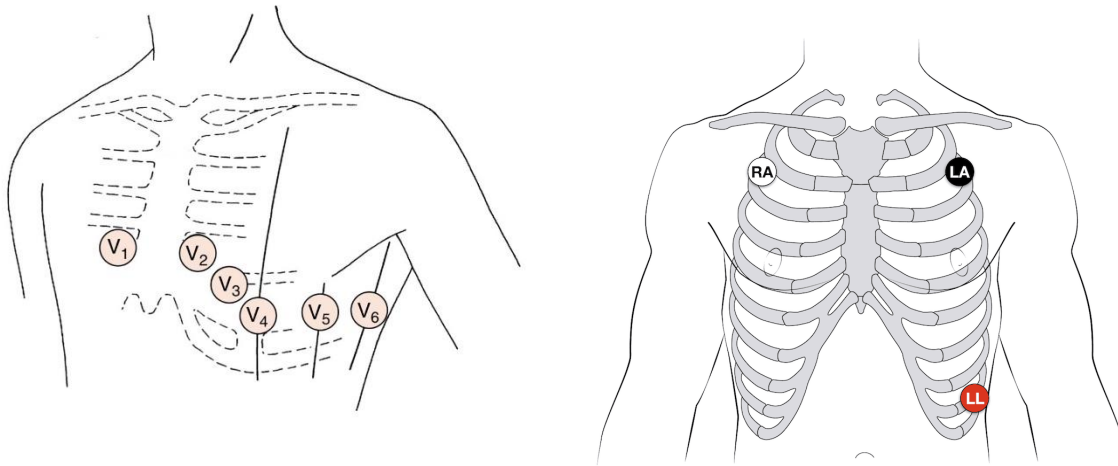


Figura 11: disposizione degli elettrodi per le derivazioni precordiali a sinistra e per quelle fondamentali/aumentate a destra.

2 Sindrome di Brugada

2.1 Definizione

La sindrome di Brugada è una canalopatia con un caratteristico elettrocardiogramma ed un rischio aumentato di morte cardiaca improvvisa (SCD), in assenza di grandi problemi alla struttura del cuore. Essa fa parte del gruppo di cardiopatie noto come sindromi ereditarie con aritmia primaria. Esse sono un gruppo eterogeneo, tutte tuttavia hanno basi genetiche e si hanno in assenza di anomalie strutturali del cuore [6]. Sebbene uno dei pattern elettrocardiografici tipici della sindrome venne descritto nel 1953 da Osher e Wolff, una prima descrizione della sindrome si deve agli italiani Nava, Martini e Thiene con il loro studio pubblicato nel 1988 prima sul Giornale Italiano di Cardiologia e l'anno dopo sull'American Heart Journal. Una seconda, due anni dopo, è stata realizzata grazie ai giapponesi Aihara, Ohe e Kamakura. Infine, cinque anni più tardi venne descritta dai fratelli Brugada, i quali danno il nome alla sindrome e diedero contributi fondamentali per il suo studio.

2.2 Eziopatogenesi

2.2.1 Il gene *SCN5A*

Le cause di questa sindrome che si conoscono, sono a livello genetico, anche se una minoranza rispetto alla totalità dei casi (solamente il 35%). Della maggior parte dei casi, circa il 65%, non si conosce ancora la causa, sebbene il 35% abbia origine genetica. In questi ultimi casi essa mostra una trasmissione autosomica dominante con bassa penetranza, ovvero il gene anormale responsabile

della sindrome è ereditato dal 50% della prole senza distinzione di sesso, di questo tuttavia non tutti sviluppano la patologia. Il principale gene mutato responsabile della patologia (30% dei casi riconosciuti), è SCN5A, il quale fa parte di una famiglia di geni che codificano per la subunità alfa dei canali sodio e si trova sul cromosoma 3p21-23. Tutti gli altri geni responsabili della sindrome costituiscono il 5% dei casi [7]. I canali sodio aprendosi e chiudendosi in specifici istanti di tempo, controllano il flusso degli atomi di sodio caricati positivamente (ioni Na⁺) nelle cellule. Essi contengono proteine prodotte per mezzo del gene SCN5A, abbondanti nel muscolo cardiaco e che giocano un ruolo chiave nell'abilità delle cellule di generare e trasmettere segnali elettrici. La proteina codificata dal gene SCN5A, Nav1.5, si esprime per la maggior parte nei dischi intercalari, dove interagisce con diverse altre proteine, come ad esempio i desmosomi e le gap junctions [8].

2.2.2 *Struttura del canale sodio e della proteina ad esso associata Nav1.5*

Nav1.5 consiste in un dominio terminale N intracellulare, in un altro dominio terminale C extracellulare e in 4 domini omologhi (DI, DII, DIII, DIV), connessi l'uno all'altro mediante linkers intracellulari [8] (fig. 12 A-B). Il dominio terminale C è l'estremità della catena di aminoacidi che compone la proteina e termina con un gruppo carbossilico (-COOH). Il terminale dominio N invece è l'estremità che presenta un gruppo amminico (-NH₂). Ogni dominio omologo contiene 6 segmenti transmembrana (S1-S6) che sono legati fra loro tramite loops intracellulari ed extracellulari. I primi 4 segmenti (S1-S4) formano il modulo che funge da sensore di tensione (VS), sebbene solo il segmento S4 possieda cariche positive, mentre gli ultimi due (S5-S6) ed il P-loop fra di loro formano il modulo che fisicamente realizza il poro (PM). VS e PM sono connessi fra loro mediante l' α -helical S4-S5 linker. I 4 domini si piegano a formare il poro per il passaggio del sodio, rivestito dai residui dei loop extracellulari (P-loops) fra S5 e S6 [9]. I P-loops controllano la selettività e la permeabilità della membrana plasmatica agli ioni sodio. In particolare, le anse (P-loop) fra i segmenti S5 ed S6, una per ognuno dei 4 domini, contribuisce a formare la parete interna del poro come una sorta di imbuto, la cui porzione più stretta rappresenta il filtro di selettività. Per attraversare il filtro di selettività, lo ione deve inoltre perdere il suo mantello di solvatazione. Infatti, in ambiente acquoso, ogni ione è avvolto da un guscio di molecole d'acqua che formano il cosiddetto alone di solvatazione. A parità di carica, il numero di molecole d'acqua che si addensano intorno allo ione è tanto maggiore quanto minore è il raggio anidro dello ione, dipendendo esso dalla densità di carica dello ione. Ciò comporta che l'anello di carica del filtro di selettività debba avere una distribuzione spaziale ben precisa, specifica per la specie ionica per la quale il canale manifesta selettività. Per superare il filtro di selettività lo ione deve essere reso anidro, quindi privato del suo alone di solvatazione (fig. 12 C). Allora per vincere l'attrazione fra gli ioni e le molecole d'acqua a vantaggio di quella fra ione e le cariche di segno opposto presenti sugli aminoacidi che compongono il filtro di selettività, è necessario che i legami che legano lo ione alle molecole d'acqua vengano sostituiti dai residui carbonilici degli aminoacidi che formano il filtro di selettività [10].

