



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Laurea Triennale in Ingegneria Biomedica

**TERAPIA DI RISINCRONIZZAZIONE CARDIACA.
L'INTERVALLO TPEAK-TEND COME NUOVO
INDICE PROGNOSTICO.
CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY.
THE TPEAK - TEND INTERVAL AS A NEW
PROGNOSTIC MARKER.**

Relatore:

Prof.ssa Agnese Sbrollini

Tesi di:

Marta Oliveri

Co-relatori:

Prof.ssa Ksenia Sedova

Prof.ssa Laura Burattini

2021/2022

ABSTRACT

Con il termine sistema cardiovascolare si intende l'insieme delle strutture che permettono al sangue di circolare all'interno del nostro corpo, ovvero cuore, pompa muscolare che dà origine all'intera circolazione, e vasi sanguigni, distinti in arterie, arteriole, vene e venule, condotti che permettono al sangue di arrivare in ogni parte dell'organismo.

Essendo il cuore luogo d'origine di potenziali elettrici, che ne consentono la contrazione ed il successivo rilassamento, la sua attività elettrica può essere registrata grazie allo strumento dell'elettrocardiografo, inventato nel 1887 da Augustus Waller e perfezionato da William Einthoven, il cui risultato, l'elettrocardiogramma, è un tracciato specchio dell'andamento delle depolarizzazioni e ripolarizzazioni delle cellule cardiache. Si compone di quattro principali tratti: l'onda P, in corrispondenza della contrazione degli atri, il complesso QRS, sintomo della contrazione ventricolare, l'onda T, indice della ripolarizzazione dei ventricoli ed infine l'onda U.

Detta comunemente CRT, è una terapia che consiste nell'inserimento di elettrodi nei ventricoli sinistro e destro del cuore per trattare l'insufficienza cardiaca, con occasionale coinvolgimento dell'atrio destro, coordinando tramite pacemaker le contrazioni del miocardio. Viene indicata come terapia attraverso la valutazione di parametri quali: frazione di eiezione inferiore al 35%, durata del complesso QRS maggiore di 120 ms e, negli ultimi anni, è stato riconosciuto anche l'intervallo Tpeak – Tend come indice prognostico cioè il periodo di tempo che intercorre tra il punto massimo dell'onda T e la fine della stessa.

In cardiologia digitale l'estrazione automatica di punti di riferimento sull'ECG è fondamentale, in quanto lo screening cardiaco rimane la chiave per numerose tipologie di controlli e per fare prevenzione. Il software Point2ECG è un'applicazione implementata in Matlab, user-friendly ed interattiva che permette l'analisi del segnale elettrocardiografico e l'estrazione delle caratteristiche specifiche su di esso quali: frequenza cardiaca, intervallo PR, QRS, AT e QT utili a fine diagnostico, statistico e valutativo di eventuali terapie.

Per valutare la bontà del software e l'affidabilità dei valori estratti da esso, si sono utilizzati gli ECG, prelevati a 12 derivazioni, di 19 pazienti, sottoposti a CRT, del

Dipartimento di Chirurgia dell'Istituto di Medicina Clinica e Sperimentale (IKEM) di Praga. Il totale delle derivazioni selezionate ed analizzate ammonta a 3095 sulle quali sono stati valutati tutti i punti di fiducia di un ECG. Volendo porgere l'attenzione sull'onda di ripolarizzazione dei ventricoli, l'onda T, l'applicazione è stata in grado di riconoscere 1219 punti Tpeak e 984 punti Tend in modo corretto con particolare adeguatezza nei casi di morfologia bifasica e isoelettrica dell'onda.

Il principale problema legato all'elevato numero di errori sta nel riconoscimento di picchi R, a partire dai quali il software ricava tutti gli altri punti. Infatti, 1876 è il numero di punti Tpeak errati e di questi il 67,27% sono dovuti ad uno spostamento per sbagliata individuazione dei picchi R nei battiti. La responsabilità di ciò è da attribuire ad una funzione che il software utilizza: la funzione di Pan-Tompkin. Sono ottenibili miglioramenti al fine di ridurre il margine di errore con l'introduzione di operazioni di filtraggio, per ovviare all'elevato potenziale introdotto dalle stimolazioni artificiali legate alla terapia, e di correlazione, per identificare la presenza di anomalie in termini di morfologia dell'onda T.

Indice

Introduzione	I
---------------------------	---

CAPITOLO 1

IL SISTEMA CARDIOVASCOLARE

1.1. L'anatomia del cuore.....	1
1.2. La circolazione.....	6
1.3. La fisiologia elettrica del cuore.....	8
1.4. La fisiologia meccanica del cuore.....	13

CAPITOLO 2

L'ELETTROCARDIOGRAMMA

2.1. La genesi del segnale elettrocardiografico	22
2.2. La rilevazione dell'Elettrocardiogramma.....	24
2.2.1. Tecniche di registrazione.....	26
2.2.2. Le derivazioni.....	31
2.3. Analisi del tracciato ECG.....	33
2.3.1. Le onde elettrocardiografiche	33
2.3.2. Anomalie.....	36

CAPITOLO 3

TERAPIA DI RISINCRONIZZAZIONE CARDIACA

3.1. Terapia di Risincronizzazione Cardiaca (CRT).....	34
3.1.1. Introduzione generale	34
3.1.2. Metodologia	36
3.1.3. Benefici.....	37
3.1.4. Complicazioni	45
3.2. La Feature Tpeak-Tend	46
3.2.1. Significato dell'onda T	46
3.2.2. L'intervallo Tpeak-Tend.....	46
3.2.2.1. L'intervallo Tp-Te come nuovo marker prognostico.....	47

CAPITOLO 4

SVILUPPO DELLA RICERCA: L'APPLICAZIONE POINT2ECG

4.1. Introduzione	52
4.2. Interfaccia e specifiche del software	53
4.2.1. Caricamento dei dati e l'analisi.....	53
4.2.2. Aggiustamento dei markers sul tracciato.....	56
4.2.3. Salvataggio.....	56
4.3. Problematiche ed implementazione	56
4.3.1. La popolazione di studio.....	56
4.3.2. Le derivazioni.....	57
4.3.3. Il caricamento.....	57
4.3.4. La frequenza di campionamento	57
4.3.5. Il salvataggio	58

CAPITOLO 5

RISULTATI DELLA RICERCA

5.1. Risultati.....	60
---------------------	----

CAPITOLO 6

DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

6.1. Discussione	65
6.2. Futuri Sviluppi	67

Conclusione	III
--------------------------	------------

Bibliografia.....	IV
--------------------------	-----------

INTRODUZIONE

La Terapia di Risincronizzazione Cardiaca consiste nella stimolazione bicamerale del muscolo cardiaco attraverso l'utilizzo di elettrodi che vengono inseriti nei ventricoli sinistro e destro del cuore per trattare l'insufficienza cardiaca, talvolta anche coinvolgendo gli atri. Non tutti i pazienti risultano essere idonei a questa tipologia di trattamento e ad oggi le indicazioni chiave per individuare la CRT come la terapia adatta ai pazienti sono una frazione di eiezione inferiore del 35%, una durata del complesso QRS superiore ai 120 ms, che comporta una scarsa coordinazione ventricolare, e in particolare la manifestazione di blocco di branca sinistra che porta il muscolo ventricolare sinistro ad una contrazione ritardata. Negli ultimi decenni l'attenzione si è spostata sul tratto più sensibile dell'elettrocardiogramma: l'onda di ripolarizzazione dei ventricoli. Nota come onda T, rappresenta l'andamento di ripolarizzazione delle cellule cardiache precedentemente depolarizzate per far avvenire la contrazione e coincide con la fase successiva alla sistole del ciclo cardiaco. Su di essa è possibile individuare il picco massimo, detto T_{peak} , e la sua fine, punto chiamato T_{end} , che coincide con la completa diastole e il ritorno dell'elettrocardiogramma alla linea di base. Da diversi trials è emerso come l'intervallo temporale che intercorre tra il picco dell'onda T e la sua fine, possa essere un indice prognostico per la CRT. Infatti, risulta che la risposta positiva a CRT non è osservata in tutti i pazienti ad essa sottoposti, in termini di frazione di eiezione e tempo di conduzione per la contrazione del miocardio, ma che l'unico predittore risultato indipendente, a seguito di un'analisi attraverso regressione lineare, sia proprio l'intervallo valutato sull'onda T con una percentuale maggiormente favorevole nel caso di soggetti di genere femminile. Da qui nasce la necessità di sistemi automatizzati che siano in grado di ricavare ed evidenziare in maniera precisa gli intervalli temporali, fisiologicamente rilevanti, di un elettrocardiogramma. L'applicazione implementata in Matlab, "Point2ECG" protagonista di questa trattazione, si propone di analizzare un segnale ECG identificando su di esso i punti cruciali delle onde che lo costituiscono e che sono specchio dell'attività cardiaca, permettendo di leggere all'interfaccia gli intervalli di tempo che intercorrono tra i vari punti che possono essere utilizzati a fine diagnostico, statistico o valutativo della terapia. Tra i punti che vengono riconosciuti troviamo: il picco dell'onda P, onda di depolarizzazione degli atri, identificato come punto di massimo precedente al picco R, punto di massima ampiezza del segnale, che insieme ai punti di Qonset e Qoffset,

permette di individuare l'andamento del potenziale durante la contrazione ventricolare, ed infine i punti salienti dell'onda T, il Tpeak, come massimo in valore assoluto successivo al picco R, e il Tend preso al rilevamento del primo cambio di segno del segnale dopo il Tpeak.

Questa tesi si propone di valutare la bontà del software appena menzionato con l'utilizzo di segnali elettrocardiografici prelevati a 12 derivazioni in 19 pazienti del Dipartimento di Chirurgia dell'Istituto di Medicina Clinica e Sperimentale (IKEM) di Praga sottoposti a CRT. L'età media dei soggetti corrisponde a 62 ± 13 anni e una prevalenza di genere maschile del 68,42%.

CAPITOLO 1

IL SISTEMA CARDIOVASCOLARE

Il sistema cardiovascolare è l'insieme delle strutture che permettono al sangue di circolare all'interno del nostro corpo. Esso si compone di tre parti principali:

- il sangue, un fluido che circola per tutto il corpo portando sostanze nutritive e consentendo scambi gassosi alle e tra le cellule;
- i vasi sanguigni, distinti tra arterie, vene e capillari, che fungono da veri e propri condotti dentro i quali scorre il sangue;
- il cuore, una pompa muscolare che permette al sangue di fluire all'interno dei vasi.

Il sangue viene trasportato dal centro alla periferia attraverso arterie e arteriole e nel percorso inverso grazie a vene e venule. Gli scambi tra sangue e cellule sono mediati da liquido interstiziale che favorisce il passaggio di elettroliti, ormoni, sostanze nutritive e di scarto a livello capillare.

1.1. L'ANATOMIA DEL CUORE

Posizione, dimensioni e forma del cuore

Il cuore è posizionato all'interno della cavità toracica, precisamente nel mediastino, spazio compreso tra i polmoni e localizzato posteriormente allo sterno. L'asse maggiore del cuore è piegato verso sinistra, per cui i due terzi del cuore si trovano alla sinistra del piano mediano. L'ampia porzione superiore del cuore, denominata base, è il punto in cui prendono attacco i grandi vasi. L'estremità inferiore si restringe in una punta smussata, l'apice, situata immediatamente al di sopra del diaframma. 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 ed un diametro anteroposteriore a livello del suo punto più spesso di circa 6 cm, circa la dimensione di un pugno [1] (Fig. 1.1).

Pericardio

Il cuore è chiuso in un sacco sieroso costituito da due foglietti chiamato pericardio. Il foglietto esterno, detto sacco pericardico (pericardio parietale), è costituito di uno strato

fibroso superficiale formato da tessuto connettivo denso irregolare e da uno strato sieroso sottile più profondo. Lo strato sieroso si riflette a livello della base del cuore e va a costituire l'epicardio (pericardio viscerale) che riveste la superficie del cuore. Il sacco pericardico è ancorato in basso da legamenti al diaframma, anteriormente allo sterno, ed è ancorato da tessuto connettivo fibroso al tessuto mediastinico situato posteriormente al cuore. La cavità pericardica è lo spazio che si trova tra il foglietto parietale e quello viscerale. Contiene liquido pericardico, prodotto dal pericardio sieroso, per una quantità di 5 fino a 30 ml. Il liquido lubrifica i foglietti e permette al cuore di battere con minimo attrito. In corso di pericardite - infiammazione del pericardio – i foglietti possono diventare ruvidi e provocare ad ogni battito un doloroso sfregamento. Oltre a diminuire l'attrito il pericardio protegge il cuore isolandolo dagli altri organi toracici e permette alle sue camere di espandersi, opponendosi a una espansione eccessiva.

Parete cardiaca

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.

L'epicardio è una membrana sierosa disposta sulla superficie del cuore. È costituita principalmente da un epitelio squamoso semplice posto al di sopra di un sottile strato di tessuto areolare. In alcuni punti, presenta uno spesso strato di tessuto adiposo, mentre in altre aree può essere privo di grasso e traslucido, in modo da lasciare trasparire lo strato muscolare del miocardio sottostante. I maggiori vasi sanguigni coronarici e le loro ramificazioni decorrono proprio sotto l'epicardio.

L'endocardio riveste la superficie interna delle camere del cuore, coprendo anche le valvole, e si continua con il rivestimento interno dei vasi sanguigni (endotelio). È costituito anch'esso da un epitelio squamoso semplice che riveste un sottile strato di tessuto areolare, ma è privo di tessuto adiposo.

Il miocardio, formato dal muscolo cardiaco, si trova tra questi due strati e costituisce la maggior parte della massa del cuore. Esso esegue il lavoro del cuore, e il suo spessore varia a seconda del carico di lavoro di ciascuna camera oltre che da persona a persona. Le cellule del muscolo cardiaco sono dette miociti o cardiociti che si trovano raggruppati

in fasci che si attorcigliano attorno al cuore formando una spirale, detta vortice del miocardio. Questa disposizione aumenta l'eiezione del sangue perché riesce a far contrarre il cuore con movimenti di contrazione e torsione contemporaneamente. Per poter meglio comprendere la trattazione che segue è opportuno soffermarsi sulle tre tipologie di cellule eccitabili e contrattili che costituiscono questa importante parte di tessuto:

- Miocardio di lavoro; contenente prevalentemente materiale contrattile.
- Cellule nodali; dotate di autoeccitazione e dunque luogo d'origine dello stimolo elettrico;
- Tessuto di conduzione; formato da cellule organizzate per un'ordinata e rapida propagazione dello stato di eccitamento a tutto il miocardio di lavoro.

Il cuore è anche costituito da una struttura di sostegno di collagene e fibre elastiche che viene chiamata scheletro fibroso. Questo tessuto si concentra soprattutto a livello della parte tra le cavità cardiache e a livello degli anelli fibrosi posti attorno alle valvole con funzioni di: supporto strutturale al cuore, mantenimento della conformazione degli orifizi e la loro relativa apertura/chiusura, ancoraggio ai cardiociti per far esercitare la loro forza tensiva; non essendo un conduttore di elettricità funge da isolante tra atri e ventricoli, in modo che gli atri non possano stimolare direttamente i ventricoli, e garantisce la coordinazione dell'attività elettrica e contrattile. Alcuni autori pensano che il ritorno elastico dello scheletro fibroso possa svolgere un ruolo nel riempimento del cuore dopo ogni battito [1].

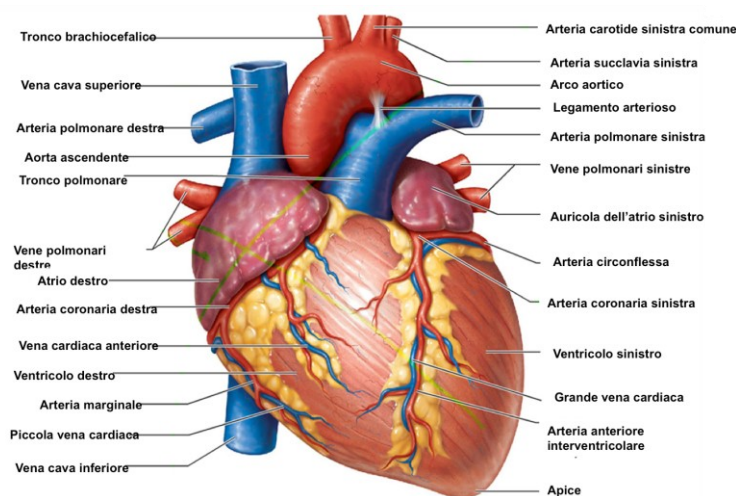


Figura 1.1 Visione anteriore del cuore.

Cavità cardiache

Il cuore è provvisto di quattro cavità (Fig. 1.2).

Le due localizzate nella parte superiore del cuore (base) sono gli atri destro e sinistro, hanno pareti sottili e ricevono il sangue deossigenato di ritorno attraverso le grandi vene (vena cava superiore e vena cava inferiore). La maggior parte del volume di ciascun atrio occupa la faccia posteriore del cuore mentre anteriormente è provvisto di una piccola estensione a forma di orecchio chiamata auricola.

Le due cavità inferiori, i ventricoli destro e sinistro, sono le pompe che permettono al sangue di fluire all'interno delle arterie ed arrivare in tutto l'organismo. Il ventricolo destro costituisce la maggior parte della faccia anteriore del cuore, mentre il ventricolo sinistro forma l'apice e la faccia infero posteriore. Sulla superficie, i limiti delle quattro camere sono identificabili da tre solchi, in gran parte ricoperti da tessuto adiposo:

- il solco coronario (atrioventricolare), all'interno del quale passano i vasi coronarici, che circonda il cuore in prossimità della base separando gli atri sopra ed i ventricoli sotto;
- gli altri due solchi (uno sulla faccia anteriore e l'altro su quella posteriore) si estendono a partire dal solco coronario verso l'apice diagonalmente. Questi solchi sottendono una parete interna, il setto interventricolare, che divide il ventricolo destro dal sinistro.

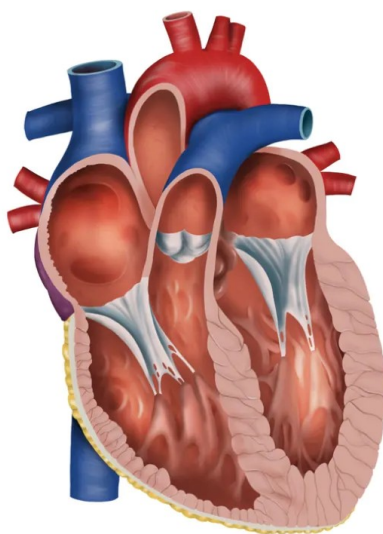


Figura 1.2 Conformazione interna del cuore. Sezione anteriore.

Gli atri mostrano delle pareti sottili e flaccide che rendono conto del loro carico di lavoro relativamente leggero. La loro funzione è quella di pompare il sangue all'interno dei ventricoli, posti immediatamente al di sotto, e sono separati l'uno dall'altro da una parete chiamata setto interatriale. L'atrio destro ed entrambe le auricole mostrano internamente delle creste di miocardio chiamate "pettinati". Il setto interventricolare è una parete verticale costituita da una prevalente componente muscolare situata tra i ventricoli. Il ventricolo destro pompa il sangue solo nei polmoni e, di ritorno da essi, nell'atrio sinistro. La parete del ventricolo sinistro è più spessa da due a quattro volte rispetto al destro a causa del fatto che esegue la maggior parte del carico di lavoro rispetto a tutte le altre cavità, pompando il sangue nell'intero organismo. Entrambi i ventricoli mostrano delle creste interne chiamate trabecole, le quali si pensa servano ad impedire alle pareti ventricolari di aderire tra loro come ventose quando il cuore si contrae, e a permettere alle camere di espandersi quando si riempiono.

Valvole

Le valvole presenti nel nostro cuore sono di primaria importanza in quanto garantiscono che sia presente un flusso unidirezionale e quindi che il sangue non refluisca. Per questo esistono quattro valvole: una valvola tra ogni atrio ed il corrispondente ventricolo, e un'altra tra ciascun ventricolo e l'origine della sua arteria. Ogni valvola è costituita di due o tre lamine fibrose rivestite da endocardio, chiamate cuspidi o lembi. Nello specifico le valvole atrioventricolari (AV) regolano le aperture tra atri e ventricoli. La valvola AV destra è detta tricuspide, in quanto provvista di tre lembi, mentre quella di sinistra ne ha solamente due ed è anche conosciuta come valvola mitrale per la somiglianza di forma con una mitra, il copricapo episcopale. Queste valvole sono connesse grazie a delle corde tendinee a dei muscoli papillari, muscoli di forma conica che si trovano nel pavimento del ventricolo. Essi si contraggono insieme al resto del miocardio ventricolare esercitando una trazione sulle corde tendinee. Vi sono poi le due valvole semilunari: la valvola polmonare a destra e la valvola aortica a sinistra, entrambe costituite di tre cuspidi somiglianti a delle tasche che si aprono al momento della contrazione e si richiudono, unendosi nel centro, in modo da sigillare l'apertura. La loro forma consente di far refluire una piccolissima quantità di sangue e la loro adesione diretta alle pareti arteriose evita la possibilità di prolasso senza dover aver bisogno di corde tendinee (Fig.1.3).

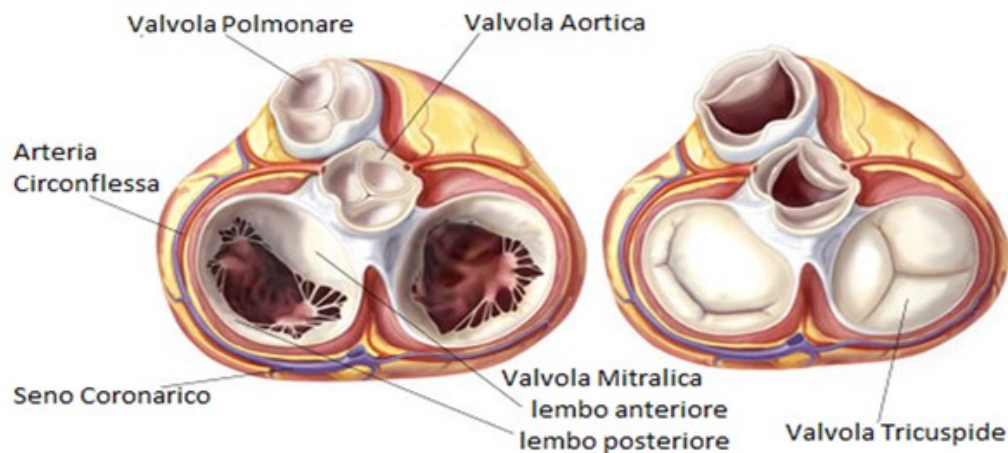


Figura 1.3 Visione superiore delle valvole cardiache con gli atri rimossi.

