



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea in Ingegneria Biomedica

**Fibrillazione atriale: alternanza dell'onda P come
possibile indice predittivo**

**Atrial fibrillation: P-wave alternans as possible
predictive index**

Relatore:

Prof.ssa **Laura Burattini**

Correlatrici:

Dott. **Agnese Sbröllini**

Dott. **Ilaria Marcantoni**

Tesi di Laurea di:

Sara Marini

A.A. 2019/2020

Abstract

L'alternanza dell'onda T è ampiamente studiata in letteratura ed è associata alla fibrillazione ventricolare; si è pensato, allora, di ampliare lo studio dell'alternanza anche ad altre onde come l'onda P che potrebbe rappresentare un indice predittivo di fibrillazione atriale.

Lo scopo della mia tesi è studiare la letteratura presente sull'argomento in modo da capire quali metodi sono stati proposti e adottati per lo studio dell'alternanza dell'onda P prima che si verifichi la fibrillazione atriale.

Il cuore è l'organo che si trova al centro della cavità toracica ed ha il compito di pompare il sangue a tutti i distretti corporei. L'azione di pompa è guidata da un segnale elettrico generato all'interno del muscolo cardiaco stesso; in particolare da alcune cellule localizzate nell'atrio destro sul nodo seno-atriale.

Per valutare lo stato di salute del cuore l'esame diagnostico più utilizzato è l'elettrocardiogramma che rappresenta l'attività elettrica del cuore. Viene eseguito attraverso uno strumento chiamato elettrocardiografo, che registra le variazioni di potenziale attraverso degli elettrodi applicati sulla superficie del corpo del paziente.

Quando non sono più le cellule del nodo seno-atriale, ma altre cellule degli atri, a generare gli impulsi elettrici, tali impulsi sono scoordinati e caotici; e generano un'aritmia cardiaca che prende il nome di fibrillazione atriale. Tale aritmia è caratterizzata dalla contrazione irregolare, rapida e scoordinata degli atri, e ne consegue uno scorretto contributo atriale al riempimento dei ventricoli.

Essendo la fibrillazione atriale un evento imprevedibile si è pensato di osservare l'alternanza del tracciato elettrocardiografico per diagnosticarla. In particolare, l'onda P rappresenta il momento in cui gli atri si depolarizzano, perciò registrare una variazione della morfologia di questa onda potrebbe essere un indice predittivo di fibrillazione atriale. Si parla di indice predittivo di fibrillazione atriale perché la variazione della morfologia dell'onda P può essere osservata soltanto prima che l'aritmia si verifichi, in

quanto mentre questa si manifesta l'onda P è assente perché gli atri non si contraggono come dovrebbero.

Per individuare l'alternanza dell'onda P l'unico metodo fino ad ora sviluppato è l'adaptive match filter, che prende in ingresso il segnale elettrocardiografico e attraverso dei filtri permette di ottenere un segnale sinusoidale ripulito da rumore dal quale dedurre il tipo di alternanza presente.

Attualmente in letteratura non sono ancora presenti studi che a sostegno di questa relazione fra onda P e fibrillazione atriale. L'unico case report che associa un'aritmia atriale al fenomeno dell'alternanza dell'onda P è quello di una donna di 69 anni che presenta episodi di flutter atriali preceduti da variazioni della morfologia dell'onda P.

Per il futuro la speranza è quella di poter avanzare nell'applicazione dell'adaptive match filter e di poter confermare la relazione fra l'alternanza dell'onda P e la fibrillazione atriale, in quanto l'alternanza dell'onda P come indice predittivo di fibrillazione atriale rappresenterebbe un metodo diagnostico di grande importanza per scopi medici.

Indice

| | |
|---|----|
| Introduzione..... | i |
| | |
| CAPITOLO 1 – Il cuore..... | 1 |
| 1.1 – Anatomia del cuore..... | 1 |
| 1.1.1 – Conformazione del cuore..... | 2 |
| 1.1.2 – Sistema cardiovascolare..... | 8 |
| | |
| 1.2 – Fisiologia elettrica del cuore..... | 10 |
| 1.2.1 – Sistema di conduzione del cuore..... | 10 |
| 1.2.2 – Cellule pacemaker..... | 12 |
| 1.2.3 – Cellule del miocardio comune..... | 15 |
| | |
| 1.3 – Fisiologia meccanica del cuore..... | 17 |
| 1.3.1 – Accoppiamento eccitazione-contrazione..... | 17 |
| 1.3.2 – Ciclo cardiaco..... | 17 |
| 1.3.3 – Toni cardiaci..... | 20 |
| | |
| CAPITOLO 2 - Elettrocardiografia..... | 22 |
| 2.1 – Genesi e caratteristiche del tracciato elettrocardiografico..... | 22 |
| 2.1.1 – Dipolo cardiaco..... | 23 |
| 2.1.2 – Le onde dell'elettrocardiogramma..... | 24 |
| | |
| 2.2 – Rilevamento dei potenziali cardiaci: posizione degli elettrodi..... | 26 |
| | |
| 2.3 – L'elettrocardiografo..... | 31 |

| | |
|---|-----|
| CAPITOLO 3 – Fibrillazione atriale..... | 34 |
| 3.1 – Cos'è..... | 34 |
| 3.2 - Classificazione..... | 35 |
| 3.3 – Cause e fattori di rischio..... | 36 |
| 3.4 – Sintomatologia..... | 37 |
| 3.5 - Diagnosi..... | 37 |
| 3.6 - Terapia..... | 39 |
| 3.7 – Flutter atriale..... | 41 |
| | |
| CAPITOLO 4 – Il fenomeno dell'alternanza dell'onda P..... | 44 |
| 4.1 – Storia dell'alternanza elettrocardiografica..... | 44 |
| 4.2 – Cos'è..... | 45 |
| 4.3 – Cause..... | 46 |
| 4.4 – Metodi di rilevamento..... | 47 |
| | |
| Discussione e conclusione..... | ii |
| Bibliografia..... | iv |
| Ringraziamenti..... | vii |

Introduzione

L'alternanza è un fenomeno elettrofisiologico che studia la variazione della morfologia della forma d'onda dell'elettrocardiogramma da un battito all'altro, e si verifica a una frequenza cardiaca stabile. In parole più semplici l'alternanza rappresenta una variazione nella durata, ampiezza e/o polarità delle onde che caratterizzano l'ECG, come ad esempio l'onda T, il complesso QRS, l'onda P, l'onda U e il segmento ST.

La prima volta che si è parlato di alternanza elettrocardiografica è stato nel 1908. L'alternanza nel tempo ha acquisito sempre più importanza nella ricerca, e l'attenzione si è concentrata soprattutto sullo studio dell'alternanza dell'onda T, perché è un indice predittivo di fibrillazione ventricolare, che rappresenta una patologia particolarmente pericolosa.

Negli ultimi anni sono stati condotti degli studi anche sull'alternanza dell'onda P. L'alternanza dell'onda P è la registrazione della variazione in un pattern "ABABAB" dell'ampiezza, della durata e/o della polarità dell'onda P di un segnale ECG.

L'onda P è la prima onda visibile nel tracciato elettrocardiografico ed è la rappresentazione grafica della depolarizzazione degli atri. Le variazioni dell'ampiezza e della durata dell'onda P potrebbero essere considerati come indici predittivi della fibrillazione atriale.

La fibrillazione atriale è un'aritmia cardiaca che si verifica quando l'impulso, per far contrarre il cuore, non viene generato dal gruppo di cellule deputate a questo compito, ma origina da altre cellule del cuore che però generano molteplici segnali sordinati. Questo si traduce in una serie di contrazioni mal eseguite e quindi il muscolo cardiaco degli atri è incapace di pompare il sangue in modo appropriato nei ventricoli.

Lo scopo di questa tesi è cercare in letteratura una relazione fra l'alternanza dell'onda P e la fibrillazione atriale, verificando che l'alternanza dell'onda P può essere considerata come indice predittivo dell'insorgenza della fibrillazione atriale. La conferma di questa ipotesi potrebbe rappresentare un grande traguardo nella prevenzione della fibrillazione atriale.

CAPITOLO 1 – Il cuore

Il cuore è l'organo centrale dell'apparato circolatorio. Può essere pensato come un motore che ha la funzione di doppia pompa che si contrae e si rilassa continuamente trasportando il sangue verso i vari distretti corporei.

1.1 – Anatomia del cuore

Il cuore è un organo cavo, costituito da muscolatura striata, posto al centro della cavità toracica (*Figura 1*), più precisamente in un'area denominata mediastino anteriore. E' posizionato fra i due polmoni, poggia sul diaframma che lo separa dagli organi addominali ed è protetto anteriormente dallo sterno e dalle cartilagini costali, in particolare dalla III alla VI. [1]

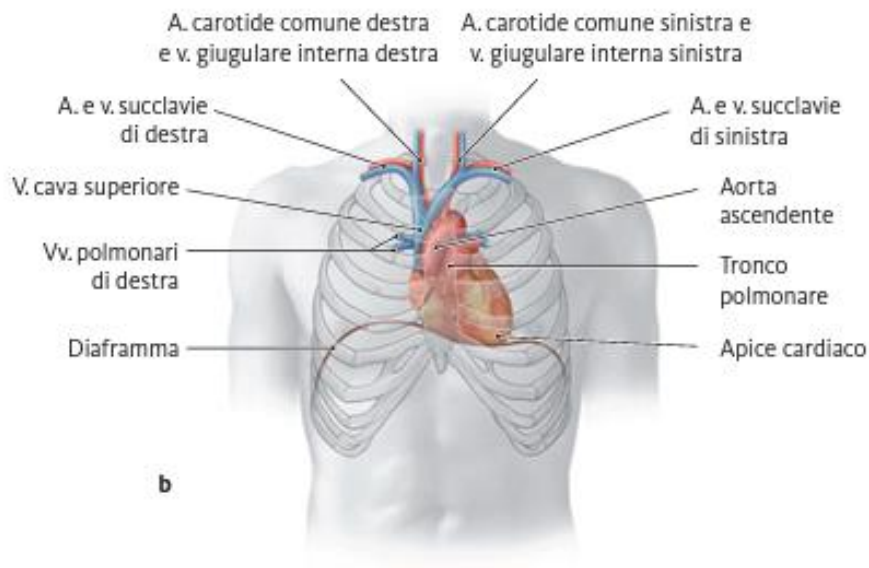


Figura 1: Localizzazione del cuore nella cavità toracica.

Ha la forma di un tronco di cono ad asse obliquo rispetto al piano sagittale: la sua base maggiore è rivolta in alto verso destra, mentre l'apice è rivolto in basso, verso

sinistra. Ha all'incirca le dimensioni di un pugno e pesa 250-300 g nell'adulto (questo dato varia con età, sesso e costituzione fisica). [4]

Il cuore è costituito da quattro camere cardiache (*Figura 2*), ed è funzionalmente diviso in una metà sinistra e una destra: l'atrio e il ventricolo di sinistra costituiscono il cuore sinistro, l'atrio e il ventricolo di destra formano il cuore destro. Nella parte di sinistra circola il sangue ricco di ossigeno mentre nella parte di destra fluisce sangue povero di ossigeno. [5]

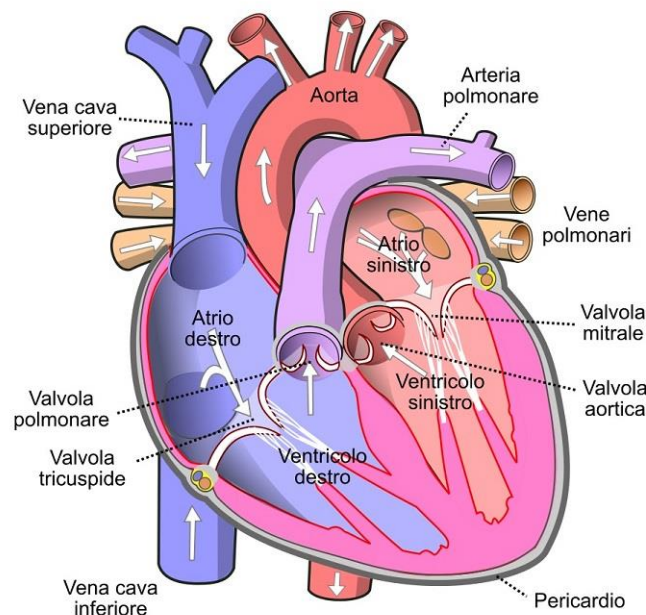


Figura 2: Sezione interna del cuore, nella quale sono visibili le quattro camere cardiache, i vasi e le valvole.

1.1.1 – Conformazione del cuore

La conformazione esterna del cuore si compone di una base, un apice e due facce, una anteriore o sterno-costale e l'altra inferiore o diaframmatica, i cui punti di contatto sono due margini (destro o acuto, e sinistro o ottuso). [4,7]

Il cuore esternamente è segnato da quattro solchi: il solco coronarico che si estende trasversalmente lungo la superficie e sottolinea la separazione fra atri e ventricoli, il solco interatriale che origina longitudinalmente dal solco coronarico alla cupola atriale e separa gli atri ed infine i due solchi interventricolari che delimitano sulla faccia sterno-

costale e in quella diaframmatica la separazione dei ventricoli. Il solco coronarico e i solchi interatriale e interventricolari si incrociano posteriormente formando una croce. [4,7]

La base è costituita dalla parte superiore dell'atrio sinistro e dall'atrio destro e ha una forma di cupola; l'apice è costituito interamente dal ventricolo sinistro ed è coperto dal polmone e dalla pleura. [7]

La faccia anteriore o sterno-costale è costituita dal lato anteriore dell'atrio sinistro e destro, che è in parte nascosto dal tratto iniziale dell'arteria aorta e da quella polmonare; e dal ventricolo destro e una porzione del sinistro delimitata dal margine sinistro. [7]

Essa è attraversata da due solchi lungo i quali decorrono i vasi sanguigni. Nel solco coronarico è presente l'arteria coronaria destra e l'arteria circonflessa sinistra. Nei solchi longitudinali anteriori decorre l'arteria coronaria sinistra discendente. [4]

La faccia anteriore attraverso il pericardio è in contatto con i polmoni, la pleura e la parete sterno-costale. [7]

La faccia inferiore o diaframmatica è la parte dei due atri e dei due ventricoli che poggia sul diaframma. Su di essa si trovano la parte posteriore del solco coronarico, il solco interventricolare posteriore e il solco interatriale lungo i quali poggia l'arteria coronaria destra discendente. [7]

Questa faccia è in contatto con l'esofago la parte anteriore della colonna vertebrale, dalla IV vertebra fino alla X. [7]

Il margine destro o acuto si colloca per un breve tratto sull'atrio destro, mentre attraversa tutto l'atrio sinistro; separa la faccia sterno-costale da quella diaframmatica nel versante destro. Il margine sinistro o ottuso rappresenta il confine graduale fra la faccia sterno-costale e la faccia diaframmatica, esso si estende verticalmente lungo l'atrio e il ventricolo sinistro incrociando il solco coronarico e arrivando fino all'apice del cuore. [7]

La parete del cuore è costituita da tre strati:

- L'epicardio, ovvero lo strato più esterno costituito da tessuto connettivo;
- Il miocardio, lo strato intermedio costituito da tessuto muscolare, si differenzia in "miocardio di lavoro" ovvero la parte pulsante e "miocardio di conduzione" che trasmette l'impulso;
- L'endocardio, il più interno è un sottile strato epiteliale che riveste internamente il cuore e forma le valvole.

