



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea triennale in Ingegneria Biomedica

**IDENTIFICAZIONE AUTOMATICA DEI VALORI
FISIOLOGICI DI ALTERNANZA ELETTROCARDIOGRAFICA
NEI SOGGETTI SANI**

**AUTOMATIC IDENTIFICATION OF PHYSIOLOGICAL
VALUES OF ELECTROCARDIOGRAPHIC ALTERNANS
IN HEALTHY SUBJECTS**

Relatore:

Prof. Laura Burattini

Tesi di Laurea di:

Erica Iammarino

Correlatore:

Dott. Ilaria Marcantoni

A.A. 2020 / 2021

ABSTRACT

Stando alle indagini condotte fino al 2019, le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte. Per questo, è molto utile disporre di indicatori di rischio non invasivi come l'alternanza elettrocardiografica: lo scopo di questo elaborato è infatti quello di analizzare tale fenomeno in una popolazione di soggetti sani, dimostrare che è un fenomeno continuo e che esistono quindi livelli fisiologici di alternanza che devono essere considerati per poter definire una soglia oltre la quale si è in condizione di rischio cardiaco. L'apparato cardiocircolatorio svolge infatti diverse funzioni di vitale importanza che prevedono il trasporto di sostanze da una parte all'altra dell'organismo mediante un mezzo liquido che è il sangue. Il fulcro della circolazione sanguigna è il cuore che rappresenta la pompa grazie alla quale il sangue può fluire attraverso i vasi sanguigni e raggiungere tutti i distretti corporei. Il cuore è un organo cavo costituito principalmente da tessuto muscolare involontario striato, provvisto di quattro cavità, due atri e due ventricoli, e di quattro valvole che garantiscono l'unidirezionalità del flusso sanguigno. La sua funzione di pompa è scandita da fasi di contrazione, detta sistole, e di rilassamento, detto diastole, delle cavità cardiache che definiscono il ciclo cardiaco. La sistole è la fase in cui le camere si contraggono e pompano il sangue mentre la diastole è la fase in cui le camere si distendono e si riempiono passivamente di sangue. La contrazione del muscolo cardiaco è dovuta al fatto che a cavallo della membrana plasmatica delle cellule cardiache si sviluppa un potenziale d'azione, cioè una brusca variazione del potenziale di membrana che, a causa di uno stimolo depolarizzante, passa dal valore negativo di riposo ($-70/90$ mV) ad un valore positivo, per poi ritornare al valore iniziale. Il potenziale d'azione cardiaco si sviluppa in risposta a segnali elettrici che il cuore è in grado di generare e trasmettere autonomamente grazie al suo sistema di conduzione e alle particolari cellule che lo costituiscono. L'impulso elettrico ha origine nel nodo seno-atriale, si diffonde attraverso gli atri provocandone la contrazione e raggiunge il nodo atrio-ventricolare dove viene riorganizzato e trasmesso ai ventricoli mediante il fascio di His, le branche cardiache e le fibre del Purkinje. Il susseguirsi in maniera regolare degli eventi elettrici appena descritti definisce il ritmo cardiaco e le sue alterazioni prendono il nome di aritmie. L'indagine clinica di maggiore importanza nella diagnostica cardiologica è l'elettrocardiogramma (ECG): si tratta di una rappresentazione grafica degli eventi elettrici generati dal cuore in funzione del tempo che riflette il continuo mutare dei potenziali d'azione durante il ciclo cardiaco e che si ottiene posizionando una serie di elettrodi sulla superficie corporea. Ciascun battito cardiaco è descritto nel tracciato ECG da alcune forme d'onda che sono: l'onda P che descrive la depolarizzazione atriale, il