1.2. La circolazione

Il sistema cardiovascolare provvede a due circolazioni: il circolo polmonare e il circolo sistemico.

Il circolo polmonare è detto anche piccolo circolo in quanto coinvolge due soli organi: cuore e polmoni. Il sangue povero di ossigeno viene raccolto e convogliato da tutto il corpo in due grandi vasi sanguigni nello specifico nella vena cava superiore, che drena la parte superiore del nostro corpo, e nella vena cava inferiore, che riceve invece il sangue dalla parte di corpo al di sotto del diaframma. Le due vene riversano il sangue da loro contenuto nell'atrio destro che lo pompa nelle arterie polmonari destra e sinistra. Grazie a queste il sangue arterioso raggiunge i polmoni dove, a livello capillare, si libera dell'anidride carbonica e si carica di ossigeno ritornando poi alla parte sinistra del cuore attraverso le vene polmonari. Qui ha inizio il circolo sistemico, conosciuto come grande circolo, che garantirà l'arrivo di sangue ad ogni parte del nostro corpo. Infatti, il sangue ossigenato è pronto per essere pompato dall'atrio al ventricolo prima e dal ventricolo all'aorta poi.

I vasi sanguigni hanno una struttura complessa e diversificata da zona a zona in relazione alla specifica funzione da svolgere. In generale, la parete di ogni segmento vascolare è costituita da tre strati: la tunica intima, la tunica media e la tunica avventizia (Figura 1.4).

Fra le prime due si trova una lamina elastica interna, costituita prevalentemente da elastina. La tunica media, che si differenzia nelle diverse parti del sistema vascolare, è separata da quella avventizia da un'ulteriore lamina costituita prevalentemente da fasci di fibre di collagene. La tunica avventizia protegge il vaso e ne permette l'ancoraggio ad altre strutture. L'aorta è l'arteria più grande ed importante del nostro corpo della cui si possono distinguere tre regioni principali:

- l'aorta ascendente costituisce il primo tratto si origina circa 5cm sopra al ventricolo sinistro e le arterie coronarie sono i suoi unici rami;
- l'arco aortico individuato dalla piega ad U che il vaso assume immediatamente al di sopra del cuore e che dà origine a tre arterie principali: tronco brachicefalico, arteria carotide comune sinistra, arteria succlavia sinistra,
- l'aorta discendente identifica il tratto di aorta sequenziale all'arco che scende inferiormente e posteriormente al cuore attraversando la cavità toracica (in questo tratto viene quindi detta aorta toracica) e poi quella addominale (aorta addominale) terminando con una biforcazione nelle due arterie iliaca comune destra e sinistra [1].

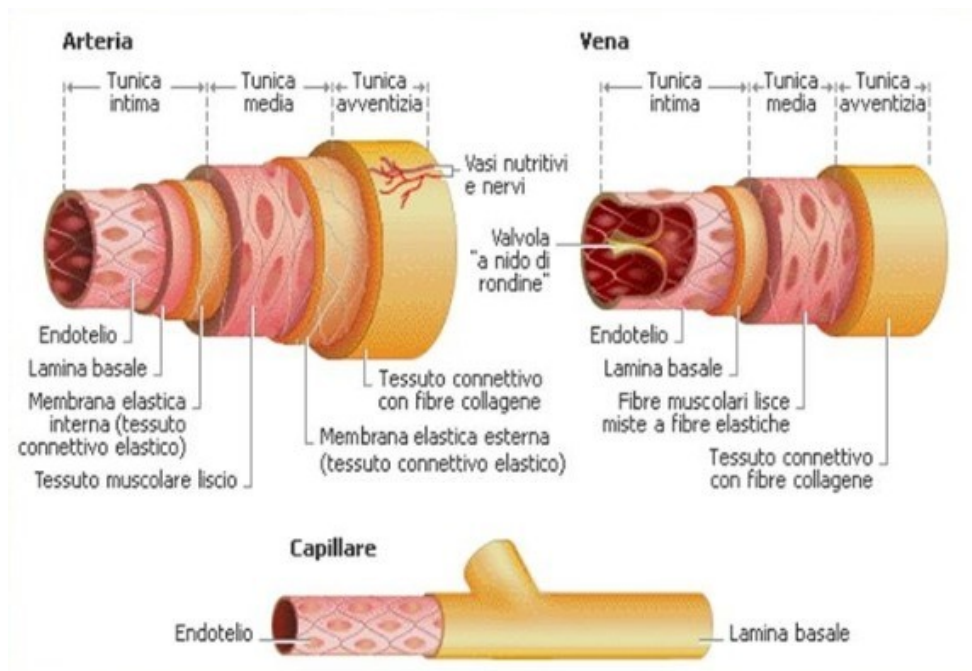


Figura 1.4 Struttura dei vasi sanguigni.

1.3. La fisiologia elettrica del cuore

Per permettere un'efficiente circolazione e una funzionale attività meccanica, è necessaria un'innervazione adeguata che trova la sua origine a livello cellulare. I fenomeni bioelettrici che avvengono a questo livello assicurano un'ininterrotta transizione delle cellule miocardiche dallo stato di riposo allo stato di eccitazione. Come tutte le cellule del corpo umano, sono rivestite da un doppio strato lipidico chiamato membrana plasmatica. I fosfolipidi che la costituiscono hanno la proprietà di essere anfipatici, ovvero molecole aventi una "testa" solubile in acqua (idrofila) e la "coda" solubile nei lipidi (idrofoba).

In soluzione acquosa, come è il liquido interstiziale in cui si trovano le cellule, i fosfolipidi tendono a disporsi in doppio strato con le code idrofobiche al centro e le teste idrofile all'esterno rendendo la membrana semipermeabile: quasi del tutto impermeabile all'acqua e alle sostanze idrosolubili, come ioni e glucosio, e permeabile invece a sostanze liposolubili, quali ossigeno, anidride carbonica, alcoli ed altri. Nel film di fosfolipidi si trovano interposte grandi molecole di proteine transmembratiche costituenti dei "pori" dalle proprietà selettive e che permettono una diffusione preferenziale di alcune sostanze, acqua e ioni ad esempio, che usualmente si troverebbero ostacolati.

Il trasporto attraverso la membrana cellulare si realizza grazie a due precisi meccanismi: per diffusione (o trasporto passivo) e trasporto attivo. Il primo è determinato da forze esterne, quali gradiente di concentrazione e di potenziale, non richiedenti alcuna spesa energetica da parte della cellula. Il secondo, invece, è caratterizzato da un movimento di sostanze contro gradiente mediato da specifiche proteine che fanno uso di energia immagazzinata sottoforma di ATP. Il risultato di questi processi sta nella differenza di concentrazione dei vari ioni che si valuta tra spazio intra ed extracellulare. Tra questi i più significativi per l'attività elettrica sono riportati nella Tabella 1.1 che segue e determinano una differenza di potenziale (ddp) a cavallo della membrana, chiamata "potenziale di transmembrana" (V_m), che pur variando a seconda del tipo di cellula in osservazione, rimane sempre negativo e dell'ordine di 100mV in quanto dovuto alla differenza tra il potenziale interno (Φ_i) ed esterno (Φ_e):

$$V_m = \Phi_i - \Phi_e$$

	I (mM)	E (mM)
Na ⁺	15	150
K ⁺	150	5.5
Cl ⁻	9	125
Ca ⁺⁺	0,0001	2

Tabella 1.1. Concentrazione ionica delle cellule miocardiche [2].

Volendo concentrare l'attenzione sul potenziale di riposo dell'oggetto di studio corrente: i cardiociti, è possibile ottenere un calcolo preciso del potenziale grazie all'applicazione dell'equazione di Goldman (riportata di seguito) di circa -80mV [2].

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

Dove: V_m = potenziale di membrana; R = costante di gas perfetti; F = costante di Faraday; T = temperatura in Kelvin; P_{ion} = permeabilità di un dato ione; $[ion]_e$ = concentrazione extracellulare dello ione considerato; $[ion]_i$ = concentrazione intracellulare dello ione considerato.

Come anticipato le cellule cardiache sono eccitabili, analogamente a quelle nervose, riuscendo quindi ad invertire la propria polarità fino a +20/40 mV per brevi istanti di tempo e raggiungendo il cosiddetto "potenziale di azione" in risposta a specifici stimoli. Questa inversione è resa possibile dalla variazione della permeabilità della membrana stessa ai diversi tipi di ioni che dunque provocano correnti ioniche differenti da quelle caratterizzanti lo stato di equilibrio. Ciò avviene solo se la fibra cardiaca è soggetta a potenziale d'azione solo se lo stimolo esterno comporta un innalzamento del potenziale di membrana fino ad un valore soglia di circa -65mV [2]. Il modo con cui il potenziale varia dallo stato di riposo a quello di eccitazione non è il medesimo per tutte le cellule cardiache, infatti, si distinguono due comportamenti: quello relativo al miocardio specifico e quello del miocardio comune. Ciò significa che le cellule del nodo senoatriale e quello atrioventricolare mostrano un comportamento diverso rispetto alle altre cellule costituenti il tessuto cardiaco rispettivamente.

Per il miocardio comune il potenziale d'azione si divide in cinque fasi distinte [3] (Fig. 1.5 – Fast Type):

- Fase 0: è la fase di depolarizzazione dove, a seguito di uno stimolo elettrico che comporta una diminuzione in modulo del potenziale, si osserva l'apertura dei canali sodio e la conseguente entrata degli ioni Na^+ . Questo scaturisce un feedback positivo: un'ulteriore depolarizzazione della membrana che porterà il potenziale a raggiungere valori positivi.
- Fase 1: interviene qui il processo di inattivazione del sodio che produce una prima ripolarizzazione della fibra. Il potenziale inizia a diminuire, il potassio ad uscire ed il cloro ad entrare all'interno della cellula.
- Fase 2: questa fase è anche detta "plateau" poiché si mantiene un piuttosto costante nel tempo caratterizzato da un eccesso di cariche positive all'interno della membrana. Si aprono i canali del calcio che inizia ad entrare lentamente mentre gli ioni potassio continuano ad uscire dalla cellula.
- Fase 3: è la principale fase di ripolarizzazione in cui le cariche positive in uscita sono più di quelle in ingresso infatti vengono inattivate le correnti del calcio ed il potassio continua ad uscire.
- Fase 4: la membrana cellulare torna alle condizioni di riposo.

Per il miocardio specifico si hanno invece tre fasi, che seppure con alcune differenze ripercorrono gli stessi step del miocardio comune [3] (Fig. 1.5 – Slow Type):

- Fase 0: anche per le cellule del nodo SA e AV è la fase di depolarizzazione, ma avviene in maniera più lenta a causa dell'assenza di canali rapidi per il sodio e la presenza di quelli lenti per il calcio che inizia ad entrare nella cellula.
- Fase 1: assente.
- Fase 2: assente.
- Fase 3: l'inattivazione dei canali del Ca^{++} e la contemporanea apertura degli ioni K^+ che iniziano ad entrare comportano la ripolarizzazione della membrana.
- Fase 4: pre-potenziale di chiusura dei canali K^+ e disattivazione della relativa corrente affiancata anche da un'apertura di canali a porta elettrica per Na^+ che riporta il potenziale alle iniziali condizioni di riposo.

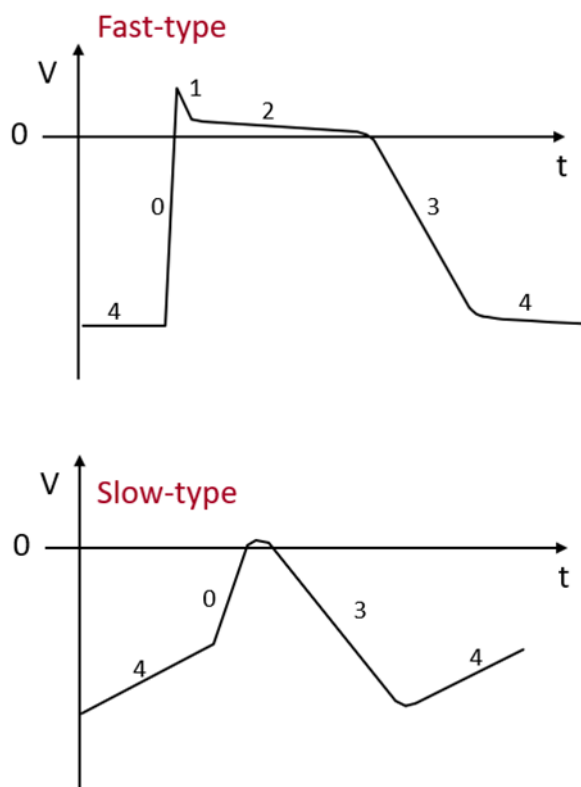


Figura 1.5. Andamento del potenziale d'azione delle cellule cardiache. Fast Type – miocardio comune. Slow Type – miocardio specifico.

Sulla base dei meccanismi appena descritti il cuore, pure essendo controllato dal sistema nervoso centrale, come quando incrementa la propria frequenza cardiaca, riesce a contrarsi grazie ad indipendenti distretti nervosi che costituiscono il suo sistema di conduzione, ovvero l'apparato che coordina la stimolazione di tutte e quattro le camere cardiache. Durante lo sviluppo del cuore alcuni cardiociti hanno perso la capacità di contrarsi, specializzandosi per generare e condurre segnali elettrici. Questi ultimi viaggiano in un ordine ben preciso ed eventuali alterazioni possono far insorgere problematiche non indifferenti. Tutto ha origine nel nodo senoatriale (SA), un raggruppamento di cellule cardiache modificate e localizzate nell'atrio destro (Fig. 1.6), vicino alla vena cava. Esso costituisce il pacemaker naturale del nostro cuore iniziando ogni battito cardiaco e determinando quindi il nostro ritmo cardiaco, nonché la nostra frequenza cardiaca. Da qui il segnale si irradia nel miocardio atriale raggiungendo un altro raggruppamento cellulare: il nodo atrioventricolare (AV) posto in prossimità della valvola AV destra. Tutti i segnali diretti ai ventricoli si convogliano in questo punto poiché lo

scheletro fibroso che si interpone nel loro corso, ha un ruolo isolante impedendo loro qualsiasi altra strada percorribile e garantendone l'unidirezionalità. Il segnale correttamente arrivato a questo 'cancello elettrico' potrà proseguire il suo corso grazie alla presenza di un cordone di miociti, il Fascio di His, che entra nel setto intraventricolare e si biforca in prossimità dell'apice nelle branche destra e sinistra. Affinché riesca a contrarsi l'intero miocardio costituente i ventricoli, sono presenti le Fibre di Purkinje, processi simili alle fibre nervose, che hanno origine dalle due branche del Fascio di His e si ripiegano verso l'alto per ricoprire l'intera superficie e garantire la maggior sincronia possibile dei ventricoli. Poiché il ventricolo sinistro deve sostenere un carico di lavoro maggiore le fibre appena descritte formano una rete più fitta ed elaborata nella parte sinistra del cuore. Anche se il cuore ha un suo proprio pacemaker che ne regola la contrazione, è anche innervato dal sistema nervoso simpatico e parasimpatico che modificano il ritmo cardiaco e la forza di contrazione a seconda delle circostanze. Il sistema nervoso simpatico è responsabile della risposta attacco o fuga che ci prepara nelle situazioni di pericolo aumentando la nostra frequenza cardiaca e la forza contrattile, riducendo la salivazione, convogliando maggior flusso sanguigno alle zone che ne avranno più bisogno come i muscoli e minore quantità ad altri distretti meno utili, il sistema digerente per esempio. I meccanismi relativi ad esso sono dovuti a nervi cardiaci che partono da gangli cervicali, passano per un plesso nervoso, detto plesso cardiaco, e arrivano al miocardio ventricolare. Mentre il sistema parasimpatico ha funzionalità opposte e raggiunge il sistema cardiaco attraverso il nervo vago. In particolare, il nervo vago di destra innerva soprattutto il nodo senoatriale, mentre quello di sinistra il nodo atrioventricolare non comportando una stimolazione diretta dei ventricoli [1].

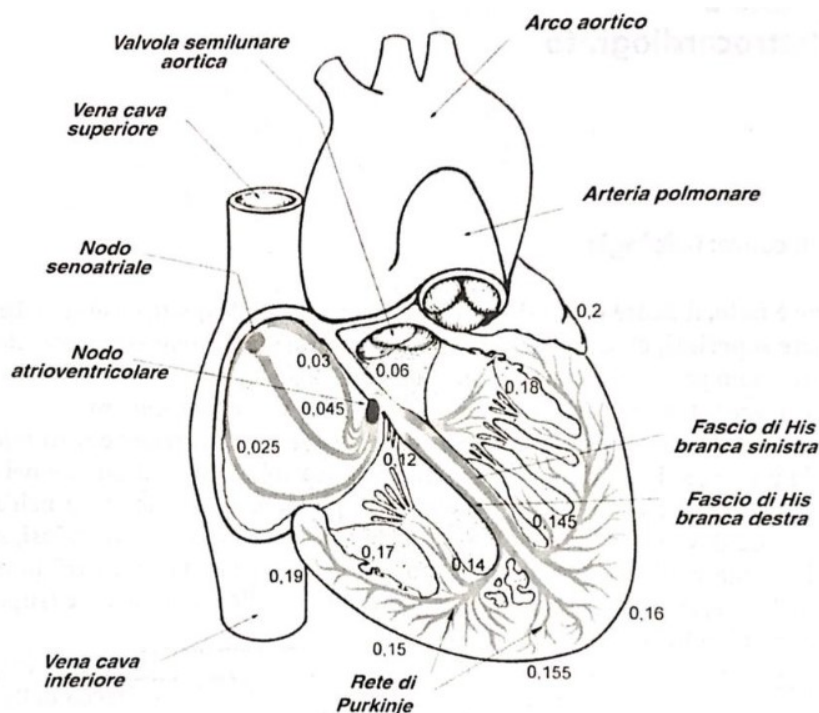


Figura 1.6. Sistema di conduzione in una sezione frontale del cuore e rispettivi tempi di conduzione in secondi.

1.4. La fisiologia meccanica del cuore

Il cuore con la sua azione da pompa nel sistema cardiovascolare è il fulcro del ciclo cardiaco, il quale si costituisce di due fasi che si definiscono diastole e sistole in cui i ventricoli si riempiono con il sangue per poi svuotarsi nelle grandi arterie (Fig. 1.7).

La diastole ventricolare inizia con la chiusura della valvola semilunare ventricolare, quando la pressione intraortica supera la pressione intraventricolare. Essendosi svuotato precedentemente, il ventricolo presenta una pressione ridotta rispetto all'aorta in cui il sangue tende a refluire riempiendo i lembi della valvola che saranno così portati a distendersi e chiudere l'orifizio. A seguito della chiusura della valvola aortica avviene il rilasciamento isovolumetrico del ventricolo (o diastole isovolumetrica) così chiamato perché le fibre del miocardio non modificano la loro configurazione in termini di lunghezza, ma si rilassano senza alterare il proprio volume. In questo modo si ha una riduzione della tensione alle pareti che comporta una caduta di pressione rapida in modo che sia più bassa di quella interatriale raggiungendo in media, in un uomo adulto in buona salute, un valore di 80mmHg (Fig. 1.8).

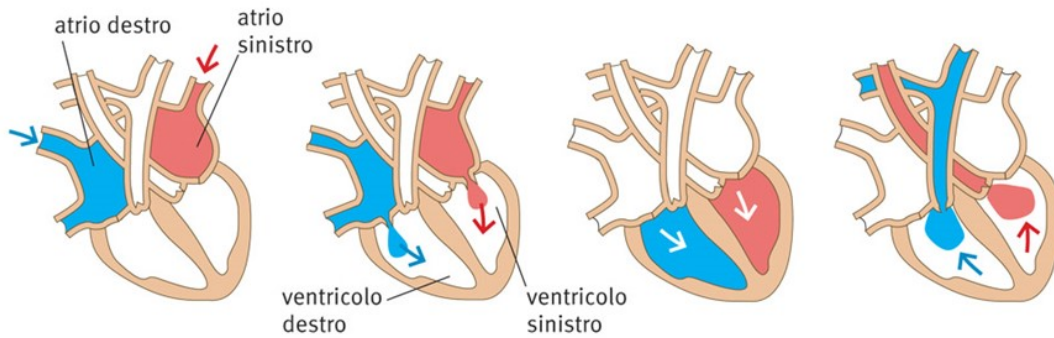


Figura 1.7. Meccanismo d'azione delle valvole e le corrispondenti fasi del ciclo cardiaco [4].

Ciò accade perché le due forze, quali tensione e pressione, sono rapportate secondo la legge di Laplace [5]:

$$T = \frac{P \cdot r}{2}$$

con T come tensione, P pressione e r come il raggio della sfera presa in considerazione trascurando lo spessore della parete.

È invece detto stress di parete (T_s) quel valore dovuto all'applicazione della tensione all'area di sezione che secondo Laplace è:

$$T_s = P \cdot \frac{r}{2 \cdot S_p}$$

dove S_p è lo spessore di parete.

Se ciascun ventricolo venisse paragonato ad una sfera, la tensione sarà quella forza che tiene insieme le due semisfere che la compongono, mentre la pressione quella che tende a dividerle.

Quando le due forze sono in equilibrio si ha che:

$$T \cdot 2\pi \cdot r \cdot S_p = P \cdot r^2 \cdot \pi$$

da cui:

$$T = P \cdot \frac{r}{2 \cdot S_p}$$

Possono essere così definiti e spiegati i termini di precarico e post carico nel cuore. Nel primo caso si intende quello stress di parete a fine diastole in cui si ha il sarcomero a riposo con la sua massima lunghezza, mentre il post carico rappresenta lo stress di parete durante l'eiezione del ventricolo, cioè il carico sul ventricolo in contrazione. Il cuore si trova ora in una condizione di gradiente pressorio, cioè presenta una differenza di pressione tra atrio e ventricolo (Fig. 1.7 e 1.8). A questo punto si apre la valvola mitrale ed il sangue passa dall'atrio al ventricolo in modo rapido tanto che circa l'80% del sangue fluisce in questa fase (diastole isotonica) (Fig. 1.8). Via via che il ventricolo si riempie diminuisce il passaggio di sangue perché si abbassa il gradiente di pressione tra atrio e ventricolo. Circa il 5% del sangue passa nel ventricolo in questa fase della diastole, chiamata diastasi.