Esternamente all'epicardio si trova un'altra membrana sierosa che collega il cuore allo sterno e al diaframma, mantenendolo in posizione nel torace. L'epicardio e la membrana sierosa esterna insieme costituiscono il pericardio. Tra queste due membrane c'è un sottile strato di liquido che funziona da lubrificante durante il battito. [10]

La parete cardiaca riveste le quattro camere che sono gli atri e i ventricoli. Essi sono separati da una parete detta setto, che evita il mescolamento del sangue fra cuore sinistro e destro. Il setto che separa gli atri è detto setto interatriale, quello che separa i ventricoli è il setto interventricolare; mentre la separazione fra atrio e ventricolo è più labile, ed è costituita dalle valvole AV. [2]

L'atrio destro, osservandolo dall'esterno, si compone di due porzioni (*Figura 3*): una porzione anteriore costituita dall'auricola destra che va ad avvolgere l'aorta e dalla valvola tricuspide; e una porzione posteriore che è detta "seno delle vene cave" perché è formata dall'ingresso di due vene cave. La vena cava superiore sbocca, priva di valvole, nella parte superiore dell'atrio, la vena cava inferiore sbocca nella parete inferiore con una valvola rudimentale detta valvola di Eustachio. [10]

La parte del seno delle vene cave presenta una superficie liscia, la parte anteriore invece presenta delle trabecole, che sono i muscoli pettinati. A delimitare queste due porzioni, ovvero il seno delle vene cave dal resto della porzione dell'atrio, c'è una cresta chiamata cresta terminale, che corrisponde al solco terminale visibile sulla superficie esterna. [10]

Nell'atrio destro si trova anche l'orifizio del seno coronario, cioè lo sbocco della vena che raccoglie il sangue refluo dal cuore. Medialmente è presente la fossa ovale che

rappresenta il residuo del foro di Botallo, cioè il foro di comunicazione dei due atri durante la vita fetale. La valvola tricuspide mette in comunicazione l'atrio destro con il ventricolo destro. Presenta tre lembi ancorati ai muscoli papillari presenti nel ventricolo destro, i quali permettono la completa chiusura della valvola. [10]

Inferiormente all'atrio destro troviamo il ventricolo destro, che è formato da una parte rugosa che riceve il sangue venoso dall'atrio e da una parte liscia a forma di cono che rappresenta l'emergenza dell'arteria polmonare, la quale presenta una valvola a tre lembi, detta valvola semilunare. [2]

Il limite tra queste due parti è visibile per la presenza di tre strutture: la cresta sopra ventricolare che continua in una seconda struttura detta trabecola setto marginale, che a sua volta prosegue in basso fino al più grande dei muscoli papillari, il muscolo papillare anteriore, sul quale si agganciano le corde tendinee del lembo anteriore della valvola tricuspide. [10]

L'atrio sinistro è una struttura più semplice rispetto all'atrio destro. E' suddiviso in due parti: una porzione anteriore di cui fa parte anche l'auricola sinistra, che abbraccia la fuoriuscita dal ventricolo destro del tronco polmonare; e il seno delle vene polmonari nel quale si inseriscono le quattro vene polmonari. [9]

Il ventricolo sinistro riceve il sangue dall'atrio sinistro attraverso la valvola mitrale (costituita da due soli lembi ancorati ad altrettanti muscoli) e lo immette mediante l'aorta ascendente nella circolazione sistemica. E' molto simile al ventricolo destro, infatti, anch'esso contiene una porzione recettiva e una porzione infundibolare rappresentata dal cono di emergenza dell'arteria aorta, la quale presenta una valvola a tre lembi molto simile a quella dell'arteria polmonare. [9]

Nella porzione recettiva troviamo delle trabecole carnee e due muscoli papillari, uno anteriore e uno posteriore, che ricevono le corde dei due lembi della valvola mitrale.

Il setto interventricolare è costituito da una porzione fibrosa superiore e da una muscolare inferiore.

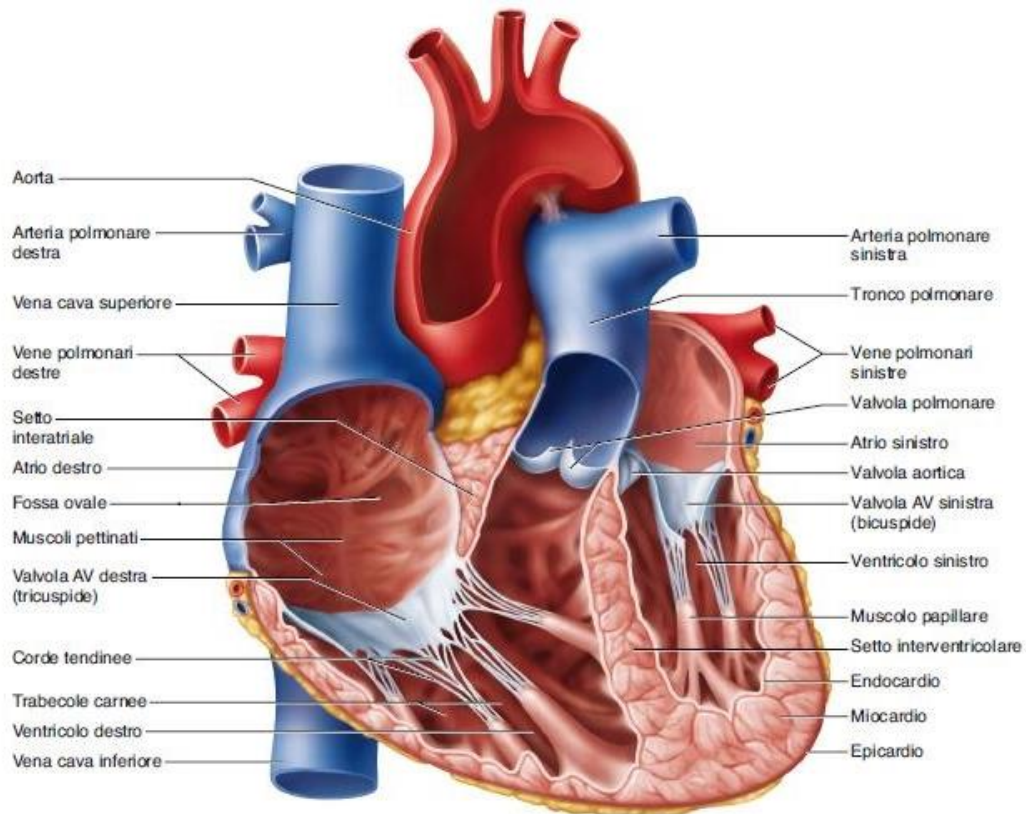


Figura 3: Anatomia degli atri e ventricoli. Sezione anteriore.

Il cuore svolge l'attività di pompa alternando ritmicamente la contrazione e il rilascio del muscolo cardiaco. Quando la parete muscolare di un atrio o di un ventricolo si contrae, si sposta verso l'interno comprimendo il sangue nella camera. Questo fenomeno porta all'aumento della pressione nella camera, spingendo il sangue nelle arterie a valle. Quando il muscolo si rilassa, invece, la camera si espande e si riempie di sangue. [10]

Il muscolo ventricolare è notevolmente più spesso di quello atriale, come si può osservare anche dalla *Figura 3*. Questo perché i ventricoli devono pompare il sangue anche in vasi molto lontani, pertanto essi devono lavorare in maniera più energica per riuscire a pomparlo. [10]

A sua volta la muscolatura ventricolare è più spessa nel ventricolo sinistro rispetto a quella del destro, e questo è dovuto al fatto che deve pompare un volume maggiore di sangue da inviare a tutti gli organi del corpo, mentre il ventricolo destro pompa il sangue solo ai polmoni.

Il percorso che il sangue deve seguire all'interno del cuore è determinato dal gradiente di pressione che dagli atri va nei ventricoli e successivamente nelle arterie.

Le quattro valvole cardiache (*Figura 4*) fanno in modo che il flusso sanguigno segua una precisa direzione durante il ciclo cardiaco.

Ogni atrio comunica con il corrispondente ventricolo attraverso la valvola atrioventricolare (valvola AV), che permette al sangue di fluire dall'atrio nel sottostante ventricolo. Quando la pressione atriale è più elevata di quella ventricolare, le valvole si aprono. Quando la pressione ventricolare diviene più elevata di quella atriale si chiudono, così da evitare il reflusso. [10]

La valvola AV di sinistra è costituita da due lembi o cuspidi di tessuto connettivo e perciò viene detta valvola bicuspidale, o più comunemente valvola mitrale, perché simile al cappello del vescovo chiamato mitra. La valvola AV di destra ha tre cuspidi e quindi è chiamata valvola tricuspide. [2]

I ventricoli sono messi in comunicazione con le arterie attraverso altre valvole, chiamate semilunari. La valvola aortica è localizzata tra il ventricolo sinistro e l'aorta, mentre la valvola polmonare si trova tra il ventricolo destro e il tronco destro. La funzione di queste valvole è simile a quella delle valvole AV. Quando i ventricoli si contraggono, la pressione ventricolare supera quella arteriosa, il sangue spinge contro le cuspidi delle valvole semilunari forzandole ad aprirsi e permettendo al sangue di fluire nell'aorta e nell'arteria polmonare. Quando i ventricoli si rilasciano, la pressione in essi diventa inferiore a quella arteriosa, e il sangue che si trova nell'aorta e nell'arteria polmonare preme contro le cuspidi delle valvole forzandole a chiudersi. [9]

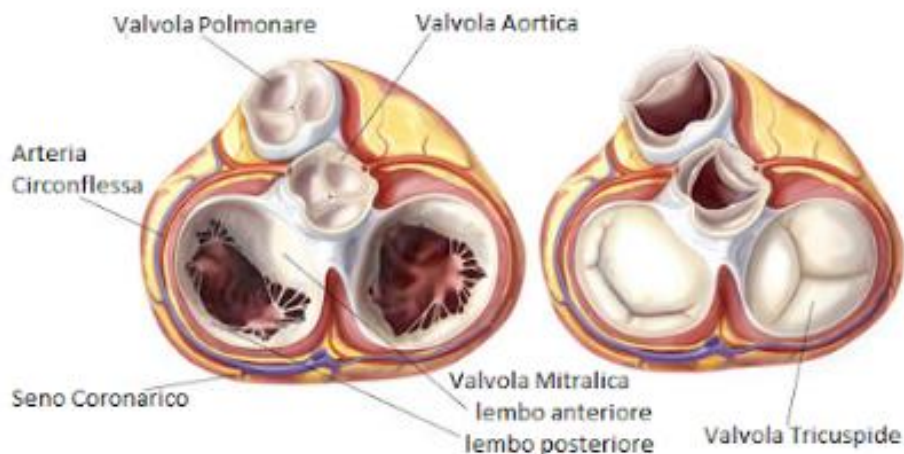


Figura 4: Anatomia delle valvole cardiache.

1.1.2 – Sistema cardiovascolare

Il sistema cardiovascolare è l'insieme degli organi deputati a trasportare i fluidi che contengono sostanze nutritive per il sostentamento delle cellule. Esso è costituito dal sangue, che è un tessuto fluido, i vasi sanguigni attraverso i quali esso fluisce e il cuore che svolgendo la funzione di pompa facendo raggiungere al sangue i vari distretti corporei. [6]

Il sangue segue due percorsi distinti che prendono il nome di grande circolazione o circolazione sistemica e piccola circolazione o circolazione polmonare (Figura 5).

La circolazione sanguigna fra le due sezioni resta sempre separata grazie alla presenza di un setto che divide l'organo.

La piccola circolazione consiste nell'insieme dei vasi che portano il sangue dal cuore ai polmoni per poi tornare nuovamente al cuore. Ha inizio quando il sangue dal ventricolo destro giunge nei polmoni, attraverso l'arteria polmonare. Nei polmoni il sangue scorre attraverso i capillari degli alveoli polmonari dove si libera dell'anidride carbonica e si arricchisce di ossigeno, introdotto grazie alla respirazione. Attraverso le vene polmonari il sangue torna all'atrio sinistro per poi raggiungere il sottostante ventricolo sinistro. [2]

La grande circolazione consiste nell'insieme dei vasi che portano il sangue dal cuore ai tessuti e da qui di nuovo al cuore. Essa parte dal ventricolo sinistro quando il sangue ricco di ossigeno viene pompato nell'aorta. Dall'aorta viene trasportato tramite dei grandi vasi, chiamate arterie, che si ramificano in vasi più piccoli, chiamati arteriole, che trasportano il sangue in vasi ancora più piccoli, i capillari. I capillari raggiungono tutti i tessuti arricchendoli di ossigeno e il sangue, che ormai si è impoverito di ossigeno, deve tornare al cuore per ossigenarsi, scorrendo in vasi più grandi detti venule, successivamente nelle vene, di diametro ancora maggiore, per giungere nuovamente al ventricolo destro dove ha nuovamente origine la piccola circolazione. [2]

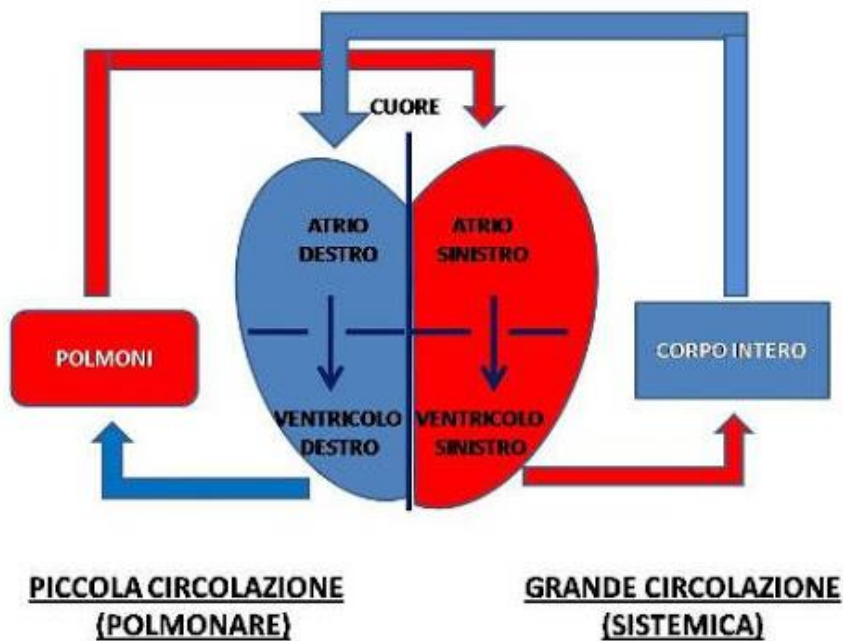


Figura 5: Schema della grande e piccola circolazione

1.2 – Fisiologia elettrica del cuore

1.2.1 – Sistema di conduzione del cuore

I battiti del cuore sono coordinati e controllati da un elaborato sistema di conduzione che porta le cellule del miocardio, parete intermedia del cuore, a contrarsi. Questo sistema di conduzione è formato da:

- Il nodo seno atriale (nodo SA), dove viene generato il battito;
- Fasci atriali, che collegano il nodo SA al nodo AV;
- Il nodo AV che trasmette l'impulso dagli atri ai ventricoli;
- Il fascio di His;
- Fibre di Purkinje, che attraverso la branca sinistra e la branca destra fanno contrarre i ventricoli; [8]

Il segnale generato dal muscolo cardiaco è chiamato potenziale d'azione, e può essere pensato come "un'onda di eccitazione". Questa onda ha origine nel nodo SA (*Figura 6*) che si diffonde dall'interno all'esterno, depolarizzando completamente gli atri, per poi raggiungere il nodo AV. Quest'ultimo essendo formato da fibre a conduzione lenta, il segnale viene trasmesso con un ritardo di circa 0,1 s. [2]

Il ritardo è fondamentale per l'efficienza della propagazione del battito: esso consente all'onda di eccitazione di diffondersi completamente negli atri, assicurando così che la contrazione atriale sia completata prima che l'impulso raggiunga i ventricoli. Il sangue che viene pompato dagli atri, ha il tempo di fluire nei ventricoli, e grazie al ritardo si contraggono quando la depolarizzazione atriale è già terminata. [2]

Dal nodo AV l'impulso raggiunge il fascio di His, che è localizzato nel setto interventricolare. Il fascio a sua volta si suddivide in due rami, branca sinistra e destra, dalle quali hanno origine una fittissima rete che innerva le fibre muscolari, denominata fibre di Purkinje, e nel loro complesso costituiscono il ventricolo sinistro e il ventricolo destro, producendone la contrazione. Al termine della completa depolarizzazione del cuore il processo si riavvia. [2]

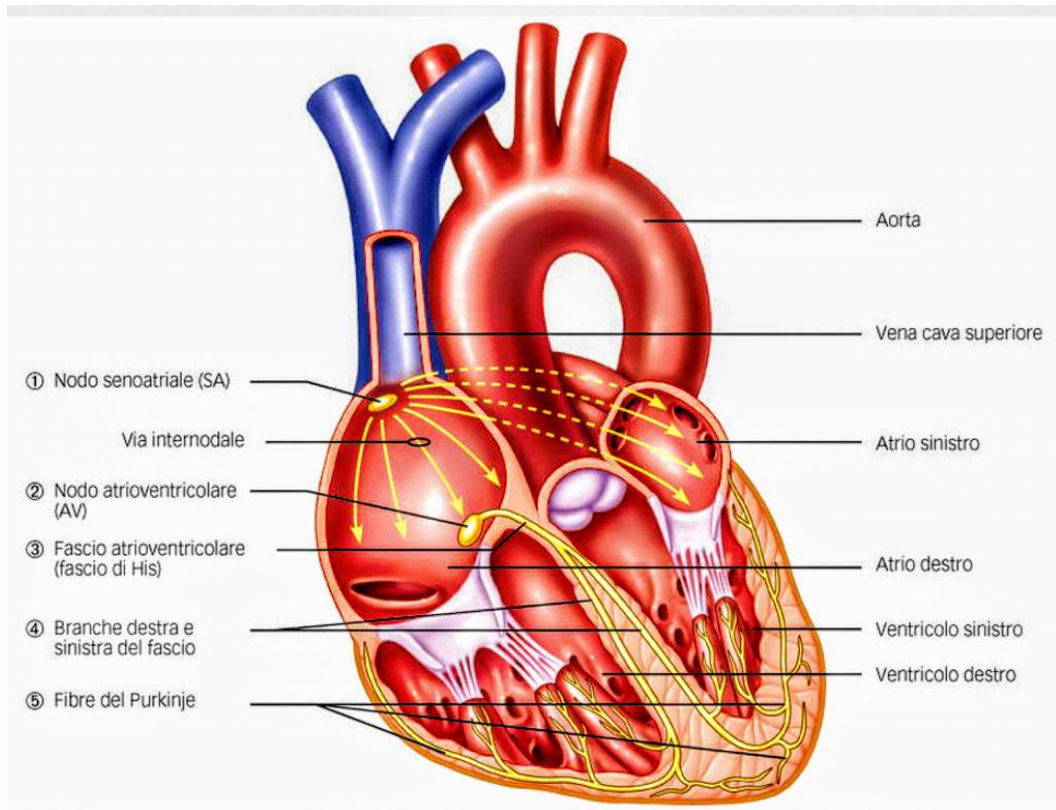


Figura 6: Il sistema di conduzione cardiaco.