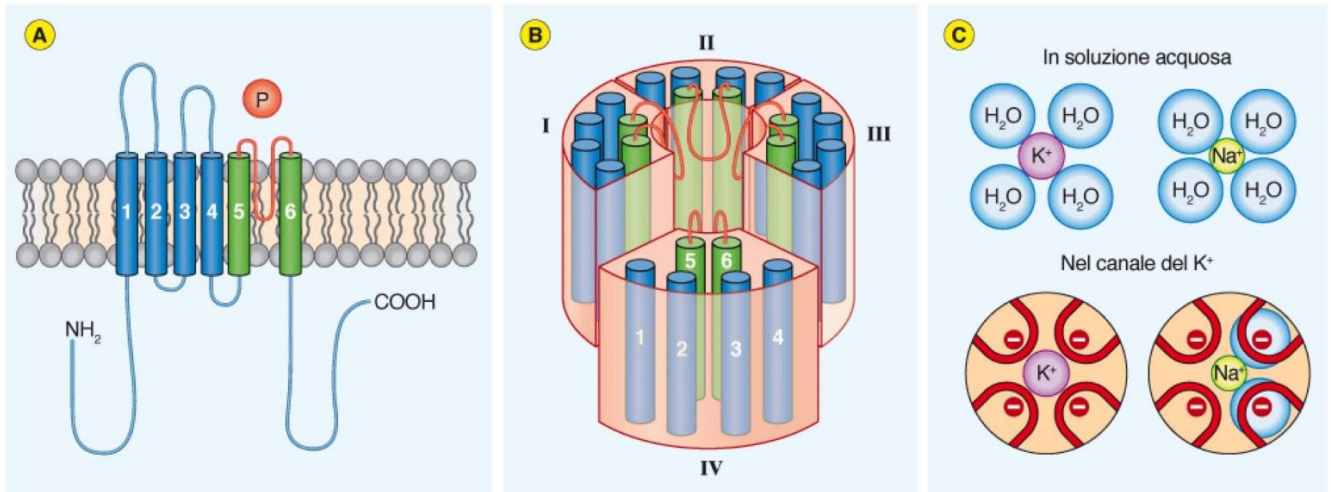


Figura 12: A) rappresentazione di uno dei domini costituenti la subunità α del canale sodio. B) rappresentazione del canale sodio con i suoi vari domini e segmenti. C) In alto ioni in soluzione acquosa ed in basso nell'atto di entrare nel canale, attraversando il filtro di selettività.

2.2.3 Conduzione degli ioni Na⁺ nel miocardio ventricolare in un soggetto sano

Il potenziale d'azione del cuore è generato dalla depolarizzazione ad opera di I_{Na} e I_{Ca} e dalla successiva ripolarizzazione mediante I_K . I canali sodio sono fondamentali per quanto riguarda la generazione di I_{Na} e si trovano nei miocardiociti e nelle cellule modificate del tessuto di conduzione. Tuttavia, sebbene la loro presenza sia abbondante nel fascio di His, nelle due branche e nelle fibre di Purkinje, sono quasi assenti nel nodo del seno e in quello atrioventricolare. Nel miocardio ventricolare, durante la diastole, il potenziale elettrico transmembrana, a riposo, è circa -85 mV e i canali sodio sono chiusi. La depolarizzazione della membrana plasmatica per mezzo di impulsi elettrici da parte di cellule adiacenti innesca un movimento dei segmenti S4 carichi positivamente (sensori di pressione) verso l'esterno, che porta all'apertura del canale (attivazione rapida) ed un rapido flusso di Na⁺ all'interno della cellula ovvero I_{Na} (fase 0). Nella fase 1 I_{Na} aumenta fino a raggiungere un picco che corrisponde a quando il potenziale d'azione tenta di raggiungere il potenziale di Nernst del sodio, pari a 60 mV, sebbene il massimo a cui arriva sia circa 20 mV. Questo accade poiché fra la fase 0 e la fase 1 avviene l'inattivazione dei canali sodio, durante la quale l'ansa fra i domini III e IV (gate di inattivazione), agisce come un coperchio, una sorta di propaggine molecolare capace di muoversi sul suo punto di attacco al resto della proteina, in modo da occludere il lume del canale, fenomeno che avviene dopo circa 1 ms. In seguito a ciò avviene una prima ripolarizzazione della cellula. Nella fase 2 si aprono i canali per permettere l'ingresso del calcio nella cellula e l'uscita del potassio dalla cellula ed il potenziale si stabilizza a circa 10 mV, poi i canali sodio si chiudono. Nella fase 3 le correnti lente del calcio si inattivano mentre gli ioni potassio continuano ad uscire dalla cellula, provocando una maggiore ripolarizzazione che culmina con il ritorno alle condizioni di riposo nella fase 4 [11].

2.2.4 Effetti delle mutazioni del gene sulla sindrome di Brugada

Si crede che nella sindrome di Brugada, mutazioni del gene SCN5A sono associate ad una perdita di funzioni (loss of function mutations) della subunità α del canale sodio 1.5, Nav1.5, o da una sua diminuita espressione nel sarcolemma, causa di canali non funzionanti o proprietà di gating alterate che portano ad una diminuzione di I_{Na} (fig. 13). Quest'ultima provoca un rallentamento nella fase ascendente del potenziale d'azione conduzione del cuore identificato in particolare, come si nota dalla figura 13, da una diminuzione della pendenza della curva nella fase 0. Il meccanismo con il quale una diminuzione di I_{Na} porta all'elevamento del segmento ST nelle derivazioni precordiali destre V1 e V2, è tuttavia ancora dibattuto [12].

Tali effetti riguardanti I_{Na} derivanti dalle mutazioni del gene, si produrrebbero nel ventricolo destro, in particolare a livello degli strati epicardici del suo tratto di efflusso [13]. Esso denominato anche borsa infundibolare muscolare autoportante, in particolare, è una struttura tubulare a parete liscia, posizionata fra il tronco polmonare e la cavità ventricolare destra (fig. 14). Esso può essere diviso nelle pareti anteriore, sinistra, destra e posteriore. Inoltre, la sua parete è una struttura multistrato che presenta una rete tridimensionale di miofibre immerse in una matrice di tessuto fibroso. Dallo studio di diversi soggetti aventi la sindrome di Brugada, in primis da parte di Martini, Nava e colleghi, è emerso, dopo un'attenta analisi, che questi avevano anomalie strutturali nel miocardio, in particolare una fibrosi del ventricolo destro. Dunque, da questa scoperta, si sono fatte nuove ipotesi per quanto riguarda il meccanismo fisiopatologico della sindrome di Brugada, cercando il