Quando il ventricolo raggiunge una percentuale di riempimento dell'85% avviene la sistole atriale, conosciuta anche come presistole, che completa il riempimento ventricolare cosicché il sangue possa spingere i lembi della valvola mitrale verso l'alto chiudendo per la sistole il collegamento tra le due camere fino al successivo ciclo.

Ha inizio ora la sistole isovolumetrica in cui le fibre delle pareti muscolari dei ventricoli sviluppano tensione senza manifestare un effettivo accorciamento perché aumentando il post carico, la pressione intraventricolare per aprire la valvola semilunare deve essere maggiore. Questo si riflette, per quanto dimostrato sopra, in un incremento dello stress di parete. A seguire l'impennata della pressione intraventricolare induce la chiusura serrata della valvola mitrale che finirà a sporgere all'interno degli atri causando un aumento della pressione interatriale. Quando la pressione intraventricolare supera quella nell'aorta si ha l'apertura della valvola semilunare che permette il passaggio del sangue nella grande arteria dando il via alla sistole isotonica. In un uomo adulto ed in condizioni di riposo la pressione raggiunge il valore massimo di 120mmHg cui corrisponde l'eiezione massima, cioè una rapida uscita del sangue che viene immesso nell'aorta [5], (Fig. 1.8).

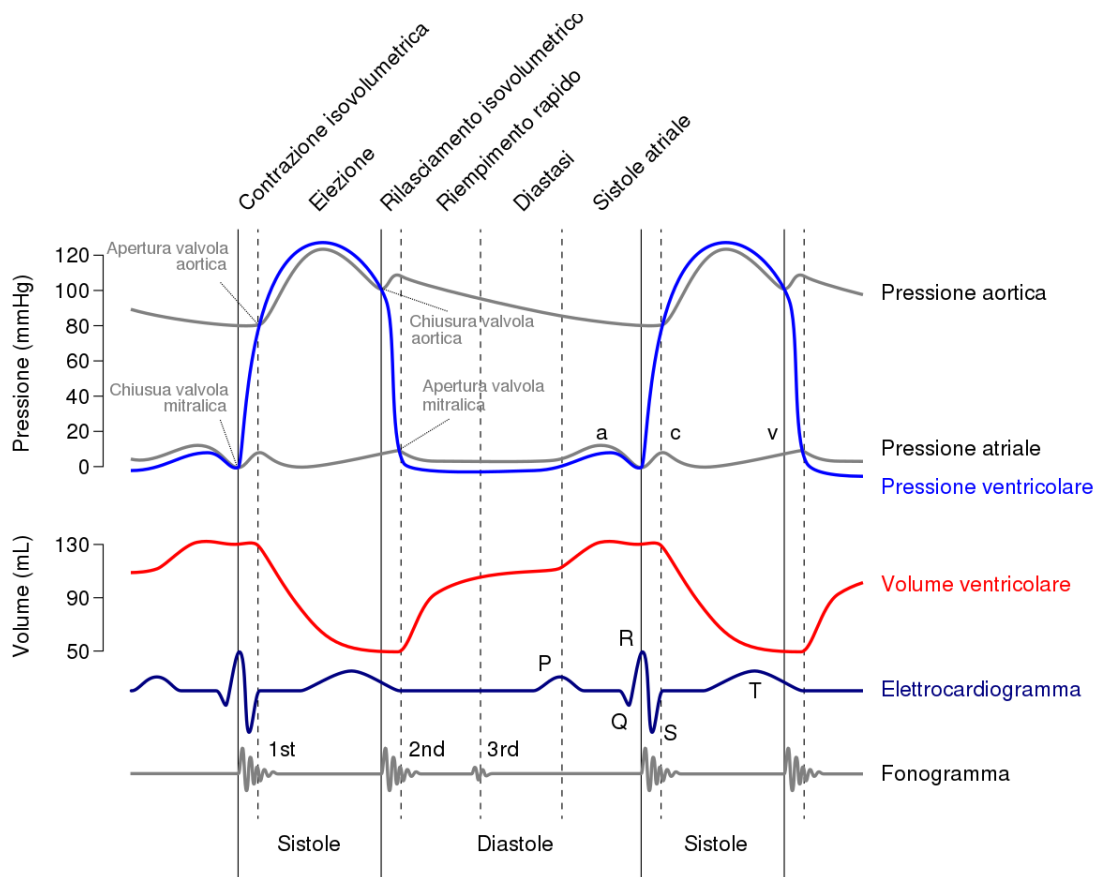


Figura 1.8 Emodinamica del sistema cardiovascolare. In ordine dall'alto grafici di: pressione atriale, pressione ventricolare, volume ventricolare, elettrocardiogramma, ecogramma.

La frequenza cardiaca (FC) indica quante volte viene eseguito il ciclo cardiaco in un minuto, per questo, nonostante nel Sistema Internazionale la frequenza venga misurata in Hertz, in ambito clinico sono comunemente affermati i battiti per minuto (bpm) ed il range di normalità è pari a 60-90 bpm. Al di sotto di questa soglia si parla di bradicardia, ovvero una condizione in cui si ha una ridotta frequenza cardiaca, al contrario, la tachicardia, corrisponde ad un aumento della FC, al di sopra dei 100 bpm. Va però puntualizzato che anche in condizioni di normalità si può raggiungere un livello di battiti molto alti a seguito di sforzi fisici o esercizio, in tal caso si parla di tachicardia sinusale [6].

Il volume di sangue (V) spinto da ciascun ventricolo per ciascun battito cardiaco è detto gittata sistolica (GS) e risulta essere in media 70mL. Viene definita invece gittata cardiaca il volume di sangue pompato da ogni ventricolo in un minuto (V/min) ed è pari a circa

5L/min a riposo. Quest'ultima viene calcolata moltiplicando la frequenza cardiaca per la gittata sistolica ovvero il volume sanguigno espulso a ogni battito da un ventricolo. Dunque, il valore sopra riportato di 5L/min tiene conto di una frequenza cardiaca di 70 battiti al minuto (bpm).

$$GC = GS \cdot FC$$

Durante il ciclo cardiaco volume ventricolare e flusso sanguigno risultano avere andamenti tendenzialmente opposti. Il volume cresce durante la prima fase del ciclo cardiaco di riempimento ventricolare e tocca il suo valore massimo un istante prima che si apra la valvola aortica. Dall'eiezione via via che il sangue fluisce nell'aorta, il volume diminuisce a causa della contrazione, mentre il flusso assume il suo valore massimo con una rapida impennata fino a raggiungere il suo minimo quando anche il flusso ha ricominciato lentamente ascendere. Entrambi si riassettano poi alle condizioni iniziali.

La relazione flusso/volume è indispensabile per comprendere quale sia la velocità sanguigna nei vasi. Infatti, per legge della conservazione della portata, detta anche la legge di continuità idraulica, noto il flusso, la velocità media dipende dalle sole caratteristiche geometriche del condotto in cui il fluido scorre, ovvero dalle dimensioni e volume dei vasi. Considerando v indice della velocità, Q del flusso, r del raggio e π della pressione osmotica si ottiene:

$$v = \frac{Q}{\pi r^2}$$

Il rapporto pressione/volume è invece determinante del calcolo del lavoro cardiaco. Il cuore, infatti, durante il ciclo cardiaco compie lavoro che può essere distinto in lavoro esterno ed interno. Per lavoro esterno si intende quello che il lavoro compie per eiettare il sangue in aorta oppure nelle arterie polmonari ed è così definito in quanto applicato al contenuto del ventricolo, non al ventricolo esterno. Si compone di un lavoro di pressione perché non serve a fornire velocità al sangue, ma ad aumentare la pressione di questo nella camera ventricolare e di un lavoro prettamente cinetico che invece si riferisce al lavoro svolto per incrementare la velocità ematica.

Per questi motivi il lavoro esterno è detto anche lavoro sistolico che può essere ricavato moltiplicando la GS per la pressione di eiezione (P):

$$\text{Lavoro sistolico} = P \cdot GS$$

Più accuratamente si può considerare un elemento infinitesimo del volume ematico eiettato (dV), moltiplicarlo per la pressione di eiezione trovando così il lavoro infinitesimo relativo all'elemento di volume. Facendone l'integrale si trova il valore complessivo del lavoro sistolico come segue:

$$\text{Lavoro sistolico} = \int P \cdot dV$$

Il lavoro interno è invece il lavoro fatto dal cuore per ripristinare la conformazione precedente alla sistole, ovvero per riportare il sarcomero alla sua struttura a riposo cosicché possa essere pronto per una nuova contrazione. L'energia che questo lavoro richiede viene principalmente persa sottoforma di calore durante il rilassamento del cuore.

Ovviamente entrambi i valori sono variabili e dipendono dal volume di sangue che necessita di essere spostato. Se il lavoro esterno aumenta anche il lavoro interno tenderà ad assumere il medesimo comportamento [5] (Fig. 1.9).

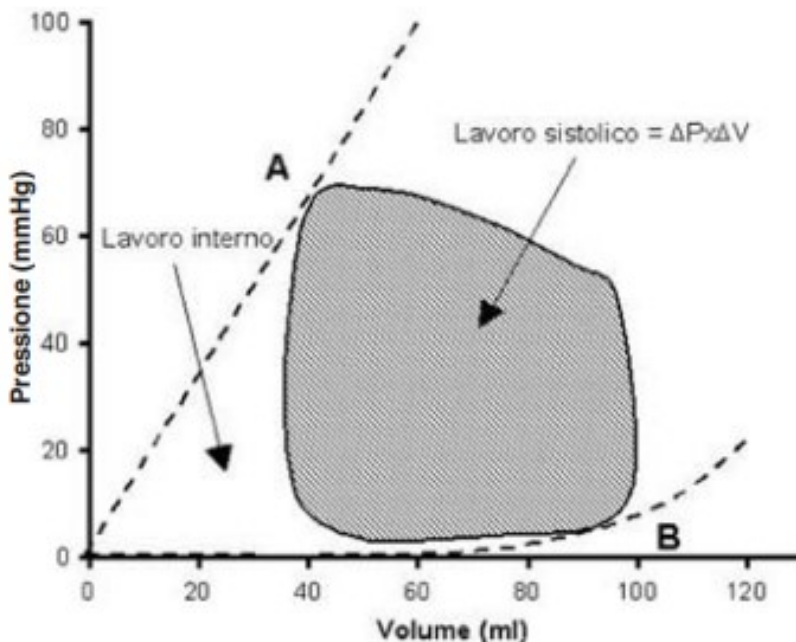


Figura 1.9 Rapporti tra pressione e volume nel ventricolo sinistro in condizioni fisiologiche. L'area complessiva pressione-volume rappresenta la somma di lavoro interno ed esterno [7].

In aggiunta a quanto detto è presente anche una quantità di energia potenziale dovuta alla pressione idrostatica causata a sua volta dalla forza di gravità che agisce su un condotto, il vaso sanguigno, pieno di liquido:

$$P_h = \rho gh$$

dove g è l'accelerazione di gravità, h l'altezza di liquido sopra o sotto il livello di riferimento e ρ la densità del fluido. Nel corpo umano la P_h deriva dall'effettivo peso del sangue nell'albero circolatorio.

Il teorema di Bernoulli enuncia il principio di conservazione dell'energia meccanica per un liquido ideale, ovvero un fluido che abbia densità costante e non risenta di sforzi di taglio, che si muove di moto stazionario in un condotto di calibro variabile nel seguente modo:

$$P + \frac{1}{2}\rho v^2 + \rho gh = cost$$

In giallo la componente cinetica legata al moto del fluido nel condotto ed in rosa la parte di energia potenziale dovuta alla pressione idrostatica.

Se non si ha differenza di quota l'espressione si semplifica:

$$P + \frac{1}{2}\rho v^2 = cost$$

Ciò significa che si ha una relazione di inversa proporzionalità tra la pressione e la velocità, per cui se il fluido ha una velocità ridotta nell'attraversamento del condotto si rileva una pressione maggiore.

Considerando il teorema di Bernoulli e la precedente legge di continuità che in condizioni ideali se si riduce la sezione del condotto, nel nostro caso del vaso sanguigno, si ha un incremento di velocità ed un aumento di pressione, ma a livello capillare, avente una sezione totale maggiore di quella dell'aorta, la velocità del sangue è comunque minore suggerendo la presenza di fenomeni dissipativi, come l'attrito, che allontanano il sistema cardiocircolatorio da condizioni ideali [6].

CAPITOLO 2

L'ELETTROCARDIOGRAMMA

L'elettrocardiogramma è un tracciato ottenuto mediante l'elettrocardiografo, un'apparecchiatura inventata dal tedesco Augustus Waller nel 1887 e successivamente perfezionata da William Einthoven, fisiologo olandese, che registra l'attività elettrica del cuore tramite elettrodi applicati in punti diversi del corpo umano.

2.1 La genesi del tracciato elettrocardiografico

Se sulla superficie corporea riusciamo a misurare dei potenziali elettrici è dovuto al fatto che nel muscolo cardiaco, durante la contrazione, si ha la propagazione della depolarizzazione lungo una data direzione e la conseguente produzione di corrente ionica, la quale nel materiale biologico in cui scorre, porta ad avere una caduta di potenziale tra due luoghi non coincidenti. Le cellule muscolari specializzate e caratterizzanti il fascio di His e la rete del Purkinje sono attraversate in entrata ed uscita dalla corrente ionica che produce una differenza di potenziale ai capi della resistenza elettrica rappresentata dal torace, cioè il mezzo esterno al muscolo cardiaco. Il potenziale affiora sul torace e vi si distribuisce in linee equipotenziali. Per questo, al fine di voler rilevare un ddp, appositi elettrodi andranno posti su linee di campo a potenziale diverso. Più nello specifico l'impulso elettrico in partenza dal nodo AV, precedentemente eccitato dal nodo SA, si propaga con una velocità differente nelle due branche del fascio di His. Per questo il ventricolo sinistro risulta contrarsi con lieve ritardo (0,01s circa) rispetto al destro [8]. La depolarizzazione interessa la superficie interna dei ventricoli, prosegue verso la superficie esterna per poi tornare dall'apice alla base dei ventricoli. Le cariche negative e positive, costituenti la corrente ionica, variano la loro posizione istante per istante e ciò che viene registrato all'esterno della gabbia toracica non è altro che una piccola frazione rispetto ai potenziali di azione in corso. Per studiare l'evolversi di essi non è conveniente considerare i movimenti delle singole cariche, ma valutare l'effetto globale di un certo numero di cariche elettriche, distribuite in modo variabile in una regione dello spazio, da un punto la cui distanza sia decisamente maggiore rispetto a quella che sussiste tra le cariche in esame. Stesso effetto che si avrebbe se le cariche elettriche fossero tutte concentrate nel loro centro di carica, il che significa poter rappresentare tutte le cariche positive in

movimento nel muscolo cardiaco con un'unica carica positiva, di valore pari alla somma di quelle presenti, localizzata in una precisa parte del cuore, e tutte le cariche negative, che si trovano spesso fuori dalle membrane depolarizzate o dentro quelle polarizzate, con una singola carica negativa posta in un altro punto. Si può dunque attribuire la presenza di campi elettrici come originati da un dipolo, che prende il nome di dipolo elettrico equivalente del cuore, e pensare l'attività elettrica cardiaca come un vettore che varia ciclicamente nel tempo di intensità e direzione.

Il potenziale elettrico E prodotto da una carica Q in un punto P distante d dalla carica considerata è:

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

con ϵ_0 costante dielettrica del vuoto e ϵ_r costante dielettrica del mezzo.

Il potenziale elettrico E , dovuto a due cariche lontane una dall'altra L , in un punto P distante d (con $d \gg L$) è fornito da:

$$E(P) = \frac{\mu \cos \vartheta}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r d^2}$$

dove:

μ : momento del dipolo ($\mu = Q \cdot L$)

Q : carica del dipolo;

d : distanza del punto P dal centro del dipolo;

ϑ : angolo tra asse del dipolo e la congiungente il punto P con il punto medio di L (Fig. 2.1).

Le linee di campo equipotenziali rilevabili sono quelle ottenibili da un dipolo costituito da due cariche di segno opposto (Fig. 2.2).

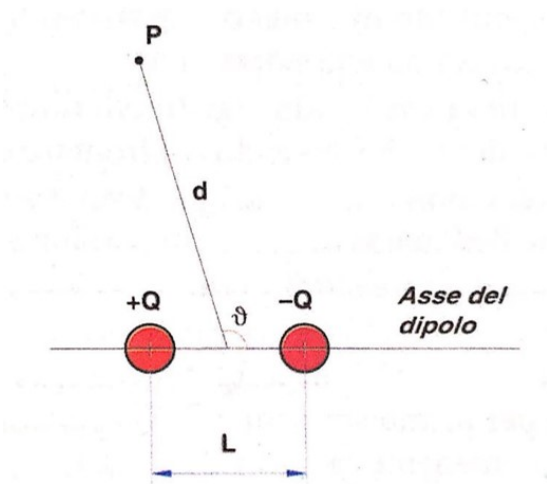


Figura 2.1 Schematizzazione di un dipolo elettrico [8].

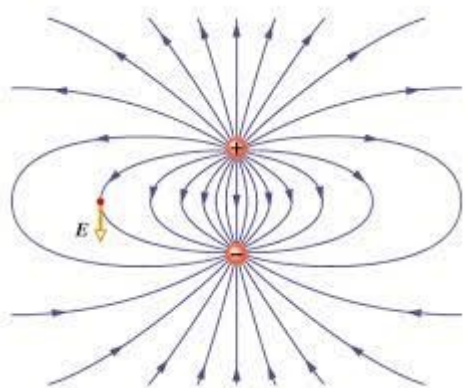


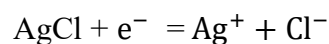
Figura 2.2 Linee di campo elettrico originato da un dipolo.

L'asse del dipolo equivalente è detto asse elettrico istantaneo del cuore ed il vettore cardiaco, chiamato vettore H, rappresentante l'evoluzione della mappa delle cariche nel tempo sarà caratterizzato da una intensità, pari al momento di dipolo, e da una direzione, che è l'asse del dipolo.

2.2 La rilevazione dell'Elettrocardiogramma

La registrazione ed il rilevamento dei potenziali cardiaci può essere eseguito ponendo almeno due elettrodi sulla superficie del nostro corpo in zone che non risultino essere allo stesso valore di potenziale elettrico. Per questo fine è necessario avere un'opportuna

interfaccia tra il corpo umano e lo strumento di misura che sia in grado di trasdurre la debole corrente ionica, generata nel corpo umano, in corrente elettronica, che va poi effettivamente trasferita alla strumentazione di misura. Questa interfaccia è realizzata grazie ad elettrodi per biopotenziali, ovvero piccoli sensori che possono assumere forme e peculiarità diverse a seconda del potenziale elettrico a cui devono essere sensibili. I più diffusi nella pratica applicativa della strumentazione medica sono nello specifico gli elettrodi dediti al prelievo di potenziali cardiaci. Questi sono in genere in metallo e posti in contatto con una soluzione di un suo sale in modo da realizzare una pila in cui avvenga la reazione richiesta: il rilasciamento di elettroni. Infatti, se un metallo entra in contatto con una soluzione di un suo sale, come può essere l'argento (Ag) immerso in cloruro di argento (AgCl), accade che atomi di Ag metallico vadano in soluzione ossidandosi e diventino Ag^+ con annesso rilascio di elettroni e^- . La reazione che accade è la seguente:



Ne deriva che la soluzione si arricchisce di ioni positivi e si carica positivamente, mentre l'elemento metallico si carica negativamente.

Avendo tanti atomi per ciascun elemento otterrò un flusso di elettroni, cioè corrente.

Per i motivi appena descritti l'elemento metallico, oltre ad essere inserito in un materiale adesivo al fine di ridurre possibili artefatti da movimento, contiene un gel di ioni cloro (Cl) entro un materiale spugnoso [8].

Un esempio di realizzazione nella Figura 2.3.

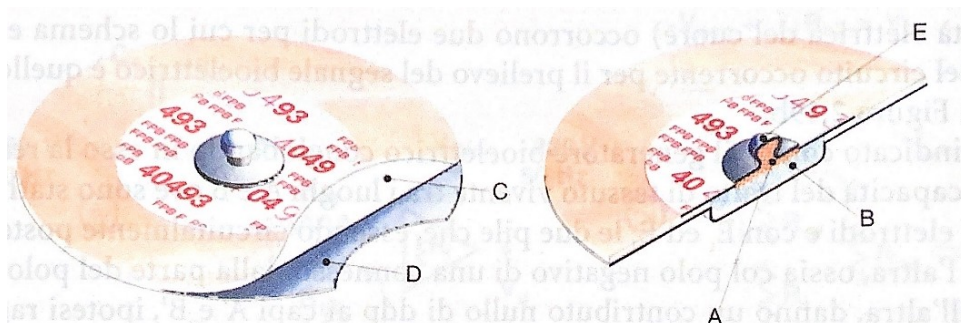


Figura 2.3 Sezione di un elettrodo per potenziali cardiaci e costituenti: elettrodo di Ag (A), gel con AgCl (B), adesivo (C), protezione adesivo (D) e connettore (E) [8].

2.2.1 Le derivazioni

Come spiegato precedentemente le differenze di potenziali dipendono da dove sono stati posizionati gli elettrodi. Per garantire confrontabilità e ripetibilità tra elettrocardiogrammi eseguiti su individui diversi è necessario che le posizioni degli elettrodi siano in qualche modo standardizzate. Wilhelm Einthoven, che ricevette il premio Nobel nel 1924, fu il primo ad occuparsi di questo problema schematizzando il corpo umano come un conduttore di ampio volume in cui l'attività elettrica cardiaca ha origine al suo centro.