L'azione del muscolo cardiaco è generata da segnali che nascono all'interno del muscolo stesso, a differenza del muscolo scheletrico che riceve comandi dal sistema nervoso centrale per contrarsi. L'attività contrattile del muscolo cardiaco è definita quindi miogena, mentre quella del muscolo scheletrico neurogena. [2]

L'attività ritmica del cuore è controllata da un segnale elettrico che ha origine da un piccolo gruppo di cellule muscolari localizzate nel nodo SA, chiamate cellule autoritmiche, perché generano e stabiliscono il ritmo. [2]

Ci sono due tipi di cellule autoritmiche: le cellule pacemaker (segnapassi), che generano i potenziali d'azione e coordinano il ritmo cardiaco; e le fibre di conduzione, che propagano i potenziali d'azione nel cuore. Tali cellule rappresentano il sistema di conduzione del cuore. Le cellule che invece generano la forza contrattile sono chiamate cellule contrattili. [2]

1.2.2 – Cellule pacemaker

Il ritmo del battito cardiaco è stabilito da un segnale elettrico che ha origine da un gruppo di cellule specializzate, chiamate cellule pacemaker. Queste cellule sono localizzate principalmente in due regioni del miocardio: nel nodo SA, e nel nodo AV.

Sebbene il nodo SA e il nodo AV siano entrambi capaci di dare origine al battito cardiaco, esso viene generato dal nodo SA. Il nodo AV non può generare il potenziale d'azione per due motivi. Il primo è che il segnale generato dal nodo SA viaggia attraverso gli atri, depolarizzandoli, per poi arrivare al nodo AV, e infine giungere ai ventricoli; durante questo processo le cellule del nodo AV entrano nel periodo refrattario, quindi non possono generare propri potenziali d'azione. Il secondo motivo riguarda la frequenza del battito delle cellule dei due nodi. Essendo maggiore quella del nodo SA, rispetto a quella del nodo AV, è il nodo SA ad attivare la depolarizzazione del tessuto circostante per giungere solo successivamente al nodo AV. [2]

Tuttavia se il nodo SA per qualche motivo non è capace di dar luogo all'impulso oppure viene generato, ma con un ritardo eccessivo, allora interviene il nodo AV che genera il potenziale d'azione. Il nodo AV può quindi essere definito come un sistema di emergenza che permette in ogni caso ai ventricoli di contrarsi.

Se dovesse accadere che neanche il nodo AV sia stato in grado di generare la contrazione ventricolare, subentra un altro sistema di emergenza rappresentato da alcune cellule delle fibre di Purkinje.

Le cellule pacemaker si differenziano dalle comuni cellule del miocardio perché sono capaci di generare autonomamente potenziali d'azione, senza stimoli esterni. Questo perché il potenziale di riposo della loro membrana è di circa -60 mV e non è stabile (*Figura 7*).

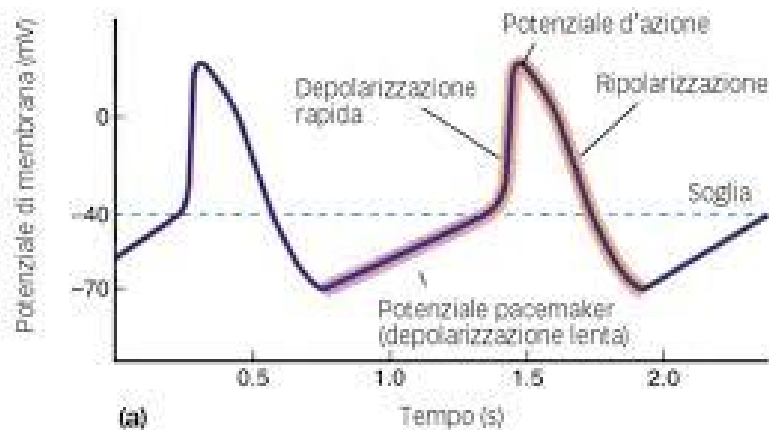


Figura 7: Grafico del potenziale d'azione della membrana di una cellula pacemaker, in ascissa il tempo(s) e in ordinata il potenziale d'azione(mV).

Gli eventi elettrici relativi alle cellule pacemaker sono provocati da modificazioni della permeabilità della membrana plasmatica ad alcuni ioni.

Per comprendere come la permeabilità influenzi il potenziale di membrana, è utile tenere a mente la seguente regola: “quando per un particolare ione la permeabilità della membrana aumenta rispetto a quella degli altri ioni, il potenziale di membrana si sposta verso il potenziale di equilibrio di quello ione”. [2]

Nelle cellule muscolari cardiache, le variazioni di permeabilità riguardano gli ioni sodio, gli ioni potassio e gli ioni calcio (rispettivamente Na^+ , K^+ e Ca^{2+}). [2]

Il liquido intracellulare è ricco di potassio, ma povero di sodio e calcio rispetto al liquido extracellulare. Di conseguenza il potenziale di equilibrio del potassio è negativo, mentre i potenziali di equilibrio di sodio e calcio sono entrambi positivi. [2]

Come si può vedere nel grafico di *Figura 7*, il primo tratto del potenziale d'azione corrisponde alla fase di lenta depolarizzazione nella quale il potenziale è di -60 mV e tende a diventare sempre più positivo. Questo tratto è la conseguenza della chiusura dei canali per il potassio, che implica una diminuzione della diffusione all'esterno della cellula, e dell'apertura dei così detti canali funny, grazie ai quali la diffusione del sodio nella cellula aumenta. [2]

I canali funny rimangono aperti solo per un breve periodo di tempo e si chiudono quando il potenziale di membrana si avvicina a -55mV , cioè circa 5 mV in meno rispetto al valore di soglia per generare il potenziale d'azione. [2]

La lenta depolarizzazione della fase iniziale, attiva l'apertura di canali per il calcio voltaggio-dipendenti, chiamati canali di tipo T. La maggiore permeabilità agli ioni del calcio aumenta la depolarizzazione. [2]

Nonostante i canali di tipo T si chiudono dopo un tempo molto breve, l'ulteriore depolarizzazione fa aprire i canali di tipo L, ovvero altri canali per il calcio voltaggio-dipendenti, che restano aperti per più tempo. [2]

Il risultato è un notevole incremento della permeabilità degli ioni calcio, e il raggiungimento del potenziale di soglia di -50 mV , che provoca la rapida depolarizzazione caratteristica della fase di inversione del potenziale in quanto il potenziale arriva a diventare positivo. [2]

Raggiunti i $+40\text{ mV}$ che corrispondono al potenziale d'azione, i canali del potassio si aprono (verificandosi l'aumento della permeabilità del potassio) e il potenziale di membrana tende a tornare al valore di riposo, decrescendo verso valori nuovamente negativi. [2]

Il potenziale che ora è più negativo permette ai canali del calcio di chiudersi, così si ha una diminuzione della permeabilità del calcio e un aumento della permeabilità del potassio, questa fase è chiamata di ripolarizzazione. Successivamente il potenziale di membrana torna a circa -60 mV e ha inizio un'altra lenta depolarizzazione spontanea, fino a che non nasce un altro potenziale d'azione. Queste lente depolarizzazioni, o "a rampa" che innescano i potenziali d'azione sono chiamate potenziali pacemaker. [2]

I potenziali d'azione si propagano rapidamente alle cellule contrattili adiacenti grazie alla presenza di giunzioni comunicanti.

1.2.3 – Cellule del miocardio comune

Le cellule pacemaker sono collegate attraverso dalle giunzioni comunicanti alle cellule contrattili, chiamate anche cellule del miocardio comune, permettendo la propagazione del potenziale d'azione nei tessuti del cuore.

Il potenziale d'azione delle cellule contrattili, è diverso da quello delle cellule pacemaker, ed è inoltre variabile in base alla loro localizzazione nel cuore, differendo per morfologia (durata e ampiezza della depolarizzazione) e velocità di propagazione. Le differenze dei potenziali d'azione nelle cellule contrattili sono dovute al fatto di non avere lo stesso numero e tipo di canali ionici. [2]

Nella *Figura 8* è riportato il potenziale d'azione registrato in una cellula ventricolare. Su di esso possono essere individuate 5 fasi (numerata da 0 a 4).

Le fasi principali sono:

- Fase 0 (di depolarizzazione rapida): in risposta ad uno stimolo elettrico di depolarizzazione, viene attivata l'apertura di specifici canali per il sodio, gli ioni Na^+ entrano nella cellula, il potenziale di membrana diventa più positivo fino a raggiungere i -40mV , inducendo l'apertura di tutti i canali per il sodio, provocando un'ulteriore depolarizzazione. Questo processo a cascata si ripete fino all'inversione del potenziale di membrana, che tende a raggiungere il picco tra $+30$ e $+40$ mV. [2]
- Fase 1 (della ripolarizzazione precoce): nella fase 1 inizia il processo di inattivazione dei canali Na^+ , e si verifica una maggiore permeabilità di ioni potassio verso l'esterno della cellula, ciò porta a un potenziale di membrana tendente a valori negativi. Tuttavia, il potenziale di membrana scende di poco. [2]
- Fase 2 (di plateau): in questa fase iniziano ad aprirsi i canali del calcio che entrano nella cellula, mentre i canali del potassio continuano ad essere attivi facendo uscire gli ioni. Quando l'ingresso del Ca^{2+} uguaglia la fuoriuscita del K^+ , si raggiunge la fase di plateau. [2]

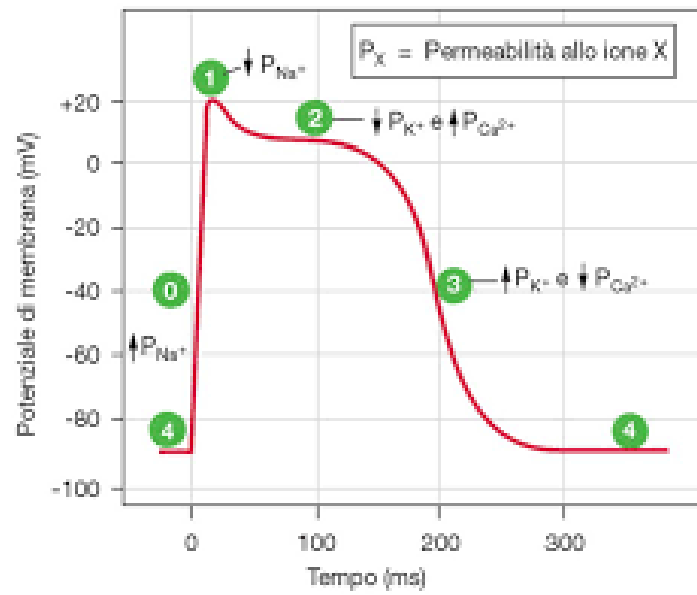


Figura 8: potenziale d'azione registrato in una cellula muscolare ventricolare.

- Fase 3 (ripolarizzazione finale): i canali del potassio, iniziano ad aprirsi gradualmente durante la fase 1 e 2, ma non influenzano in modo determinante il potenziale di membrana. E' nella fase 3 che aumenta la concentrazione degli ioni K^+ in uscita, portando il potenziale verso valori più negativi. Questa variazione della permeabilità degli ioni K^+ , porta alla chiusura dei canali per il calcio, portando ad una minore concentrazione dei Ca^{2+} all'interno della cellula. L'aumento degli ioni K^+ fuori dalla cellula e una minore permeabilità degli ioni Ca^{2+} fa ripolarizzare la membrana, portando così a termine il potenziale d'azione. [2]
- Fase 4 (ripristino): questa è la fase del potenziale di riposo, in cui le permeabilità degli ioni potassio, calcio e sodio sono ai loro valori di riposo. La membrana raggiunge un potenziale di -90 mV. [2]

1.3 – Fisiologia meccanica del cuore

1.3.1 – Accoppiamento eccitazione - contrazione

Il potenziale d'azione nelle cellule muscolari cardiache si trasmette a quelle adiacenti attraverso le giunzioni comunicanti, e attiva la contrazione delle fibre muscolari e il conseguente rilascio. Questo fenomeno è causata dagli ioni Ca^{2+} che si trovano nelle cellule. [2]

Il potenziale d'azione si propaga lungo la membrana plasmatica e i tubuli T, provocando l'apertura dei canali del calcio, portando ad una permeabilità verso l'interno degli ioni calcio. Non essendo sufficiente la quantità di ioni Ca^{2+} entrata nella cellula, e si legano ai recettori per la rianodina, che si trovano nel reticolo sarcoplasmatico. Conseguentemente anche il reticolo sarcoplasmatico inizia a rilasciare il calcio, aumentando il rilascio ad ogni nuovo potenziale d'azione. Il calcio si lega alla troponina, esponendo i siti di legame della miosina. Inizia il ciclo di formazione dei ponti trasversali e la cellula muscolare si contrae. [2]

Il rilascio invece si verifica quando il calcio viene rimosso dal citoplasma attraverso le pompe del calcio e la pompa sodio-calcio e viene attivamente trasportato nel reticolo sarcoplasmatico e nel liquido extracellulare. Se il calcio non si lega più alla troponina, la tropomiosina riesce ad arrivare ai siti di legame della miosina e la fibra muscolare si rilascia. [2]

1.3.2 – Ciclo cardiaco

Il ciclo cardiaco rappresenta le fasi meccaniche del muscolo cardiaco durante il battito. E' costituito di due momenti, la sistole e la diastole. La sistole rappresenta la contrazione del miocardio, e si definisce sistole atriale la contrazione degli atri che spingono il sangue contenuto negli atri attraverso i ventricoli, mentre la sistole ventricolare rappresenta la contrazione dei ventricoli che fa arrivare il sangue ai

polmoni. La diastole segue immediatamente la sistole con il rilassamento del muscolo cardiaco.

Nel grafico di *Figura 9* è rappresentato il ciclo cardiaco della parte sinistra del cuore. In figura le prime tre linee rappresentano la pressione nell'aorta, nell'atrio e nel ventricolo sinistro. La quarta linea raffigura il volume ventricolare sinistro e le ultime due sono l'elettrocardiogramma e il fonocardiogramma, ovvero la rappresentazione dei suoni prodotti dal cuore durante le contrazioni.