complesso QRS che descrive la depolarizzazione dei ventricoli e l'onda T che descrive la ripolarizzazione ventricolare. Mediante l'ECG si possono avere, in modo sicuro e non invasivo, informazioni utili riguardo lo stato di salute dell'apparato cardiovascolare e si possono studiare indici di rischio cardiaco come l'alternanza elettrocardiografica. Si tratta di un fenomeno elettrofisiologico che consiste in variazioni della morfologia di una o più forme d'onda dell'ECG e che ha guadagnato sempre più considerazione da quando è stato dimostrato il suo legame con le aritmie cardiache. La maggior parte degli studi si è concentrata sull'alternanza dell'onda T: è stato dimostrato infatti che il fenomeno può essere descritto mediante parametri che possono passare da valori fisiologici a valori patologici e sono stati ottenuti dei valori che potrebbero essere considerati di riferimento per distinguere le due condizioni. Per le altre forme di alternanza non sono invece disponibili dei valori fisiologici di riferimento. Lo scopo di questo studio è infatti anche quello di contribuire alla definizione di quei valori che permetterebbero di distinguere livelli fisiologici da livelli patologici. A tal fine, è stata presa in esame una popolazione reale di 52 soggetti sani dal PTB Diagnostic ECG Database disponibile su Physionet e, a partire dal tracciato ECG ottenuto in condizioni di riposo, è stata valutata l'alternanza delle tre forme d'onda mediante il metodo del filtro adattivo avanzato (in inglese Enhanced adaptive matched filter, EAMF) che si basa sull'applicazione di un filtro passa-banda che, tollerando i livelli fisiologici di variabilità del ritmo cardiaco, filtra tutte le componenti in frequenza non attribuibili all'alternanza e che prevede procedure di pre-processamento che permettono di identificare contemporaneamente l'alternanza di una forma d'onda indipendentemente dalle altre. L'alternanza è stata descritta in termini di ampiezza, durata e area di alternanza. Quest'ultimo parametro è stato introdotto per la prima volta con il metodo EAMF e, valutando l'ampiezza di alternanza in relazione alla durata della forma d'onda, permette di stabilire quale alternanza è quella prevalente: considerando il 95° percentile, il valore di area ottenuto per l'alternanza dell'onda P è $1.927 \mu\text{V} \cdot \text{s}$, per l'alternanza del complesso QRS è $1.631 \mu\text{V} \cdot \text{s}$ e infine per l'alternanza dell'onda T è $7.292 \mu\text{V} \cdot \text{s}$. I valori ottenuti per l'ampiezza e la durata dell'alternanza dell'onda T sono stati confrontati con i valori di riferimento presenti in letteratura mentre tutti i valori che descrivono l'area, così come tutti i valori che descrivono l'alternanza dell'onda P e del complesso QRS, non possono essere confrontati con valori di riferimento poiché questi non sono stati ancora definiti in letteratura: l'utilità di questo studio è proprio quella di fornire dati ricavati dall'analisi di soggetti sani che potranno essere utilizzati per definire delle soglie e fare in modo che l'alternanza elettrocardiografica diventi un buon indice di rischio non invasivo per la predisposizione allo sviluppo di aritmie.

INDICE

INTRODUZIONE	I
CAPITOLO 1: IL CUORE	1
1.1 L'anatomia del cuore	1
1.2 Il ciclo cardiaco	3
CAPITOLO 2: L'ATTIVITÀ ELETTRICA DEL CUORE	5
2.1 Il potenziale d'azione delle cellule cardiache	5
2.2 Il sistema di conduzione del cuore	7
2.3 Le aritmie cardiache	10
CAPITOLO 3: IL SEGNALE ELETTROCARDIOGRAFICO	12
3.1 Definizione e ruolo clinico	12
3.2 Descrizione del tracciato	13
3.3 Acquisizione e pre-elaborazione del segnale	17
3.3.1 Acquisizione mediante lo schema a 12 derivazioni	17
3.3.2 Caratteristiche dei tracciati reali e pre-elaborazione	20
CAPITOLO 4: L'ALTERNANZA ELETTROCARDIOGRAFICA	22
4.1 Elettrofisiologia	22
4.2 Alternanza dell'onda T	23
4.3 Alternanza del complesso QRS	27
4.4 Alternanza dell'onda P	28
4.5 Valori fisiologici di riferimento	28
CAPITOLO 5: ANALISI DELL'ALTERNANZA ELETTROCARDIOGRAFICA IN UNA POPOLAZIONE REALE DI SOGGETTI SANI	30
5.1 Descrizione della popolazione analizzata	30
5.2 Metodo di analisi	31
5.2.1 Analisi statistica	35
5.3 Risultati	36

5.4 Discussione dei risultati	41
CONCLUSIONE	III
BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA	IV
RINGRAZIAMENTI	VII

INTRODUZIONE

Lo scenario epidemiologico italiano mostra che, stando alle indagini condotte fino al 2019, le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte, essendo responsabili del 34,8% di tutti i decessi (31,7% nei maschi e 37,7% nelle femmine)¹ e la morte cardiaca improvvisa ne rappresenta oltre il 50%: in Italia si contano circa 50000 decessi all'anno² e, nella fascia d'età compresa tra i 20 e i 39 anni, la percentuale di morti improvvise tra tutte quelle di causa cardiovascolare è del 76%.²

Il cuore, insieme a encefalo e polmoni, costituisce infatti il cosiddetto “triangolo della vita”: la compromissione di una delle funzioni che tali organi svolgono si ripercuote in tempi brevi sulle altre, mettendo in pericolo la vita del soggetto.³

Il cuore è il perno della circolazione sanguigna e, grazie ad un'estrema coordinazione delle sue cellule che si contraggono e si rilassano in risposta a specifici segnali elettrici, pompa il sangue ricco di ossigeno ricevuto dai polmoni a tutti i distretti corporei, garantendone la vitalità.