Einthoven dispose così gli elettrodi ai vertici di un triangolo equilatero nel cui centro vi immagino il cuore chiamando A il braccio destro, B il braccio sinistro e C la base dello sterno (Fig. 2.3). Una tale configurazione ci permette di osservare l'andamento nel tempo delle proiezioni del vettore H lungo le tre direzioni del piano frontale. Ovviamente questa configurazione è valida anche se gli elettrodi non vengono posizionati precisamente nello stesso identico punto. Se, ad esempio, l'elettrodo fosse posto sul polso sinistro non ci sarebbe una sostanziale differenza perché i nostri arti si comportano come dei circuiti aperti nei quali non scorre una corrente rilevante per cui il braccio non è sede di differenze di potenziale. Il circuito elettrico equivalente può essere schematizzato come nella Figura 2. In cui i resistori R_A , R_B ed R_C non sono attraversati da corrente e quindi il potenziale ai loro capi è uguale a quello ai vertici del triangolo di Einthoven cioè ai punti A, B e C. Inoltre, per il primo principio di Kirchoff la somma delle differenze di potenziale in una maglia chiusa deve essere uguale a zero in ogni istante e gli elettrodi sopra elencati formano i nodi di una maglia chiusa. Questa proprietà permette di capire il valore di una derivazione note le altre due ddp.

I luoghi A, B, C vengono meglio identificati a livello internazionale come RA (Right Arm), LA (Left Arm) e LL (Left Leg) e le rette congiungenti questi tre punti vanno a rappresentare le direzioni dei versori a_I, a_{II} e a_{III} che costituiscono un triangolo equilatero. Il versore a_I individua la direzione orizzontale dal braccio destro al braccio sinistro. Le proiezioni del vettore H sulle tre direzioni a_I, a_{II} e a_{III} , ottenibili mediante prodotto scalare, individuano tre quantità V_I, V_{II} e V_{III} pari a:

$$V_i = H \cdot a_i \quad \text{con } i = I, II, III$$

In particolare, viene detta prima derivazione V_I quella differenza di potenziale che può essere misurata tra RA e LA; è chiamata seconda derivazione V_{II} che sussiste tra RA ed LL; ed infine è denominata terza derivazione V_{III} la differenza di potenziale presente tra LA ed LL [2,8].

Essendo quella definita dai tre elettrodi una maglia chiusa, si ha che $V_{III} + V_I = V_{II}$ e cioè che in ogni istante la seconda derivazione è pari alla somma della prima e della terza indipendentemente dalla posizione degli elettrodi. Queste derivazioni sono note come derivazioni bipolari fondamentali in quanto per poterle registrare è indispensabile avere almeno due elettrodi. Va ricordato che una tale rappresentazione è convenzionale e si basa sull'ipotesi che il nostro torace abbia le caratteristiche di una sfera conduttrice. Data la posizione del cuore nella parte sinistra del corpo umano, è stata scelta la gamba sinistra come terzo luogo su cui applicare l'elettrodo affinché potesse offrire vantaggi migliori in termini di resistenza elettrica. In verità se si utilizzasse la gamba destra non si otterrebbe un ECG così differente, infatti, questa viene utilizzata come potenziale di riferimento e per ridurre il più possibile il rumore.

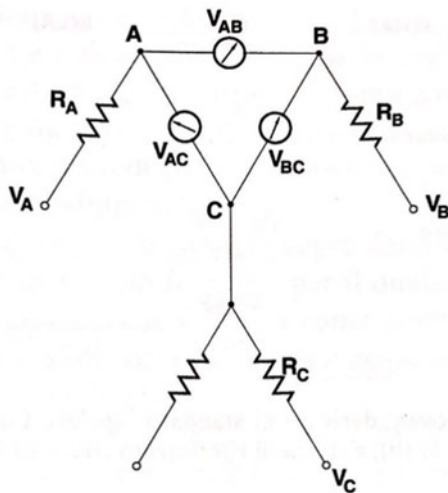


Figura 2.3 Circuito elettrico equivalente del corpo umano secondo Einthoven [8].

Un altro modo molto usato per eseguire un ECG si basa sulla misurazione di derivazioni unipolari, il che significa rilevare il potenziale in uno specifico sito anatomico rispetto ad un riferimento. Infatti, se le derivazioni fondamentali permettono di avere le componenti del vettore H lungo le tre direzioni del piano frontale e sono sufficienti per l'azione di monitoraggio, non riescono a fornire un'adeguata informazione diagnostica non individuando la posizione e l'intensità nel tempo del vettore H. Per ovviare a questa mancanza è utile studiare il problema diagnostico nella pressoché totalità dei casi. Per raggiungere questo obiettivo nel 1944 G.A. Wilson osservò lo spostamento del vettore cardiaco durante il ciclo cardiaco sul piano orizzontale prendendo come riferimento un centro elettrico W, detto poi Terminale Centrale di Wilson, formato collegando ciascun elettrodo costituente le tre derivazioni fondamentali attraverso una resistenza di uguale valore R ad un nodo comune. Il potenziale del terminale centrale di W è dunque la media dei potenziali delle tre derivazioni. Disponendo di questo nuovo riferimento si sono potute valutare le cosiddette derivazioni precordiali indicate con V_1, V_2, V_3, V_4, V_5 e V_6 disponendo di un elettrodo esplorante nei seguenti siti rispettivamente [8] (Fig. 2.4):

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

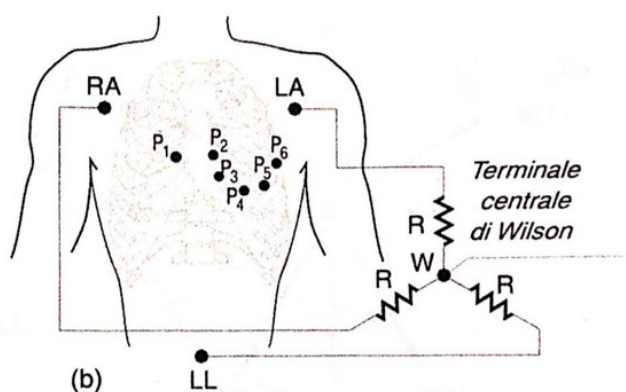


Figura 2.4 Disposizione degli elettrodi per rilevare le derivazioni precordiali [8].

Un'altra importante applicazione delle derivazioni unipolari è quella che riguarda le derivazioni aumentate. Queste sono tre come le fondamentali ed utilizzano i medesimi punti di prelievo: RA, LA ed LL, ma a differenza di queste, le aumentate vengono calcolate rispetto al potenziale di riferimento V_W ottenuto tramite due dei tre elettrodi disponibili. Infatti, aV_R , aV_L e aV_F si ottengono sostituendo con un misuratore di ddp il resistore presente nel circuito di Wilson connesso rispettivamente al braccio destro, al braccio sinistro e al piede sinistro.

Il termine aumentate fa riferimento all'effetto dovuto dall'eliminazione di un resistore R che incrementa del 50% la ddp misurabile tra l'arto di interesse e il polo di riferimento W.

Osservando la Figura 2.4 è comprensibile comprendere come per disposizione circuitale la ddp di aV_R corrisponde al potenziale in RA meno la metà del potenziale della III derivazione esistente tra LA ed LL, per cui:

$$V_{RA} - V_W = aV_R = V_{RA} - \frac{1}{2}(V_{LL} + V_{LA})$$

Volendo scrivere questa espressione in funzione delle tre derivazioni fondamentali, si deve tenere conto che la somma $V_{LL} + V_{LA}$ costituisce la III derivazione, dunque:

$$aV_R = -\frac{1}{2}(I + II)$$

Ed analogamente per le altre derivazioni aumentate si ha [2,8]:

$$aV_L = \frac{1}{2}(I - III)$$

$$aV_F = \frac{1}{2}(II + III)$$

Il triangolo equilatero che ora è possibile costruire fornisce una rappresentazione nuova del vettore cardiaco mostrando le sue proiezioni ruotate di 30° rispetto alle altre unipolari (Fig. 2.5).

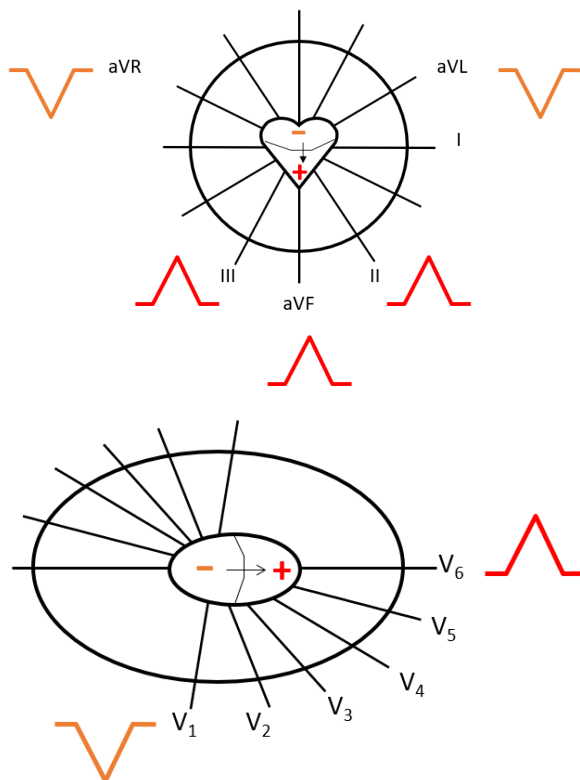


Figura 2.5 Sopra: rappresentazione delle derivazioni unipolari aumentate e delle fondamentali durante la depolarizzazione, la cui direzione è indicata dalla freccia. Sotto: quella delle precordiali nelle medesime condizioni

Un ulteriore sistema di derivazioni è quello ortogonale che utilizza derivazioni bipolari con assi disposti lungo le coordinate cartesiane X, Y e Z, dette anche derivazioni di Frank. Vengono disposti 5 elettrodi sul torace, uno sulla caviglia sinistra ed un altro per determinare un potenziale di riferimento. In questo modo si ottengono le proiezioni sui tre assi ortogonali diretti come le tre direzioni: testa-piedi, torace-schiena e spalla dx-sx.

2.2.2 Tecniche di registrazione

La registrazione dell'elettrocardiogramma, come abbiamo visto finora, viene effettuata mediante l'applicazione di elettrodi sulla superficie corporea connessi tra loro seguendo un preciso schema di derivazioni. Lo schema più utilizzato è quello a 12 derivazioni:

- 6 degli arti, di cui 3 bipolari e 3 unipolari, che permettono l'analisi sul piano frontale (I, II, III, aVr, aVl e aVf);

- 6 precordiali unipolari che invece misurano l'attività elettrica sul piano orizzontale (V1, V2, V3, V4, V5, V6, V7).

Nel caso più semplice di un elettrocardiografo analogico si hanno cinque fondamentali passaggi per la registrazione del segnale elettrocardiografico. Ciascun elettrodo è connesso ad un cavo conduttore che si convoglia con gli altri nel cosiddetto cavo paziente all'interno del quale scorre quindi corrente. È l'elemento più delicato dell'elettrocardiografo e per questo, è spesso fonte di malfunzionamenti causando circa l'80% dei fuori servizio. I conduttori che costituiscono il cavo paziente sono un minimo di 4 (di cui tre per le derivazioni fondamentali e uno per il riferimento di gamba destra) fino ad un massimo di 10 (se si aggiungono le precordiali) dotati ad un estremo di un connettore unipolare, per il collegamento all'elettrodo applicato al paziente, e nell'altro estremo si uniscono in un connettore multipolare. Inoltre, hanno la caratteristica di essere molto flessibili, schermati, numerati e colorati secondo convenzione internazionale per rendere più omogeneo ed universale possibile il riconoscimento delle diverse derivazioni.

Il cavo paziente raggiunge un blocco contenente un sistema di taratura, tanti buffer di impedenza quanti sono i cavi conduttori nel cavo paziente aventi il compito di portare il segnale ad un'impedenza costante, una rete di resistori ed un selettore delle derivazioni che risulta essere una matrice di cavi che pone in comunicazione i segnali di ingresso con l'uscita. Nel caso in cui l'uscita sia un'unica derivazione si parla di ECG monocanale che permette di visualizzare su carta millimetrata un solo tracciato. Se fossero presenti più uscite sarebbe possibile osservare in fase di stampaggio l'andamento di più derivazioni in parallelo.

Il terzo blocco si costituisce di tre amplificatori operazionali per regolare il guadagno ed hanno anche la funzione di rigettare il potenziale di modo comune grazie ad un elevato CMRR (Common Mode Rejection Rumor) dovuto alla posizione del paziente che in genere non si trova al potenziale di terra. Qui sono anche presenti dei filtri per eliminare il disturbo di grande intensità legato alla tensione di rete, la quale in Europa si assesta a 50 Hz.

L'amplificatore di potenza è invece l'elemento principe della penultima sezione con il compito di implementare la potenza del segnale che lo attraversa, più precisamente di amplificare il segnale in corrente in quanto fino ad ora si è provveduto ad amplificare il

segnale solo in tensione. Sarà la corrente, o meglio, la forza di Lorentz ad essa associata, che manterrà in posizione il pennino scrivente garantendo la deflessione voluta.

Il quinto ed ultimo blocco è formato dalle componenti che permettono la scrittura del tracciato: il motore in corrente continua, che alimenta i riduttori per il trascinamento della carta millimetrata, ed un cambio meccanico che permette di scegliere la velocità di scorrimento tra due opzioni: solitamente 25 o 50 mm/s [8].

Questa tipologia è stata continuamente soggetta a perfezionamenti e revisioni e ad oggi l'elettrocardiografo di maggior utilizzo è quello digitale che consente tra le altre cose di visualizzare a monitor i tracciati, permettendone anche analisi più approfondite grazie all'utilizzo di software ed applicazioni di diagnostica o monitoraggio.

Grazie a questi apparecchi, dotati di circuiti di amplificazione elettronici e sofisticati sistemi di scrittura, si ha la possibilità di registrare l'ECG con due tecniche:

1. ECG di superficie: permette di registrare il segnale elettrocardiografico posizionando elettrodi della tipologia già descritta sulla superficie del corpo umano.
2. ECG interno: registrazione effettuata prelevando il segnale direttamente sull'epicardio. Questa tecnica viene praticata solo in occasionali e specifiche circostanze.

Inoltre, a seconda degli obiettivi e di ciò che è più funzionale osservare in virtù di questi, è possibile eseguire due differenti tipologie di elettrocardiogramma:

1. ECG a riposo: mette in evidenza alterazioni del ritmo cardiaco (extrasistole, aritmie, fibrillazioni), patologie delle coronarie, variazioni del volume cardiaco (ipertrofia) e della conduzione dell'impulso elettrico (blocchi).
2. ECG sotto sforzo: consente di ottenere un tracciato dinamico in grado di evidenziare cardiopatie latenti e di stabilire i limiti dell'attività fisica per pazienti affetti da scompensi cardiaci.

2.3 L'analisi del tracciato ECG

Il segnale elettrocardiografico riflette il continuo mutare dei potenziali di azione in correlazione al ciclo cardiaco ed è il risultato della somma di questi.

2.3.1 Le onde elettrocardiografiche

L'elettrocardiogramma più utilizzato e conosciuto è ottenuto in seconda derivazione poiché fornisce il segnale QRS più ampio e ciascun cambiamento di concavità è noto internazionalmente con i simboli presenti in Figura 2.6. Il primo fenomeno elettrico che dà inizio al ciclo cardiaco è la depolarizzazione degli atri, in risposta all'attivazione del nodo senoatriale, che comporta la prima deflessione del tracciato nota come onda P. Questa è seguita da una serie di tre picchi che prendono il nome di complesso QRS e derivano dalla depolarizzazione dei ventricoli: l'onda Q è l'onda iniziale negativa e coincide con la depolarizzazione del setto, il picco R è una deflessione positiva che raggiunge ampiezze comprese di norma tra 1 e 3 mV rappresentante la depolarizzazione dell'apice del cuore e l'onda S è di nuovo un tratto negativo e rispecchia l'andamento della depolarizzazione nelle regioni basali e posteriori del ventricolo sinistro, rispettivamente. Più precisamente durante questo intervallo avviene anche la ripolarizzazione degli atri che non raggiungendo valori abbastanza alti, viene sovrastata del tutto dall'azione ventricolare. In ultimo l'onda T rappresenta la ripolarizzazione dei ventricoli, cioè quel momento in cui i ventricoli hanno terminato il loro lavoro e tornano ad essere pronti per una nuova contrazione [2,5,8]. Tra le varie onde è possibile riconoscere anche specifici intervalli e segmenti di rilevante importanza diagnostica, le cui durate sono visionabili nella Tabella 2.1:

- Intervallo P-R: tempo di conduzione atrio-ventricolare;
- Intervallo Q-T: tempo di depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare;
- Segmento P-R: dalla fine dell'onda P all'inizio del complesso QRS durante cui gli atri sono totalmente polarizzati;
- Segmento S-T: dalla fine dell'onda S all'inizio dell'onda T. I ventricoli qui sono totalmente depolarizzati.

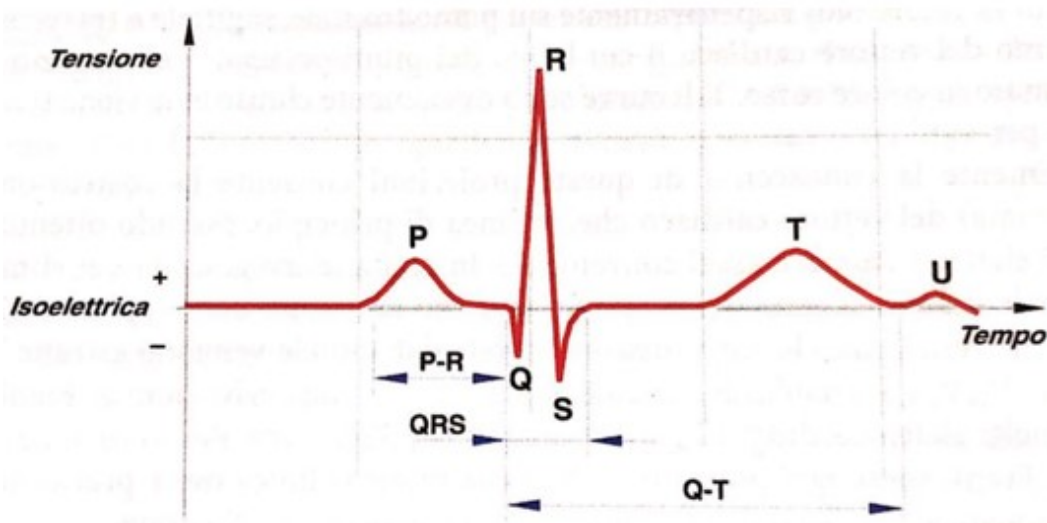


Figura 2.6 Tipico andamento di un ciclo cardiaco in seconda derivazione [8].

Onda	Durata minima (ms)	Durata massima (ms)
P	60	100
PR	60	100
PQ	120	200
QRS	60	110
ST	60	60
T	160	200
QT	280	370

Tabella 2.1 Durata minima e massima, misurata in millisecondi, delle onde caratterizzanti l'ECG.

2.3.2 Anomalie

Quando il cuore batte regolarmente eseguendo correttamente i fenomeni elettrici cui è sottoposto, gli intervalli e le onde che caratterizzano il tracciato elettrocardiografico avvengono e durano in maniera regolare. Ogni mutamento del ritmo sinusale viene chiamato aritmia, ovvero ritmo anormale. Il cuore può infatti battere troppo velocemente, tachicardia, troppo lentamente, bradicardia o con ritmo del tutto irregolare. Quest'ultima casistica comprende un gruppo eterogeneo di situazioni in cui il tracciato dell'ECG apparirà diverso da come lo conosciamo.

Si parla di battito sopraventricolare, quando l'impulso elettrico che dovrebbe coordinare la contrazione non ha origine nel nodo SA, ma parte da un pacemaker ectopico situato negli atri o nella giunzione AV costituito da cellule specializzate dalla capacità contrattile che hanno improvvisamente acquisito un rapido tasso di depolarizzazione diastolica spontanea [9]. L'ECG che ne risulta presenta un'onda P prematura differente da quella sinusale seguita, nella maggior parte dei casi, da un QRS normale perché gli impulsi si propagano nei ventricoli tramite il solito sistema di conduzione.

Invece con battito atrioventricolare si intende una contrazione provocata da un impulso la cui genesi ha luogo direttamente nei ventricoli, nel nodo AV che riesce ad eccitare la muscolatura autonomamente, ma senza un marcatempo. Per questo il battito è talvolta preceduto da una più corto e seguito da uno più lungo e la sua morfologia è completamente differente rispetto al battito normale [8].

Si conoscono inoltre tre tipi di problematiche note come blocchi di branca cardiaci:

- Blocco di 1° grado: caratterizzato da una dilatazione del tempo in cui l'impulso elettrico viaggia verso il nodo AV. Ne deriva un complessivo ritardo nell'arrivo ai ventricoli. L'aritmia associata a questo fenomeno può essere osservata nell'ECG come un aumento dell'intervallo PR che supera i 0.2 s.
- Blocco di 2° grado: dovuto ad un difetto di conduzione nei confronti dei ventricoli. Il nodo SA funziona regolarmente, ma l'impulso una volta raggiunto il nodo AV non provoca alcuna depolarizzazione nei ventricoli. Di conseguenza la valutazione sull'ECG è molto evidente: l'onda P sarà presente senza essere seguita dal dovuto complesso QRS. Va notato che ciò non accade in ogni battito, quindi non sistematicamente per ogni onda P, ma saltuariamente per alcune di esse.
- Blocco di 3° grado: simile al blocco di 2° grado con l'aggiunta aggravante di complessi QRS non preceduti da onda P, indice del fatto che atri e ventricoli si contraggono indipendentemente gli uni dagli altri. Questa aritmia è tra le più gravi di quelle descritte e per questo nel 95% dei casi in cui si manifesta è essenziale la presenza di un pacemaker artificiale [8,9].

CAPITOLO 3

TERAPIA DI RISINCRONIZZAZIONE CARDIACA

3.1. TERAPIA DI RISINCRONIZZAZIONE CARDIACA (CRT)

3.1.1. Introduzione generale

La terapia di risincronizzazione cardiaca (CRT o CRT-P) consiste nell'inserimento di elettrodi nei ventricoli sinistro e destro del cuore, nonché occasionalmente nell'atrio destro, per trattare l'insufficienza cardiaca coordinando la funzione dei ventricoli sinistro e destro tramite un pacemaker, un piccolo dispositivo inserito nella parete toracica interna (Fig. 3.1). La CRT è indicata nei pazienti con una bassa frazione di eiezione, tipicamente al di sotto del 35%, indicante insufficienza cardiaca. In considerazione del carattere evolutivo dello scompenso, secondo la classificazione della New York Heart Association (NYHA), si identificano quattro classi che quantificano il grado di limitazione funzionale dovuto ad insufficienza cardiaca (Tab. 3.1).