Il ciclo cardiaco può essere descritto in 4 fasi:

1. Fase della contrazione isovolumetrica: è la fase iniziale della sistole, nella quale i ventricoli si contraggono e la pressione al loro interno aumenta. Quando la pressione ventricolare supera quella atriale, le valvole AV si chiudono. Il sangue è nel ventricolo e non può fluire in altre camere, perché tutte le valvole sono chiuse. Il ventricolo è contratto ma il volume di sangue resta invariato, perciò questa fase del ciclo cardiaco prende il nome di isovolumetrica. La pressione nel ventricolo continua a crescere finché non è sufficiente a far aprire le valvole semilunari, così che il sangue inizi a lasciare i ventricoli. [2]
2. Fase dell'eiezione ventricolare: il ventricolo pompa il sangue, passando attraverso le valvole semilunari aperte, nell'aorta e nelle arterie polmonari, svuotandosi gradualmente con una conseguente diminuzione del volume. Durante questa fase, chiamata eiezione ventricolare, la pressione raggiunge il picco massimo per poi iniziare a diminuire. Quando questa pressione diventa minore di quella aortica, le valvole semilunari si chiudono. Ha così termine la sistole. [2]
3. Fase del rilasciamento isovolumetrico: in questa fase ha inizio la diastole. Nei ventricoli è ancora presente un po' di sangue e il muscolo ventricolare è ancora in tensione, poiché impiega tempo per rilassarsi. La pressione nel ventricolo fa in modo che tutte le valvole siano chiuse. Quando la pressione diventa abbastanza bassa da consentire l'apertura delle valvole AV, il sangue fluisce nuovamente dall'atrio nel ventricolo. [2]

4. Fase di riempimento ventricolare: corrisponde alla continuazione della fase diastolica. Il sangue attraverso le vene sistemiche e quelle polmonari torna al cuore, entrando inizialmente negli atri, per poi arrivare nei ventricoli per mezzo della valvola AV. Al termine della diastole gli atri si contraggono spingendo ancora più sangue nei ventricoli, per poi rilasciarsi e dare inizio alla sistole. [2]

Un cuore sano ha una frequenza cardiaca a riposo di 72 bpm, perciò ogni battito ha una durata di 0,8 s. Nella durata di un battito 0,5 s vengono spesi nella diastole, mentre la sistole dura solo 0,3 s. La maggiore durata della diastole è necessaria affinché il cuore si riempia di sangue permettendo anche al muscolo cardiaco di rilassarsi, è fondamentale per una corretta funzione di pompa da parte del cuore. [8]

In *figura 9* la curva della pressione atriale presenta tre deflessioni che sono le *onde di pressione a, c e v*. L'onda a raffigura la contrazione atriale, l'onda c rappresenta l'inizio della contrazione ventricolare, mentre l'onda v è generata fine della contrazione ventricolare. [9]

La curva della pressione aortica raffigura inizialmente la contrazione del ventricolo sinistro, nel quale aumenta la pressione fino ad arrivare a 120 mmHg (pressione sistolica) che fa aprire la valvola aortica e il sangue fluisce nell'aorta. Successivamente il muscolo si inizia a rilassare dopo che tutto il sangue ha abbandonato il ventricolo e la valvola si chiude, e la sistole giunge al termine. Il sangue appena entrato nell'aorta è sottoposto ad una notevole pressione e a un leggero reflusso pochi attimi prima della chiusura della valvola aortica. La pressione, mentre avviene la diastole, gradualmente inizia a diminuire mentre fluisce nei vari vasi elastici. Quando il ventricolo sta per contrarsi nuovamente, il sangue nel aorta raggiunge una pressione minima di circa 80 mmHg, chiamata pressione diastolica. La curva della pressione volumetrica è molto simile a quella della pressione aortica. [9]

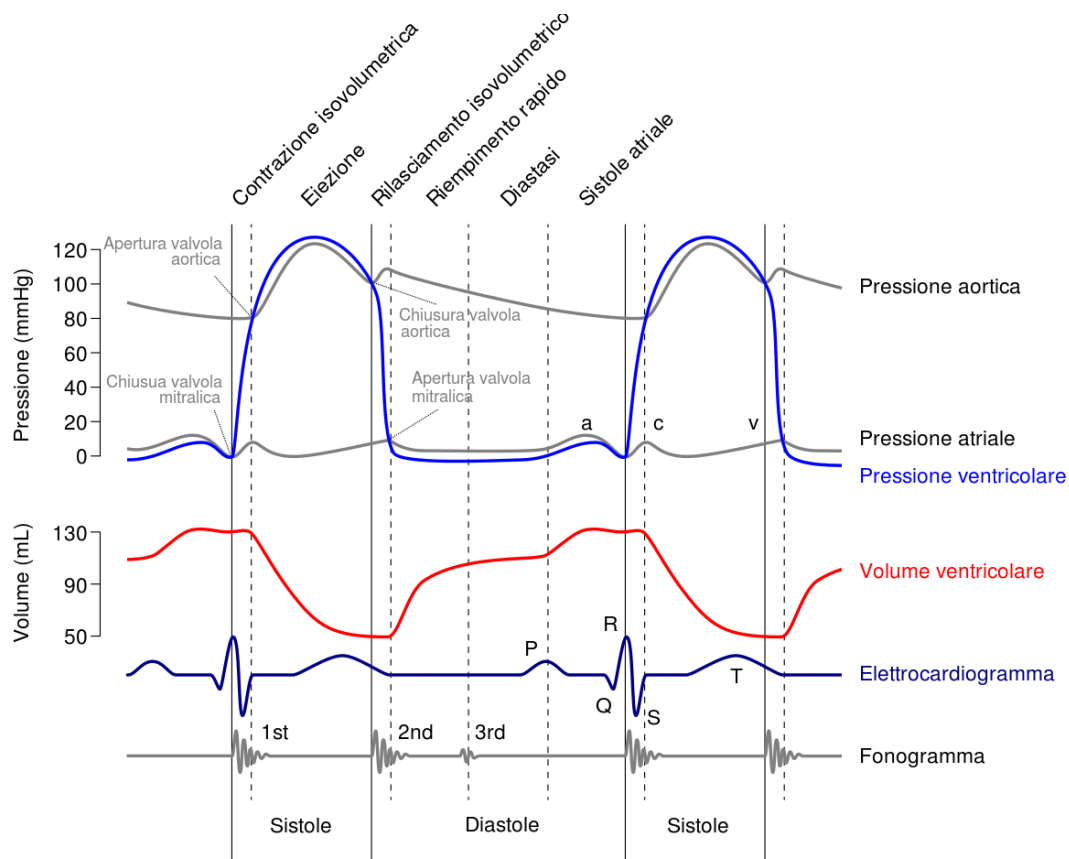


Figura 9: Il ciclo cardiaco.

1.3.3 – Toni cardiaci

I fenomeni meccanici durante il ciclo cardiaco sono accompagnati da rumori, che possono essere ascoltati attraverso il fonendoscopio e sono chiamati toni cardiaci. Nello specifico i toni cardiaci sono prodotti dai lembi delle valvole che si stanno chiudendo e dal sangue, che in quel momento è sottoposto a notevoli variazioni di pressione. Questi suoni prodotti si diffondono attraverso la superficie toracica, mentre l'apertura delle valvole non produce suoni rilevabili dal fonendoscopio. [9]

Si individuano due toni principali: uno cupo e prolungato, di bassa frequenza, imitato dal suono onomatopoeico "lubb", corrisponde all'esatto momento in cui il sangue è appena arrivato nei ventricoli e le valvole AV si stanno chiudendo. Il secondo tono cardiaco è più acuto, forte e breve, imitato dal suono onomatopoeico "dupp", rappresenta il momento

in cui le valvole aortica e polmonare si stanno chiudendo e il loro lembi sono soggetti ad una vibrazione. [9]

Vi sono altri due toni udibili occasionalmente: il terzo tono cardiaco è presente a volte in soggetti sani ma soprattutto nei bambini ed è individuabile quando la diastole è nella sua fase iniziale, ovvero il sangue sta fluendo nei ventricoli e questi presentano delle pareti poco elastiche; il quarto tono cardiaco è presente quando l'atrio si contrae in modo anomalo e deriva da una serie di condizioni patologiche. [10]

Questi due suoni corrispondono rispettivamente a due fasi del ciclo cardiaco, l'inizio della sistole (fase 1), e l'inizio della diastole (fase 3). [2]

Riferimenti del capitolo 1

[1] Silvio Fiocca et al.; **Fondamenti di anatomia e fisiologia umana**; 2ª ed., Napoli, Sorbona, 2000.

[2] Cindy L. Stanfield; **Fisiologia**; 4ª ed., EdiSES, 2012.

[3] F.P. Branca; **Fondamenti di Ingegneria Clinica**, Volume 1; Springer, 2005.

[4] Léo Testut, André Latarjet; **Miologia-Angiologia, in Trattato di anatomia umana. Anatomia descrittiva e microscopica – Organogenesi, vol. 2**, 5ª ed., Torino, UTET, 1973.

[5] Léo Testut, Collo-Torace-Addome; **Trattato di anatomia topografica, con applicazioni medico-chirurgiche, vol. 2**; Torino, UTET, 1998.

[6] Emanuela Padoa; **Manuale di anatomia comparata dei vertebrati**; Feltrinelli, 2002.

[7] Fabio Guarracino; **Il monitoraggio emodinamico in area critica**; Elsevier, Masson, 2015.

[8] Luciano Vella; **Enciclopedia medica italiana, III aggiornamento della 2ª ed.**; UTET.

[9] Arthur C. Guyton, John E. Hall; **Fisiologia medica**; Feltrinelli, 2006.

[10] Walter F. Boron, Emile L. Boulpaep; **Fisiologia medica - 3 ed.**; Feltrinelli, 2018.

CAPITOLO 2 – Elettrocardiografia

2.1 – Genesi e caratteristiche del tracciato elettrocardiografico

L'elettrocardiogramma (ECG) è la registrazione dell'attività elettrica del cuore, registrata sulla superficie corporea. Ad ogni pulsazione del cuore sul tracciato elettrocardiografico corrisponde una serie caratteristica di onde. In base allo studio dell'ampiezza, della forma di queste onde e degli intervalli di tempo che le separano è possibile contribuire alla diagnosi di molte malattie cardiache. [1]

I muscoli del cuore possono essere pensati come una sorgente di cariche elettriche le quali viaggiano entro un conduttore che è il torace. Queste cariche libere di muoversi producono un campo elettrico che affiora sulla superficie del torace attraverso delle linee equipotenziali. Se si pongono due elettrodi in due zone del torace a potenziale differente, verrà rilevata una differenza di potenziale. [2]

Il muscolo cardiaco si contrae per effetto della depolarizzazione, che produce corrente ionica, la quale a sua volta produce una caduta di potenziale tra due luoghi differenti della superficie corporea nella quale scorre. Perciò la contrazione e il rilascio del cuore rappresentano le variazioni di potenziali elettrici nel tempo.

Ogni regione del cuore produce un potenziale d'azione che ha una forma differente, a causa della presenza di diversi canali ionici nei tessuti. L'integrazione di tutti questi differenti potenziali d'azione generano il tracciato ECG. Ogni tratto colorato del tracciato ECG raffigura le relazioni temporali di ogni potenziale d'azione delle cellule cardiache nell'ordine in cui il segnale elettrico si diffonde nei vari siti del cuore.

Nella *figura 10* la curva blu rappresenta il potenziale d'azione generato dal nodo SA che è breve e aumenta lentamente, si riflette in una diffusione più lenta del segnale nelle cellule del nodo. La curva verde raffigura il potenziale d'azione del muscolo atriale, invece, aumenta molto velocemente e la ripolarizzazione e plateau molto brevi. Il potenziale d'azione del nodo AV è molto simile a quello del nodo SA. Infine il potenziale d'azione nel fascio di His e fibre di Purkinje presenta un potenziale molto rapido e una durata molto grande, di 300 ms, stessa cosa per il periodo refrattario.

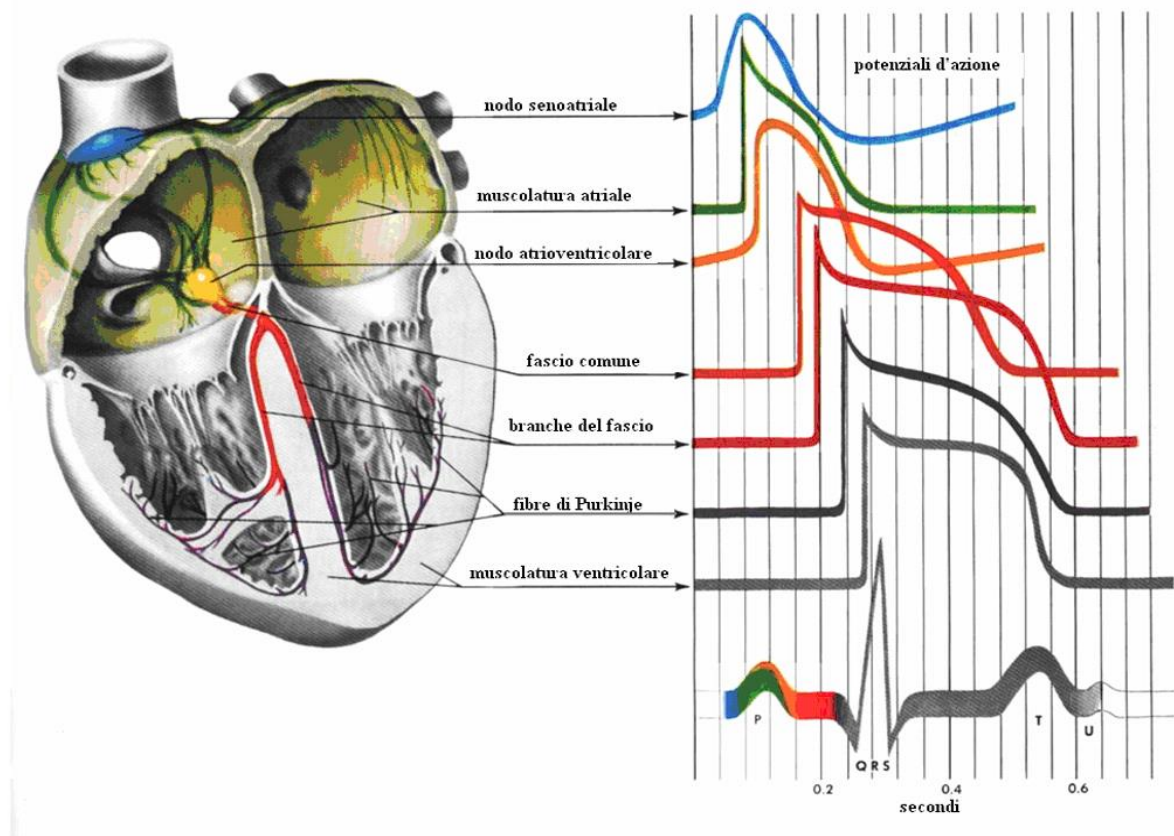


Figura 10: L'ECG è generato da tutti i potenziali d'azione dei diversi siti del cuore.

2.1.1 – Dipolo cardiaco

L'attività elettrica del cuore viene equiparata a quella generata da un dipolo di cariche elettriche di segno opposto, e quindi rappresentabile con un vettore chiamato "dipolo elettrico equivalente del cuore". [2]

La propagazione del potenziale d'azione ha origine dalle cellule del nodo SA, per poi determinare la contrazione degli atri ed arrivare al nodo AV. L'impulso successivamente, si trasmette nelle due branche del fascio di His con una velocità diversa, in quanto il ventricolo sinistro si contrae con un ritardo di 0,01s rispetto al ventricolo destro. La depolarizzazione parte dalla parete dei ventricoli verso la superficie esterna e dall'apice del cuore verso la base dei ventricoli. La depolarizzazione e ripolarizzazione non sono quindi fenomeni simultanei perciò la concentrazione delle cariche positive e negative

durante il ciclo cardiaco varia istante per istante, e quindi il vettore del potenziale cardiaco varia nel tempo sia l'intensità che la direzione.