Alterazioni del normale ritmo cardiaco, o aritmie, possono compromettere la funzione del cuore: il rischio di morte cardiaca improvvisa infatti aumenta notevolmente in loro presenza. Ricerche epidemiologiche affermano che la fibrillazione atriale è la più frequente tra le aritmie sopraventricolari e aumenta di 4-5 volte il rischio di ictus: per questo, si associa ad un aumento della mortalità e della disabilità. La sua incidenza aumenta con l'avanzare dell'età e negli uomini il rischio di svilupparla è di 2 volte superiore rispetto alle donne.⁴ Inoltre, uno studio italiano⁵ del 2013 ha dimostrato che la fibrillazione atriale può essere considerata un'endemia poiché la sua incidenza, soprattutto nella popolazione anziana, è destinata ad aumentare. La fibrillazione e la tachicardia ventricolare sono invece riconosciute come principali cause della maggior parte dei casi di morte cardiaca improvvisa: infatti, si riscontrano in circa l'85% dei casi di arresto cardiaco, dove l'unica terapia efficace è la defibrillazione.²

L'arma più potente resta la prevenzione: indicatori di rischio deducibili da test clinici standard non invasivi come l'elettrocardiogramma possono rappresentare un valido strumento; i test invasivi hanno infatti un potere predittivo limitato e impiantare un defibrillatore cardiaco in tutti i soggetti a rischio comporterebbe un peso economico difficile da gestire. Un indice di rischio non invasivo per l'identificazione di patologie strettamente connesse ad un elevato rischio di aritmie e, nei casi peggiori, di morte cardiaca improvvisa è l'alternanza dell'onda T o, considerando una visione più completa, l'alternanza elettrocardiografica. Si tratta di un fenomeno elettrofisiologico identificato per la prima volta nel 1908⁶ che consiste in variazioni della morfologia di uno o più tratti

dell'elettrocardiogramma, tracciato che descrive l'attività elettrica del cuore. Da quando è stato dimostrato che esistono anche livelli di alternanza dell'onda T non riconducibili ad una condizione di instabilità cardiaca, l'ipotesi che l'alternanza sia un fenomeno caratterizzato da un'ampiezza variabile che può passare da valori fisiologici a valori patologici ha guadagnato sempre più considerazione e molti studi hanno coinvolto popolazioni sane. Studiare un fenomeno nei soggetti sani permette infatti di stabilire quali sono i valori che descrivono la condizione fisiologica e quali quelli che invece sono indice di una condizione patologica, quindi di rischio: in questo modo si costruisce un termine di paragone che permette di discriminare una situazione dall'altra.

Dunque, lo scopo della mia tesi è quello di esaminare il fenomeno di alternanza elettrocardiografica in una popolazione reale di soggetti sani per valutare i livelli fisiologici che la caratterizzano e contribuire alla definizione di un intervallo fisiologico di riferimento: in questo caso si tratta di un valore soglia oltre il quale il fenomeno non è più fisiologico.

CAPITOLO 1

IL CUORE

In questo capitolo vengono descritte le caratteristiche anatomiche e alcuni meccanismi fisiologici del cuore, essenziali per la comprensione di questo elaborato.

1.1 L'anatomia del cuore

Il cuore è un organo cavo situato al centro della gabbia toracica, nello spazio tra i due polmoni chiamato mediastino. Ha una forma quasi conica e il suo asse maggiore è piegato verso sinistra. La porzione superiore prende il nome di base ed è punto di attacco dei grandi vasi, mentre l'estremità inferiore si restringe a costituire una punta smussata chiamata apice.⁷

La parete cardiaca è costituita da tre strati: l'epicardio, membrana sierosa che riveste la superficie esterna, il miocardio e l'endocardio che riveste la parte interna delle cavità cardiache. Il miocardio è lo strato che permette al cuore di svolgere la sua funzione: è costituito da tessuto muscolare striato involontario il cui spessore è proporzionale al lavoro che le singole cavità del cuore devono svolgere. Esternamente il cuore è avvolto da una membrana fibrosa, chiamata pericardio, che lo isola e protegge dagli organi vicini, lo fissa inferiormente al centro frenico del diaframma e permette alle sue camere di espandersi. Il pericardio è in realtà costituito da due foglietti, uno più esterno detto parietale e uno più interno che coincide con l'epicardio e che aderisce direttamente al miocardio. Tra l'epicardio e il pericardio parietale vi è la cavità pericardica che contiene il liquido pericardico: la sua funzione è quella di lubrificare le due membrane e permettere al cuore di battere con il minimo attrito.⁷

Internamente il cuore è provvisto di quattro cavità: due superiori chiamate atri destro e sinistro, e due inferiori dette ventricoli destro e sinistro. L'atrio è la camera di ricezione del sangue il cui compito è quello di pompare il sangue all'interno del ventricolo posto immediatamente al di sotto, mentre il ventricolo è la camera di propulsione del sangue: la sua funzione è quella di pompare il sangue nell'arteria aortica a sinistra e nella polmonare a destra, dando così il via alla circolazione sistemica mediante la quale il sangue raggiunge tutti i tessuti e a quella polmonare che permette di riossigenarlo. L'atrio e il ventricolo destro sono separati verticalmente dall'atrio e dal ventricolo sinistro mediante due pareti di tessuto, il setto interatriale superiormente e il setto interventricolare inferiormente, che dunque dividono anatomicamente il cuore in due sezioni, destra e sinistra, che non comunicano mai tra loro; la divisione è mantenuta anche dal punto di vista funzionale.⁷