Classe I	Pazienti con cardiopatia, ma senza limitazioni dell'attività fisica che non provoca astenia, dispnea o palpitazioni
Classe II	Pazienti con cardiopatia condizionante una lieve limitazione dell'attività fisica. Asintomatici a riposo. L'attività fisica ordinaria provoca affaticamento, dispnea, palpitazioni o dolori anginosi.
Classe III	Pazienti con limitazione marcata dell'attività fisica. Asintomatici a riposo. Un'attività fisica minore dell'ordinaria provoca affaticamento, palpitazioni, dispnea o dolori anginosi.
Classe IV	Pazienti con cardiopatia condizionante un'incapacità a svolgere qualsiasi attività fisica senza sintomi. I sintomi di scompenso cardiaco o di sindrome anginosa possono essere presenti anche a riposo con complice aumento nell'intraprendere qualsiasi tipo di attività fisica.

Tabella 3.1 La tabella riporta la classificazione funzionale della NYHA dello scompenso cardiaco.

Circa un terzo dei pazienti con insufficienza cardiaca sistolica presenta un complesso QRS dalla durata superiore a 120 ms [10], valore limite noto comunemente come indice di blocco del fascio di branca sinistra (LBBB, dall'inglese "left bundle-branch block"). In LBBB, il ventricolo sinistro viene attivato tardivamente, attraverso il setto, dal ventricolo destro, determinando un ritardo significativo tra l'inizio della contrazione del ventricolo sinistro (LV, dall'inglese "left ventricle") e del ventricolo destro. Anche in soggetti sani, in effetti, la contrazione avviene con un movimento dall'alto degli atri verso l'apice del cuore e con una componente trasversale che vede la depolarizzazione delle cellule del tessuto miocardico dalla parte destra verso la sinistra. Nei casi di LBBB il ritardo è evidente e vi è associata un'apertura aortica significativamente più tardiva, ed a cascata, si manifesta un ritardo anche nella chiusura della valvola aortica e all'apertura della valvola mitrale, ma tutto questo non influisce sulla tempistica degli eventi ventricolari destri. Il ritardo nella chiusura della valvola aortica porta ad una relativa diminuzione della durata del riempimento del ventricolo sinistro poiché la depolarizzazione ritardata, o la ripolarizzazione anormale, possono provocare una contrazione miocardica regionale nella diastole precoce, causando un ritardo nell'apertura della valvola mitrale e riducendo anche il tempo di riempimento del ventricolo sinistro. I pazienti con LBBB hanno comunemente un movimento del setto ventricolare anomalo, correlato all'asincronia interventricolare e al risultante gradiente pressorio anomalo tra i ventricoli sinistro e destro. A causa del movimento settale anomalo, il diametro telesistolico del ventricolo sinistro risulta aumentato rispetto al valore fisiologico e la frazione di eiezione invece diminuisce. Ne risulta che l'LBBB in pazienti con o senza malattia cardiaca, può ridurre la frazione di eiezione ventricolare globale (LVEF) e diminuire la gittata cardiaca, la pressione arteriosa media e dp/dt . Inoltre, in presenza di asincronia ventricolare, la chiusura della valvola mitrale potrebbe non essere completa a causa della contrazione atriale non seguita da una sistole ventricolare opportunamente temporizzata. Se l'intervallo di tempo è sufficientemente lungo, può svilupparsi un gradiente di pressione ventricolare-atriale che può causare un rigurgito mitralico diastolico. Nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, l'asincronia ventricolare pone il ventricolo sinistro già in fallimento in un ulteriore svantaggio meccanico e sembra

avere un impatto deleterio sulla storia naturale dell'insufficienza cardiaca, poiché un ampio complesso QRS è stato associato a un aumento della mortalità nei pazienti. Sulla base di queste osservazioni, i ricercatori hanno ipotizzato che i pazienti con disfunzione ventricolare e conduzione ventricolare ritardata trarrebbero vantaggio dalla stimolazione diretta dei siti interessati che otterrebbero una depolarizzazione ventricolare più rapida e quindi una contrazione più sincrona. Questa abbreviazione dell'attivazione potrebbe anche prolungare il tempo disponibile per la perfusione miocardica. A metà degli anni '90, tali nozioni hanno portato alla valutazione della stimolazione biventricolare sincronizzata come mezzo per risincronizzare la contrazione ventricolare e quindi migliorare la funzione del cuore come pompa [10].

Si parla invece di CRT-D per indicare la terapia di risincronizzazione cardiaca che incorpora anche la funzione di un defibrillatore cardioverter impiantabile (ICD) per riuscire ad agire velocemente al manifestarsi di ritmo cardiaco anormale e pericoloso per la vita come le fibrillazioni [11].

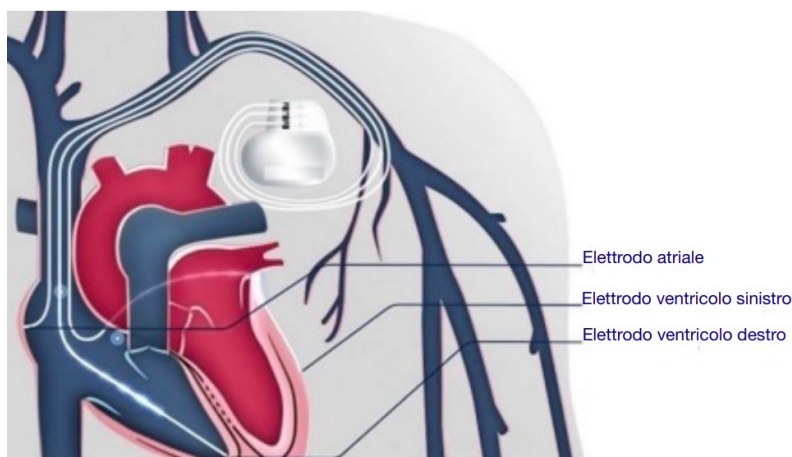


Figura 3.1 Dispositivo di risincronizzazione cardiaca

3.1.2. Metodologia

La CRT prevede il posizionamento di un dispositivo elettrico che permetta una stimolazione biventricolare attraverso l'utilizzo di due elettrocateri di stimolazione che agevolino l'azione sul ventricolo destro e sul ventricolo sinistro. Per tutti gli elementi si procede con un'anestesia locale seguita da un'incisione per consentire l'approccio dalla vena più appropriata. Da qui è possibile inserire i cavi e il dispositivo [10,11,21] (Fig.

3.1). Per il posizionamento dell'elettrocattetero destro viene utilizzato un filo guida che, insieme all'uso di immagini a raggi X che ne tengono traccia in tempo reale, facilita l'inserimento del conduttore dell'elettrodo dalla vena al ventricolo destro. Successivamente avviene il posizionamento dell'elettrocattetero ventricolare sinistro che è l'elemento più complicato in quanto il suo inserimento prevede l'attraversamento del seno coronarico la cui struttura venosa ha una significativa variabilità che, insieme a potenziali alterazioni della struttura del cuore, variazioni naturali alle valvole o depositi di grasso, possono comportare complicazioni nel processo di incannulazione. Anche in questo caso è di aiuto un filo guida e l'utilizzo di un mezzo di contrasto per ottenere un flebogramma dei vasi per riuscire ad avere il migliore indirizzamento del catetere. L'ultimo passo per il chirurgo sarà impiantare il dispositivo per il quale è opportuno creare una tasca sottocutanea sul lato destro o sinistro del torace.

3.1.3. Effetti e Benefici

Il meccanismo attraverso cui la CRT implementa il funzionamento meccanico del ventricolo sinistro nei pazienti con scompenso cardiaco e di sincronia ventricolare non è completamente chiaro [13]. La stimolazione elettrica può ridurre le problematiche legate al blocco di branca sinistra agendo in modo da minimizzare l'asincronia intraventricolare, ed implementando globalmente le funzioni del ventricolo sinistro. In particolare, si è rivelato che la CRT comporta un aumento del tempo di riempimento di LV, una diminuzione della discinesia del setto e riduce il rigurgito mitralico che a sua volta porta miglioramenti emodinamici. Ovviamente questi importanti effetti meccanici possono essere accompagnati da benefici a lungo termine nei pazienti che manifestano deficit cardiaco: normalizzazione dei livelli di norepinefrine nel plasma, miglioramento dei peptidi nel cervello e di altre varietà di neurormoni. C'è anche un'indicazione che la CRT ripristini l'autonomo equilibrio cardiaco e che risulti decisiva nel miglioramento della variabilità della frequenza cardiaca suggerendo.

Uno degli studi più importanti nel campo è quello effettuato da Yu e i suoi colleghi [12] prendendo in esame 25 pazienti, manifestanti insufficienza cardiaca relativa alle classi III e IV secondo la NYHA, frazione di eiezione < 40% e una durata del complesso QRS > 140 ms, trattati con la terapia di stimolazione biventricolare. I soggetti sono stati osservati

per un periodo di tre mesi e, durante la terapia, è stato rilevato un miglioramento della struttura e delle funzioni ventricolari. Alla fine del periodo di osservazione i più evidenti indici di miglioramento hanno riguardato la frazione di eiezione, l'andamento della pressione sanguigna, la performance generale del muscolo miocardico e il rigurgito mitralico. Tutti i benefici sopraelencati sono stati connessi alla stimolazione perché l'interruzione della terapia ha comportato, al contrario, una perdita degli effetti ottenuti. Gli autori hanno così concluso che la stimolazione biventricolare inverte l'avverso rimodellamento manifestato in persone soggette ad insufficienza cardiaca cronica ed hanno rilevato che l'effetto predominante al termine dell'osservazione riguarda la sincronia meccanica e funzionale del ventricolo sinistro.

La Tabella 3.2 riassume un piccolo numero di studi clinici osservazionali che sono stati fatti più di recente sull'argomento. Infatti, se i primi studi basavano le proprie considerazioni su una stimolazione fatta attraverso elettrodi epicardici, successivamente il mercato ha reso disponibili elettrodi transvenosi e disegnati specificatamente per essere inseriti in una vena cardiaca distale ed attraverso il seno coronarico arrivare direttamente nella parete del'LV. Questi approcci, oltre ad una stimolazione più mirata e consequenzialmente più efficace, eliminano la necessità di sottoporre il paziente ad una anestesia totale per l'impianto. Gli studi randomizzati che andremo a considerare includono i seguenti trials:

- “Pacing Therapies in Congestive Heart Failure” (PATH-CHF) [13] è stato uno studio designato a valutare gli effetti emodinamici e i benefici a lungo termine della stimolazione del ventricolo destro, del ventricolo sinistro e biventricolare in pazienti soggetti ad insufficienza cardiaca medio-grave. Durante il periodo di osservazione, ai 42 pazienti iscritti sono state assegnate due differenti modalità di stimolazione, ciascuna della durata di 4 settimane con una fase di controllo di altre 4 settimane nel mezzo. I primi endpoints del programma riguardavano il consumo di ossigeno al picco di esercizio, alla soglia anaerobica di un test da sforzo cardiopolmonare e su una camminata in sala della durata di 6 minuti. Gli endpoints secondari scelti erano: il cambiamento di classe NYHA, la qualità della vita secondo il questionario ufficiale dello stato del Minnesota, il valore di gittata cardiaca ed il pattern del segnale elettrocardiografico. I risultati relativi a questo trial sono stati incoraggianti, sebbene

non possano considerarsi robusti per il basso numero di pazienti studiati, mostrando miglioramenti rispetto ai valori di partenza di tutti gli endpoints appena descritti [13].

- “Multisite Stimulation in Cardiomyopathy” (MUSTIC) [14]. In questo caso le persone coinvolte sono state 67 di cui: 58 randomizzati e 47 sono coloro che hanno completato tutte le fasi dello studio. I criteri di inclusione al programma sono stati: ritmo sinusale normale, nessuna indicazione particolare per la stimolazione, appartenenza alla classe III della NYHA, ottima terapia farmaceutica, frazione di eiezione del ventricolo sinistro, LVEF, < 35%, diametro dell’LV a fine diastole < 60 mm, difetti di conduzione intraventricolare con QRS > 150 ms e metri percorsi durante una camminata di 6 minuti < 450 m. In maniera casuale, ai pazienti veniva assegnato un periodo di attiva risincronizzazione cardiaca o uno di non stimolazione per poi passare all’altra alternativa. Come end point primario è stato scelto il cambiamento della distanza percorsa in 6 minuti camminando, mentre quelli di secondo livello includevano un cambiamento nella qualità della vita, la classe secondo la NYHA, i ricoveri ospedalieri, il peggioramento dell’insufficienza cardiaca e parere del paziente. Significativi miglioramenti sono stati rilevati in questi aspetti, in particolare durante la fase di stimolazione attiva, la distanza percorsa nei 6 minuti previsti dal trial è risultata migliore del 23% rispetto al periodo in assenza di terapia biventriolare [14].
- MIRACLE [15] è stato il primo studio prospettico con l’obiettivo di valutare i risultati dei precedenti studi sulla risincronizzazione cardiaca e l’efficacia terapeutica, il meccanismo ed i benefici relativi alla stessa. Anche qui gli end points primari sono alcuni di quelli già visti: classe NYHA, qualità della vita e distanza percorsa camminando in 6 minuti in sala. I secondari riguardano invece: la performance del paziente sotto sforzo cardiopolmonare, struttura e funzionalità cardiaca, livelli di neurormoni e citochine, durata del complesso QRS e misure sulla morbilità e mortalità combinate. Il trial di MIRACLE ha avuto inizio nell’Ottobre del 1998 fino al 2000 e 453 pazienti, con medio-gravi sintomi di insufficienza cardiaca associati a LVEF < 35% e una durata del complesso QRS > 130 ms, di cui 228 sono stati randomizzati alla risincronizzazione cardiaca, e 225 a un gruppo di controllo con terapia convenzionale per insufficienza cardiaca per 6 mesi. Alla fine del periodo è stato fatto un confronto tra i due gruppi di persone dal quale è emerso che i pazienti

sottoposti a CRT hanno dimostrato significativi miglioramenti nel punteggio sulla qualità della vita (-18.0 contro -9.0), distanza percorsa in 6 minuti (+39 contro +10 metri), nel ranking della classe funzionale della NYHA (-1.0 contro 0.0 classe), nell'esercizio al tapis roulant (+81 contro +19 secondi), nel consumo massimo di ossigeno (+1.1 contro +0.1 ml/kg al minuto) e nella LVEF (+4.6% contro -0.2%). Oltre a quanto riportato è di rilevante interesse anche tenere conto che durante il periodo del trial MIRACLE le ospedalizzazioni richieste dai pazienti sottoposti a CRT sono state l'8% contro il 15%, una percentuale quasi doppia, dei pazienti appartenenti al gruppo di controllo e che le morti avvenute hanno riguardato 12 pazienti con CRT e 16 in coloro con una regolare terapia.

- MIRACLE ICD [16] è uno studio clinico pensato per essere svolto come quanto fatto per il MIRACLE, ma inteso per valutare la sicurezza e l'efficacia clinica della CRT combinata con un ICD per cui dei 369 soggetti interessati: 182 erano soggetti di controllo aventi il defibrillatore cardioverter attivo e nessuna CRT, i restanti 187 costituivano il gruppo di risincronizzazione cardiaca. I parametri considerati sono i medesimi del trial precedente con l'inclusione di misure aggiuntive relative alle funzionalità dell'ICD e presentano i seguenti risultati: il punteggio sulla qualità della vita mostra un miglioramento in favore del gruppo sottoposto a CRT (-17.5 contro -11.0), la distanza percorsa in 6 minuti non presenta molta differenza tra i due gruppi (+55 contro +53 metri), nel ranking della classe funzionale della NYHA si ha avuto un miglioramento (-1.0 contro 0.0 classe), nell'esercizio al tapis roulant (+56 contro -11 secondi), nel consumo massimo di ossigeno (+1.1 contro +0.1 ml/kg al minuto). Il margine di miglioramento si può dire comparabile a quello visto nel trial MIRACLE e ciò suggerisce che i pazienti con esperienza di insufficienza cardiaca e indicazione per l'impianto di ICD traggono tanto beneficio dalla CRT tanto quanti quei pazienti non precisamente indicati per ICD. Un'ultima evidenza frutto di questo processo sta nell'efficacia anti-tachicardia della stimolazione biventricolare rispetto alla stimolazione uni ventricolare solita nel ventricolo destro.

Studio	Criteri di Inclusione	Endpoint	Confronto	Risultati
MUSTIC Randomizzato, crossover, singolo cieco	<u>NYHA III</u> EF \geq 35% QRS \geq 150 ms 6MWT < 450 m	Capacità funzionale; QoL; performance ed esercizio fisico; mortalità o necessità di trapianto; ospedalizzazioni per SC.	Pacing BV vs no-crossover.	Miglioramento a lungo termine di tutti gli endpoint; Riduzione ospedalizzazioni per SC (meno evidenti in FA).
PATH-CHF Randomizzato, crossover, singolo cieco	<u>NYHA III-IV</u> QRS \geq 120ms PR \geq 150ms R/S	Pressioni massime derivate in Vs in acuto; pressione arteriosa; uptake cronico di ossigeno; soglia anaerobica; 6MWT.	Valutazione emodinamica in acuto e cronico; pacing VD vs pacing Vs vs pacing BIV.	In acuto: BIV vs VS; aumento pressioni derivate e PA rispetto a pacing VD.
MIRACLE Prospettico, randomizzato, doppio cieco, controllato	<u>NYHA III-IV</u> EF \geq 35% QRS \geq 130 ms LVEDD \geq 55 mm R/S TMO	QoL; NYHA; 6MWT.	Randomizzazione a pacing o non-pacing VD vs pacing VD vs	Miglioramento a lungo termine di tutti gli endpoint.

			pacings BIV.	
MIRACLE ICD Prospettico, randomizzato, doppio cieco, controllato	<u>NYHA II-IV</u> EF \geq 35% QRS >130 ms LVEDD \geq 55 mm R/S Indicazione a ICD	Sicurezza ed efficacia del dispositivo; QoL; 6MWT.	ICD vs CRT-D	Miglioramento di NYHA, QoL, VO2.

Tabella 3.2 La tabella riassume le specifiche degli studi sulla CRT aventi endpoints clinici.

- “Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) [17]. Il trial COMPANION nasce nei primi anni 2000 con lo scopo di comparare la sola terapia farmacologica alla terapia farmacologica combinata alla risincronizzazione cardiaca con o senza defibrillatore cardioverter impiantabile in pazienti cardiopatici con ritardo della conduzione cardiaca, appartenenti alle classi III e IV della NYHA e senza particolari indicazioni per un dispositivo. Lo studio chiamò 2200 pazienti che vennero divisi in 3 diversi gruppi a seconda del trattamento: 440 persone facenti parte del gruppo 1 furono sottoposti ad una terapia medica ottimale, 880 pazienti del gruppo 2 ricevettero terapia medica e stimolazione biventricolare, ed i restanti 880 pazienti costituirono il gruppo 3 per cui furono prescritte terapia medica ottimale, stimolazione e ICD. I parametri primari su cui lo studio si focalizzò furono le cause di mortalità e di ospedalizzazione mentre gli end points secondari includevano varie misure sulla morbilità. In realtà il trial COMPANION terminò prematuramente randomizzando 1520 pazienti (308 con solo terapia medica, 617 con terapia medica e CRT e 595 con l’aggiunta anche dell’ICD). L’età media dei soggetti si attesta a 66 anni con una percentuale di genere maschile del 68%. Comparati ai soggetti di controllo, identificati come i componenti del primo gruppo, gli end points primari e secondari sono risultati ridotti in entrambi i gruppi con CRT, del 18.6% e del 19.3% nel gruppo

2 e 3 rispettivamente. In particolare, le cause di mortalità rispetto al gruppo 1 sono diminuite del 24% del gruppo 2 e del 43% del gruppo 3. (Tab. 3.3)

- “Cardiac Resynchronization in Heart Failure (CARE HF) [18] è un altro studio clinico per il controllo di morbilità e mortalità che mette a paragone la sola terapia farmacologica con la CRT senza l’uso di ICD. Ha coinvolto 800 pazienti che appartenessero alle classi III o IV della NYHA, asincronia ventricolare ed evidenza elettrocardiografica di QRS > 150 ms riportando anche in questo caso percentuali in favore di quei pazienti sottoposti a risincronizzazione (Tab. 3.3).

Studio	Criteri di inclusione	Endpoint	Confronto	Risultati
COMPANION Prospettico, randomizzato, controllato	<u>NYHA III-IV</u> EF ≤ 35% QRS ≥120 ms PR ≥ 150 ms No indicazioni convenzionali al dispositivo	Tutte le cause di mortalità e ospedalizzazione; morbilità cardiaca; sopravvivenza a lungo termine; capacità funzionale nei pazienti con SC (sotto studio).	TMO vs CRT vs CRT/ICD	43% riduzione della mortalità CRT/ICD; 24% riduzione della mortalità CRT; 19% riduzione delle ospedalizzazioni CRT/ICD e CRT.
CARE-HF Prospettico, randomizzato, controllato	<u>NYHA III-IV</u> EF ≤ 35% QRS ≥150 ms LVEDD ≥ 60 mm TMO	Mortalità; QoL; parametri ECO; misurazioni neuro-ormonali; esiti economici.	CRT vs TMO	36% riduzione mortalità CRT; 52% riduzione ospedalizzazioni CRT;

Tabella 3.3 Studi clinici i cui endpoints riguardano morbilità e mortalità.