Ciascuna fibra cardiaca si comporta come un dipolo durante il potenziale d'azione, e quindi è un vettore di dipolo. Dalla fisica, è utile ricordare che, l'effetto globale di un certo numero di cariche elettriche, distribuite in una certa area, su un punto a distanza molto maggiore da quella tra le cariche è lo stesso che si avrebbe se queste fossero concentrate nel loro centro di carica. [2]

Allora è possibile in ogni istante rappresentare tutte le cariche positive del cuore con un'unica carica positiva, pari alla somma delle cariche, e tutte le cariche negative con una singola carica negativa (che non è coincidente con la carica positiva risultante); semplificando la muscolatura cardiaca con un unico dipolo equivalente.

Poiché il dipolo equivalente è caratterizzato da un modulo e una direzione è possibile rappresentarlo con un vettore, chiamato vettore cardiaco, che rappresenta la somma delle attività elettriche del cuore.

2.1.2 – Le onde dell'elettrocardiogramma

Il tracciato ECG è riportato sul monitor dell'elettrocardiografo o viene stampato su carta millimetrata con il tempo in ascissa (un secondo ogni 25 mm) e l'ampiezza in ordinata (un millivolt ogni 10 mm).

Il tracciato è caratterizzato da una linea continua, che si muove verso l'alto e verso il basso in modo irregolare. Queste fluttuazioni della linea sono chiamate onde, separate da alcuni tratti rettilinei isoelettrici chiamati segmenti.

In *Figura 11* è riportata la schematizzazione del tracciato ECG con la relativa nomenclatura valida internazionalmente:

- Onda P: è la prima onda che si identifica nel ciclo. Rappresenta l'attività elettrica legata alla depolarizzazione di entrambi gli atri dovuta all'impulso elettrico

- avviato dal nodo SA. La sua durata varia tra i 60 e i 120 ms e l'ampiezza è uguale o inferiore ai 0,25 mV. [3]
- **Complesso QRS:** è costituito da tre onde e si presenta dopo una pausa di 0,1 s dall'onda P per consentire il riempimento dei ventricoli. Rappresenta l'impulso elettrico nel suo percorso dal nodo AV alle fibre di Purkinje; tali fibre trasmettono l'impulso elettrico alle cellule miocardiche, provocando simultaneamente la contrazione dei ventricoli. L'onda Q è negativa, ha una durata inferiore a 0,04 s, e rappresenta la depolarizzazione del setto interventricolare; l'onda R è un picco positivo molto alto, corrispondente alla depolarizzazione della parte apicale dei ventricoli. L'onda S è un'onda negativa, di piccole dimensioni, e corrisponde alla depolarizzazione del ventricolo sinistro. Si ritengono nella norma le misure dell'intervallo se la durata dell'intero complesso è compresa tra 60 ms e 110 ms. In questo intervallo è compresa anche la ripolarizzazione atriale che non risulta visibile perché mascherata dalla depolarizzazione ventricolare. [3]
 - **Onda T:** rappresenta la ripolarizzazione dei ventricoli, così che essi possano essere nuovamente stimolati. Non sempre è identificabile in quanto può essere di ampiezza molto piccola. La sua durata varia tra 160 ms e 200 ms. [3]
 - **Intervallo PR:** riproduce il tempo di conduzione atrio-ventricolare. Nello specifico, l'impulso attraversa gli atri e passa nel nodo AV, per poi raggiungere le strutture di conduzione ventricolari. I segnali elettrici generati sono piccoli e non registrabili in superficie. Quindi, non realizzandosi spostamenti della traccia dalla linea di base, viene registrato l'intervallo isoelettrico PR. Si ritengono nella norma le misure dell'intervallo comprese tra 120 ms e 200 ms. [3]
 - **Intervallo QT:** corrisponde al tempo di depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare. La sua durata generalmente si mantiene tra 350 ms e 440 ms. [3]
 - **Segmento PR:** rappresenta il tempo che intercorre tra la fine dell'onda P e l'inizio del complesso QRS. In questa fase gli atri sono completamente depolarizzati. [3]
 - **Segmento ST:** va dalla fine dell'onda S all'inizio dell'onda T. rappresenta il periodo in cui i ventricoli sono completamente depolarizzati e pertanto non sono

rilevabili movimenti elettrici; ne deriva che di norma il tratto ST è isoelettrico, ossia posto sulla linea di base del tracciato da cui si può spostare, verso l'alto o verso il basso, di non più di 1 mm. [3]

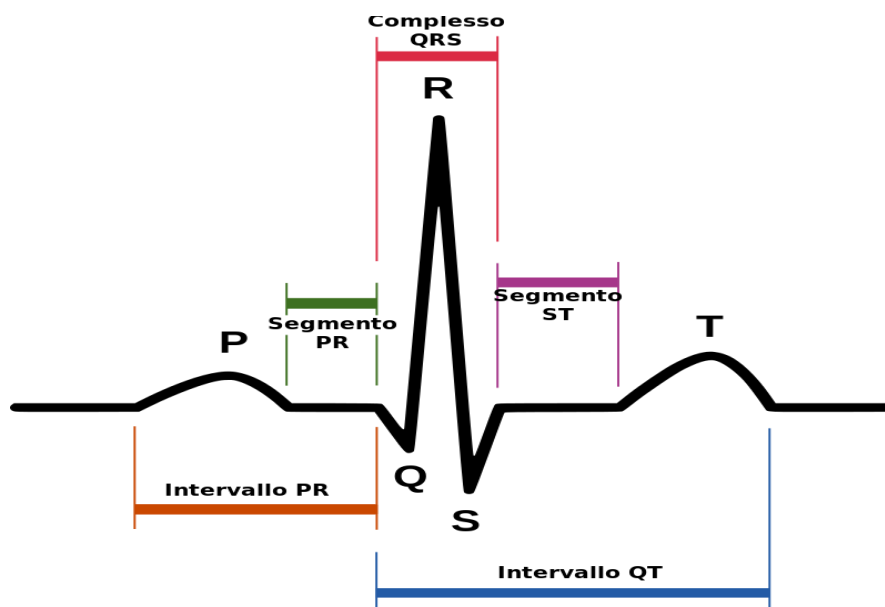


Figura 11: Schematizzazione di un ECG.

2.2 – Rilevamento dei potenziali cardiaci: posizione degli elettrodi

La registrazione dell'ECG avviene attraverso uno strumento chiamato elettrocardiografo. Esso si serve di elettrodi applicati sulla superficie corporea per registrare il segnale elettrico generato dal cuore. Il cuore genera dei campi elettrici che affiorano sulla superficie toracica con delle linee equipotenziali che sono uguali a quelle ottenibili con un dipolo di cariche di segno opposto. [2]

Negli anni sono state proposte diverse derivazioni, ovvero la standardizzazione delle dislocazioni degli elettrodi sulla superficie corporea. Per la registrazione dell'ECG è necessario applicare almeno due elettrodi sulla superficie del corpo, in due zone a potenziale differente. Il segnale registrato varia in base alla posizione degli elettrodi, infatti se si vuole confrontare ECG eseguiti su persone diverse, o in posti e tempi

differenti su uno stesso individuo, al fine di valutare eventuali patologie, è necessario che la posizione degli elettrodi sul corpo umano sia standardizzata.

Di norma l'ECG viene effettuato seguendo uno schema a 12 derivazioni:

- 6 degli arti di cui 3 bipolari e 3 unipolari, che misurano l'attività elettrica sul piano frontale (bipolari: I, II, III; unipolari: aVR, aVL, aVF);
- 6 derivazioni precordiali, unipolari, che misurano l'attività elettrica sul piano orizzontale (V1, V2, V3, V4, V5, V6).

Nelle derivazioni unipolari uno degli elettrodi è detto esplorante, perché rileva variazioni importanti di potenziale, mentre l'altro è definito indifferente in quanto presenta un potenziale praticamente costante durante tutto il ciclo cardiaco.

Nelle derivazioni bipolari invece i due elettrodi sono posti in punti differenti della superficie corporea e registrano la differenza di potenziale.

1 - Derivazioni bipolari agli arti di Einthoven

Il primo studioso che si occupò della standardizzazione della posizione degli elettrodi fu il fisiologo Wilhelm Einthoven, padre della cardiologia. Definì il corpo umano un conduttore omogeneo con posto al suo centro il cuore, sede dell'attività elettrica.

Per ottenere un tracciato ECG dipendente unicamente dalle condizioni fisiologiche o patologiche del cuore del paziente, Einthoven posizionò gli elettrodi sul torace in modo tale che si trovassero ai vertici di un triangolo equilatero, che venne denominato triangolo di Einthoven (*Figura 12*).

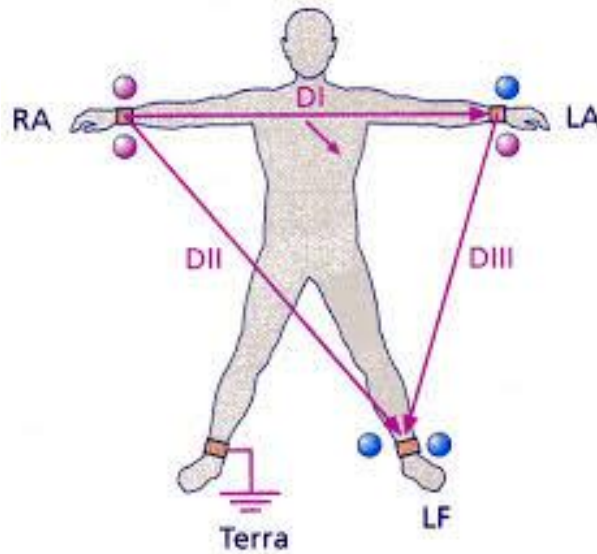


Figura 12: Triangolo di Einthoven.

Posizionò tre coppie gli elettrodi (derivazioni bipolari), rispettivamente la prima coppia sul polso destro e sul polso sinistro, la seconda su polso destro e caviglia sinistra e la terza su polso sinistro e caviglia sinistra.

I tre punti anatomici dove si applicano gli elettrodi vengono denominati rispettivamente come RA (dall'inglese Right Arm) per indicare il polso destro; LA (dall'inglese Left Arm) ovvero polso sinistro ed infine LL(Left Leg) per l'elettrodo posto sulla gamba sinistra.

Einthoven schematizzò il corpo umano come in *Figura 13*, dove le braccia e le gambe sono raffigurate delle resistenze, perciò ad esempio l'elettrodo in RA non deve essere necessariamente posizionato sul polso, ma può essere applicato lungo tutto il braccio perché è un circuito aperto, quindi il potenziale rilevato resta costante lungo tutto il braccio.

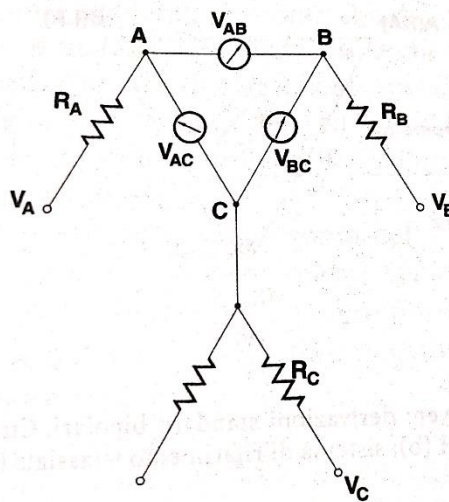


Figura 23: Circuito equivalente relativo al triangolo di Einthoven.

I tre elettrodi costituiscono i nodi di una maglia cui può applicarsi il I principio di Kirchoff, il quale afferma che in una maglia chiusa, in ogni istante la somma delle differenze di potenziale deve essere uguale a zero. Ciò consente di dedurre il valore di una derivazione conoscendo le altre due differenze di potenziale. [2]

Le derivazioni bipolari di Einthoven sono definite:

- I derivazione: è la differenza di potenziale misurata tra RA e LA, cioè:

$$V_{LA} - V_{RA} = V_I$$

- II derivazione: è misurata tra RA e LL, ovvero:

$$V_{LL} - V_{RA} = V_{II}$$

- III derivazione: è la differenza di potenziale tra LA e LL:

$$V_{LL} - V_{LA} = V_{III}$$

Il vettore elettrico istantaneo è posto in questo triangolo orientato dall'alto verso il basso e da destra verso sinistra. Ma attraverso il triangolo di Einthoven non si riesce a studiare in maniera adeguata tutte le variazioni del vettore, è per questo che successivamente furono messe a punto le derivazioni aumentate di Goldberger.

2 - Derivazioni unipolari agli arti di Goldberger

Le derivazioni di Goldberger presentano la stessa posizione degli elettrodi delle derivazioni di Einthoven, ma in questo caso l'elettrodo di riferimento è costituito da un terminale centrale che è connesso con due dei tre arti considerati nel triangolo di Einthoven, mentre l'elettrodo esplorante è posto sul terzo arto. Le derivazioni hanno questa nomenclatura:

- aVR: quando l'elettrodo esplorante è posto sul braccio destro e registra gli eventi elettrici degli atri e delle cavità ventricolari;
- aVL con l'elettrodo esplorante posto sul braccio sinistro, registra gli eventi elettrici del lato superiore sinistro del cuore;
- aVF quando l'elettrodo esplorante è posto sulla gamba sinistra, registra gli eventi elettrici della superficie inferiore del cuore.

3 - Derivazioni unipolari precordiali di Wilson

Gli elettrodi vengono posizionati rispetto alle derivazioni uni e bipolari più vicini al cuore, in modo tale da ottenere un tracciato ECG più accurato.

L'elettrodo indifferente è costituito da un terminale centrale connesso con i tre elettrodi agli arti di Einthoven. L'elettrodo esplorante viene posto in punti convenzionali del torace al fine di rilevare gli eventi elettrici che avvengono nella massa del miocardio.

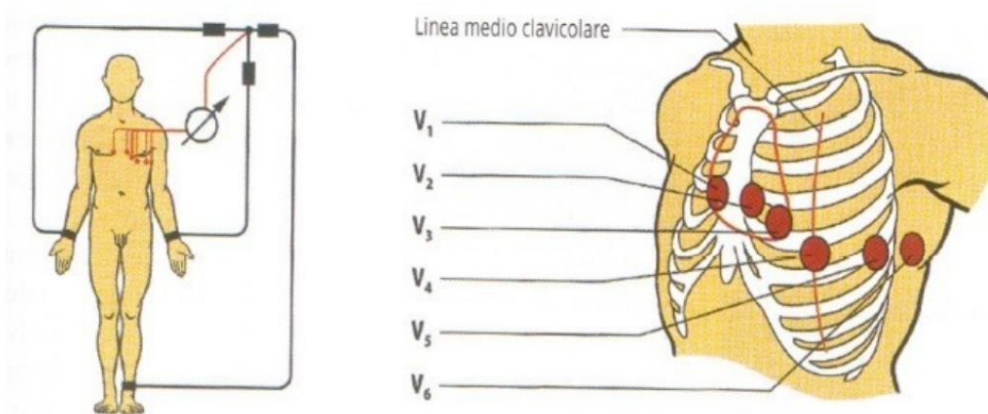


Figura 14: Posizione degli elettrodi secondo Wilson.

4 - Derivazioni ortogonali di Frank

Le derivazioni di Frank sono bipolari con gli assi disposti lungo le coordinate ortogonali cartesiane X, Y, Z. Si pongono 5 elettrodi sul torace, uno sulla caviglia sinistra e un altro per determinare un potenziale di riferimento. In questo modo si ottengono le proiezioni sui tre assi ortogonali diretti come le tre direzioni principali: testa-piedi, torace-schiena, spalla destra-spalla sinistra.

2.3 – L'elettrocardiografo

Un elettrocardiografo è uno strumento medico che registra l'attività elettrica cardiaca e la traduce graficamente su un monitor o su un foglio di carta millimetrata. Il tracciato che si ottiene con questo apparecchio è l'elettrocardiogramma, un esame diagnostico per valutare e monitorare lo stato di salute del cuore.

L'elettrocardiografo è costituito da tre parti principalmente: il voltmetro registratore, i fili elettrici e gli elettrodi.

Il voltmetro registra in modo accurato l'attività elettrica del cuore attraverso i fili elettrici che sono collegati agli elettrodi. Gli elettrodi vengono posizionati generalmente sulla cute del paziente in prossimità della sorgente del segnale, ovvero il cuore.