Infine, per garantire l'unidirezionalità del flusso sanguigno, il cuore è dotato di quattro valvole: due atrioventricolari e due semilunari. Si tratta di strutture fibrose costituite da lamine di tessuto molto resistente: infatti, il meccanismo che regola l'apertura e la chiusura di tali valvole è di natura meccanica ed è determinato da variazioni della pressione sanguigna nelle camere del cuore e nei vasi arteriosi. Le valvole atrioventricolari separano atrio e ventricolo e, per la loro morfologia, prendono il nome di tricuspide a destra e bicuspidale o mitrale a sinistra. Le valvole semilunari invece sono situate tra i ventricoli e le rispettive arterie: l'aorta a sinistra e la polmonare a destra e sono infatti denominate valvola aortica e valvola polmonare; la loro funzione è quella di evitare che il sangue, una volta che ha raggiunto il vaso, rifluisca nel ventricolo.⁷

Sia le valvole che le camere del cuore sono protette e supportate dallo scheletro fibroso, una struttura di collagene e fibre elastiche che si concentra soprattutto attorno alle valvole mediante degli anelli fibrosi, attorno alle aperture dei grossi vasi e a livello delle pareti che separano le cavità cardiache: infatti, lo scheletro fibroso svolge anche l'importante funzione di isolare elettricamente la parte superiore del cuore da quella inferiore, fondamentale per la coordinazione della contrazione del muscolo cardiaco.⁷

Dal punto di vista fisiologico, il muscolo cardiaco è indispensabile per la circolazione del sangue e funziona come una doppia pompa in serie: mediante un'ampia rete di vasi sanguigni, immette nei polmoni sangue povero di ossigeno proveniente dai distretti corporei e agli stessi distribuisce il sangue ricco di ossigeno che riceve dai polmoni, trasportando nutrimento a tutti gli organi e i tessuti del nostro corpo.

In Figura 1 sono illustrate le caratteristiche anatomiche appena descritte.

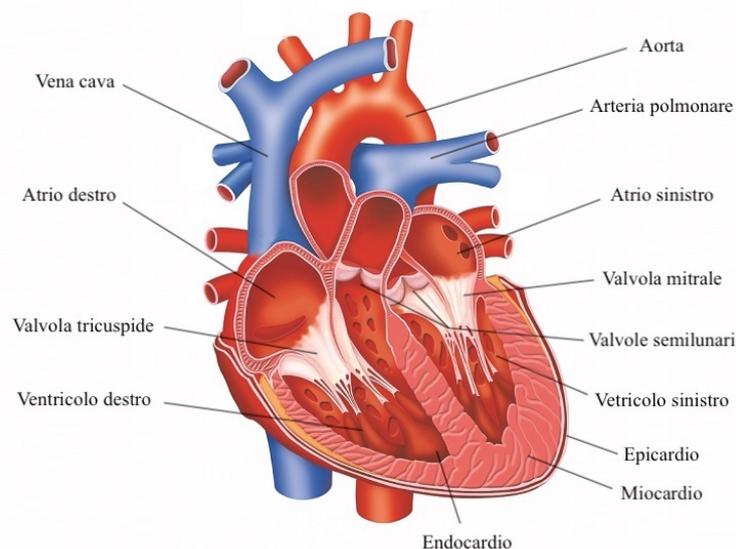


Figura 1: Sezione frontale del cuore

1.2 Il ciclo cardiaco

La funzione di pompaggio del cuore è scandita da fasi di contrazione, detta **sistole**, e fasi di rilassamento, detto **diastole**, delle sue camere. La sistole è la fase in cui le camere del cuore si contraggono e pompano il sangue, mentre la diastole è la fase in cui le cellule muscolari cardiache sono rilassate, quindi le camere sono distese e si riempiono passivamente di sangue.

Il ciclo cardiaco è il periodo compreso tra l'inizio di una diastole (o sistole) e l'inizio della successiva: ciascun ciclo definisce un battito cardiaco e le sue fasi salienti sono rappresentate in Figura 2.