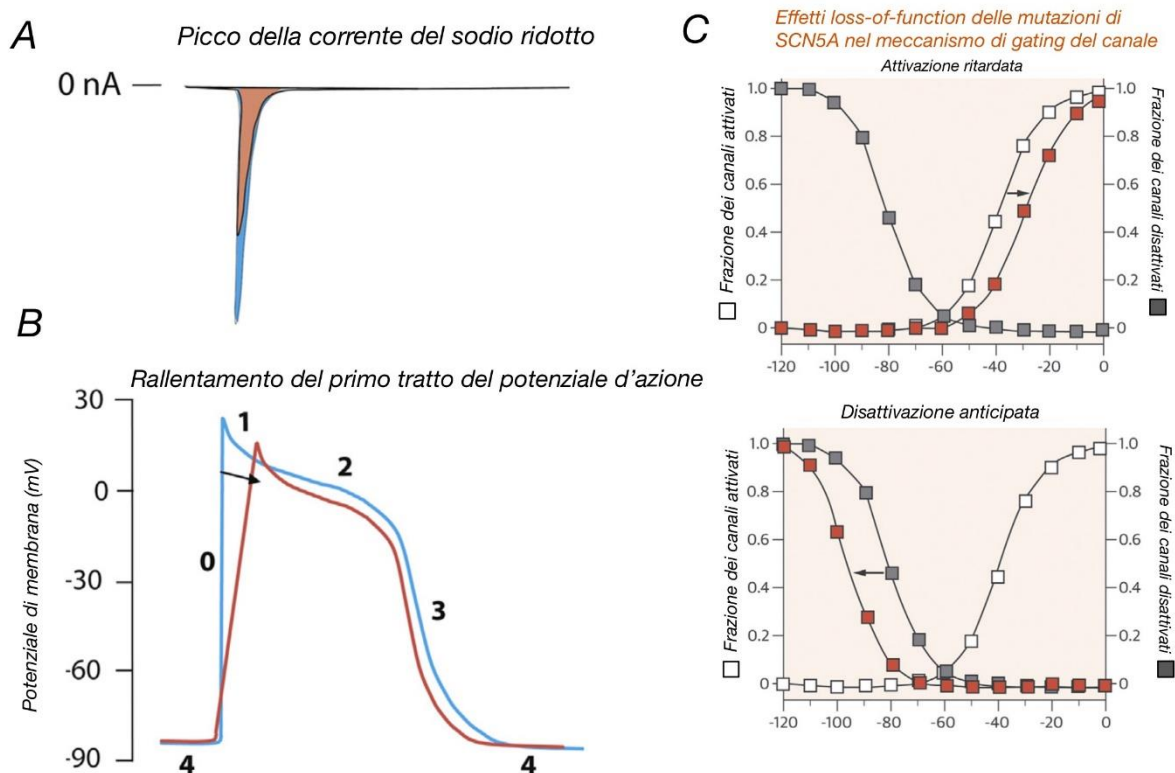


Figura 13: in alto a sinistra è in evidenza il picco ridotto della corrente del sodio. In basso a sinistra il ritardo nel potenziale d'azione relativo ad una cellula del miocardio ventricolare. A destra in alto ed in basso gli effetti delle mutazioni del gene SCN5A derivati da un'attivazione ritardata o da una disattivazione anticipata dei canali del sodio [12].

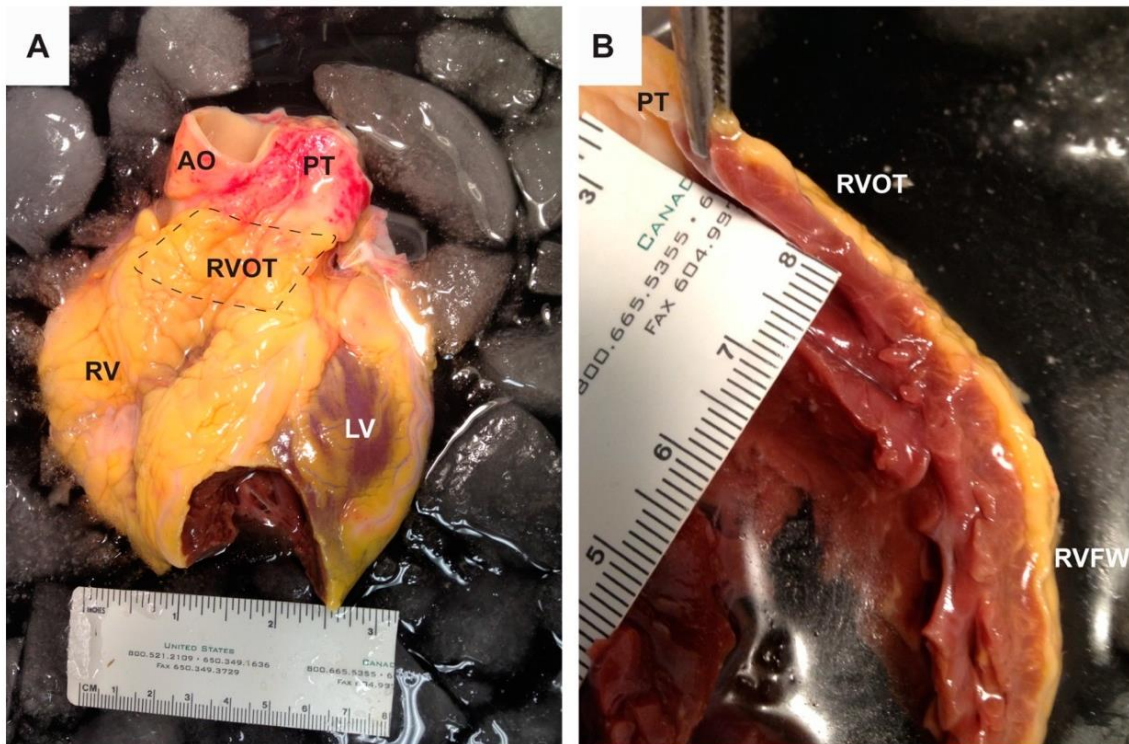


Figura 14: anatomia del tratto di efflusso del ventricolo destro. AO, radice aortica; PT, tronco polmonare; RVOT, tratto di efflusso del ventricolo destro; RV, ventricolo destro; LV, ventricolo sinistro. [12].

nesso fra la presenza di anomalie strutturali e la ridotta eccitabilità cardiaca. Tuttavia, l'origine della fibrosi interstiziale è ancora sconosciuta. Il canale del sodio Nav1.5 o impatti fisici sul petto o ancora la forma del torace potrebbero essere coinvolti nella formazione della fibrosi [14].

2.3 Pattern elettrocardiografici e diagnosi

La Società Europea di Cardiologia ha inizialmente identificato tre possibili pattern associati alla sindrome di Brugada, tutti nelle derivazioni precordiali dalla V1 alla V3. In accordo con la definizione originale data dai fratelli Brugada (tab. 1, fig. 15) i pattern sono i seguenti.

Il pattern di tipo 1 era caratterizzato da un segmento ST sopraslivellato (≥ 2 mm o 0,2 mV) in corrispondenza del suo picco, convesso ad andamento discendente seguita da un'onda T negativa con poca o nessuna separazione isoelettrica. Il pattern di tipo 2 presentava anch'esso un segmento ST sopraslivellato (≥ 2 mm) con un'elevazione del segmento ST discendente graduale (rimanendo ≥ 1 mm sopra la linea di base) con conseguente configurazione a sella, seguita da un'onda T positiva o bifasica. Il pattern di tipo 3 presentava un sopraslivellamento del segmento ST precordiale destro (≥ 2 mm), con un'elevazione del segmento ST discendente graduale (rimanendo ≥ 1 mm sopra la linea di base) con anch'esso configurazione a sella. Il pattern di tipo 1 può essere spontaneamente evidente o indotto mediante un test, in cui si somministrano per via intravenosa dei farmaci antiaritmici della Classe 1A o 1C, i quali hanno la capacità di bloccare i canali del sodio, ciò permetteva e permette di rivelare o accentuare le anomalie nei segmenti ST in pazienti sospettati

di avere la sindrome, convertendo il pattern di tipo 2 o 3 nel pattern di tipo 1. Tuttavia, in quest'ultimo caso i soggetti sono sottoposti ad un rischio molto minore rispetto a quelli aventi pattern di tipo 1 e sintomatici per sincope e/o arresto cardiaco ed hanno quindi una prognosi benigna. I più comuni farmaci sono ajimalina e flecanide al momento. La sindrome di Brugada viene inoltre diagnosticata quando il paziente presenta almeno uno dei seguenti criteri:

- A. Storia familiare: se ci sono stati casi di SCD (Sudden cardiac death) nei membri della famiglia inferiori a 45 anni o se è presente il pattern di tipo 1 nei parenti.
- B. Sintomi legati ad aritmie: sincope, respiro agonico notturno e crisi epilettiche.
- C. Aritmie ventricolari ipercinetiche del tipo PVT (tachicardia ventricolare polimorfica) e VF (fibrillazione ventricolare).

Tabella 1: caratteristiche dei 3 pattern secondo la definizione iniziale dei fratelli Brugada.