E' possibile distinguere tra ECG di superficie quando il segnale registrato è prelevato attraverso gli elettrodi posti sulla superficie corporea, mentre quando gli elettrodi sono posti direttamente sull'epicardio si parla di ECG interno, quest'ultima tecnica è però invasiva perciò viene effettuata solo in poche occasionali circostanze sperimentali.

Esistono tre principali tecniche di registrazione del segnale cardiaco:

- ECG a riposo: viene eseguito sui pazienti per captare i segnali cardiaci quando il cuore è a riposo. Questo esame viene effettuato facendo sdraiare il paziente su un lettino a pancia in su e vengono applicate sulla superficie corporea 12 o 15

elettrodi. E' fondamentale che il paziente durante la procedura respiri regolarmente, senza però parlare o muoversi. L'ECG a riposo è utilizzato per evidenziare patologie delle coronarie, alterazioni del ritmo cardiaco (extrasistole, aritmie, fibrillazioni), variazioni del volume cardiaco e della conduzione dell'impulso (blocchi). [3]

- ECG sotto sforzo: la registrazione dell'ECG avviene durante lo svolgimento di un'attività fisica, effettuata abitualmente sulla cyclette o su un tappeto ruotante. Lo sforzo è mano a mano crescente mediante l'aumento costante del carico di lavoro, come la resistenza opposta dai pedali della cyclette o dalla velocità del tappeto. Durante l'esame l'attività cardiaca è tenuta ininterrottamente sotto controllo attraverso un monitor. Viene inoltre rilevata, durante i carichi di lavoro, la pressione arteriosa. Rispetto all'ECG a riposo, questo metodo offre maggiori informazioni in quanto spinge il cuore ad aumentare il lavoro evidenziando patologie non riscontrabili a riposo. L'ECG sotto sforzo evidenzia la presenza di cardiopatie latenti, stabilisce i limiti dell'attività fisica per i pazienti affetti da scompensi coronarici. [3]
- ECG dinamico secondo Holter: viene effettuato attraverso un elettrocardiografo portatile munito di elettrodi che una volta applicati registrano l'attività cardiaca almeno per 24 ore fino ad un massimo di sette giorni. La registrazione avviene mentre il paziente svolge le normali attività quotidiane, quindi registrerà la funzione cardiaca del paziente sia in situazioni di riposo che in situazioni sotto sforzo. Questo esame è indispensabile per mettere in evidenza la presenza di aritmie, alterazioni del ritmo cardiaco discontinue, ischemia, presenza di disturbi come cardiopalmo, dolore al torace, perdita di coscienza o vertigini. [3]

Riferimenti del capitolo 2

- [1] <https://www.corriere.it/salute/dizionario/elettrocardiogramma/index.shtml>
- [2] F.P. Branca, **Fondamenti di Ingegneria Clinica**, Volume 1, Springer, 2005.
- [3] R.E. Phillips e M.K. Feeney, **I ritmi cardiaci - Guida sistematica all'interpretazione**, a cura di E. Papini, 2^a ed., Roma, Verduci Editore, 1983.

CAPITOLO 3 – Fibrillazione atriale

La fibrillazione atriale (FA) è la più comune forma di aritmia cardiaca. Colpisce circa lo 0,7% della popolazione mondiale. La sua comparsa tende ad aumentare con l'età infatti il 5% delle persone di età superiore ai 65 anni e il 10% di coloro che hanno più di 80 anni soffrono di tale patologia. [2]

3.1 – Cos'è

E' caratterizzata dalla contrazione irregolare, rapida e scoordinata degli atri, e ne consegue uno scorretto contributo atriale al riempimento dei ventricoli. Ha origine nell'atrio destro a causa del malfunzionamento del nodo SA, che porta il muscolo cardiaco a vermicolare anziché contrarsi. [1]

Le cellule pacemaker del nodo SA danno origine a impulsi elettrici grazie ai quali generano e scandiscono il ritmo del battito cardiaco. Talvolta accade che queste cellule non sono in grado di generare l'impulso, allora altre cellule dell'atrio si attivano producendo una serie di impulsi asincroni, causando una depolarizzazione non uniforme del muscolo cardiaco atriale. Le cellule dell'atrio che non fanno parte del nodo SA e si depolarizzano perché il nodo SA non funziona come dovrebbe, sono chiamate siti ectopici. Questi siti ectopici producono molteplici impulsi asincroni dando inizio a una fase caotica in quanto viene a mancare il collegamento tra l'attività elettrica e meccanica del muscolo cardiaco, l'atrio non si depolarizza nel modo corretto, questo fa sì che si verifichi l'evento della FA.

Durante la FA interviene il nodo AV, che raccoglie tutte le depolarizzazioni fuori tempo degli atri, le blocca e genera un nuovo impulso che permette una contrazione ordinata dei ventricoli.

La fibrillazione atriale è una patologia rischiosa perché può portare all'insorgenza di malattie trombo-emboliche. La contrazione inefficace degli atri causa il ristagno del sangue in questi ultimi con il rischio che si formino dei trombi. Piccoli trombi o frammenti di trombi più grandi danno origine ad emboli che andranno:

- nella circolazione polmonare dove causano degli infarti polmonari, se partono dall'atrio destro;
- nella circolazione sistemica se partono dall'atrio sinistro, in questo caso l'ostruzione acuta di un vaso arterioso può interessare la circolazione degli arti, del rene o del cervello causando ictus.

3.2 – Classificazione

Quando la FA si manifesta in pazienti con una storia clinica nella quale non si evidenziano cardiopatie, questa prende il nome di isolata o primitiva. Se la FA è concomitante o la conseguenza di un'altra patologia cardiovascolare, in questo caso viene definita secondaria.

Si distinguono principalmente sei tipologie di FA:

- FA di primo riscontro: quando viene diagnosticata per la prima volta nella storia clinica del paziente, indipendentemente dalla durata dell'aritmia e dalla presenza o meno di sintomi. [4]
- FA parossistica: quando almeno una volta è termina spontaneamente entro 7 giorni, solitamente entro 48 ore o viene interrotta attraverso cardioversione elettrica o farmacologica. Questa forma di FA si può diagnosticare nell'ECG a riposo solamente se viene eseguito durante un evento di fibrillazione, altrimenti può essere registrata attraverso un ECG di lunga durata. [3]
- FA persistente: quando l'aritmia dura più di 7 giorni e viene definita di lunga durata se l'aritmia è presente da più di un anno. Richiede necessariamente un intervento terapeutico esterno per poter ripristinare il ritmo sinusale (cardioversione elettrica o farmacologica), in quanto non si interrompe spontaneamente. [4]
- FA permanente: è la tipologia di fibrillazione accettata dal paziente, durante la quale non sono stati effettuati tentativi di cardioversione, o se effettuati non sono stati in grado di ristabilire il ritmo sinusale e a causa di precedenti aritmie è sconsigliato un ulteriori tentativi di cardioversione. [3]

- FA silente: è una forma di FA che non si associa a sintomi. Viene diagnosticata incidentalmente attraverso l'ECG o per una complicanza derivata dalla stessa FA (ictus o tachicardiomiopatia). [3]
- FA ricorrente: se la FA si ripresenta quando il paziente è in via di guarigione o che era apparentemente guarito. [4]

3.3 – Cause e fattori di rischio

Le cause della FA non sempre sono note, ma la sua comparsa è legata principalmente all'ipertensione arteriosa, che si riscontra tra il 50 e il 65% dei pazienti affetti da FA, il diabete mellitico (15-20%) e l'ipertiroidismo (15%).

Le cause meno frequenti di FA sono embolia polmonare, difetti del setto atriale e altri difetti cardiaci congeniti, broncopneumopatia cronica ostruttiva, miocardite e infine pericardite.

In alcuni pazienti l'eziologia della comparsa della FA resta ignota.

D. Battigelli et al. hanno associato la FA ad alcuni fattori di rischio che ne influenzano la comparsa. Molti di questi fattori possono essere presenti contemporaneamente, aumentando la probabilità di insorgenza della FA. I principali fattori di rischio sono l'obesità, apnea del sonno, abuso di alcol e altre sostanze tossiche, praticare eccessivamente sport, ipertensione latente, fattori genetici e infiammazioni. [4]

Un recente studio condotto da Stacy Westerman e Nanette Wenger evidenzia delle differenze riguardo l'epidemiologia e le cause o fattori di rischio relative al sesso del soggetto colpito da FA. Sono state prese in considerazione un campione di persone pari a 15.000 in un arco di tempo di 30 anni e si è notato che la FA colpisce maggiormente gli uomini (36%) rispetto alle donne (30%), mentre quando l'età è superiore ai 75 anni la situazione si inverte e vengono colpite maggiormente le donne. Inoltre gli uomini presentano in una percentuale maggiore il rischio di sviluppare FA postoperatoria, o in seguito ad un aumento di peso, o in presenza di ipertensione e diabete rispetto alle donne. Mentre nelle donne è stato osservato un maggiore rischio di sviluppare FA quando presentano insufficienza cardiaca. Altro fattore che può indurre FA è la

gravidanza, in quanto secondo i dati del Women's Health Study, un'esposizione ripetuta agli stress fisiologici, infiammatori e ormonali sul cuore, e in particolare sull'atrio sinistro possono aumentare il rischio. [6, 8]

Un altro studio riporta come una possibile causa di insorgenza della FA, la carenza di vitamina D. Negli ultimi anni, hanno scoperto che la carenza di vitamina D è coinvolta nell'acuire e far progressione patologie quali ipertensione, insufficienza cardiaca, malattia coronariche e obesità. Queste patologie sono dei fattori di rischio comuni per la FA. Sono stati presi come campione per questo studio dei pazienti in emodialisi nei quali il fattore di crescita dei fibroblasti 23 è maggiormente concentrato. Questo fattore inibisce la vitamina D, nei soggetti si è riscontrato un aumentato rischio di sviluppare FA. Attualmente non sono ancora stati raccolti dati rilevanti che possano portare a considerare questa come probabile causa di FA. [7]

3.4 – Sintomatologia

La FA è asintomatica in oltre un terzo della popolazione o può manifestarsi con sintomi vaghi. Ancora oggi viene diagnosticata quando i sintomi si aggravano o in seguito a una serie di complicazioni come ictus, fenomeni tromboembolici, scompenso cardiaco, vertigini o presincope e sincope.

I sintomi più frequenti che precedono la diagnosi di FA sono le palpitazioni e dispnea, facile affaticabilità ed astenia, sincope, dolore toracico e vertigini. [4, 8]

Le palpitazioni prevalgono nella forma parossistica e la dispnea in quella cronica ed in quella di recente insorgenza. Oltre che sintomatica, la fibrillazione atriale può anche essere asintomatica o silente. [5]

3.5 – Diagnosi

La FA viene diagnosticata più di frequente quando il paziente presenta già serie complicanze o sintomi evidenti. La principale difficoltà in una diagnosi tempestiva è l'alta probabilità che la FA si presenti in forma asintomatica o con sintomi lievi.

Al paziente inizialmente viene eseguita la palpazione del polso per verificare il battito: se è regolare viene esclusa l'ipotesi di FA mentre se è irregolare per confermare l'ipotesi di FA viene effettuato l'ECG. Deve anche essere presa in considerazione la storia clinica del paziente per valutare la coesistenza di patologie che indicano una possibile presenza di aritmie cardiache. Per una diagnosi ancora più accurata è necessario determinare il momento di insorgenza e la durata della FA per definirne la tipologia in modo tale da provvedere a un corretto trattamento della malattia.

E' solo attraverso l'ECG che si può diagnosticare in modo certo la presenza di FA.

Il tracciato ECG di un paziente che soffre di FA presenta due caratteristiche:

- Assenza delle onde di attivazione atriale, ovvero le onde P, che sono rimpiazzate da oscillazioni della linea isoelettrica e sono chiamate onde di fibrillazione (onde f). Le onde f (*Figura 15*) sono irregolari, cambiano sempre forma, durano per tutto il ciclo cardiaco e sono caratterizzate da una frequenza di 400-600 bpm.
- Irregolarità negli intervalli R-R (cioè gli intervalli tra due battiti corrispondenti all'attivazione ventricolare) causata da molteplici impulsi atriali che raggiungono il nodo AV, solo una parte di queste contrazioni sono effettivamente trasmesse dal nodo AV ai ventricoli. [4]

Altri esami diagnostici che vengono eseguiti solitamente sono l'elettrocardiogramma dinamico secondo Holter che consiste in un normale ECG eseguito per 24-48 ore mentre il paziente svolge le normali attività di vita quotidiana. Questa tipologia di ECG è particolarmente utile quando il paziente soffre di eventi fibrillatori saltuari e imprevedibili.



Figura 15: Il tracciato in alto rappresenta l'ECG di una persona affetta da fibrillazione atriale e la freccia rossa indica le onde f; mentre il tracciato inferiore rappresenta il ritmo cardiaco normale e la freccia rossa indica l'onda P.

Viene eseguita l'ecocardiografia effettuata con gli ultrasuoni che mostra la struttura del cuore, in particolare gli atri, i ventricoli e le valvole; attraverso questo esame è possibile individuare eventuali malformazioni.

E' comune sottoporre il paziente anche a test da sforzo, che monitora la funzionalità del cuore quando è sottoposto ad uno sforzo fisico, a una radiografia del torace, per vedere se la FA dipende da fattori di tipo respiratorio ed esami del sangue, per determinare le possibili cause di insorgenza della FA.

3.6 – Terapia

Per stabilire la migliore terapia per trattare la FA è necessario determinare di quale tipologia è affetto il paziente, la causa, i sintomi, quando è comparsa per la prima volta. Inoltre vanno tenute in considerazione la storia clinica passata del paziente e se presenta altre malattie cardiovascolari concomitanti.

Le terapie più comuni sono tre: cardioversione farmacologica, cardioversione elettrica e ablazione transcateretere.

I pazienti che presentano FA di recente insorgenza e in assenza di importanti cardiopatie la migliore terapia è rappresentata dalla somministrazione di farmaci antiaritmici. Questi

famaci sono efficaci se somministrati nell'immediato, mentre dopo le 48 ore dall'insorgenza della FA, vanno a perdere sempre di più la loro efficacia nel ripristino del ritmo sinusale. Nelle prime ore dalla comparsa dell'aritmia è anche da tenere in considerazione che spesso il battito torna ad essere regolare in modo spontaneo. [5]

La cardioversione elettrica è una procedura che permette di ripristinare il ritmo sinusale attraverso un massimo di tre scariche elettriche di varie intensità prodotte da un defibrillatore. Questa terapia viene preferita in pazienti che soffrono di FA permanente, ma anche per coloro che manifestano quella persistente e parossistica.

La cardioversione elettrica viene effettuata in anestesia generale, per sedare il paziente così da evitare che provi dolore durante il processo di scarica di corrente. Il defibrillatore viene messo in contatto con il paziente attraverso degli elettrodi che vengono applicati sul torace. Si applicano due elettrodi metallici adesivi in punti ben definiti (solitamente nella posizione sottoclaveare destra-apicale o antero-posteriore) e viene effettuata la scarica sui picchi dell'onda R dell'ECG, che provoca un passaggio di corrente continua che va a resettare il battito cardiaco, riportando il muscolo cardiaco a contrarsi con un normale ritmo sinusale.

Quando sia la cardioversione farmacologica che quella elettrica falliscono, viene presa in considerazione l'ablazione transcateretere, che ad oggi rappresenta la cura più efficace e definitiva nel trattamento della FA. Questa tecnica moderna permette l'eliminazione del tessuto cardiaco dal quale ha origine l'aritmia attraverso le radiofrequenze.

Questa procedura è non chirurgica, perciò poco invasiva in quanto non richiede alcun taglio chirurgico sul torace. Si serve di elettrocatereteri che vengono inseriti nei vasi sanguigni, solitamente dal collo o dall'inguine, per arrivare al cuore. Attraverso la fluoroscopia il medico riesce a visionare il percorso da far seguire all'elettrocateretere attraverso i vasi per raggiungere il cuore. L'elettrocateretere è dotato di elettrodi molto piccoli che a contatto con il cuore rilevano una serie di parametri, così da localizzare in modo esatto la zona di tessuto muscolare che causa l'aritmia, inducendo nel paziente l'aritmia stessa sotto la supervisione del medico per migliorare la precisione. L'elettrocateretere attraverso la radiofrequenza cauterizza il tessuto danneggiato,

ristabilendo il normale battito cardiaco. Questa tecnica oltre a sfruttare la radiofrequenza, può servirsi di crioablazione che strutta gas liquido o gli ultrasuoni.