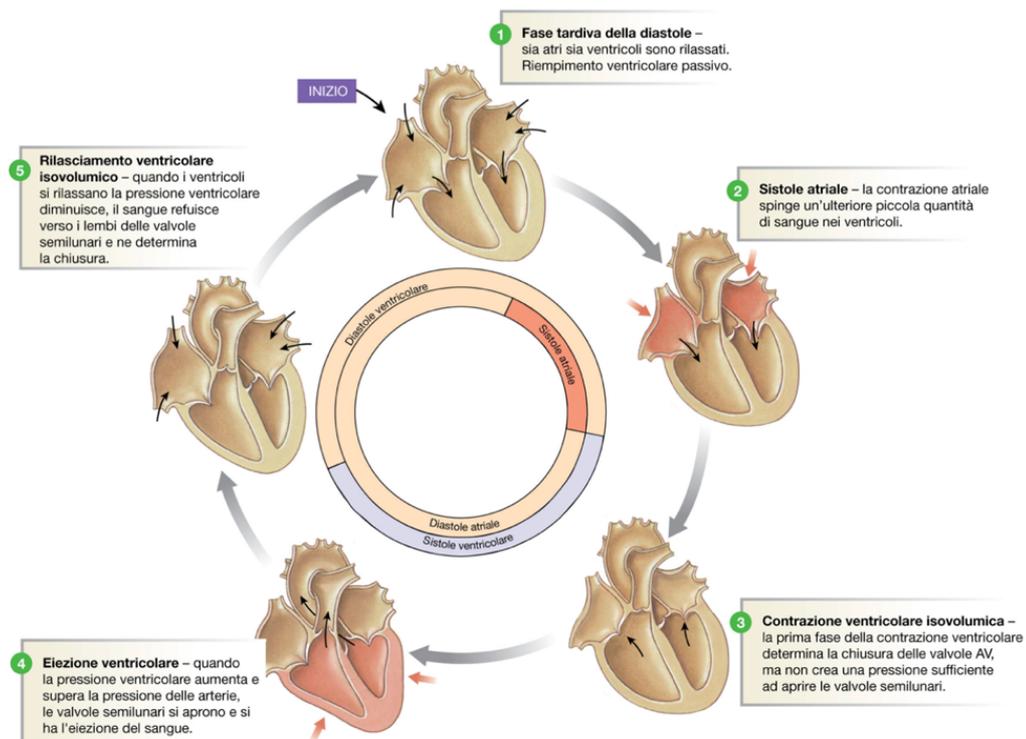


Figura 2: Schematizzazione del ciclo cardiaco

Fonte: D. U. Silverthorn, “Fisiologia: un approccio integrato”, Casa Editrice Ambrosiana, 2007, Terza edizione

Nella diastole tutte e quattro le cavità sono distese, le valvole atrioventricolari sono aperte mentre quelle semilunari sono chiuse. Gli atri si riempiono di sangue proveniente dalle vene cave e polmonari. Poiché le valvole che separano atri e ventricoli sono aperte, il sangue raggiunge passivamente anche i ventricoli, riempiendoli parzialmente: si parla di riempimento rapido della diastole ventricolare. Segue la sistole atriale: gli atri si contraggono e spingono un ulteriore volume

di sangue nelle camere inferiori. All'aumentare del volume di sangue presente nei ventricoli, aumenta anche la pressione e le valvole atrioventricolari si chiudono: prende il via la fase di sistole ventricolare. Poiché le valvole semilunari sono ancora chiuse, le camere inferiori del cuore sono isolate e piene di sangue, che essendo incomprimibile, non permette loro di ridursi di volume: si parla infatti di contrazione isometrica. Quando la pressione nei ventricoli supera quella presente nelle arterie, le valvole semilunari si aprono e ha inizio l'ultima fase che definisce la sistole ventricolare, l'eiezione, in cui i ventricoli sono completamente contratti e spingono il sangue nei vasi sanguigni: per farlo si contraggono con maggiore forza rispetto agli atri. Terminata questa fase, ha inizio il rilassamento isometrico dei ventricoli la cui pressione diminuisce fino a raggiungere il valore minimo, a parità di volume. A questo punto le valvole semilunari si chiudono, i ventricoli ritornano al loro volume iniziale e tutte e quattro le camere cardiache tornano ad essere completamente rilassate: poiché la pressione nei ventricoli è di nuovo bassa, le valvole atrioventricolari si aprono e il cuore torna in fase di diastole, per iniziare un nuovo ciclo cardiaco.⁸

CAPITOLO 2

L'ATTIVITÀ ELETTRICA DEL CUORE

Questo capitolo tratta i principali aspetti dell'elettrofisiologia cardiaca e descrive le principali disfunzioni elettriche che possono interessare il muscolo cardiaco.

2.1 Il potenziale d'azione delle cellule cardiache

Per potersi contrarre la cellula cardiaca deve eccitarsi, cioè la sua membrana deve sviluppare un potenziale d'azione. Anche quando la cellula non è eccitata, cioè quando si trova in quello che viene definito stato di riposo, la sua membrana presenta un potenziale elettrico che è dovuto alle differenze di concentrazione a cavallo della membrana di ioni come il sodio (Na^+), il potassio (K^+) e il calcio (Ca^{++}): gli ioni diffondono passivamente attraverso la membrana secondo il gradiente di concentrazione e il gradiente elettrico dando vita ad uno squilibrio di cariche elettriche tra l'interno e l'esterno della cellula che determina una vera e propria differenza di potenziale del valore negativo di circa $-70/-90$ mV.

Si definisce potenziale d'azione una rapida variazione di tale potenziale di membrana che passa dal valore negativo di riposo ad un valore positivo, per poi ritornare al valore iniziale. Si tratta di un evento sostenuto da correnti ioniche che depolarizzano e ripolarizzano la cellula. Ogni processo che fa bruscamente variare il potenziale di riposo portandolo ad un valore soglia di circa -65 mV, provocherà un potenziale d'azione propagato. Le varie fasi del potenziale d'azione cardiaco sono associate a variazioni della conduttanza della membrana cellulare agli ioni Na^+ , K^+ e Ca^{++} . Le variazioni della permeabilità della membrana modificano il movimento di questi ioni attraverso la membrana stessa. Infatti, la quantità netta di uno ione che diffonde attraverso una membrana dipende dalla permeabilità della membrana a quello ione, dalla sua differenza di concentrazione attraverso la membrana e dalla differenza del potenziale elettrico attraverso la membrana. Come in tutte le altre cellule dell'organismo, la concentrazione del K^+ all'interno della cellula muscolare cardiaca è notevolmente superiore alla concentrazione extracellulare mentre il Na^+ e il Ca^{++} hanno un gradiente di concentrazione opposto.⁹