	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3
Ampiezza onda J	≥ 2 mm	≥ 2 mm	≥ 2 mm
Onda T	Negativa	Positiva o bifasica	Positiva
Configurazione ST-T	A tenda	A sella	A sella
Termine segmento ST	In graduale discesa	Elevazione ≥ 1 mm	Elevazione < 1 mm

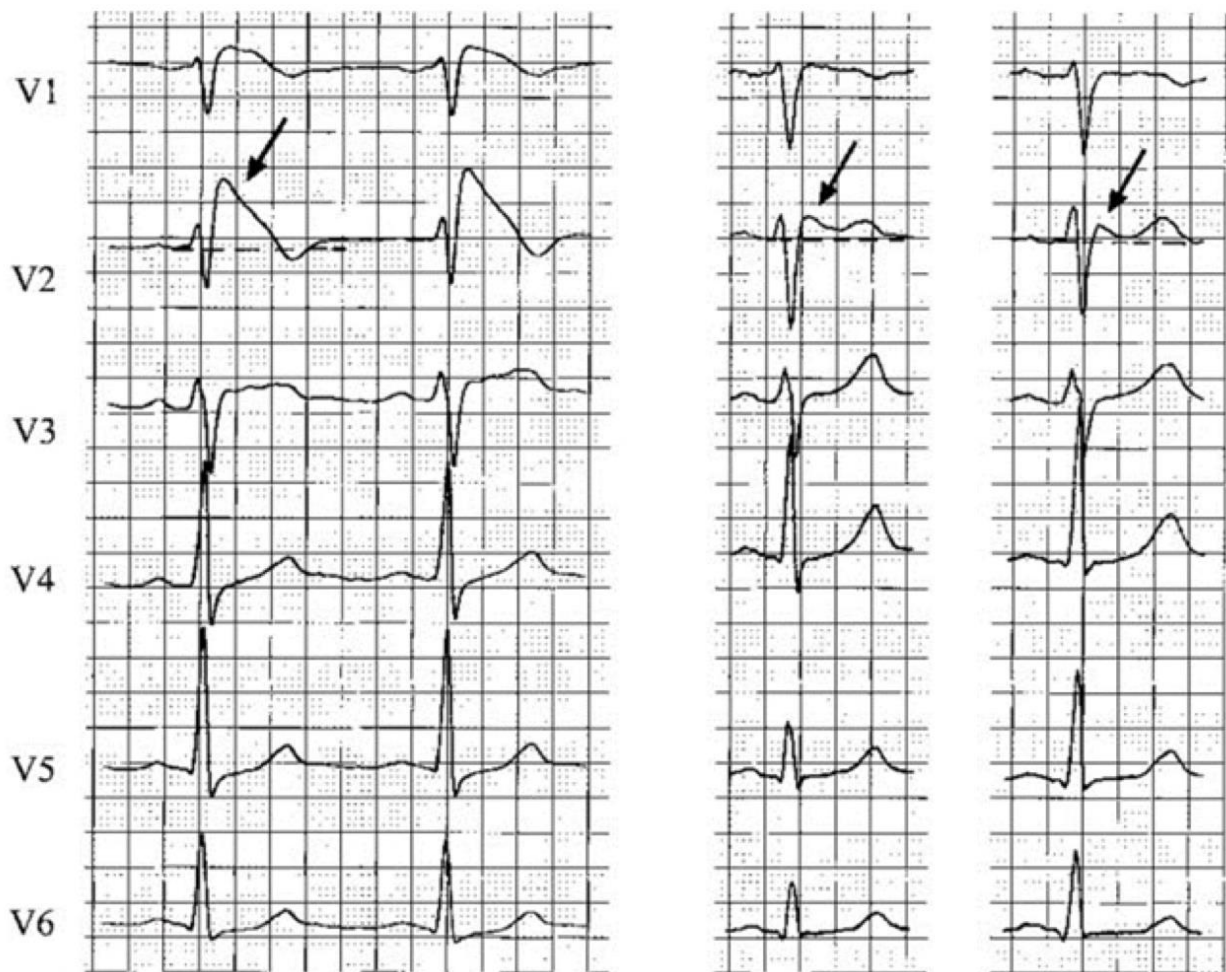


Figura 15: esempio dei 3 pattern elettrocardiografici tipici della sindrome di Brugada, in successione [13].

Successivamente, con una nuova definizione, viene lasciato invariato il pattern di tipo 1, mentre il pattern di tipo 2 e 3 vengono combinati in un nuovo pattern di tipo 2 a sella, per motivi legati alle poche e piccole differenze morfologiche fra i due pattern. Il nuovo pattern include come features l'angolo β (formato dalla rampa ascendente dell'onda S e dal braccio discendente di r') e la durata della base del triangolo, due parametri descritti successivamente [15].

Parametri estraibili e predittivi per il pattern di tipo II della sindrome di Brugada.

Angolo beta

Sebbene il pattern tipo 1 della sindrome possa essere riconosciuto per la presenza distintiva della morfologia a tenda nelle derivazioni V1-V3, il riconoscimento del pattern tipo 2 e il distinguerlo da altre diagnosi con simile morfologia come un blocco della branca destra incompleto (IRBBB) è ostico. Il migliore metodo dovrebbe permettere un'alta sensibilità, essere oggettivo, affidabile e di facile applicazione. Un metodo abbastanza valido oggi, serve per riconoscere la morfologia RSR' nelle derivazioni V1 o V2. Esso consiste nella misurazione di due angoli: l'angolo α fra la linea verticale e la discesa dell'onda R', e l'angolo β fra la salita dell'onda S e la discesa dell'onda R' (fig. 16). L'angolo β è maggiormente sensibile e presenta una maggiore specificità per la sindrome di Brugada e per questo è preferito rispetto all'angolo α . È stato dimostrato che l'angolo β è una feature capace di distinguere più facilmente un blocco della branca destra incompleto dalla sindrome di Brugada. Se β è superiore a 58° , allora il paziente è affetto dalla sindrome di Brugada con una probabilità dell'87% [15].

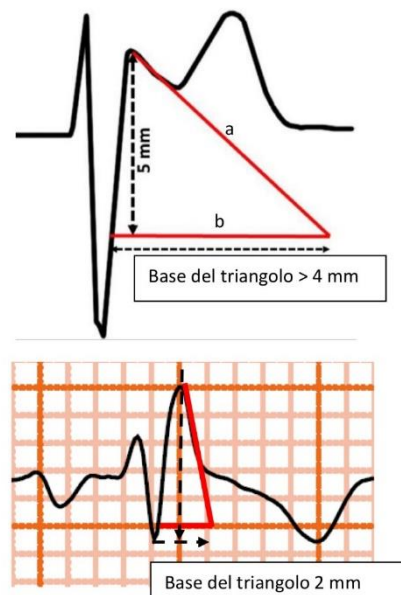


Figura 17: criterio per discriminare una sindrome di Brugada da un BBD o BBD incompleto. Tracciamo una linea che dall'apice della R' incontra la linea di base a 5 mm di distanza (linea rossa 'a'). Misuriamo la base del triangolo appena tracciato (linea rossa 'b') e qualora superi i 4 mm è più alta la probabilità che si tratti di un Brugada (Da A. Bayés De Luna, Current Cardiology Review 2014).

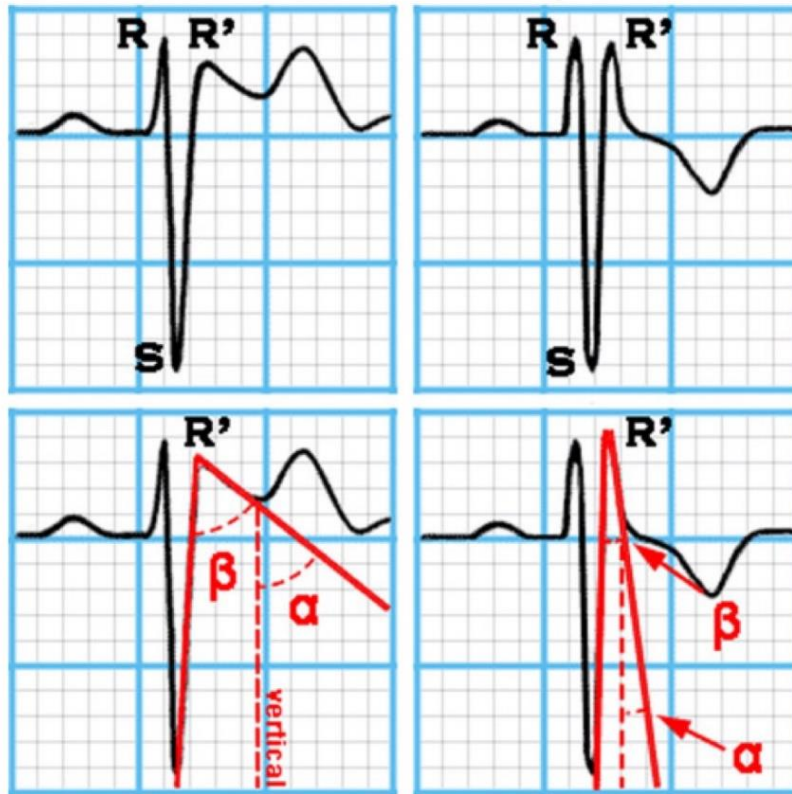


Figura 16: differenze fra pattern di Brugada di tipo 2 a sinistra e blocco della branca destra incompleto a destra, in base agli angoli beta ed alpha [13].