Un altro punto che vale la pena analizzare sta nel fatto che in pazienti con insufficienza cardiaca cronica vi sia una percentuale relativamente del 20% di fibrillazione atriale (AF) permanente, ma potrebbe essere addirittura maggiore, intorno al 40%, in pazienti che hanno un uno stato di insufficienza cardiaca avanzato. La risincronizzazione ventricolare durante un evento di fibrillazione atriale può avvenire solo se tutti i cicli sono stimolati con una cattura ventricolare completa che richiede che la frequenza cardiaca sia preventivamente controllata tramite l'uso di medicinali, ablazione del nodo atrioventricolare o con l'uso di algoritmi per la stabilizzazione. Tale limitazione può essere la ragione per cui i benefici della simulazione biventricolare rimangono ancora da dimostrare in pazienti che manifestano anche AF. Il trial "Multisite Stimulation in Cardiomyopathy-AF" ha dimostrato promettenti, ma non definitivi, valori riguardanti la risposta a CRT in pazienti con AF. Durante il trattamento non sono state rilevate differenze statisticamente significative negli end points tra i due gruppi trattati con CRT o con stimolazione univentricolare del ventricolo destro. Una cosa che merita attenzione deriva dall'analisi di 37 pazienti in cui si è stato osservato un'importante miglioramento nella tolleranza d'esercizio, in particolare nella camminata di 6 minuti in sala, e per quanto riguarda l'ossigenazione in quei pazienti soggetti a stimolazione biventricolare comparati a quelli invece sottoposti a stimolazione del solo ventricolo destro in aggiunta ad un positivo, ma non statisticamente significativo, trend in favore della stimolazione biventricolare in termini di qualità di vita punto [19].

Per capire meglio quanto appena detto è necessario riportare che di recente è stato dimostrato che l'attivazione asincrona del ventricolo sinistro imposta dalla stimolazione apicale del ventricolo destro, che potrebbe portare ad una anormale attivazione della sequenza nel fascio di branca sinistra nonostante venga preservata la sincronia atriale, causa un incremento del diametro dell'atrio sinistro e riduce la frazione di eiezione nel ventricolo sinistro con conseguente aumento del rischio dello sviluppo di AF, di ospedalizzazioni e nei casi più gravi, di morte per quei pazienti con una normale durata del complesso QRS.

3.1.4. Complicazioni e Limiti

Le complicazioni primarie si riscontrano sicuramente nella fase di impianto per via dell'alta variabilità delle strutture cardiache di paziente in paziente e della possibilità di infezione al completamento dell'operazione. La procedura prevede ospedalizzazione monitorata e seguita da visite cliniche che permettano di valutare l'adeguatezza della guarigione delle ferite e l'appropriata funzionalità del dispositivo. Sebbene non siano comuni, possono manifestarsi le seguenti complicazioni: sanguinamento (~1%), infezione (~1%), ematomi (~1%), pneumotorace (~1%), effusione pericardica con o senza tamponamento cardiaco (~1%), infarto del miocardio e/o ictus (~0.2%), perforamento del seno coronarico (~1%), dislocamento dell'elettro-catetere (~5%), stimolazione extra cardiaca (~5%), e rischio associato all'uso del mezzo da contrasto se il paziente ne fosse eventualmente allergico [20].

Uno dei limiti principali nell'applicazione della CRT sta nell'individuazione dei possibili candidati. Come per tutte le terapie riguardanti lo scompenso cardiaco le risposte dei pazienti sono variabili, ma la natura invasiva e il costo della terapia di CRT sono particolarmente elevate e per questo è necessario avere una prospettiva ottimale nell'identificazione dei candidati. È un pensiero condiviso che cuori affetti da un'asincronia meccanica sistolica sia associata una certa lunghezza dell'intervallo di depolarizzazione, ma nonostante questa linea guida, che tiene conto di un QRS maggiore di 130 millisecondi, solo dal 70% al 75% dei pazienti che hanno ricevuto l'impianto rispondono in modo positivo. Una significativa percentuale, approssimativamente il 50%, di pazienti con insufficienza cardiaca ed un valore vicino al normale del QRS esibiscono una significativa asincronia meccanica per la quale trarrebbero beneficio dalla stimolazione biventriolare mentre approssimativamente il 30% di pazienti con un ampio QRS non rispondono a questa terapia [19,20].

3.2. LA FEATURE T PEAK – T END

3.2.1. Il significato dell'onda T

La natura dell'onda di ripolarizzazione è differente da quella dell'onda di depolarizzazione poiché non è caratterizzata da un fenomeno di propagazione come la seconda. Quando una cellula si depolarizza, un'altra cellula a fianco produce a sua volta un campo elettrico che triggera il fenomeno di depolarizzazione. In questo modo il processo continua a cascata toccando tutte le cellule, in questo caso del tessuto cardiaco. La ripolarizzazione in una cellula, invece, avviene perché l'impulso d'azione ha solo una certa durata ed ha inizio solo quando è finito il tempo di depolarizzazione e non perché una cellula attigua ha subito ripolarizzazione. Se tutti gli impulsi di azione delle cellule sono di uguale durata, la ripolarizzazione dovrebbe avvenire esattamente seguendo la stessa sequenza che ha caratterizzato il processo di depolarizzazione, ma in realtà questo non accade nel muscolo ventricolare. Ciò avviene perché i potenziali d'azione delle cellule epicardiche hanno una durata inferiore rispetto a quelli delle cellule endocardiche. Pertanto, le isocrone della ripolarizzazione procedono dall'epicardio all'endocardio fornendo l'illusione che la ripolarizzazione proceda in direzione opposta. Se gli impulsi d'azione cardiaci avessero sempre la stessa forma e la propagazione procedesse da destra a sinistra, il ricovero delle cellule seguirebbe lo stesso verso. Questo processo è relativamente lento e richiede approssimativamente 100 millisecondi contro un millisecondo che è il tempo richiesto per completare l'attivazione delle cellule così dall'ECG si osserva una curva di ripolarizzazione molto più ampia rispetto al complesso QRS che riproduce l'andamento della depolarizzazione [2].

3.2.2. L'intervallo Tpeak – Tend

Il termine “T peak”, che letteralmente dall'inglese è traducibile come “picco T”, indica il picco dell'onda di ripolarizzazione mentre “T end”, che significa “fine T”, ne identifica appunto la fine. Il periodo di tempo che intercorre tra questi due parametri prende il nome di “Intervallo Tpeak – Tend” o più semplicemente “Intervallo Tp – Te”.

3.2.2.1. L'intervallo Tpeak – Tend come nuovo indice prognostico

La Terapia di Risincronizzazione Cardiaca migliora i sintomi di pazienti affetti da insufficienza cardiaca con ridotta frazione di eiezione, tempo di conduzione prolungato ed accelera la contrazione del miocardio diminuendo il rigurgito mitralico. Questa risposta però non è osservata in tutti i pazienti aventi questa patologia e sottoposti a CRT. Diversi ed avversi decorsi sono stati osservati e quindi i parametri predittori di una corretta e favorevole risposta alla CRT sono ancora argomento di investigazione rimanendo una questione aperta. Ad oggi a seguito dell'impianto dei dispositivi di CRT, la durata del complesso QRS e la lunghezza dell'intervallo QT sono i markers più affermati e più riconosciuti che possono essere definitivamente visti come markers prognostici. Sono disponibili solo un numero limitato di studi in letteratura sulla relazione post impianto tra la risposta fisiologica alla CRT e l'onda T ed il relativo intervallo Tp-Te. Per questo negli ultimi tempi diversi studi si sono proposti di investigare sull'eventuale valore predittivo dell'onda T e dell'intervallo Tpeak-Tend in pazienti aventi l'HF_rEF (sigla dall'inglese per "Heart Failure with reduced Ejection Fraction") e riceventi CRT. In particolare, i pazienti sono stati categorizzati come "responders" e "non-responders" sulla base dei valori di frazioni di eiezione del ventricolo sinistro. Nello specifico: una persona responder è stata descritta come un paziente con un assoluto ripristino della frazione di eiezione > 10%, come dimostrato da ecocardiogramma ed elettrocardiogramma sei mesi dopo il primo impianto; mentre un non-responder è stato identificato come un paziente che non avesse riscontrato alcun miglioramento nei criteri sopra menzionati. Ovviamente da questo studio sono stati anche esclusi alcuni soggetti attraverso i seguenti criteri: presenza di rivascolarizzazione a causa di un'acuta sindrome coronarica negli ultimi 6 mesi, gravi malattie alle valvole mitralica ed aortica, sviluppo di fibrillazione atriale, prescrizione di trattamento con dialisi e sindromi cardio renali. In questa tesi verrà valutata la sola analisi elettrocardiografica e non quella ecocardiografica, sulla base della quale sono state fatte tutte le valutazioni.

A tal proposito, tutti i pazienti hanno ricevuto un elettrocardiogramma a 12 derivazioni rilevato in posizione supina ed a riposo per 15 minuti. Ogni ECG è stato registrato su una carta millimetrata dove un secondo equivale a 25 mm per un guadagno di 10 millivolt e, sia prima che dopo l'impianto di CRT, l'ECG è stato interpretato da due diversi cardiologi in modo indipendente per avere due pareri non influenzati reciprocamente. La durata del

complesso corretto è stata descritta come il tempo trascorso tra l'onset e l'offset del complesso QRS. L'intervallo QT è invece stato misurato dall'inizio del QRS alla fine dell'onda T e l'intervallo Tp-Te dal picco dell'onda T, definito come il massimo positivo o il massimo negativo di ampiezza, presa a partire dalla linea isoelettrica di riferimento, alla fine dell'onda T descritta come intersezione della tangente con la parte discendente dell'onda di ripolarizzazione e la linea isoelettrica. Il complesso QRS, l'onda T e l'intervallo Tp-Te sono stati ottenuti tutti a partire dalle derivazioni precordiali osservate sulle carte elettrocardiografiche. Tutte le caratteristiche dei pazienti studiati sono state comparate attraverso l'uso dello student t-test, un test statistico di tipo parametrico il cui scopo è di verificare se il valore medio di una distribuzione si discosta significativamente da un certo valore di riferimento. I pazienti presi in esame per un follow-up di 32 mesi avevano un'età media di 63.5 anni, di cui la maggior parte di loro apparteneva al genere maschile (il 65.7%), e la media della frazione di eiezione prima dell'impianto e post impianto sono risultate rispettivamente il 28.2% e il 38.9%. Non vi sono state significative differenze in termini di età, massa corporea, ipertensione, diabete e nell'assunzione di medicinali tra i gruppi di responders e non-responders. Non c'è stata differenza tra i due gruppi neanche in termini di parametri elettrocardiografici preimpianto come: frequenza cardiaca, durata dell'onda T, intervallo PR, durata del complesso QRS, intervallo QT, valore dell'onda di ripolarizzazione e di intervallo Tp-Te. La percentuale di soggetti femminili conta un 45.9% e tra questi, rispetto al genere maschile, c'è stato un più elevato gruppo di responders. Inoltre, post impianto sono stati riconosciuti come più bassi i seguenti valori: la media della durata del complesso QRS (143.3 vs 160.1 ms), intervallo QT (474.8 vs 502.7), onda T (165.6 vs 192.1 ms) e intervallo Tpeak-Tend (82.9 vs 98.1 ms), ma l'analisi attuata attraverso regressione lineare ha rivelato che l'unico parametro tra quelli ridotti post-impianto ad essere un predittore indipendente per la risposta alla CRT fosse l'intervallo Tp-Te. L'analisi ROC ha individuato come valore ottimale di cut-off dell'intervallo Tp-Te una durata inferiore ai 92 ms con l'80% di sensibilità e il 79% di specificità (Fig. 3.2).

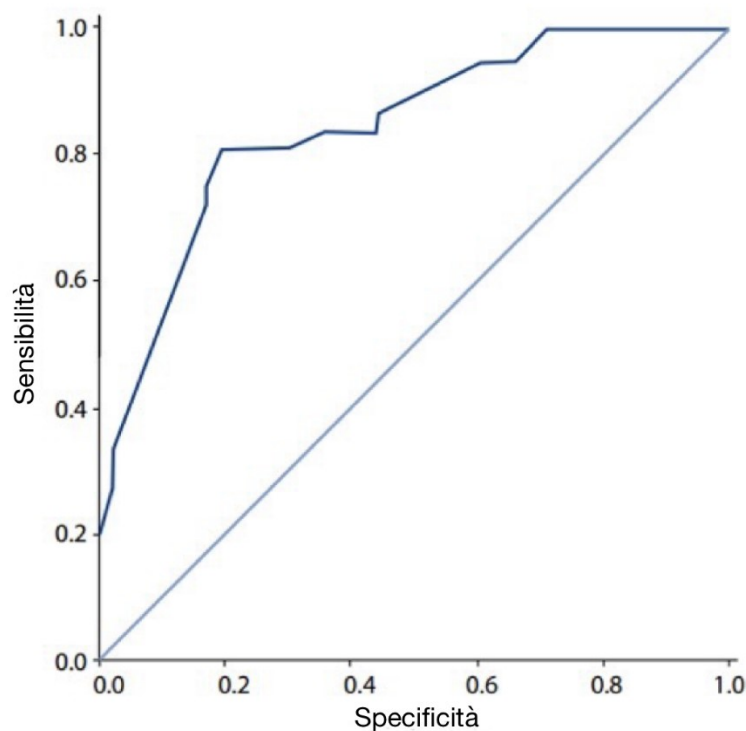


Figura 3.2 Receiver operating characteristic (ROC) per rilevare pazienti con una risposta favorevole alla CRT.

Riassumendo: se una durata breve del QRS è attualmente ampiamente accettata come marker per la determinazione di una risposta favorevole alla CRT, per dire con maggiore certezza lo stesso per l'intervallo Tp-Te, c'è innanzitutto bisogno di ottenere misure quanto più accurate possibili che siano di facile prelievo, veloci e fare alcune considerazioni. Nei pazienti con LBBB e HF si verificano cambiamenti strutturali nelle cellule del miocardio, come il rimodellamento dei canali per il calcio o altri ioni, l'incremento della fibrosi, il cambiamento del volume delle cellule a causa di asincronia elettrica e meccanica, tempi prolungati di depolarizzazione e ripolarizzazione. Il punto in comune di molti studi focalizzati su questo parametro è che gli effetti favorevoli della stimolazione biventricolare si ottengono sulla durata della ripolarizzazione, la quale riflette un miglioramento delle funzioni di contrazione e rilassamento del cuore, un aumento della capacità e di conseguenza della frazione di eiezione del ventricolo sinistro [21]. E' inoltre stato suggerito che il gradiente di tensione transmurale, ovvero la differenza di pressione tra l'interno e l'esterno del cuore, svolge un ruolo predominante nella genesi dell'onda T e che dunque l'intervallo Tpeak-Tend degli ECG relativi alle

derivazioni precordiali possa fornire un indice di dispersione transmurale della ripolarizzazione (DOR) con piena ripolarizzazione dell'epicardio in corrispondenza del picco dell'onda T e quella delle cellule M invece coincidente con la fine dell'onda T [22]. Un altro punto di vista invece, ipotizza che la durata dell'intervallo Tp-Te dipenda dalla dispersione globale della ripolarizzazione fondamentalmente dal gradiente di ripolarizzazione apico-basale. Inoltre, sia l'epicardio che l'endocardio dei due ventricoli contribuiscono alla dispersione totale della ripolarizzazione insieme al gradiente intraventricolare del potenziale d'azione (ADP). Su questa linea si è dimostrato in modo consistente che l'intervallo Tpeak -Tend e l'area dell'onda T riflettono le caratteristiche DOR attraverso misurazioni effettuate da un set di elettrodi ventricolari e la cui precisione dipende dal numero di lead: più elettrodi vengono utilizzati più il rapporto sarà accurato, ma problemi tecnici e metodologici limitano l'aumento dei siti di registrazione per cui si vengono a creare dei punti vuoti ai quali non corrisponde alcuna misurazione conferendo ambiguità all'indagine sperimentale. In particolare, la durata del Tp-Te risulta direttamente uguale alla DOR (Fig. 3.3), mentre l'area dell'onda T direttamente proporzionale alla DOR (Fig. 3.4). Poiché il parametro DOR è un parametro temporale, nel caso di difficoltà nella determinazione dell'intervallo Tpeak-Tend è comunque preferibile l'utilizzo, ancora una volta, di un parametro temporale cioè l'area sottesa dall'onda T, la quale riflette il rapporto ampiezza-tempo dell'onda di ripolarizzazione rispetto alla sola ampiezza. Sebbene sussista una relazione tra Tp-Te e DOR, questa è fortemente affetta dalla velocità di propagazione del potenziale d'azione [23]. A ciò si aggiunge il motivo non chiaro per cui solo un certo numero di pazienti traggono beneficio dalla CRT mentre altri con caratteristiche molto vicine no. Il fatto è che la costruzione del cuore e la conduzione elettrofisiologica sono diverse in ogni persona indipendentemente dalla presenza di malattie cardiache così come non sono ancora identificate tutte le eventuali e possibili differenze a livello molecolare o genetico che possano avere effetti sul cuore e conseguentemente sulla risposta alla CRT [21].

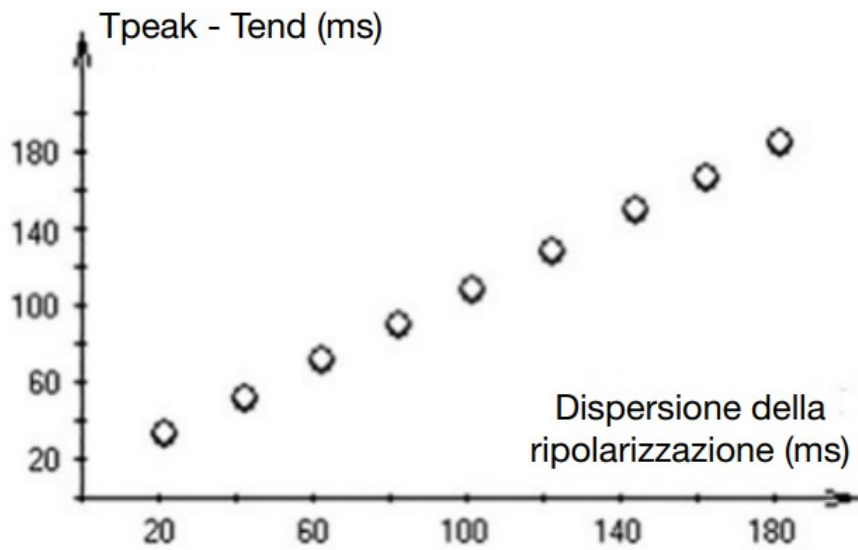


Figura 3.3 Il grafico mostra la relazione tra l'intervallo Tpeak-Tend e DOR (derivazione V3) [23].

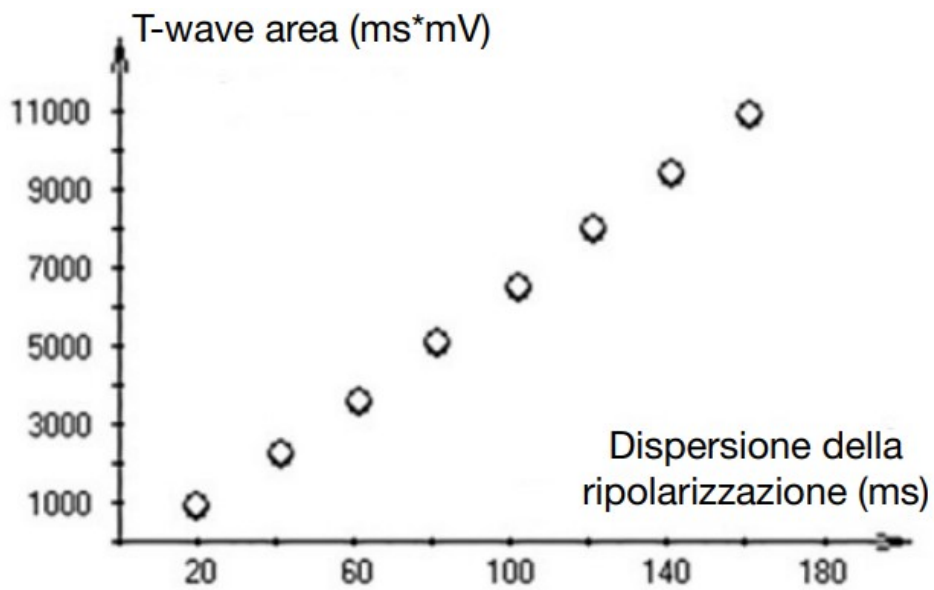


Figura 3.4 Il grafico mostra la relazione tra l'area dell'onda T e DOR (derivazione V3) [23].

CAPITOLO 4

L'APPLICAZIONE POINT2ECG

4.1 INTRODUZIONE

In cardiologia digitale l'identificazione automatica di punti di riferimento sull'ECG è fondamentale insieme all'insostituibile ispezione da parte del personale sanitario per una corretta interpretazione clinica e la successiva diagnosi.

Lo screening cardiaco rimane l'unica chiave per il controllo delle aritmie, la prevenzione delle malattie cardiovascolari e contro la morte cardiaca improvvisa. In questi contesti l'ECG è il test per eccellenza per stabilire lo stato del nostro cuore poiché la sua registrazione, come abbiamo visto, è semplice, veritiera e non invasiva. Le diagnosi cardiache vengono fatte sulla base di specifiche caratteristiche, features, dell'ECG come il prolungamento dell'intervallo QT che viene associato alla morte cardiaca improvvisa o il segmento ST elevato che può indicare casi di ischemia miocardica. L'estrazione di queste proprietà e l'analisi dei segmenti temporali, che intercorrono tra le principali onde di depolarizzazione e ripolarizzazione, sono possibili solo dopo l'identificazione sul tracciato di "fiducial points" ovvero punti che indicano l'inizio, la fine o un momento specifico dell'azione elettrica del nostro cuore come: P peak, QRS onset, J point o QRS offset, T peak e T end le cui specifiche verranno trattate in seguito. Algoritmi avanzati di elaborazione dei segnali permettono automaticamente di identificarli.

L'applicazione Point2ECG si pone al centro di questo discorso in quanto rappresenta un nuovo software interattivo e user-friendly per l'identificazione di questi punti ed il loro aggiustamento manuale facilitando il compito dei clinici.

Nello specifico Point2ECG è un'applicazione grafica realizzata in MATLAB ed organizzata in più pannelli e vari bottoni per il caricamento dei dati, l'inizializzazione dell'analisi automatica di questi, il salvataggio dei risultati e per l'aggiustamento manuale dei punti di fiducia.

4.2 INTERFACCIA E SPECIFICHE DEL SOFTWARE

L'interfaccia dell'applicazione è mostrata nella Figura 4.1 [24].