Le fasi principali che determinano l'andamento del potenziale d'azione cardiaco sono:⁹

- **Fase 0: Depolarizzazione**

È provocata da uno stimolo depolarizzante che porta il potenziale di membrana a raggiungere velocemente il valore soglia. Questo evento modifica le proprietà della

membrana aumentando la sua permeabilità al sodio: si aprono alcuni canali rapidi per il Na^+ che provocano il suo ingresso nella cellula che a sua volta causa l'apertura di altri canali, secondo un meccanismo a feedback positivo. Dopo circa 1-2 ms i canali ionici si inattivano e la permeabilità della membrana al sodio torna ad essere quella a riposo.

- **Fase 1: Ripolarizzazione precoce**

Rappresenta l'effetto dell'inattivazione dei canali del sodio e dell'apertura di alcuni canali del potassio, detti transienti, che determinano una corrente transitoria di ioni K^+ verso l'esterno della cellula: il potenziale di membrana si abbassa ma non ritorna al suo valore di riposo.

- **Fase 2: Plateau**

Questa fase è caratteristica delle cellule muscolari cardiache ed è dovuta dall'apertura dei canali ionici del calcio che provocano un aumento della permeabilità della membrana a tale ione; ne deriva che Ca^{++} entra nella cellula ed è contemporaneamente controbilanciato dal K^+ che esce in quantità molto minore. L'entrata del calcio mediante tali canali provoca un ulteriore rilascio di calcio da parte del reticolo endoplasmatico liscio presente nel citoplasma della cellula. È l'elevata quantità di calcio all'interno della cellula che ne causa la contrazione muscolare.

- **Fase 3: Ripolarizzazione finale**

Il processo di ripolarizzazione ha inizio quando la fuoriuscita di K^+ dalla cellula supera l'ingresso di Ca^{++} a causa di una maggiore conduttanza della membrana al potassio: il potenziale di membrana torna rapidamente negativo e i canali di Na^+ vengono riattivati.

- **Fase 4: Ripristino delle concentrazioni ioniche**

Mediante meccanismi di trasporto attivo (pompa sodio/potassio e scambiatore sodio/calcio), le concentrazioni iniziali degli ioni vengono ripristinate e il potenziale di membrana ritorna al suo valore di riposo.

Una volta che il potenziale di membrana ha raggiunto il valore soglia, la cellula entra in una fase di eccitazione per un periodo, detto refrattario, di circa 200 ms durante il quale non è possibile scatenare un nuovo potenziale d'azione. Questo periodo ha inizio in corrispondenza della Fase 0 e si estende fino al punto della Fase 3 in cui i canali del sodio tornano attivi. La cellula risulta quindi insensibile a qualsiasi altro stimolo: possiamo dire che filtra gli impulsi elettrici non percependo quelli che distano tra loro un tempo minore della durata del periodo refrattario.

In Figura 3 è riportato l'andamento del potenziale d'azione cardiaco a livello delle cellule atriali, delle cellule ventricolari e del nodo seno-atriale, costituito da particolari cellule dell'atrio in grado di generare autonomamente stimoli depolarizzanti. È evidente che le cellule del nodo hanno un

potenziale di riposo più basso, una fase di depolarizzazione più lenta, non presentano la fase di ripolarizzazione precoce né la zona di plateau: infatti, il loro potenziale d'azione è molto più simile a quello di una cellula nervosa che a quello di una cardiaca. La configurazione del potenziale d'azione delle cellule atriali presenta invece un plateau meno sviluppato rispetto a quello registrato da una cellula ventricolare e una ripolarizzazione più lenta.

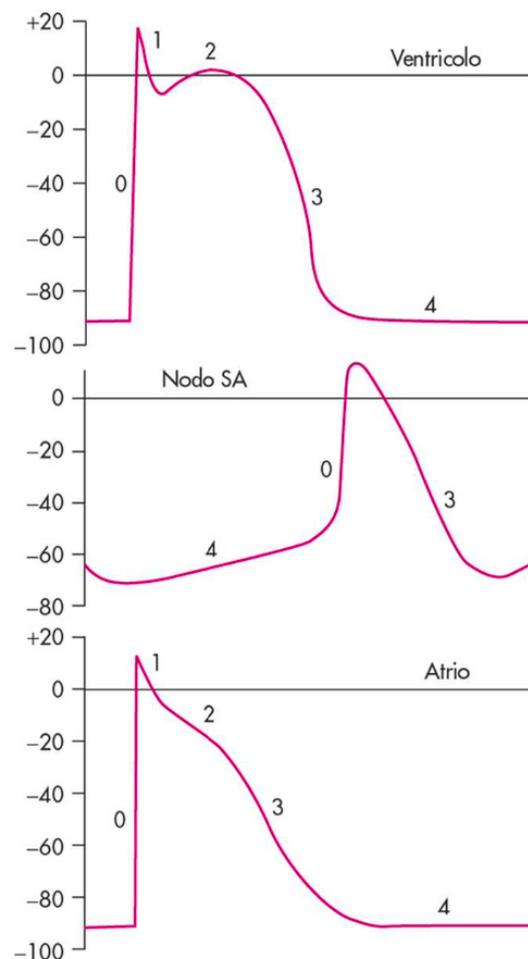


Figura 3: Tipici potenziali d'azione (in mV) registrati nel ventricolo, nel nodo seno-atriale (SA) e nell'atrio.