Base del triangolo

Un altro metodo, più veloce, di più facile applicazione e con maggior percentuale di successo, prende il nome di base del triangolo e può discriminare se si è di fronte ad un pattern di tipo Brugada o ad un blocco della branca destra, anche incompleto (fig. 17). Esso, infatti, presenta una sensibilità dell'82% ed una specificità del 92.1%. Secondo questo criterio, la durata della base del triangolo a 0.5 mV (5 mm) dal picco, deve essere maggiore o uguale a 160 ms (4 mm). Inoltre, la durata della base del triangolo a partire dalla linea isoelettrica deve essere maggiore o uguale a 60 ms (1.5 mm) [15].

Il tipico pattern convesso di tipo 1 presenta in V1 e V2 le seguenti caratteristiche (fig. 18 A):

- a) Al termine del QRS, un tratto in pendenza rapida ed ascendente con un picco maggiore o uguale a 2 mm seguito da un tratto ST discendente concavo o rettilineo.
- b) Non è presente una chiara onda r'.
- c) Spesso il picco non corrisponde all'onda J.
- d) A 40 ms dal picco, la diminuzione in ampiezza di ST è minore o uguale a 4 mm. In caso di blocco della branca destra e negli atleti, essa è molto maggiore.
- e) Il tratto ST in corrispondenza del picco è maggiore del suo valore a 40 ms che è a sua volta maggiore del suo valore a 80 ms.
- f) Il tratto ST è seguito da un'onda T negativa e simmetrica.

g) La durata del QRS è maggiore rispetto a quella nel blocco di branca destra.

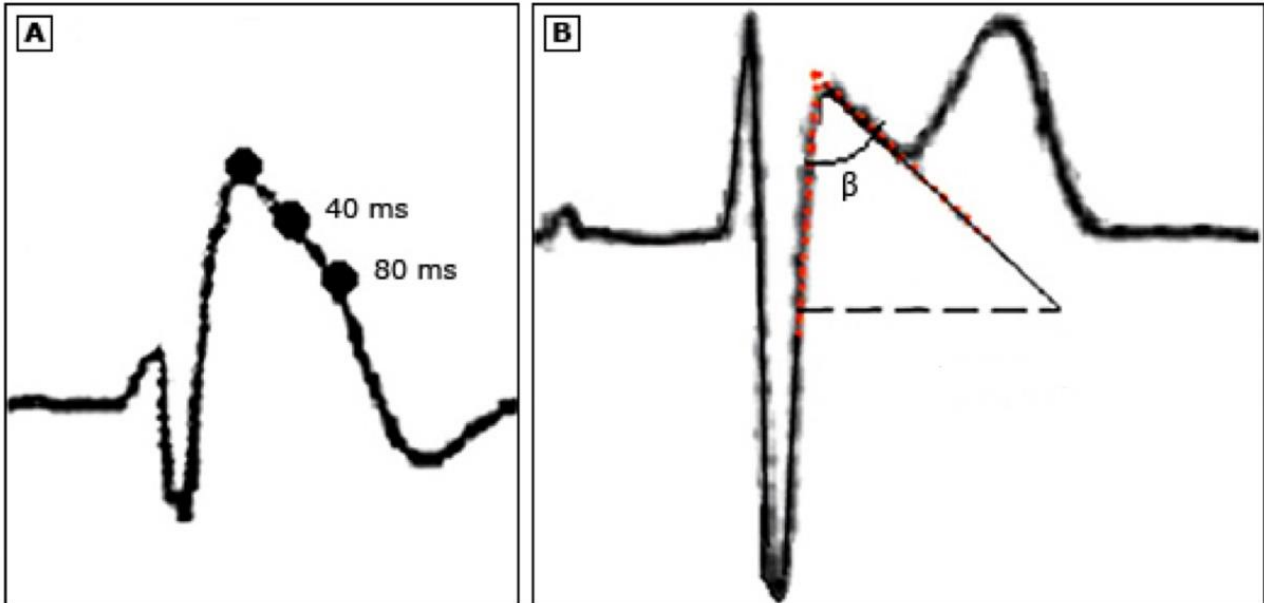


Figura 18: A) Il tratto ST in corrispondenza del picco è maggiore del suo valore a 40 ms che è a sua volta maggiore del suo valore a 80 ms. B) La durata della base del triangolo di r' a 5mm dal picco maggiore di 3.5mm, mentre l'angolo β deve essere superiore a 58° .

Il tipico pattern a sella di tipo 2 presenta in V1 e V2 le seguenti caratteristiche (fig.18 B):

- Un alto picco di r' (che spesso non coincide con l'onda J) maggiore o uguale a 2 mm.
- Il braccio discendente di r' coincide con l'inizio del segmento ST.
- La salita minima del tratto ST deve essere maggiore o uguale a 0.5 mm.
- Il segmento ST è seguito da un'onda T positiva in V2 e di morfologie variabili in V1.
- La durata della base del triangolo di r' a 5mm dal picco, maggiore di 3.5mm
- La durata del QRS è maggiore nella sindrome di Brugada con pattern di tipo 2 rispetto ad altri casi con r' in V1.

Di seguito in fig.19-20 vari esempi di tracciati elettrocardiografici, con diagnosi fatta in base ai features descritte in precedenza, che permettono di notare le caratteristiche di atleti sani a confronto con quelle di soggetti affetti da Brugada.

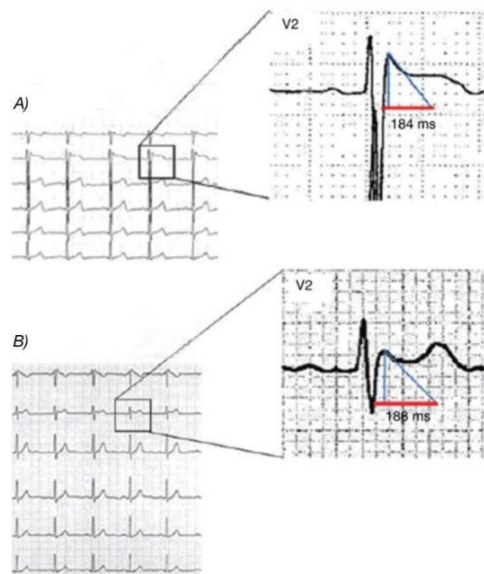


Figura 19: due esempi di pattern di tipo 2 brugada. A) Pattern di tipo 2 Brugada con base del triangolo a 0.5 mV, pari a 184 ms. B) Pattern di tipo 2 Brugada con lo stesso parametro pari a 188 ms [13].