Il display che si visualizza all'apertura dell'applicazione è formato di diverse parti attraverso cui un operatore può interagire e sfruttarne al meglio le capacità.

4.2.1 Caricamento dei dati e l'analisi

Il file contenente i dati del segnale ECG di interesse può essere caricato nell'applicazione Point2ECG attraverso il bottone "Load" (Fig. 4.1.A1 in blu). Al momento del click il bottone apre una finestra di dialogo con la quale è possibile selezionare il file che si vuole tra quelli presenti nel proprio computer nel formato "bsm" o matlab. Appena avviene la scelta del file in automatico comincia l'analisi ed il processamento del segnale contenuto in esso. I primi ad essere identificati sono i picchi R e consequenzialmente la registrazione viene segmentata in N battiti, tanti quanti sono i picchi R nel segnale caricato, dove per battito si intende un segmento del segnale ECG di un tempo compreso tra 350 ms e 500 ms prima e dopo il picco R in considerazione in modo da prendere un ciclo cardiaco completo, Ogni battito viene processato con lo scopo di individuare cinque principali "fiducial points":

- P peak, chiamato nell'applicazione semplicemente "P" identificato come il massimo assoluto prima del picco R, dunque come apice dell'onda P;
- QRS onset, riportato invece con la sola lettera "Q", si pone in corrispondenza del punto in cui la derivata del battito ECG cambia di segno.
- QRS end, detto anche punto J e riportato con la medesima lettera sul display, va ad indicare il punto in cui avviene per la seconda volta il cambio di derivata del segnale del battito considerato dopo il picco R;
- T peak, identificato dalla lettera "T", coincide con il massimo assoluto del segnale dopo il picco R.
- T end, compare all'interfaccia come appena scritto, e identifica il punto in cui la derivata del battito ECG cambia segno per la prima volta dopo il punto T.

Il processamento appena descritto avviene ogni qual volta si scelga una differente derivazione grazie al menù “Lead” (Fig. 4.1.A2 in verde) e ai bottoni annessi per scorrere in quest’ultimo. A questo punto si visualizza il segnale desiderato in due differenti pannelli B4 e B5 in Figura 4.1 in rosso e giallo rispettivamente: nel primo il segnale appare nella sua interezza come sequenza di battiti mentre nel secondo si può scegliere se osservare i singoli battiti grazie ai bottoni “Beat” (Fig. 4.1.B6 in magenta) o il battito medio utilizzando il bottone “Median Beat”. In particolare, il battito medio è ottenuto dalla media dei singoli battiti che compongono il segnale caricato e così anche i fiducial points sono frutto della media di quelli presenti in ciascun battito.

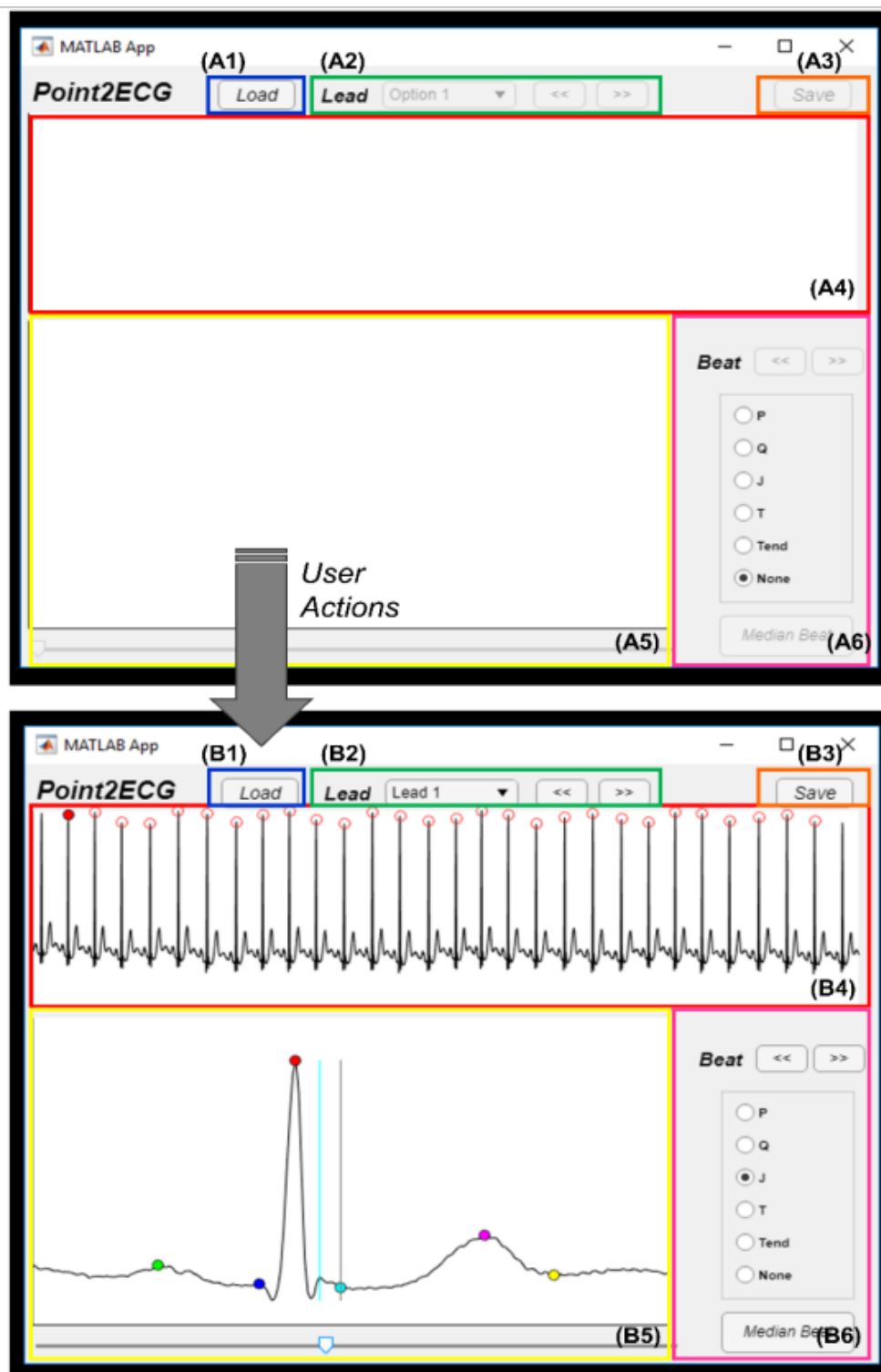


Figura 4.1 Interfaccia dell'applicazione Point2ECG. Il pannello A mostra come si presenta la finestra prima che l'utente interagisca con essa mentre il pannello B rappresenta una semplice analisi di tracciato ECG. [24]

4.2.2 Aggiustamento dei markers sul tracciato

Il software è pensato per poter dare la possibilità all'utente di aggiustare la posizione dei markers individuati autonomamente dal sistema per garantire una migliore precisione. Questa manovra può essere eseguita sfruttando il bottone radio (Fig. 4.1.B6) e scegliendo in esso il marker specifico di cui si vuole modificare la posizione. Una volta cliccato sul punto di interesse ad attivarsi è la barra di scorrimento in basso sulla quale si può spostare lo slider presente che automaticamente comporta e il nuovo plottaggio del punto ed il ricalcolo dei vari intervalli.

4.2.3 Salvataggio

Il bottone "Save" permette di salvare un report dei dati costruiti dall'applicazione formando due file uno nel formato ".txt" e l'altro in Excel. Il report include tutti i valori di interesse del battito medio per ciascuna derivazione che si è registrata ed è contenuta nel file caricato.

4.3 PROBLEMATICHE ED IMPLEMENTAZIONE

Lo scopo di questa tesi è quello di valutare la bontà del software Point2ECG nel riconoscimento dei fiducial points sopra specificati su ECG di pazienti cardiopatici. La prima parte della ricerca ha avuto il suo focus sul codice e l'implementazione di questo. Di seguito si cercherà di ripercorrere punto per punto le modifiche di codifica effettuate seguendo l'ordine utilizzato per la descrizione dell'applicazione stessa.

4.3.1 La popolazione di studio

In statistica per popolazione si intende l'insieme degli elementi che sono stati oggetto di studio, ovvero l'insieme delle unità sulle quali viene effettuata la rilevazione delle modalità con le quali il fenomeno studiato si presenta.

In questo caso le entità di interesse sono state persone: 19 pazienti del Dipartimento di Chirurgia dell'Istituto di Medicina Clinica e Sperimentale (IKEM) di Praga. Il denominatore comune di questi pazienti sta nella la terapia di risincronizzazione cardiaca attraverso una stimolazione multisito del muscolo cardiaco cui sono sottoposti. Queste persone presentano principalmente insufficienza cardiaca con ridotta eiezione del ventricolo sinistro dovuta a cardiomiopatia idiopatica, blocco di branca destra ed erano perciò clinicamente indicati per la CRT. Di questi 19 soggetti, 13 sono di genere maschile e 6 di genere femminile, per un complessivo range d'età di 62 ± 13 anni. Per ciascuno di loro è stato prelevato un segnale elettrocardiografico in 12 derivazioni e posto in ingresso al software Point2ECG che ha estratto le features protagoniste di questa analisi.

4.3.2 Le derivazioni

La prima modifica effettuata ha riguardato il calcolo delle derivazioni in quanto errato.

Le valutazioni sul calcolo delle derivazioni fondamentali venivano fatte basandosi su delle date derivazioni unipolari mentre i dati che si avevano riguardavano i singoli potenziali rilevati su braccio destro, braccio sinistro e sulla gamba sinistra rispettivamente. Da questi è stato possibile ricavare le tre derivazioni fondamentali in accordo con quanto riportato nel capitolo tre.

4.3.3 Il caricamento

Un minimo miglioramento ha riguardato invece l'interfaccia dove si aveva la necessità di leggere il file caricato rispetto al paziente sotto osservazione.

Per questo si è aggiunta una componente "Edit Field" di testo, rinominata "File Name", che prende in ingresso e riporta nella schermata il file caricato con la funzione "loadmat" con il nome con cui è stato precedentemente salvato sul dispositivo (Fig. 4.2).

4.3.4 La frequenza di campionamento

L'inserimento all'interno dell'applicazione di segnali ECG prelevati da pazienti diversi comporta il caricamento di segnali continui nel tempo ciascuno con la propria frequenza.

L'applicazione, essendo digitale, è in grado di lavorare con valori discreti per cui il segnale registrato nel tempo viene discretizzato e campionato, ma affinché sia ricostruito correttamente il campionamento deve essere fatto con una frequenza adeguata, f_c , che per il Teorema di Shannon deve soddisfare la condizione di Nyquist:

$$f_c = 2B$$

dove B è la frequenza massima del segnale nel dominio del tempo.

Per questo è stato posto un elemento di tipo "Edit Field" rinominato " f_s " che, al contrario di quello aggiunto per il caricamento del segnale, prevede che sia l'operatore a scrivere un valore preciso: quello con cui si vuole che il segnale venga campionato e poi correttamente processato. Per farlo l'Edit Field viene letto dall'applicazione grazie al bottone che gli è stato affiancato denominato "Read" (Fig. 4.3) che, a livello di codice, agisce prima del caricamento. Per utilizzare correttamente il software, prima di selezionare con il bottone "Load" il file da inserire, va letta la giusta frequenza con cui il segnale continuerà il suo percorso.

4.3.5 Il salvataggio

In ultimo per garantire un agevole lavoro di valutazione di quante features fossero correttamente analizzate, è stato necessario riportarle esplicitamente nel file di salvataggio. Precedentemente questo mostrava solo gli intervalli di tempo principali che intercorrevano tra i punti riconosciuti senza mostrare il valore dei punti stessi che sono quindi stati aggiunti come colonne nel file Excel.

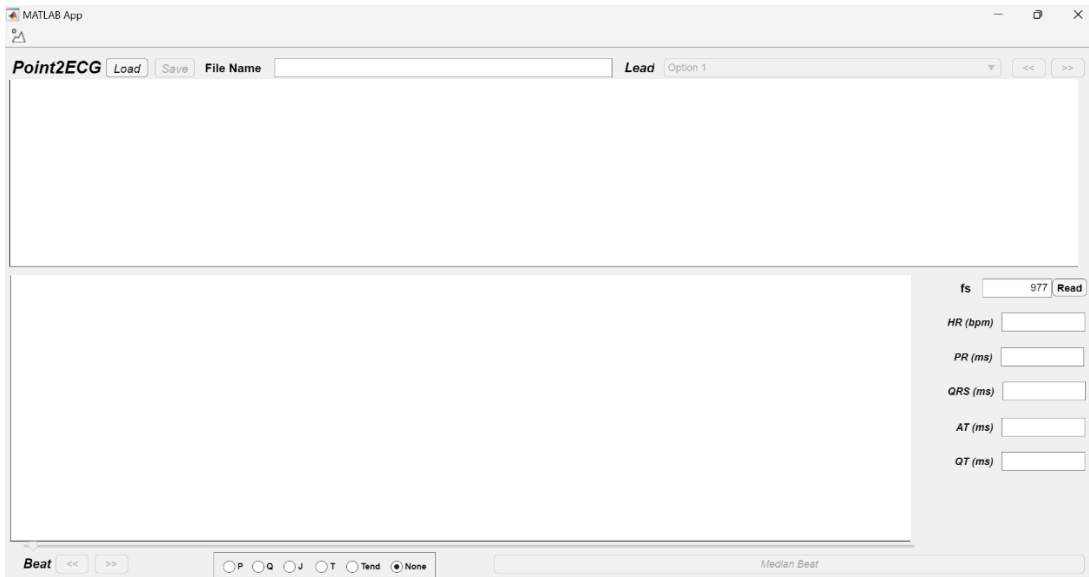


Figura 4.2 Interfaccia dell'applicazione Point2ECG dopo le modifiche - come si presenta all'apertura

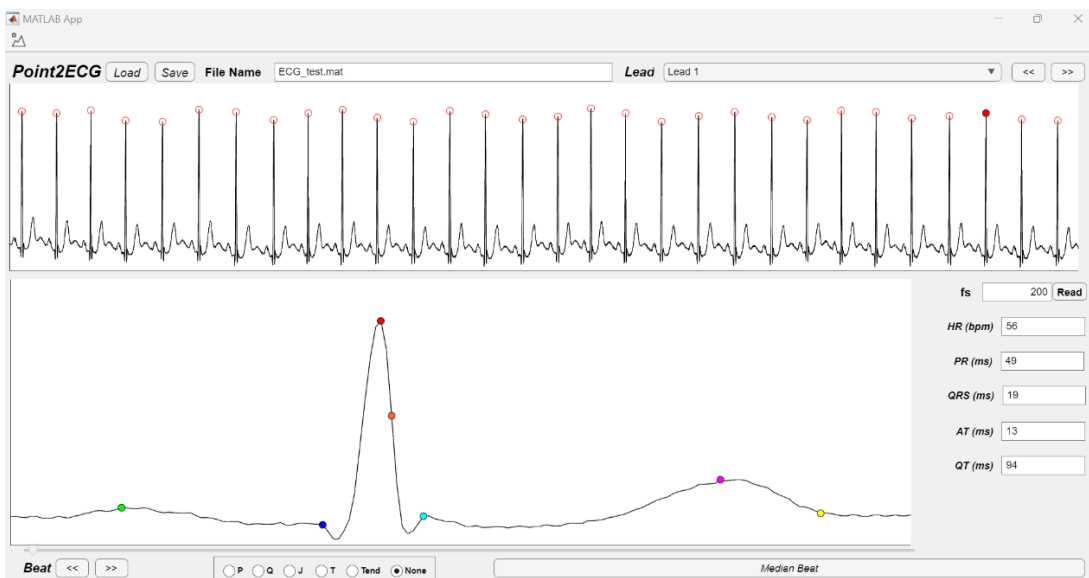


Figura 4.3 Interfaccia dell'applicazione Point2ECG dopo le modifiche – come si presenta dopo il caricamento di segnale

CAPITOLO 5

RISULTATI

L'analisi degli elettrocardiogrammi dei pazienti del dipartimento di chirurgia dell'Istituto IKEM di Praga si è sviluppata caricando ad uno ad uno i segnali nel software descritto nel capitolo precedente e salvandone i dati. Questi, per come è programmata l'applicazione, vengono organizzati in un file Excel, ed in un corrispettivo file di testo, composto di 11 colonne e in media 20 righe. Viene scritto "in media" poiché le prime 12 righe riguardano le derivazioni elettrocardiografiche di nostro interesse per ogni soggetto, nell'ordine: tre fondamentali, tre unipolari aumentate ed infine le sei precordiali, mentre le righe seguenti contengono altri parametri clinici, variabili tra i pazienti, che non essendo ECG quando plottati nello screen dell'applicazione non presentano segnale rilevante.

Pertanto, l'analisi ha riguardato solo le prime 12 righe dei file e i fiducial points ad esse relativi [5.1].

5.1. RISULTATI

Come anticipato, i pazienti oggetto di studio sono stati 19 ed in particolare per ciascuno di loro si hanno da un minimo di 6 regimi ad un massimo di 18, per un totale di 267 regimi dove, per regime, si intende il segnale ECG in un preciso intervallo di tempo ovvero, da ogni paziente è stato registrato un segnale elettrocardiografico, e successivamente, tagliato in più segmenti, ciascun segmento, caricato di volta in volta e i cui dati sono salvati separatamente gli uni dagli altri, è detto regime.

Da questo numero finale sono stati rimossi 8 regimi, nello specifico:

- Il terzo regime dal paziente 008 per presentare un segnale troppo basso ai fini dell'analisi automatica del software;
- Due regimi, il tredicesimo ed il quattordicesimo, dal paziente 011 per problemi legati alla stimolazione artificiale stessa;

- Dal paziente 020 non sono stati contati quattro regimi: il primo, l'ottavo, l'undicesimo ed il quindicesimo per una cattiva registrazione del segnale dovuta all'eccessivo rumore che lo sovrastava;
- In fine è stato eliminato l'ottavo regime dal penultimo paziente, lo 021, in cui il segnale risulta essere non di qualità, in parte per il taglio dei regimi e in parte per le interferenze, e la sua morfologia, negativa all'inizio, poi bifasica e alla fine positiva, rende il battito mediano non lavorabile.

Tra i regimi mantenuti e contati si sono comunque dovute eliminare 13 derivazioni in totale: quattro dal paziente 017, tre dal paziente 018 e sei dal paziente 021 per motivi di cattivo segnale, non lavorabilità del battito mediano, segnale troppo basso per essere analizzato, registrazione di bassa qualità che inficia sulla morfologia del segnale rispettivamente. La totalità delle derivazioni considerate ammonta dunque a 3095.

Questi tagli sono stati necessari al fine di valutare la bontà del software nell'analisi automatica dell'ECG e il riconoscimento di markers poiché i numeri delle considerazioni seguenti dovranno rendere conto delle sole capacità, successi ed errori, dell'applicazione. Per farlo sono stati eliminati dai calcoli tutti quegli elementi che contribuivano a portare risultati sbagliati per cause esterne.

Di seguito verranno illustrati i risultati ottenuti dall'applicazione cercando di seguire quanto più possibile la logica di identificazione dei markers dell'applicazione stessa.

Point2ECG inizia il processamento del segnale identificando i picchi R dei quali è stato valutato:

- Quali vengono presi correttamente: 1503;
- Quali vengono sbagliati: 1592;
- Di quelli errati la maggior parte vengono invece scambiati con picchi dovuti alla stimolazione di CRT, precisamente: 1556;
- Quali di questi errori comportano uno spostamento totale, uno shift, di tutti gli altri punti di fiducia: 1262.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1	LEAD	PR	QRSonset	QRSoffset	QRS	QT	AT	AT2	Tpeak	Tend	Tpe	
2	1	115,6601842	253	374	123,8485159	225,1791198	90,0716479	146	404	473	70,62436029	
3	2	118,7308086	251	374	125,8955988	496,4176049	92,11873081	146	642	736	96,21289662	
4	3	210,8495394	313	431	120,7778915	410,4401228	91,09518936	207	626	714	90,0716479	
5	4	115,6601842	251	374	125,8955988	233,3674514	95,18935517	149	400	479	80,85977482	
6	5	177,0726714	294	437	146,3664278	449,3346981	48,10644831	146	626	733	109,5189355	
7	6	115,6601842	275	408	136,1310133	482,0880246	67,55373593	146	643	746	105,4247697	
8	7	148,4135107	267	411	147,3899693	455,4759468	78,81269191	149	617	712	97,23643808	
9	8	104,4012282	252	375	125,8955988	354,1453429	92,11873081	147	415	598	187,308086	
10	9	115,6601842	253	391	141,2487206	270,2149437	91,09518936	147	401	517	118,7308086	
11	10	115,6601842	252	375	125,8955988	227,2262027	92,11873081	147	391	474	84,95394063	
12	11	115,6601842	251	374	125,8955988	369,4984647	93,14227226	147	440	612	176,04913	
13	12	115,6601842	252	401	152,5076766	348,0040942	91,09518936	146	416	592	180,1432958	
14	13	199,5905834	195	322	129,9897646	190,3787103		0	0	332	381	50,15353122
15	14	118,7308086	249	387	141,2487206	300,9211873	96,21289662	148	470	543	74,7185261	
16	15	199,5905834	195	322	129,9897646	190,3787103		0	0	332	381	50,15353122
17	16	199,5905834	195	322	129,9897646	190,3787103		0	0	332	381	50,15353122
18	17	149,4370522	251	404	156,6018424	325,4861822	99,28352098	153	414	569	158,6489253	
19	18	119,7543501	250	390	143,2958035	369,4984647	94,16581372	147	400	611	215,9672467	
20	19	117,7072671	250	406	159,6724667	529,1709314	101,3306039	154	618	767	152,5076766	
21	20	117,7072671	255	406	154,5547595	309,1095189	97,23643808	155	416	557	144,3193449	
22	21	117,7072671	252	405	156,6018424	342,8863869	100,3070624	155	415	587	176,04913	
23												
24												

Figura 5.1 Come appare un file di salvataggio a seguito dell'analisi dei dati.

A partire dai picchi R dei battiti, l'applicazione riconosce la precedente onda di depolarizzazione degli atri segnandone il punto P come punto di massimo assoluto e, sequenzialmente, va a identificare i due cambi di derivata, prima e dopo il picco R, trovando i punti di QRS onset e QRS offset rispettivamente, i quali risultano corretti per il 47,4% e 36,5%.