3.7 – Flutter Atriale

Il flutter atriale è un'aritmia sopraventricolare proprio come la FA, infatti presentano molte somiglianze.

Durante il flutter atriale l'attività elettrica negli atri è coordinata, ma gli atri si contraggono ad una frequenza molto aumentata, di circa 250-350 bpm, di conseguenza non tutti gli impulsi generati che giungono al nodo AV, vengono poi trasmessi ai ventricoli. Mentre durante un episodio di FA gli impulsi generati sono scoordinati e quindi gli atri anziché contrarsi, vermicolano, successivamente questi impulsi vengono raccolti dal nodo AV che fa contrarre i ventricoli con un leggero ritardo.

Anche il flutter viene classificato come forma parossistica quando la frequenza è molto alta, insorge improvvisamente e gli impulsi superano con grande facilità il blocco AV (2:1, 1:1). Questa tipologia può durare qualche ora al massimo qualche giorno, risolvendosi da sola. Per questi motivi non vengono utilizzate terapie per il ripristino del ritmo sinusale. Viene definito, invece, permanente quando si registra una frequenza più bassa rispetto alla forma parossistica, le contrazioni superano il nodo AV con notevole difficoltà (3:1 4:1 e 5:1). Questa forma di flutter atriale può durare anni e presentare solo alcuni sintomi di patologie associate. In questo caso è necessario agire con una terapia appropriata.

Le cause e i fattori di rischio che espongono all'insorgenza del flutter atriale spesso coincidono con quelle della FA come ad esempio l'ipertensione arteriosa o l'ipertiroidismo, cardiopatie, abuso di alcol e sostanze tossiche e obesità.

Mentre le cause non coincidenti con quelle della FA sono malattie respiratorie, pericarditi, squilibri elettrolitici. I fattori di rischio sono: fumo, ansia eccesso di caffeina.

La diagnosi del flutter avviene inizialmente attraverso la palpazione del polso e poi attraverso l'ECG proprio come per la FA. Il tracciato ECG presenta un'onda P anomale

che ha una forma irregolare e acuta, che viene detta proprio per questo motivo “a dente di sega”.

Per quanto riguarda le terapie sono le stesse della FA, ma la cardioversione farmacologica ed elettrica sono utilizzate in caso di flutter parossistico, mentre per la forma permanente si aggiunge anche l’ablazione a radiofrequenza transcatetere.

Riferimenti del capitolo 3

- [1] <https://www.treccani.it/vocabolario/ricerca/fibrillazione-atriale/>
- [2] F. B. Morelli, P. M. Mandelli, M. Venturini, A. A. Granati, S. Giustini; **Pazienti con fibrillazione atriale cronica in Medicina Generale.**
- [3] A. Raviele, M. Disertori, P. Alboni, E. Bertaglia, G. Botto, M. Brignole, R. Cappato, A. Capucci, M. del Greco, R. de Ponti, M. di Biase, G. di Pasquale, M. Gulizia, F. Lombardi, S. Themistoclakis, M. Tritto; **Linee guida AIAC 2010 per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale;** 2013.
- [4] D. Battigelli, O. Brignoli, G. Ermini, A. Filippi, B. Guillaro, S. E. Giustini; **Fibrillazione Atriale in Medicina Generale;** Pacini Editore SpA, 2013.
- [5] M. Disertori, P. Alboni, G. Botto, M. Brignole, A. Capucci, P. Delise, P. Della Bella, G. Di Pasquale, M. Gasparini, G. Inama, F. Lombardi, C. Pandozi, A. Raviele, J. A. Salerno; **Linee guida AIAC 2006 per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale;** 2006.
- [6] Stacy Westerman, Nanette Wenger; **Gender Differences in Atrial Fibrillation: A Review of Epidemiology, Management, and Outcomes;** Curr Cardiol Rev. 2019 May; 15(2): 136–144.
- [7] Lizhan Bie; **The Status and Research Progress on Vitamin D Deficiency and Atrial Fibrillation;** Braz J Cardiovasc Surg. 2019 Sep-Oct; 34(5): 605–609.

[8] Kelly T. Gleason, Saman Nazarian, Cheryl R. Dennison Himmelfarb; **Atrial Fibrillation Symptoms and Sex, Race, and Psychological Distress: A Literature Review;** J Cardiovasc Nurs.

[9] Pyotr G. Platonov; **P-Wave Morphology: Underlying Mechanisms and Clinical Implications;** 2012, Ann Noninvasive Electrocardiol.

CAPITOLO 4 – Il fenomeno dell’alternanza dell’onda P

4.1 – Storia dell’alternanza elettrocardiografica

L’alternanza è un fenomeno elettrofisiologico che studia la variazione della morfologia della forma d’onda dell’ECG da un battito all’altro, e si verifica a una frequenza cardiaca stabile. [3]

La morfologia delle onde è rappresentata da tre parametri che sono ampiezza, forma e/o polarità. La registrazione di valori anomali di questi parametri potrebbe rappresentare un indice di rischio di patologie cardiache. [3]

La medicina e l’ingegneria biomedica stanno ancora oggi studiando l’alternanza dell’ECG, sulla quale c’è ancora molto da scoprire, in quanto potrebbe rappresentare una svolta nella diagnosi di ischemie miocardiche e patologie cardiache. [7]

In letteratura è molto studiata l’alternanza dell’onda T, in inglese T wave alternans (TWA), come indice non invasivo e predittivo delle aritmie ventricolari. La TWA implica un pattern di alternanza di tipo “ABABAB” nella morfologia dell’onda T dell’ECG. L’onda T rappresenta la fase di ripolarizzazione dei ventricoli; gli studi condotti sull’alternanza di questa onda hanno collegato la TWA ad una anomala conduzione dell’impulso nei ventricoli che si manifesta come aritmia ventricolare. [10]

Heinrich Hering, nel 1908, fu il primo a parlare di TWA, raccogliendo alcuni case report di alternanza elettrocardiografica. [1]

Nel 1948 Kartel e Schwartz condussero una ricerca nella quale identificarono un totale di 46 casi di TWA macroscopica su 8084 ECG analizzati (l’incidenza è di 0.0057) e notarono che il tasso di mortalità in questi 46 casi risultava pari al 61%. [8,9]

Invece i primi studi fatti sull’alternanza elettrocardiografica microscopica risalgono al 1984, da parte del dottor Richard Cohen, che si servì delle prime simulazioni computerizzate basate sulla dispersione spaziale della refrattarietà. All’epoca era noto che la presenza di un’alternanza macroscopica nell’ECG rappresentasse un evento catastrofico; ovvero una patologia cardiaca che, nel giro di breve tempo, avrebbe

portato alla morte. Ciò che intuì Cohen fu la possibilità di diagnosticare alcune aritmie grazie all'alternanza microscopica dell'ECG (in particolare egli studiò la TWA), impercettibile a occhio nudo. Collaborando con Joseph Smith, Cohen sviluppò un algoritmo, chiamato metodo spettrale, che permetteva di misurare i mV nell'alternanza. Grazie a Cohen si scoprì che la TWA è un fenomeno molto presente nella scala dei mV se si analizza l'ECG attraverso avanzate tecniche di analisi del segnale. [8,9,10]

Nel 1994 Rosenbaum et al. hanno pubblicato uno studio che ha confermato i risultati ottenuti da Cohen e Smith. Essi valutarono il legame fra la TWA e la possibilità di indurre aritmie ventricolari. Presero in esame 83 pazienti, i quali erano affetti da tachicardia ventricolare e arresto cardiaco nel 51% dei casi, da sincope nel 22% dei casi e aritmie varie nei pazienti restanti. L'alternanza elettrica è stata registrata con il metodo spettrale durante una stimolazione elettro-indotta dell'atrio destro. Dai risultati ottenuti è emersa un'alternanza elettrica significativa in 36 (43%) degli 83 pazienti. [10]

Storicamente l'alternanza delle altre onde e segmenti dell'ECG come l'onda P (in inglese P wave alternans (PWA)), il complesso QRS (QRSa), il segmento ST e l'onda U sono state poco studiate. In particolare riguardo la PWA, in letteratura sono presenti solo alcuni case report. [3]

4.2 – Cos'è

La PWA è la registrazione della variazione in un pattern "ABABAB" dell'ampiezza, della durata e/o della polarità dell'onda P di un segnale ECG. [3]

L'onda P è la prima onda visibile nel tracciato ECG ed è la rappresentazione grafica della depolarizzazione degli atri. I parametri che la caratterizzano sono la durata, che solitamente varia tra i 60 e i 120 ms, e l'ampiezza che è uguale o inferiore ai 0,25 mV.

L'onda T raffigura la ripolarizzazione dei ventricoli e la sua alternanza è stata associata a un cattivo funzionamento di essi che si manifesta come fibrillazione ventricolare. Alcuni studi pionieristici per analogia stanno osservando un legame fra la presenza della PWA e

l'insorgenza della FA, ma non ci sono ancora abbastanza prove per confermare questa tesi.

Uno studio molto recente ha ipotizzato un possibile legame fra un episodio di alternanza dell'onda e il flutter atriale.

Il flutter atriale è un'aritmia degli atri molto simile alla FA, che si distingue da quest'ultima in quanto i soggetti con FA presentano un tremore degli atri anziché la contrazione vera e propria poiché vengono generati molteplici impulsi fuori tempo. In presenza di flutter atriale invece gli atri si contraggono ma ad una frequenza molto superiore rispetto a quella normale, perciò il nodo AV non riesce a trasmettere ai ventricoli tutti gli impulsi che fanno contrarre gli atri.

Questo articolo del 2017 di Siniorakis E. et al. riporta un case report di una donna di 69 anni presentatasi in ospedale lamentando palpitazioni veloci. La paziente era sana con una lieve ipertensione arteriosa. Sono stati eseguiti tutti gli esami del caso: ECG, ecocardiogramma toracico, analisi del sangue inclusi gli elettroliti e la funzione tiroidea, risultati tutti normali. La paziente è stata sottoposta successivamente a monitoraggio elettrocardiografico e, ad un certo punto, è emersa una alternanza dell'onda P successivamente seguita da flutter atriale. Il ritmo sinusale è stato ripristinato attraverso la cardioversione elettrica in corrente continua. I giorni seguenti la paziente ha manifestato nuovamente dei flutter atriali sempre preceduti da fenomeni di alternanza dell'onda P. La paziente è stata indirizzata a un'operazione di ablazione. Questo è il primo caso di letteratura che conosciamo che mette in relazione la PWA con il flutter atriale. [11]

4.3 – Cause

Riguardo la causa del fenomeno dell'alternanza elettrocardiografica per il momento ci sono ancora soltanto delle ipotesi.

Kanchan Kulkarni et al., nel Journal of the American Heart Association hanno formulato due ipotesi alla base dell'alternanza elettrocardiografica. La prima sostiene che la causa

alla base dell'alternanza sia determinata dalla fluttuazione della tensione di membrana (o potenziale d'azione). Le variazioni della durata e ampiezza del potenziale d'azione guidano il flusso delle correnti ioniche, in particolare degli ioni Ca^{2+} , che tendono a concentrarsi, battito dopo battito, all'interno della cellula. Gli esperimenti condotti hanno dimostrato che effettivamente la tendenza a registrare fenomeni di alternanza dipende dalle correnti degli ioni Ca^{2+} e K^+ , che portano a concentrazioni intracellulari differenti. Mentre la seconda ipotesi sostiene che il motivo scatenante dell'alternanza sia l'opposto della prima ipotesi, e cioè che è la concentrazione intracellulare degli ioni Ca^{2+} che va a causare a sua volta un'alternanza nella morfologia del potenziale d'azione e non il contrario. L'interruzione delle correnti ioniche di Ca^{2+} porta a osservare alternanza elettrocardiografica. I dati raccolti fanno propendere per una maggiore veridicità della seconda ipotesi. [6]

L'alternanza dell'onda P è causata probabilmente da un ritardo nella conduzione interatriale. I recenti progressi nella mappatura endocardica hanno collegato alcune morfologie dell'onda P con la conduzione interatriale. [2]

La morfologia dell'onda P rappresenta la proiezione del vettore nelle tre dimensioni sul tracciato ECG dell'attività elettrica dell'atrio destro e sinistro. I parametri che caratterizzano l'onda P sono tre: l'origine del battito ovvero il vettore di depolarizzazione atriale destro, il vettore di depolarizzazione atriale sinistro e la forma e dimensione degli atri che condizionano il tempo di depolarizzazione. [2]

4.4 – Metodi di rilevamento

In letteratura la prima tecnica per rilevare l'alternanza della TWA è il metodo spettrale ideato da Smith e Cohen. Per rilevare l'alternanza per prima cosa è necessario adottare tecniche avanzate di elaborazione del segnale ed elettrodi ad alta risoluzione per minimizzare il rumore. [9]

Si procede campionando 128 battiti consecutivi e misurandone l'ampiezza delle onde T. L'insieme delle ampiezze forma una serie temporale che viene analizzata con il metodo della Fast Fourier Transform per generare uno spettro di potenza. [9]

Le misurazioni vengono effettuate singolarmente per ogni battito (invece di una volta al secondo), perciò l'asse delle ascisse dello spettro di potenza viene misurato in cicli per battito invece che in cicli al secondo. La TWA si presenta come un picco esattamente a un ciclo ogni due battiti, quindi a 0,5 cicli/battito. [9]

Il metodo spettrale permette di ottenere due parametri: la alternans magnitude e la alternans ratio. Il primo parametro rappresenta l'entità della variazione dell'alternanza nella morfologia dell'onda T rispetto all'onda T media; per la significatività viene utilizzata una soglia convenzionale di 1,9 μV . Il secondo parametro è una misura statistica dell'alternanza rispetto alla deviazione standard del rumore, tale valore dovrebbe essere superiore a 3. Questo metodo permette di misurare in modo affidabile l'alternanza. [9]

Nel 2019 è stato sviluppato, da Ilaria Marcantoni et al., un metodo per analizzare l'alternanza elettrocardiografica. Hanno applicato questo metodo a diversi tracciati ECG simulati contenenti la PWA pura, la QRSA pura, la TWA pura, e le possibili combinazioni di esse; e per valutare la ECG alternans è stato preso in esame anche un ECG dove non comparivano alternanze. Questi tracciati ECG sono stati ottenuti attraverso la ripetizione di un singolo battito estratto da un ECG reale. La ripetizione del battito è stata eseguita 128 volte. [3]

L'algoritmo sviluppato si chiama heart rate adaptive match filter method (AMF). Questo metodo identifica l'alternanza dell'ECG (ECGA) attraverso il filtraggio dell'ECG. Viene utilizzato un filtro di tipo passa-banda Butterworth bidirezionale del 6° ordine con frequenze di taglio $\text{LPF}=\text{AF}+d\text{AF}$ e $\text{HPF}=\text{AF}-d\text{AF}$, in cui AF indica la frequenza dell'ECG alternans, e $d\text{AF}=0,06$ Hz è stato trovato empiricamente. L'equazione (1) calcola il quadrato del modulo della funzione di trasferimento di AMF:

$$|H_{AMF}(\omega)|^2 = |H_{LPF}(\omega)|^2 \cdot |H_{HPF}(\omega)|^2 = \frac{1}{1 + \left(\frac{\omega}{\omega_{LPF}}\right)^6} \cdot \frac{\left(\frac{\omega}{\omega_{HPF}}\right)^6}{1 + \left(\frac{\omega}{\omega_{LPF}}\right)^6} \quad (1)$$

Dove $\omega_{LPF} = 2\pi \cdot LPF$ e $\omega_{HPF} = 2\pi \cdot HPF$.