Fonte: Robert M. Berne & Matthew N. Levy, "Fisiologia", Casa Editrice Ambrosiana, 2000, Quarta edizione

2.2 Il sistema di conduzione del cuore

Il ciclo di contrazione e rilassamento del muscolo cardiaco è coordinato e regolato mediante segnali elettrici in grado di far arrivare il potenziale di membrana al valore soglia di circa -65 mV. Infatti, il potenziale d'azione cardiaco si sviluppa in risposta a stimoli elettrici che il cuore è in grado di generare e trasmettere autonomamente grazie al suo sistema di conduzione e alle particolari cellule che lo costituiscono.

Possiamo infatti distinguere:

- Le cellule nodali: si tratta di cellule dotate di auto-eccitazione, in grado di generare autonomamente stimoli elettrici;
- Le cellule del tessuto di conduzione: si tratta di miocardiociti modificati che hanno perso la capacità di contrarsi e sono diventati specializzati nel condurre segnali elettrici;⁷
- Le cellule del miocardio di lavoro: sono le cellule contrattili che costituiscono il muscolo cardiaco. A differenza delle cellule muscolari scheletriche, quelle cardiache sono organizzate in sincizi funzionali: sono quindi legate tra loro alle estremità mediante gap junctions, che formano canali in grado di permettere il passaggio di ioni e fare in modo che un miocardiocita sia in grado di stimolare elettricamente i suoi vicini in brevissimo tempo. Questo garantisce una contrazione degli atri e dei ventricoli come se fossero un'unica cellula.⁷

Il segnale elettrico è quindi generato e viaggia lungo il sistema di conduzione del cuore nel seguente ordine, come illustrato in Figura 4:

- Il nodo seno-atriale (SA), situato nell'atrio destro, genera autonomamente un segnale elettrico.
- Il segnale raggiunge le cellule contrattili degli atri e fungendo da stimolo depolarizzante, provoca lo sviluppo di un potenziale d'azione: le cellule si eccitano e si contraggono in modo pressoché simultaneo.
- Il nodo atrio-ventricolare (AV), situato in prossimità della valvola atrioventricolare destra, riorganizza l'impulso generato dal nodo SA per trasmetterlo ai ventricoli. Infatti, quando il segnale raggiunge il setto interventricolare incontra lo scheletro fibroso del cuore che funge da isolante impedendo il suo diretto trasferimento ai ventricoli: il nodo AV è quindi l'unica via per l'ingresso di stimoli elettrici nelle cellule ventricolari. Un'altra funzione importante del nodo AV è quella di ritardare lievemente la trasmissione dell'impulso, permettendo agli atri di completare la loro contrazione prima che abbia inizio quella ventricolare.
- Dal nodo atrioventricolare si sviluppa il fascio di His attraverso il quale gli stimoli elettrici lasciano il nodo stesso.
- Il fascio si biforca in due branche, destra e sinistra, che entrano nel setto interventricolare e raggiungono rapidamente l'apice del cuore.
- Dalle estremità inferiori delle branche cardiache si sviluppano le fibre del Purkinje che, simili a fibre nervose, si ripiegano verso l'alto e diffondono velocemente e in modo

uniforme l'eccitazione elettrica, facendo depolarizzare le cellule ventricolari e dando così vita alla contrazione simultanea delle due camere inferiori.

È fondamentale che l'impulso elettrico segua il percorso appena descritto perché solo in questo modo la contrazione ventricolare avviene in modo efficiente e risulta ottimale per l'espulsione del sangue; infatti, se l'eccitazione fosse trasmessa dagli atri ai ventricoli senza seguire le vie di conduzione, la contrazione ventricolare partirebbe dalla parte superiore anziché dall'apice e il sangue sarebbe spinto verso il basso. La contrazione dall'apice verso l'alto permette invece ai ventricoli di spingere il sangue all'interno dei vasi posti alla base del cuore.

Il susseguirsi in maniera regolare degli eventi elettrici e meccanici appena descritti definisce il ritmo cardiaco che, in condizioni normali, è chiamato ritmo sinusale. È infatti il nodo seno-atriale, detto anche pacemaker naturale del cuore, a determinarlo, generando in condizioni normali e di riposo, impulsi elettrici circa ogni 0.8 s. Il ritmo cardiaco è però controllato anche dal sistema nervoso autonomo che, raggiungendo il nodo seno-atriale, può accelerare o rallentare la frequenza con cui il cuore batte, a seconda delle necessità circolatorie: tuttavia, è sempre il nodo SA a originare autonomamente lo stimolo elettrico innescando un primo potenziale d'azione che si propaga in tutte le cellule atriali e in quelle ventricolari, al quale sarà associato un ciclo cardiaco, quindi un battito cardiaco, la cui durata è maggiore di quella del potenziale d'azione poiché lo stimolo elettrico raggiunge in tempi diversi le cellule atriali e quelle ventricolari, grazie al ritardo fisiologico introdotto dal nodo AV.