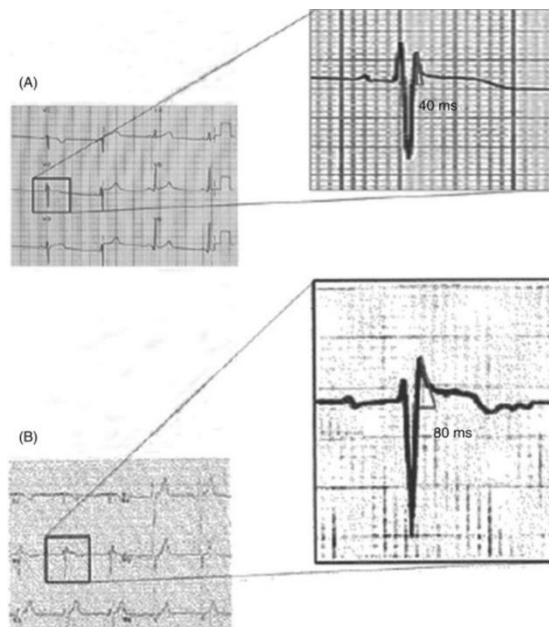


Figura 20: due esempi di ECG di atleti sani. A) Atleta sano con soprasslivellamento del tratto ST e RSr' ma con base del triangolo a 0.5 mV misurante 40 ms (1 mm). B) Caso simile con base del triangolo misurante 80 ms [13].

Collocazione elettrodi

Per identificare la eventuale presenza di pattern di Tipo 1 spontaneo, può essere necessario posizionare le derivazioni precordiali nel 2° e 3° spazio intercostale invece che nel classico 4° spazio intercostale, le cosiddette derivazioni precordiali alte. Ciò consente di aumentare la possibilità di individuare l'anomalia elettrocardiografica tipica e quindi di fare diagnosi della sindrome. Questo accade perché il fenomeno di Brugada occorre in una porzione molto limitata della regione ventricolare destra, i cui potenziali vengono rilevati solo se gli elettrodi sono posti praticamente al di sopra della regione interessata [16].

3 Sindrome di Brugada e sport

3.1 Morte cardiaca negli sportivi e associazione con la sindrome di Brugada

La morte cardiaca improvvisa (SCD) in un'atleta apparentemente sano è un evento tragico. Essa è definita come una morte che si verifica inaspettatamente nell'arco di un'ora dalla comparsa dei sintomi, o ogni morte che nell'arco di 24 ore da quando il soggetto è stato visto vivo e asintomatico. Capire le sue cause è complesso in quanto dipende da molti parametri. Gli sport possono richiedere differenti livelli di performance cardiache, anche nello stesso tipo di sport. Infatti, rivestono una grande importanza anche il ruolo giocato, l'allenamento richiesto e gli stress ambientali cui è sottoposto l'atleta. In generale, le anomalie cardiache che contribuiscono a episodi di morte cardiaca istantanea in atleti con età inferiore a 35 anni, si differenziano in 3 categorie: elettriche, contratte e strutturali. Nel primo gruppo rientrano anomalie quale ad esempio la sindrome di Brugada, che fa parte di un gruppo di anomalie cardiache ereditarie che, possono essere inizialmente quiescenti, ma che predispongono l'atleta a SCD primariamente attraverso tachicardia ventricolare. Un atleta che per queste cause sperimenta un arresto cardiaco può essere efficacemente rianimato mediante un pronto riconoscimento, una rapida rianimazione cardiopolmonare e l'utilizzo di un defibrillatore automatico esterno (DAE) [17] [18].

Negli atleti ad alto livello che praticano sport che comprendono allenamenti di resistenza, può sopraggiungere un rimodellamento cardiaco, che potrebbe sovrapporsi a cambiamenti prodotti da una patologia dal ventricolo destro, rendendo l'identificazione del problema più difficile in presenza

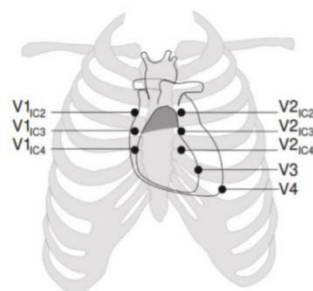


Figura 21: posizionamento elettrodi per la sindrome di Brugada.

di adattamento fisiologico e quindi ciò comporta un rischio maggiore per l'atleta. Per quest'ultimo, si intende una persona che pratica sport, in cui il livello di resistenza è alto, quali ad esempio canottaggio, maratone e ciclismo. I cambiamenti fenotipici associati ad allenamenti di resistenza in questi atleti sono ben conosciuti ed includono lo sviluppo di ipertrofia cardiaca e dilatazione con bradiaritmie e un tono vagale aumentato. Essi servono generalmente per andare in contro alla richiesta di ossigeno da parte dei muscoli scheletrici durante allenamenti intensi. Infatti, questi adattamenti aumentano il volume di sangue nelle cavità cardiache e quindi consentono di incrementare l'output cardiaco; quindi, l'eiezione di sangue e di conseguenza il picco di ossigeno consumato aumenta dal 40% al 50%. Molte ricerche hanno evidenziato che il rimodellamento cardiaco ha come centro il ventricolo sinistro. È stato dimostrato che l'allenamento di forza è associato ad uno inspessimento concentrico del ventricolo sinistro connesso allo sviluppo di ipertrofia muscolare. Invece l'allenamento di resistenza è associato ad incremento del volume della cavità piuttosto che dello spessore della parete cardiaca. Le varianti elettrocardiografiche associate con quest'ultimo tipo di allenamento, in atleti di alto livello, includono ripolarizzazione anticipata e elevazione del segmento ST da V3 a V6, con un punto J elevato ed un'onda T sottoforma di picco. La sindrome di Brugada è caratterizzata da sopraslivellamento del segmento nelle derivazioni precordiali destre e possibili ritardi alla conduzione, che possono scaturire in letali aritmie in un cuore strutturalmente normale. C'è un incremento di aritmie durante il sonno o il riposo e l'incremento del tono vagale, che è una delle conseguenze dell'allenamento di resistenza dovute al rimodellamento cardiaco, può essere una delle cause scatenanti. Ad esempio, un parametro elettrocardiografico nella sindrome che potrebbe sovrapporsi significativamente nel cuore dell'atleta è l'intervallo PR aumentato di più di 200 ms. La collocazione degli elettrodi per lo studio di V1 e V2 nel secondo e terzo spazio intercostale è suggerito per evidenziare le caratteristiche del segmento ST della sindrome [19] [20].

3.2 Screening di pre-partecipazione

Lo screening di pre-partecipazione è essenziale per minimizzare il rischio di morte cardiaca improvvisa (SCD) negli atleti sia nelle attività agonistiche sia in quelle nel tempo libero. La causa primaria di SCD negli atleti giovani (con un'età minore di 35 anni) include cardiomiopatie ipertrofiche, anomalie congenite dell'arteria coronaria e cardiomiopatie con aritmogenesi legate al ventricolo destro. Altre anomalie fra cui la sindrome di Brugada contribuiscono ad un minore grado di SCD. Attualmente la valutazione clinica, l'elettrocardiogramma e l'ecocardiografia costituiscono le chiavi per una valutazione atletica di pre-partecipazione. Dunque, lo screening di pre-partecipazione dovrebbe essere effettuato in tutti gli atleti agonisti o che praticano sport nel tempo libero. Attualmente non vi sono linee guida comuni riguardo lo screening di pre-partecipazione. Infatti, le linee guida pubblicate dall'European Society of Cardiology e l'International Olympic Committee sono molto simili, ma differiscono dalle linee guida americane in quanto aggiungono l'elettrocardiogramma a 12 derivazioni alla valutazione, oltre al recupero della storia dell'atleta e dell'esaminazione clinica. Tuttavia, l'ECG come metodo di screening nella popolazione di atleti presenta bassa sensibilità e specificità, che costituisce la maggiore limitazione nella sua applicazione. Per prevenire la morte cardiaca improvvisa relativa a questo sport, venne sviluppato e implementato un tool di screening pre-competizione, per gli atleti. Esso consiste in un elettrocardiogramma a 12

derivazioni a riposo o sotto sforzo ed in un ecocardiogramma. Il protocollo europeo per lo screening include tre componenti: 1) analisi della storia personale e della famiglia; 2) esame fisico meticoloso e 3) elettrocardiogramma a 12 derivazioni [21]. Come precedentemente affermato, rimodellamenti del cuore a seguito di allenamenti di resistenza particolarmente intensi possono indurre alla registrazione di pattern simili a quelli di alcune cardiopatie, fra cui quella di Brugada e quindi rendere difficile il discernere se il soggetto è sano oppure no. In atleti che presentano una ripolarizzazione precoce, infatti, si nota un elevamento del segmento ST, che tendono a mimare il pattern Brugada di tipo 1 convesso.