Il segnale di ingresso dell'AMF è il tracciato ECG. Il filtro svolge il compito di ridurre i rumori, le interferenze, ma anche tutte le componenti ECG non relative alla banda di frequenza dell'alternanza di interesse. L'uscita del filtro è un segnale sinusoidale chiamato segnale di alternanza caratterizzato da una fase costante e da una modulazione di ampiezza, presente se viene rilevata l'alternanza. [3]

Viene eseguito un test per localizzare i punti del segnale di alternanza a derivazione zero. Questi punti corrispondono ai massimi e minimi del segnale di alternanza. In particolare, osservando la *Figura 16* se i massimi e i minimi delle alternanze si trovano in corrispondenza dell'onda P, l'alternanza è definito come PWA; se sono localizzati sopra il complesso QRS, l'alternanza è definito come QRSA; e se si trovano sull'onda T, l'alternanza è definita come TWA; altrimenti non sono presenti alternanze. [3]

Il metodo AMF è considerato un ottimo algoritmo per individuare l'alternanza ECG, soprattutto per la TWA ma anche per la PWA. [3]

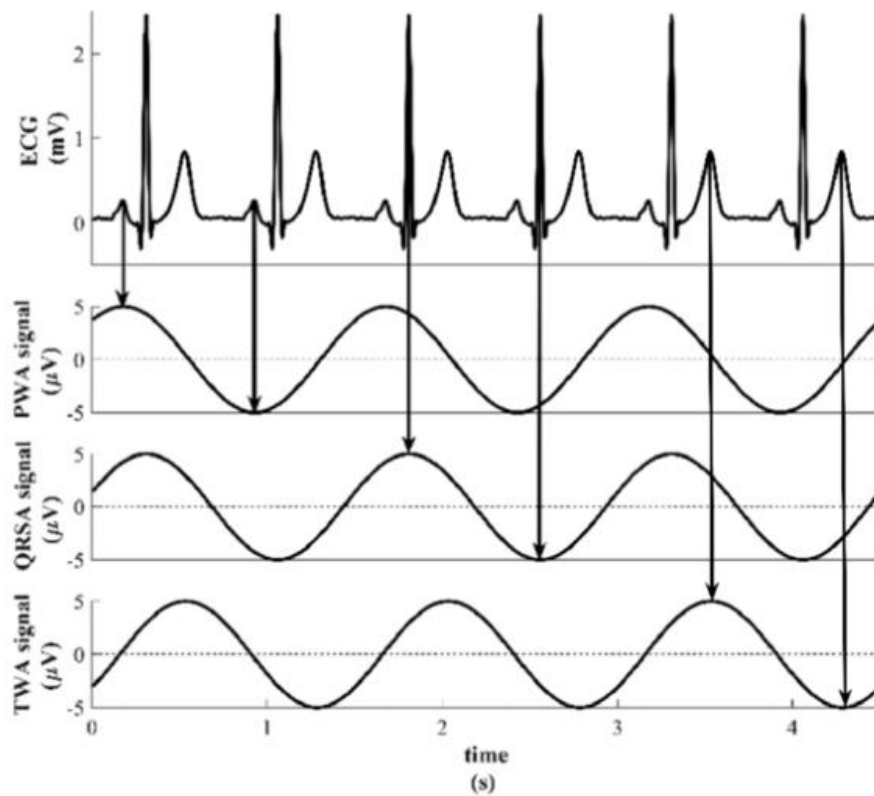


Figura 16: Segnale alternato in caso di PWA, QRS e TWA.

Riferimenti del capitolo 4

- [1] Kulkarni K, Merchant F, Kassab M, Sana F, Moazzami K, Sayadi O, Singh J, Heist E, Armoundas A; **Cardiac Alternans: Mechanisms and Clinical Utility in Arrhythmia Prevention**; 2019, Journal of the American Heart Association.
- [2] Pyotr G. Platonov; **P-Wave Morphology: Underlying Mechanisms and Clinical Implications**; 2012, Ann Noninvasive Electrocardiol.
- [3] Ilaria Marcantoni, Dalila Calabrese, Giorgia Chiriatti, Roberta Melchionda, Benedetta Pambianco, Giulia Rafaiani, Eleonora Scardecchia, Agnese Sbrollini, Micaela

- Morettini, Laura Burattini; **Electrocardiographic Alternans: A New Approach**; 2019, Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing.
- [5] Yan Hou, Lubov Mitrofanova, Victoria Orshanskaya, Petter Holmberg, Fredrik Holmqvist, Pyotr G. Platonov; **P-wave characteristics and histological atrial abnormality**; 2014, Journal of Electrocardiology, Volume 47, Issue 3.
- [6] Kanchan Kulkarni, Faisal M. Merchant, Mohamad B. Kassab, Furrukh Sana, Kasra Moazzami, Omid Sayadi, Jagmeet P. Singh, E. Kevin Heist, Antonis A. Armoundas; **Cardiac Alternans: Mechanisms and Clinical Utility in Arrhythmia Prevention**; Journal of the American Heart Association, 2019.
- [7] B. Surawicz, C. Fisch; **Cardiac alternans: diverse mechanisms and clinical manifestations**; Journal of the American College of Cardiology, Volume 20, Issue 2, August 1992.
- [8] Daniele Marangoni; **T Wave Alternans, a New Arrhythmic Risk Stratification Method: Technical Features and Clinical Experience of a TWA Stress Test System**; Cardiology School, University of Verona, Italy.
- [9] Masahiko Takagi, Junichi Yoshikawa; **T Wave Alternans And Ventricular Tachyarrhythmia Risk Stratification: A Review**; Indian Pacing Electrophysiol J. 2003 Apr-Jun.
- [10] Roberto F.E. Pedretti, Simona Sarzi Braga, Raffaella Vaninetti, Antonio Laporta, Sergio Masnaghetti, Rosa Raimondo, Debora Rubin, Francesco Santoro, Mario Salerno; **Stratificazione del rischio di morte improvvisa: dallo studio elettrofisiologico all'alternanza dell'onda T**; G Ital Cardiol 2008.
- [11] Siniorakis E., Arvanitakis S., Tzevelekos P., Giannakopoulos N., Limberi S.: **P-wave alternans predicting imminent atrial flutter**. Cardiology Journal 24(6), 706-707 (2017).

Discussione e conclusione

Lo scopo della mia tesi è cercare in letteratura una relazione fra l'alternanza dell'onda P e la FA.

L'unico case report, presente fino ad ora in letteratura, che mette in correlazione l'alternanza dell'onda P con un'aritmia atriale è quello di una donna di 69 anni che presentava episodi di flutter atriale preceduti da variazioni della morfologia dell'onda P. Il rilevamento dell'alternanza è avvenuto probabilmente per ispezione visiva in quanto nell'articolo Siniorakis E. et al. non è stato riportato alcun metodo.

In letteratura il solo metodo riportato per rilevare l'alternanza dell'onda P è l'adaptive match filter. E' un algoritmo che si adatta molto bene, difatti è stato utilizzato con successo nello studio dell'alternanza dell'onda P, ma anche dell'onda T e del complesso QRS. E' un metodo molto semplice da applicare che permette di ottenere dall'ECG un segnale sinusoidale grazie al quale individuare la tipologia di l'alternanza in modo piuttosto preciso. Fino ad ora però, questo metodo è stato applicato solo a segnali ECG creati in laboratorio a partire da un battito reale ripetuto più volte.

La relazione fra l'alternanza dell'onda P e la FA può essere solo di tipo predittivo principalmente per due motivi: il primo è che la variazione della morfologia dell'onda P deve essere valutata prima che si manifesti l'aritmia, perché durante l'evento di FA nel tracciato ECG l'onda P è assente. L'onda P rappresenta la fase di depolarizzazione degli atri e, nel corso dell'episodio di FA, gli atri non riescono a contrarsi ma vermicolano, perciò l'elettrocardiografo non registra l'onda P ma delle piccole onde irregolari chiamate onde fibrillatorie, presenti lungo tutto il tracciato ECG.

Il secondo motivo riguarda l'irregolarità del tracciato ECG quando è presente la FA. L'unico metodo noto per individuare l'alternanza dell'onda P è l'adaptive match filter, che in ingresso prende il segnale ECG e permette di ottenere un segnale sinusoidale ripulito dal rumore. Questo algoritmo però non è in grado di prendere in ingresso segnali ECG particolarmente irregolari in quanto non riuscirebbe a individuare e riconoscere le varie onde e intervalli che lo caratterizzano.

Si potrebbe pensare di applicare l'adaptive match filter in presenza di flutter atriale per osservare l'alternanza, ma anche in questo caso, proprio come in presenza di FA, è impossibile utilizzarlo in quanto in un ECG di questo tipo sono presenti più onde P in ogni battito e quindi gli intervalli fra due onde P successive non sono più della stessa lunghezza di un ECG eseguito su un cuore sano e l'adaptive match filter lo rigetterebbe.

Nel futuro si potrà applicare l'adaptive match filter method a segnali ECG reali in pazienti affetti da patologie cardiache atriali per approfondire le conoscenze sul fenomeno dell'alternanza e utilizzare la variazione della morfologia delle onde come indici predittivi per aritmie cardiache. La speranza è quella di trovare anche nuovi algoritmi che permettano di predire aritmie cardiache atriali.

Bibliografia

- Silvio Fiocca et al.; **Fondamenti di anatomia e fisiologia umana**; 2^a ed., Napoli, Sorbona, 2000.
- Cindy L. Stanfield; **Fisiologia**; 4^a ed., EdiSES, 2012.
- F.P. Branca; **Fondamenti di Ingegneria Clinica**, Volume 1; Springer, 2005.
- Léo Testut, André Latarjet; **Miologia-Angiologia, in Trattato di anatomia umana. Anatomia descrittiva e microscopica – Organogenesi, vol. 2**, 5^a ed., Torino, UTET, 1973.
- Léo Testut, Collo-Torace-Addome; **Trattato di anatomia topografica, con applicazioni medico-chirurgiche, vol. 2**; Torino, UTET, 1998.
- Emanuela Padoa; **Manuale di anatomia comparata dei vertebrati**; Feltrinelli, 2002.
- Fabio Guarracino; **Il monitoraggio emodinamico in area critica**; Elsevier, Masson, 2015.
- Luciano Vella; **Enciclopedia medica italiana, III aggiornamento della 2° ed.**; UTET.
- Arthur C. Guyton, John E. Hall; **Fisiologia medica**; Feltrinelli, 2006.
- Walter F. Boron, Emile L. Boulpaep; **Fisiologia medica - 3 ed.**; Feltrinelli, 2018.
- <https://www.corriere.it/salute/dizionario/elettrocardiogramma/index.shtml>
- R.E. Phillips e M.K. Feeney, **I ritmi cardiaci - Guida sistematica all'interpretazione**, a cura di E. Papini, 2^a ed., Roma, Verduci Editore, 1983.
- F. B. Morelli, P. M. Mandelli, M. Venturini, A. A. Granati, S. Giustini; **Pazienti con fibrillazione atriale cronica in Medicina Generale**; SIMG Area Farmaco Pistoia.
- Raviele, M. Disertori, P. Alboni, E. Bertaglia, G. Botto, M. Brignole, R. Cappato, A. Capucci, M. del Greco, R. de Ponti, M. di Biase, G. di Pasquale, M. Gulizia, F. Lombardi, S. Themistoclakis, M. Tritto; **Linee guida AIAC 2010 per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale**; 2013.

- D. Battigelli, O. Brignoli, G. Ermini, A. Filippi, B. Guillaro, S. E. Giustini; **Fibrillazione Atriale in Medicina Generale**; Pacini Editore SpA, 2013.
- M. Disertori, P. Alboni, G. Botto, M. Brignole, A. Capucci, P. Delise, P. Della Bella, G. Di Pasquale, M. Gasparini, G. Inama, F. Lombardi, C. Pandozi, A. Raviele, J. A. Salerno; **Linee guida AIAC 2006 per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale**; 2006.
- <https://www.treccani.it/vocabolario/ricerca/fibrillazione-atriale/>
- Stacy Westerman, Nanette Wenger; **Gender Differences in Atrial Fibrillation: A Review of Epidemiology, Management, and Outcomes**; *Curr Cardiol Rev.* 2019 May; 15(2): 136–144.
- Lizhan Bie; **The Status and Research Progress on Vitamin D Deficiency and Atrial Fibrillation**; *Braz J Cardiovasc Surg.* 2019 Sep-Oct; 34(5): 605–609.
- Kelly T. Gleason, Saman Nazarian, Cheryl R. Dennison Himmelfarb; **Atrial Fibrillation Symptoms and Sex, Race, and Psychological Distress: A Literature Review**; *Journal of the Cardiovasc Nurs.*
- Kulkarni K, Merchant F, Kassab M, Sana F, Moazzami K, Sayadi O, Singh J, Heist E, Armoundas A; **Cardiac Alternans: Mechanisms and Clinical Utility in Arrhythmia Prevention**; 2019, *Journal of the American Heart Association.*
- Pyotr G. Platonov; **P-Wave Morphology: Underlying Mechanisms and Clinical Implications**; 2012, *Ann. Noninvasive Electrocardiol.*
- Ilaria Marcantoni, Dalila Calabrese, Giorgia Chiriatti, Roberta Melchionda, Benedetta Pambianco, Giulia Rafaiani, Eleonora Scardecchia, Agnese Sbröllini, Micaela Morettini, Laura Burattini; **Electrocardiographic Alternans: A New Approach**; 2019, *Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing.*

- Yan Hou, Lubov Mitrofanova, Victoria Orshanskaya, Petter Holmberg, Fredrik Holmqvist, Pyotr G. Platonov; **P-wave characteristics and histological atrial abnormality**; 2014, Journal of Electrocardiology, Volume 47, Issue 3.
- Surawicz, C. Fisch; **Cardiac alternans: diverse mechanisms and clinical manifestations**; Journal of the American College of Cardiology, Volume 20, Issue 2, August 1992.
- Daniele Marangoni; **T Wave Alternans, a New Arrhythmic Risk Stratification Method: Technical Features and Clinical Experience of a TWA Stress Test System**; Cardiology School, University of Verona, Italy.
- Masahiko Takagi, Junichi Yoshikawa; **T Wave Alternans And Ventricular Tachyarrhythmia Risk Stratification: A Review**; Indian Pacing Electrophysiol J. 2003 Apr-Jun.
- Roberto F.E. Pedretti, Simona Sarzi Braga, Raffaella Vaninetti, Antonio Laporta, Sergio Masnaghetti, Rosa Raimondo, Debora Rubin, Francesco Santoro, Mario Salerno; **Stratificazione del rischio di morte improvvisa: dallo studio elettrofisiologico all'alternanza dell'onda T**; G Ital Cardiol 2008.
- Siniorakis E., Arvanitakis S., Tzevelekos P., Giannakopoulos N., Limberi S.; **P-wave alternans predicting imminent atrial flutter**. Cardiology Journal 24(6), 706-707 (2017).

Ringraziamenti

Giunta al termine di questo percorso, un ringraziamento speciale va alla mia relatrice, la professoressa Burattini, per la disponibilità e la precisione dimostratemi durante tutto il percorso di stesura della tesi.

Ringrazio infinitamente le mie due correlatrici Agnese e Ilaria che sono state disponibilissime e sempre pronte ad aiutarmi con il sorriso.

Ringrazio di cuore i miei genitori che mi hanno permesso di intraprendere e giungere al termine di questo percorso sostenendomi sempre.

Ringrazio davvero con tutto mio cuore Fusi perché senza di lui non sarei qui oggi a scrivere questi ringraziamenti, è stato la persona più importante che mi sia capitato di conoscere, ed è grazie a lui se oggi sono diventata la persona che avrei voluto.

Ringrazio Bilel per essere un amico e un collega impeccabile e soprattutto saggio. Nonostante la nostra amicizia sia nata solo due anni fa ha saputo diventare forte e profonda come poche. Spero resteremo sempre amici proprio come lo siamo ora e che la distanza non ci separi.

Ringrazio le mie ex coinquiline Daniela e Silvia che da primo giorno di università sono state sempre presenti sostenendomi nel mio percorso e inoltre sono anche delle amiche preziose.

Un caloroso ringraziamento va poi a tutti i miei amici storici che in questi anni mi sono stati vicini e mi hanno fatto trascorrere momenti spensierati, in particolare vorrei ringraziare Ilaria che è la mia più vecchia amica, Lucrezia che è come una sorella e ogni giorno mi scrive anche solo per chiedermi come sto. Ringrazio anche tutti i miei amici di Alcohol Maniac senza i quali il sabato sera non sarebbe più lo stesso.

Ringrazio anche tutti i colleghi che lavorano con me al ristorante “Il Guerrin Meschino” perché dal primo momento che sono arrivata mi hanno fatta sentire una di famiglia e quel posto è diventato per me una seconda casa.

Infine dedico questa tesi a me stessa, ai miei sacrifici e alla mia tenacia che mi hanno permesso di arrivare fin qui.