Si vuole rivolgere più attenzione all'onda di ripolarizzazione ventricolare dell'ECG ed ai punti che ne determinano il punto massimo e la fine: T peak e T end per la loro rilevante importanza in ambito clinico. L'applicazione è in grado di riconoscere correttamente 1219 su 3095 punti T peak e 984 per quanto riguarda gli T end. Interessanti sono i casi in cui l'onda T si manifesta con delle morfologie diverse dalle aspettative e come l'applicazione risponda. I casi sono principalmente due:

1. Caso 1: Onda T bifasica [Fig. 5.3];

Come si può notare dalla Figura 5.3 l'onda presenta una doppia concavità indice di una ripolarizzazione scoordinata delle cellule miocardiche dei ventricoli. Questa forma ricorre 26 volte nella popolazione considerata, di cui 7, identificate correttamente. Infatti, quando si presenta questa casistica, il T peak sarebbe corretto identificasse il punto della curva più rilevante, cioè quello dal valore più alto in modulo, mentre il T end, la fine dei cambiamenti di concavità e il ritorno alla linea di

base. Il primo punto è ben realizzato dall'applicazione e i problemi intercorrono quando la curva dal valore assoluto più alto è la prima e il T end va a posizionarsi sul secondo picco.

2. Caso 2: Onda Isoelettrica [Fig. 5.4];

Casistica molto meno presente rispetto alla precedente, osservata in un solo paziente due volte, si ha quando a seguire il complesso QRS non si ha alcuna concavità e l'onda T risulta essere piatta come se la ripolarizzazione dei ventricoli non fosse affatto avvenuta.

Nota: tutte le valutazioni di tipo clinico appena riportate e che seguiranno sono state fatte con l'affiancamento costante della dottoressa Ksenia Sedova, co-relatrice di questa tesi.

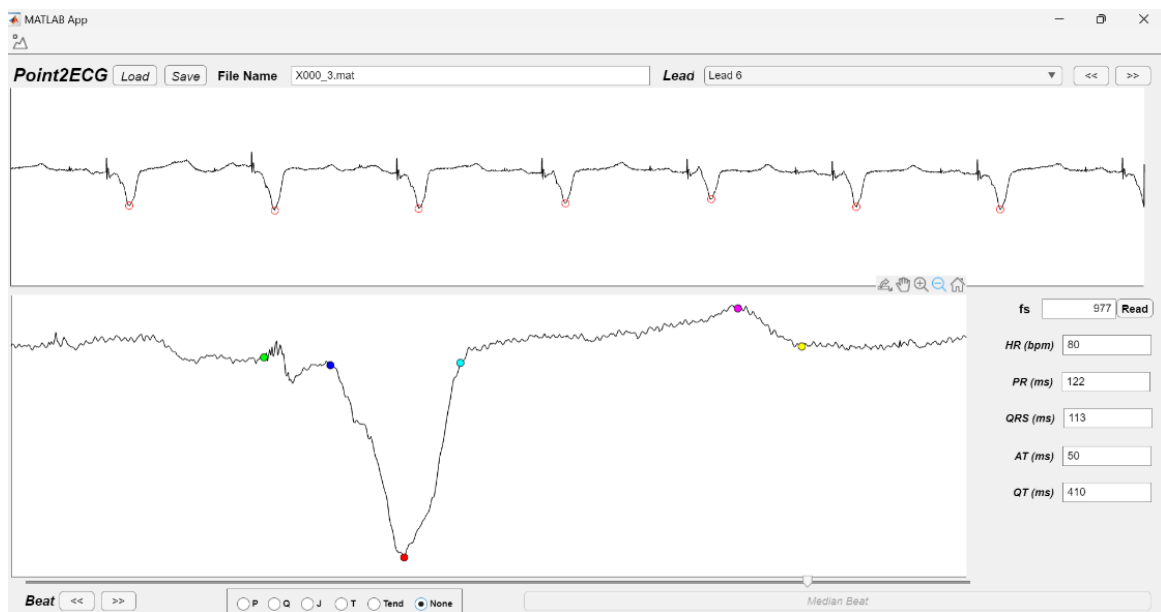


Figura 5.2 Onda T positiva correttamente identificata.

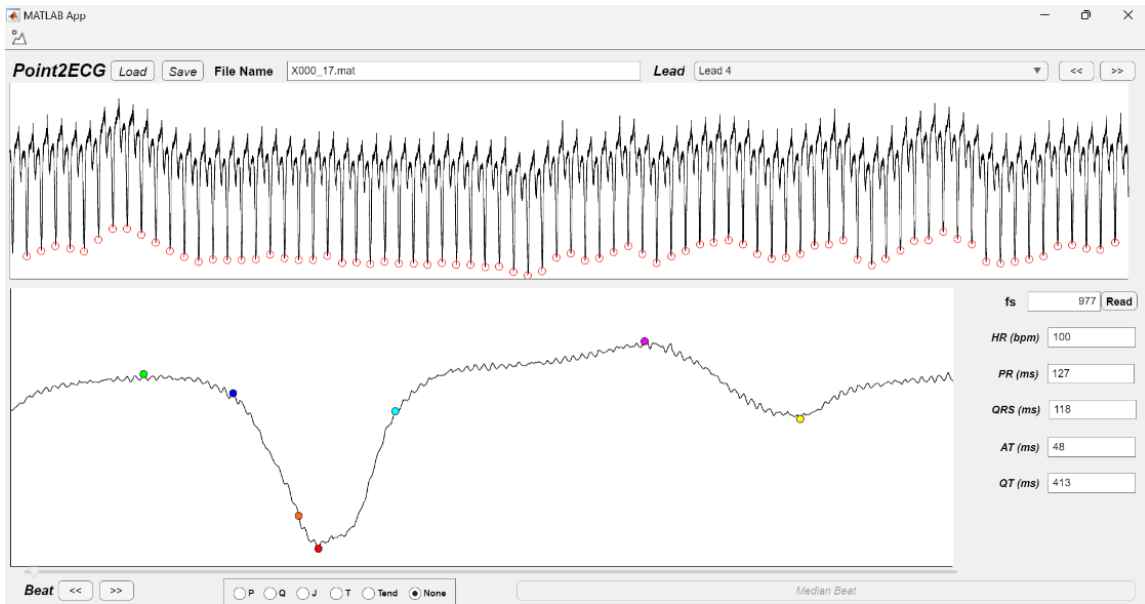


Figura 5.3 Onda T bifasica.

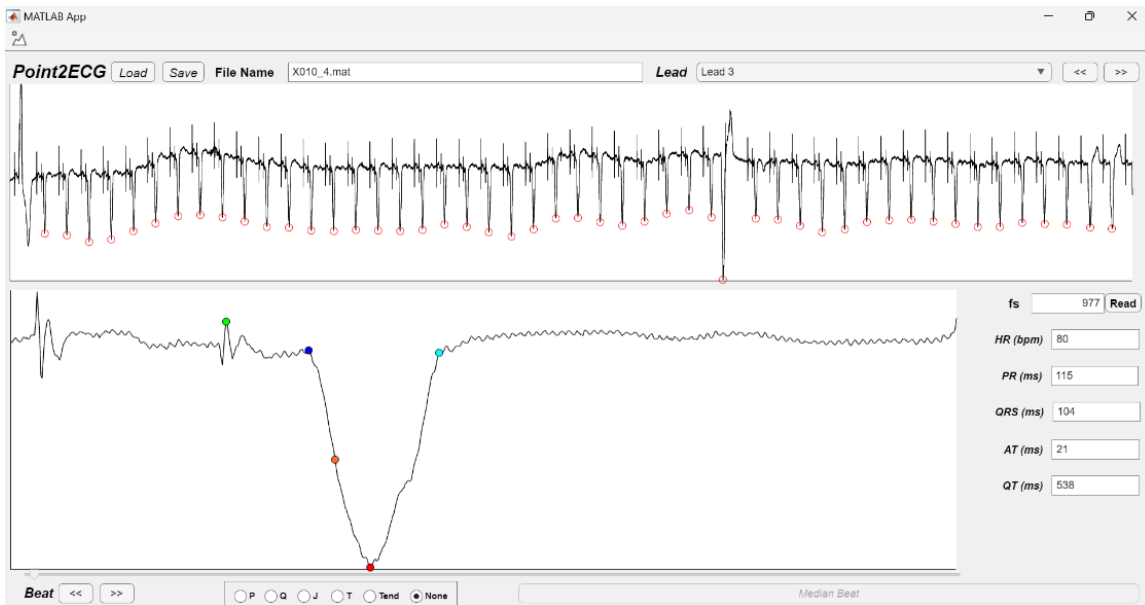


Figura 5.4 Onda T isoelettrica.

CAPITOLO 6

DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

6.1. DISCUSSIONE

Il principale problema legato all'elevato numero di errori sta nel riconoscimento dei picchi R, in base ai quali il software ricava tutti gli altri punti.

La loro identificazione viene fatta grazie all'utilizzo della funzione di Pan-Tompkin che risente evidentemente dell'elevato valore, in termini di ampiezza, raggiunto dal segnale in corrispondenza delle stimolazioni artificiali imposte dalla CRT tanto da scambiarle per la risposta del tessuto cardiaco alle stimolazioni. Dai numeri sopra riportati si evince che il 97,74% dei riconoscimenti sbagliati dei picchi R sono dovuti proprio al lavoro che la funzione svolge confondendo i picchi di stimolazione atriale o ventricolare, a seconda del tipo di pacing cui è sottoposto il paziente, con il complesso QRS portandosi dietro tutti gli altri markers e causandone uno shift a destra il 79,27%.

A questo proposito è corretto menzionare i pazienti 013 e 014 che, aventi 13 regimi ciascuno e 312 derivazioni complessivamente, hanno manifestato uno shift totale dei punti di fiducia in tutte le loro derivazioni per una sbagliata identificazione dei picchi R incidendo significativamente sulle percentuali riportate.

Volgendo l'attenzione alla parte di segnale che sta al centro di questa analisi, si può notare dal grafico in Figura 6.1 come gli errori al di fuori di quelli legati alla funzione Pan-Tomkin siano in numero molto inferiori. Due rilevanti cause non menzionate fino ad ora sono quelle legate alla "alterazione da atrial spike" e al "trascinamento del QRS offset" (Fig. 5.5). La prima indica tutte quelle volte in cui la presenza della stimolazione atriale alla fine di un ciclo cardiaco e l'inizio del seguente abbia confuso l'algoritmo scambiandola, in quanto solitamente più pronunciata, con l'onda T. La seconda tiene conto di quando un'errata valutazione del punto di QRS offset, nello specifico una sua anticipazione, ha provocato un trascinamento a sinistra anche dei valori di T peak e consequenzialmente di quelli dei punti T end.

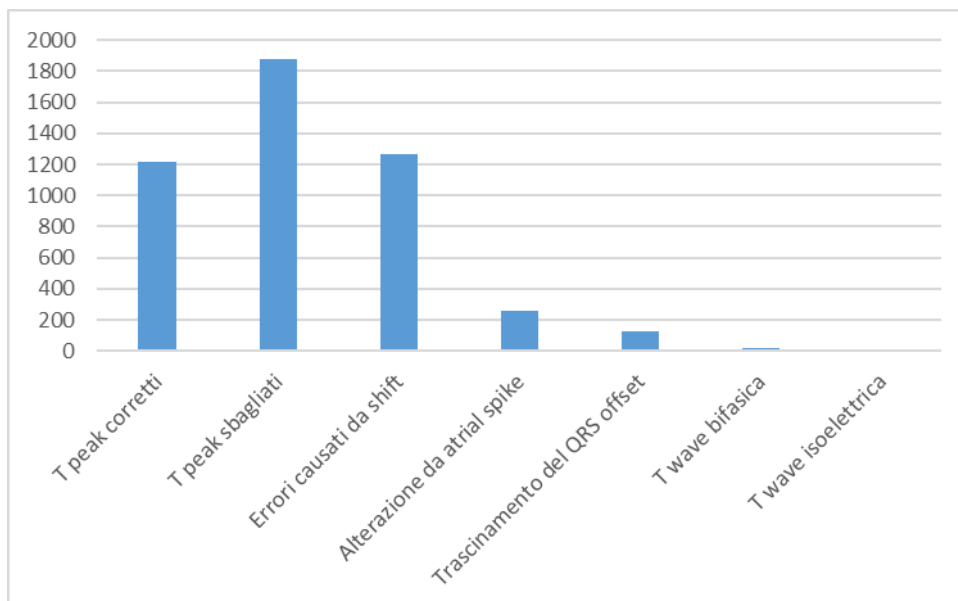


Figura 6.1 L'istogramma mostra gli errori di identificazione dei punti di T peak in relazione alle rispettive cause.

6.2. FUTURI SVILUPPI

Per cercare di risolvere le problematiche discusse ed intervenire sulla causa principale di errore, una possibile idea è quella di introdurre un filtro che vada ad attenuare gli alti picchi dovuti alla stimolazione indotta. Il livello a cui sarebbe opportuno inserirlo è nella parte di loading del codice cosicché, appena caricato, il segnale venga processato solo una volta superata l'azione di filtraggio.

In secondo piano, nell'ottica di avere grazie al filtro una valutazione sempre più corretta dei markers sul segnale, si potrebbe introdurre un bottone di warning che si accenda, ad esempio colorandosi di rosso, su quelle derivazioni il cui battito medio presenta un'onda T non appropriata: bifasica o isoelettrica come nei casi mostrati sopra. Sono diverse le possibilità con cui realizzare questa implementazione. Si potrebbe effettuare un confronto tra il valore assoluto massimo del parametro T peak rilevato nel battito mediano della derivazione di interesse con i valori relativi a tutti i singoli battiti del segnale posto in ingresso al programma oppure sfruttare lo strumento statistico della correlazione che permette di valutare l'entità e la forza dell'iterazione tra due variabili: nel nostro caso per stabilire se il T peak del battito mediano sotto osservazione possa essere definito correlato al T peak degli altri battiti a due a due. Il coefficiente di correlazione è un parametro

adimensionale e normalizzato che varia da -1 a +1 e che misura l'intensità e la direzione dell'associazione lineare tra due variabili:

$$\rho = \frac{\sum(X - X^*)(Y - Y^*)}{\sqrt{\sum(X - X^*)^2} \sqrt{\sum(Y - Y^*)^2}}$$

Se si scegliesse di utilizzare questo parametro come criterio determinante l'accensione o meno di un allarme, le strade percorribili sono due:

1. Si esegue un allineamento dei vari segnali ECG, relativi alle derivazioni presenti all'interno di uno specifico regime, prendendo come riferimento i picchi R ed andando a valutare a due a due il grado di correlazione. Se il valore di questo si attesta in un intorno dello zero stabilito a priori, ad esempio $\rho = \pm 0.05$, sarà segnalato sulla schermata attraverso un apposito tool.
2. La seconda opzione invece presuppone la creazione di un segnale ECG standard, i cui punti di fiducia abbiano valori tipicamente fisiologici, con il quale verificare quali derivazioni correlino e quali no.

CONCLUSIONE

L'obiettivo principe di questa tesi è stato valutare la bontà del software Point2ECG, applicazione capace di estrarre le caratteristiche specifiche di un elettrocardiogramma, al fine di sfruttarne il potenziale in cardiologia digitale, dove il prelievo del segnale elettrocardiografico e la sua analisi rimangono la chiave per lo screening cardiaco. Il contesto in cui il software è stato utilizzato è caratterizzato dalla Terapia di Risincronizzazione Cardiaca (CRT) e gli ECG oggetto di questo studio sono stati prelevati in pazienti ad essa sottoposti.

L'analisi si è concentrata in maniera particolare sulle capacità dell'applicazione di individuare correttamente l'intervallo $T_{peak} - T_{end}$ in segnali per estrarre una feature il più precisa possibile da poter essere utilizzata come indice prognostico alla terapia. Infatti, dai trials degli ultimi decenni è emerso, attraverso un'analisi di regressione lineare, che questo intervallo sia l'unico parametro indipendente per valutare soggetti da sottoporre e/o sottoposti a CRT.

I risultati mostrano come su un totale di 3095 derivazioni analizzate siano riconosciuti correttamente 1219 e 984 punti T_{peak} e T_{end} rispettivamente. L'origine di un notevole margine d'errore, il 67,27%, è però dovuto al lavoro svolto da una funzione che il software usa per il riconoscimento dei picchi R rispetto ai quali vengono ricavati tutti gli altri markers: la funzione di Pan-Tompkin. Al di fuori di questi, l'applicazione è responsabile di 614 errate identificazioni, tra le quali spiccano tre principali motivazioni: lo scambio del punto massimo dell'onda T con il picco della stimolazione atriale indotta artificialmente, un errato marcamento della fine della contrazione ventricolare e la presenza di una morfologia particolare, bifasica o isoelettrica, dell'onda di ripolarizzazione stessa.

Attraverso implementazioni realizzabili con l'introduzione di operazioni di filtraggio e correlazione sarà possibile limitare un maggior numero di casistiche di errore e ottenere evidenti miglioramenti.

BIBLIOGRAFIA:

1. Saladin, K. S., Caro, D. R., & Galli, S. (2017). *Anatomia Umana* (seconda edizione italiana sulla quinta americana). Piccin.
2. Malmivuo, J., & Plonsey, R. (1995). *Bioelectromagnetism principles and applications of bioelectric and biomagnetic fields*. Oxford University Press.
3. András Varró, Jakub Tomek, Norbert Nagy, László Virág, Elisa Passini, Blanca Rodriguez, István Baczkó, *Cardiac transmembrane ion channels and action potentials: cellular physiology and arrhythmogenic behavior*, *Physiological Reviews* (2021).
4. Greta Bruno, Michele Mignani. (n.d.). Treccani, *IL Portale del Sapere*. Treccani, il portale del sapere. Retrieved August 20, 2022, from <https://www.treccani.it/>.
5. Conti, F. (2020). *Fisiologia Medica* (seconda edizione, Vol. 2). Edi.Ermes.
6. Battaglia, E., & Amici, R. (2013). *Fisiologia Umana per le Professioni Sanitarie* (seconda edizione). McGraw-Hill.
7. Frank Lloyd Dini, Simona Buralli, Sabina Gallina, Maurizio Galderisi, Donato Mele, Sergio Mondillo, Eustachio Agricola, Vitantonio Di Bello, Susanna Sciomer, Gerardo Ansalone, Giovanni Di Salvo, Roberta Montisci, Stefano Nistri, Gian Marco Rosa, Paolo Nicola Marino. (2008). *I principi della dinamica cardiovascolare nella prospettiva dell'ecocardiografia*. Gruppo di Studio di Ecocardiografia della Società Italiana di Cardiologia, 538.
8. Branca, F. P. (2008). *Fondamenti di Ingegneria Clinica* (Vol. 1). Springer.
9. Stock, J. P. (1971). *New frontiers in arrhythmias*. *Heart*, 33(6), 809–816.
10. William T., Abraham, MD; David L., Hayes, MD. (2003). *Cardiac Resynchronization Therapy for Heart Failure*. *Circulation*
11. Maria Bongiorno (2013). *Remarks on the guideline recommendations for cardioverter-defibrillator implantation for primary prevention of sudden cardiac death in patients with heart failure*. *Giornale Italiano di Cardiologia* (Vol. 14).

12. Yu, C. M., Chau, E., & Sanderson, J. E. (2002). Tissue doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *ACC Current Journal Review*, 11(4), 85.
13. Auricchio, A., Stellbrink, C., Sack, S., Block, M., Vogt, J., Bakker, P., Mortensen, P., & Klein, H. (1999). The pacing therapies for congestive heart failure (Path-CHF) study: Rationale, design, and endpoints of a prospective randomized multicenter study for a complete list of institutions and individuals participating in the path-CHF study group, see the appendix. *The American Journal of Cardiology*, 83(5), 130–135.
14. Cazeau, S., Leclercq, C., & Lavergne, T. (2001). Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *ACC Current Journal Review*, 10(5), 55.
15. Abraham WT., Fisher WG., Smith AL., & (2002). Cardiac Resynchronization in chronic heart failure. *The New England Journal of Medicine*, 346, 1902–1905.
16. Young, J. B. (2003). Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure. *JAMA*, 289(20), 2685.
17. Bristow, M. R., Feldman, A. M., & Saxon, L. A. (2000). Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of medical therapy, pacing, and defibrillation in chronic heart failure (companion) trial. *Journal of Cardiac Failure*, 6(3), 276–285.
18. Cleland, J. G. F., Daubert, J. C., Erdmann, E., Freemantle, N., Gras, D., Kappenberger, L., Klein, W., & Tavazzi, L. (2001). The Care-HF study (cardiac resynchronisation in heart failure study): Rationale, design and endpoints. *European Journal of Heart Failure*, 3(4), 481–489.
19. Rosanio, S., Schwarz, E. R., Ahmad, M., Jammula, P., Vitarelli, A., Uretsky, B. F., Birnbaum, Y., Ware, D. L., Atar, S., & Saeed, M. (2005). Benefits, unresolved questions, and technical issues of cardiac resynchronization therapy for heart failure. *The American Journal of Cardiology*, 96(5), 710–717.

20. Greenberg, B., & Mehra, M. R. (2006). All patients with heart failure and intraventricular conduction defect or dyssynchrony should not receive cardiac resynchronization therapy. *Circulation*, 114(24), 2685–2691.
21. Usalp, S., & Gündüz, R. (2021). Use of T-wave duration and Tpeak-tend interval as new prognostic markers for patients treated with cardiac resynchronization therapy. *Kardiologia Polska*.
22. Artyeva, N. V., Goshka, S. L., Sedova, K. A., Bernikova, O. G., & Azarov, J. E. (2013). What does the TPEAK-tend interval reflect? an experimental and model study. *Journal of Electrocardiology*, 46(4).
23. Artyeva, N. V., & Azarov, J. E. (2017). Effect of action potential duration on Tpeak-tend interval, T-wave area and T-wave amplitude as indices of dispersion of repolarization: Theoretical and simulation study in the rabbit heart. *Journal of Electrocardiology*, 50(6), 919–924.
24. Agnese Sbröllini, Ksenia Sedova, Peter van Dam^{3, 4}, Josef Kautzner, ⁵, Micaela Morettini, and Laura Burattini. Point2ECG: an interactive software application for the identification of electrocardiographic fiducial points.