Tuttavia, questi atleti, rispetto a pazienti affetti da Brugada, presentano in genere una frequenza cardiaca molto più bassa e la durata del complesso QRS minore, inoltre il sopraslivellamento ST è minore e presenta una morfologia differente visibile nella fig. 22 [22].

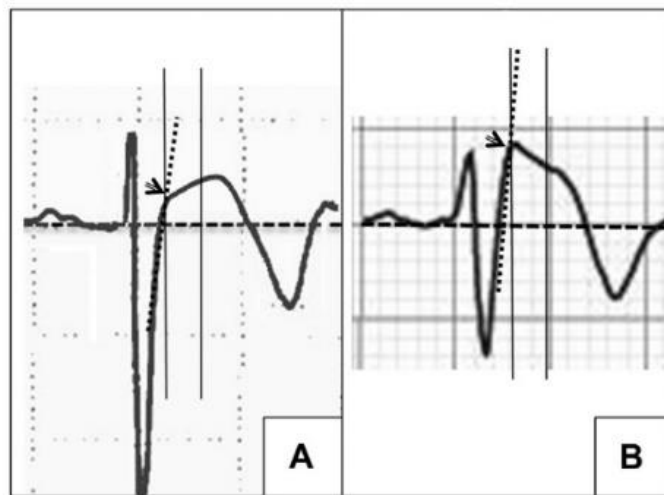


Figura 22: A) ECG atleta con ripolarizzazione precoce; B) ECG soggetto con sindrome di Brugada (pattern tipo 1).

Metodi

Il database *Brugada ECG Database* da Zenodo è stato preso in esame (<https://zenodo.org/record/3266179#.YWVJphzOOUk>). Si è presa come riferimento una tabella estratta da un database [23]. La matrice relativa presenta 112 colonne rappresentanti i parametri estratti dal segnale ECG [24] [25] e 87 righe rappresentanti i soggetti, tutti affetti dalla sindrome di Brugada. In primis, per ognuna delle sequenze di valori di ciascuna colonna della matrice (le 112 misurazioni) è stato eseguito un Lilliefors test, ovvero un test di normalità per discernere quali di queste potessero essere modellate da delle distribuzioni normali. Nel caso tutte le distribuzioni fossero normali, si sarebbero dovute calcolare di ognuna media e deviazione standard, in caso contrario mediana e i percentili più comuni (25°, 50°, 75°). Successivamente si è valutata attraverso la realizzazione di una matrice di cross-correlazione, la correlazione fra i parametri tipicamente diagnostici per la sindrome di Brugada e i 112 parametri facenti riferimento alla tabella del database. I primi parametri oggetto del confronto sono l'intervallo RR, o periodo cardiaco; il valore di HR, o frequenza cardiaca; $Ste(V1)$, $Ste(V2)$, $Ste(V3)$ ovvero il valore in tensione dell'elevazione del segmento ST nelle 3 derivazioni; la durata del complesso QRS, anch'esso nelle 3 derivazioni; il valore massimo di quest'ultimo (QRSmax) e la sua dispersione QRSD, identificata come la differenza fra il valore massimo ed il valore minimo da V1 a V3. Le varie operazioni sono state realizzate tramite MATLAB R2021b.

Risultati

È stato trovato che non tutte le distribuzioni, rappresentate dalle colonne, sono normali; dunque, sono stati calcolati la mediana e i percentili.

In quanto alla correlazione invece, si è trovato che alcuni parametri legati alla durata del complesso QRS correlano per altri parametri fra i 112 registrati (tab.3). Tuttavia, non si è riscontrata correlazione forte (indice di Pearson maggiore di 0.75) fra i pattern più significativi e caratteristici per quanto riguarda la sindrome, primo fra tutti l'elevazione o sopraslivellamento del segmento ST e gli altri.

Tabella 2: in alto nella prima riga i vari parametri che hanno avuto esito positivo per quanto riguarda la correlazione, con i relativi parametri correlati in ogni colonna. Per QRS(V1), QRS(V2) QRS(V3) QRS av, si intendono le durate del complesso QRS nelle prime 3 derivazioni ed in una delle aumentate. QT rappresenta invece l'intervallo omonimo, spiegato in precedenza, mentre il QTC rappresenta lo stesso intervallo corretto, calcolato ovvero con la formula di Bazett: $QT/(RR)^{(1/2)}$. Per $Tp-e$ si intende l'intervallo temporale fra il picco dell'onda T e il termine di essa. Per $iCEB$ si intende invece l'indice di equilibrio elettrofisiologico cardiaco pari a QT/QRS , il quale dà una buona approssimazione di λ , ovvero la lunghezza d'eccitazione. Essa è definita come la distanza percorsa dall'onda di ripolarizzazione quando i tessuti ristorano la propria capacità di eccitarsi sufficientemente in modo da propagare un altro impulso. Essa è pari alla velocità di conduzione moltiplicata per il periodo refrattario [26]. Lambda rappresenta la lunghezza d'onda relativa all'eccitazione. I parametri con la d finale rappresentano la dispersione di tale parametro, mentre quelli con la dicitura MAX rappresentano il valore massimo che il parametro assume nelle varie derivazioni. Gli altri parametri sono derivati, in quanto ottenuti sommando, moltiplicando o dividendo i parametri precedentemente descritti.

QRS(V1)	QRS(V2)	QRS(V3)	QRS(MAX)	QRSd
QRS (MAX)	QRS (MAX)	QRS Av	QRS (V1)	QRS (MAX)
QRS Av	QRS Av		QRS (V2)	QRS + QRSd
QRS+QRSd	QRS+QRSd		QRS av	QRSd/QRS av
1/iCEB Av	1/iCEB Av		QRSd	$(QRSd \times Tp-e)/QRS(V1)$
			QRS + QRSd	$(QRSd \times Tp-e)/QRS(V2)$
			1/ICEB Av	$(QRSd \times Tp-e)/QRS(V3)$
				$(QRSd \times Tp-e)/QRS(MAX)$
				$(QRSd \times Tp-e)/QRS av$
				$(QRSd \times Tp-e)/QRSd$
				$(QRSd \times Tp-e)/(QRS \times QT)(V2)$
				$(QRSd \times Tp-e)/(QRS \times QT)(V3)$
				$(QRSd \times Tp-e)/(QRS \times QT)(MAX)$

				$(QRSd \times Tp - e) / (QRS \times QT)$ Av
				QRS + QRSd + QTc + Tpe
				QRSd + lambda

Discussione

Lo scopo di tale tesi è individuare dei parametri elettrocardiografici indicativi della sindrome di Brugada e alternativi a quelli comunemente usati per la diagnosi. Si è preso in esame un database contenente 112 parametri elettrocardiografici misurati su 87 soggetti affetti da sindrome di Brugada. Si è calcolata la correlazione fra i parametri che possono essere tipicamente diagnostici per la sindrome di Brugada, quali sopraslivellamento del segmento ST, durata del complesso QRS e gli altri 112 parametri presenti nel database utilizzato. Sulla base dei risultati ottenuti, si è mostrato che non esiste una relazione lineare fra i parametri del primo gruppo e quelli del secondo. In particolare, il sopraslivellamento del tratto ST nelle prime tre derivazioni precordiali, il cui valore definisce la possibile presenza della sindrome, non correla per nessuno dei parametri. Invece si è verificato che il QRS MAX correla, fra gli altri parametri non particolarmente significativi, con $QRS1/iCEB_{av}$, ovvero l'inverso dell'indice di equilibrio elettrofisiologico cardiaco (cardiac electrophysiologic balance) relativo alle derivazioni aumentate (unipolari), che tuttavia è indistinguibile fra soggetti sani e malati. Il QRS MAX correla anche con il parametro $(QRSd \times Tp-e)/QRS$ nelle varie derivazioni, che è stato quantificato per la prima volta nello studio da cui è tratto il database e che assume un valore medio molto più alto nei soggetti aventi la sindrome.

Conclusione

Lo scopo di tale tesi è individuare dei parametri elettrocardiografici indicativi della sindrome di Brugada e alternativi ma affiancabili a quelli comunemente usati per la diagnosi.

Tuttavia, non è stata trovata una relazione significativa tra i parametri elettrocardiografici comunemente usati per diagnosticare la sindrome di Brugada e potenziali parametri elettrocardiografici alternativi. Studi futuri mirano ad implementare un'analisi statistica più approfondita delle relazioni tra parametri elettrocardiografici e a valutare altre misurazioni elettrocardiografiche per la diagnosi della sindrome di Brugada.

Bibliografia

- [1] K. S. Saladin, *Anatomia umana*, II a cura di, Padova: Piccin, 2017.
- [2] D. Sánchez-Quintana e S. y. Ho, «Anatomy of Cardiac Nodes and Atrioventricular Specialized,» *Rev Esp Cardiol*, vol. 56, pp. 74-77, 2003.
- [3] R. E. Klabunde, «Cardiovascular Physiology Concepts,» 1998-2021. [Online]. Available: <https://www.cvphysiology.com/Heart%20Disease/HD002>.
- [4] A. L. Goldberger, Z. D. Goldberger e A. Shvilkin, *Goldberger's Clinical Electrocardiography, A Simplified Approach*, 8 a cura di, Elsevier Saunders, 2013.
- [5] L. Scalise, «e-learning univpm,» [Online].
- [6] J. Sieira e P. Brugada, «The definition of the Brugada syndrome,» *European Heart Journal*, vol. 38, p. 3029, 2017.
- [7] A. Curcio, G. Santaripa e C. Indolfi, «The Brugada Syndrome — From Gene to Therapy —,» *Circ J*, vol. 81, p. 290 – 297, 2017.
- [8] A. A. Wilde e A. S. Amin, «Clinical Spectrum of SCN5A Mutations,» *Journal of American College of Cardiology*, vol. 4, n. 5, pp. 570-571, 2018.
- [9] D. Jiang, H. Shi, L. Tonggu, C. Yoshioka e W. A. Catterall, «Structure of the Cardiac Sodium Channel,» *CellPress*, vol. 180, p. 122, 2020.
- [10] «unisalento,» [Online]. Available: <https://www.unisalento.it/>.
- [11] D. J. Fonseca e M. J. Vaz de Silva, «Cardiac channelopathies: The role of sodium channel,» *Portuguese Journal of Cardiology*, vol. 37, n. 2, pp. 182-183, 2018.
- [12] A. A. Wilde e A. S. Amin, «Clinical Spectrum of SCN5A Mutations Long QT Syndrome, Brugada Syndrome, and Cardiomyopathy,» *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 4, n. 5, p. 574, 2018.
- [13] P. Delise, G. Allocca, E. Marras, N. Sitta e L. Sciarra, «Sindrome di Brugada: diagnosi e stratificazione del rischio,» *La cardiologia dello sport*, p. 108S, 2010.
- [14] M. Blok e B. J. Boukens, «Mechanisms of Arrhythmias in the Brugada Syndrome,» *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 21, pp. 1-9, 2020.
- [15] A. Baranchuk, *Brugada Phenocopy: The Art of Recognizing the Brugada ECG Pattern*, I a cura di, Academic press, 2018.

- [16] C. Cappone, «AF-ABLATION,» [Online].
- [17] M. S. Emery e R. J. Kovacs, «Sudden Cardiac Death in Athletes,» *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 6, n. 1, pp. 31,38, 2018.
- [18] S. I. Mavrogeni, K. Tsarouhas, D. A. Spandidos, C. Kanaka-Gantenbein e F. Bacopoulou, «Sudden cardiac death in football players: Towards a new pre-participation algorithm (Review),» *EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE*, vol. 17, pp. 1143-1144, 2018.
- [19] J. D. Sniderman, D. M. Sado, A. D. Sniderman e J. W. McKenna, «Evaluation of Suspected Right Ventricular Pathology in the Athlete,» *Progress in Cardiovascular Diseases*, vol. 54, pp. 397-406, 2012.
- [20] J. Walker, H. Calkins e S. Nazarian, «Evaluation of Cardiac Arrhythmia Among Athletes,» *The American Journal of Medicine*, vol. 123, pp. 1075-1081, 2010.
- [21] S. I. Mavrogeni, K. Tsarouhas, D. A. Spandidos, C. Kanaka-Gantenbein e F. Bacopoulou, «Sudden cardiac death in football players: Towards a new pre-participation algorithm (Review),» *EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE*, vol. 17, pp. 1143, 1145, 2018.
- [22] A. Zorzi, L. Leoni, F. M. di Paolo, I. Rigato, F. Migliore, B. Bauce, A. Pelliccia e D. Corrado, «Differential Diagnosis Between Early Repolarization of Athlete's Heart and Coved-Type Brugada Electrocardiogram,» *The American Journal of Cardiology*, pp. 529-532, 2015.
- [23] G. Tse, C. ka Hou Li, S. Lee, C. Yin e K. Leung, «ZENODO,» [Online]. Available: <https://zenodo.org/record/3266179#.YUsAIX3OOUk>. [Consultato il giorno settembre 2021].
- [24] G. Tse, S. Reddy, J. Chopra, S. Lee, T. Liu, G. Bazoukis, S. Haseeb, A. Lee Wai Pui, L. P. Kostantinos e K. H. Christien Li, «Electrocardiographic evidence of abnormal atrial phenotype in Brugada syndrome,» vol. 55, pp. 102-106, 2019.
- [25] G. Tse, K. H. Li Christien, G. Li, T. Liu, G. Bazoukis, W. T. Wong, M. T. Chan, M. C. Wong, Y. Xia, K. P. Letsas, G. C. Pang Chan, Y. S. Chan e W. K. Wu, «Higher Dispersion Measures of Conduction and Repolarization in Type 1 Compared to Non-type 1 Brugada Syndrome Patients: An Electrocardiographic Study From a Single Center,» *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, vol. 5, pp. 1-9, 2018.
- [26] J. L. Smeets, M. A. Allesie, W. J. Lammers, F. I. Bonke e J. Hollen, «The Wavelength of the Cardiac Impulse and Reentrant Arrhythmias in Isolated Rabbit Atrium,» *Circulation Research*, vol. 58, n. 1, 1986.

Ringraziamenti

Giunto alla conclusione di questo percorso, vorrei innanzitutto ringraziare il mio relatore, la prof. ssa Laura Burattini e la mia tutor, la dottoranda Sofia Romagnoli, per la loro pazienza, i consigli dispensati per migliorare la mia autonomia nel campo lavorativo e la disponibilità alla correzione della tesi stessa. Un grazie di cuore è rivolto ai miei genitori, Alessandro e Lucia e nonni, Antonio, Anna e Dino che hanno reso tutto ciò possibile, essendo stati sempre al mio fianco. Ringrazio tanto anche i miei zii e mio cugino Filippo. Inoltre, un grazie speciale va anche a mia zia Alessandra, per i suoi consigli preziosi per il raggiungimento di questo traguardo importante anche dal punto di vista di crescita personale.