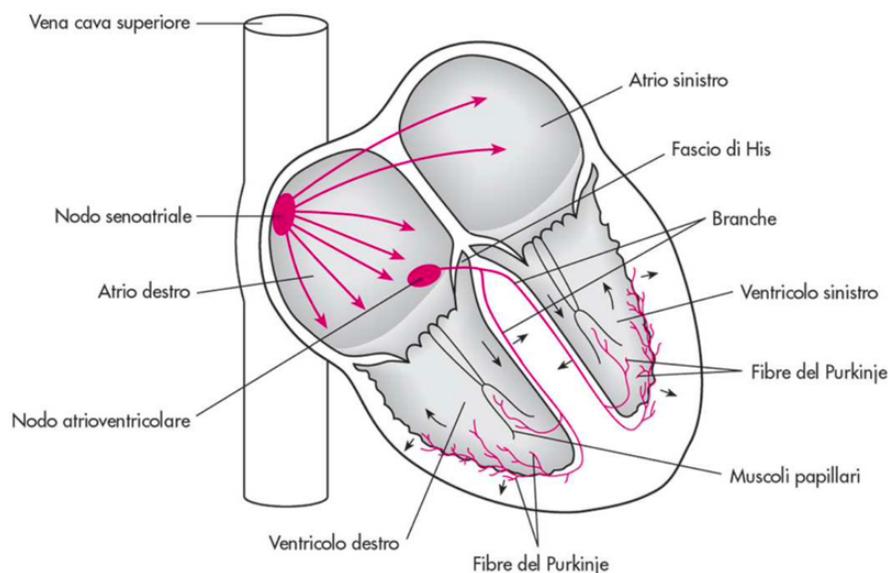


Figura 4: Rappresentazione del sistema di conduzione del cuore

Fonte: Robert M. Berne & Matthew N. Levy, "Fisiologia", Casa Editrice Ambrosiana, 2000, Quarta edizione

2.3 Le aritmie cardiache

La normalità del ritmo cardiaco è il risultato della regolarità di due processi fondamentali: la formazione e la conduzione dell'impulso elettrico. Le aritmie sono alterazioni del ritmo cardiaco e si manifestano quando gli stimoli elettrici non sono generati o trasmessi attraverso il sistema di conduzione cardiaco in modo regolare, come sopra descritto.

Una prima distinzione può essere fatta a seconda della sede d'origine del disturbo:

- Tachicardia e bradicardia sinusali: si verificano quando viene modificato il normale automatismo del nodo SA nel generare l'impulso elettrico. Si parla di tachicardia sinusale quando il ritmo sinusale è accelerato e risulta superiore ai 100 battiti al minuto in condizioni di riposo, mentre si parla di bradicardia sinusale se si registra una diminuzione del ritmo sinusale che a riposo risulta essere inferiore ai 60 battiti al minuto: in questo caso il cuore non è in grado di apportare la giusta quantità di sangue a tutti i tessuti.¹⁰
- Le aritmie **sopraventricolari**: sono dovute al fatto che il battito cardiaco non è originato dal nodo seno-atriale ma da cellule atriali vicine che generano un segnale elettrico. La contrazione atriale che ne consegue quindi non è ottimale poiché non è ben organizzata né elettricamente né meccanicamente. Le più diffuse sono:
 - Extrasistole: si tratta della forma più comune di aritmia e letteralmente significa “battito aggiunto”; può essere definita come una depolarizzazione prematura rispetto al normale ritmo cardiaco.¹⁰
 - Fibrillazione atriale: caratterizzata dalla presenza di un'attività elettrica atriale rapida, caotica e irregolare che determina la perdita della funzione meccanica di contrazione degli atri. Infatti, le pareti atriali sussultano invece di contrarsi e non contribuiscono al riempimento ventricolare: si favorisce così il ristagno nelle camere atriali di sangue che può coagulare.¹¹
 - Flutter atriale: gli atri fluttuano ad alta frequenza in modo ritmico perdendo di efficienza contrattile. Come nella fibrillazione atriale, anche in questa condizione i ventricoli non ricevono tutto il sangue proveniente dai vasi sanguigni.¹¹
 - Tachicardia sopraventricolare: si tratta di un'aritmia che in genere ha inizio e fine improvvise; si verifica quando i segnali elettrici passano dagli atri ai ventricoli attraverso una via accessoria, senza essere “filtrati” dal nodo AV. Per questo motivo, la frequenza cardiaca può raggiungere valori estremamente elevati e compromettere in maniera severa l'efficienza emodinamica del cuore.¹¹

- Le aritmie **ventricolari**: si verificano quando il battito cardiaco è originato da cellule del ventricolo che si sostituiscono al nodo seno-atriale, quindi generano lo stimolo elettrico che, non essendo organizzato dal nodo atrio-ventricolare, viene trasmesso in modo disorganizzato ai ventricoli. Ne consegue che gli atri non si contraggono poiché non ricevono alcun segnale mentre i ventricoli si contraggono in modo irregolare e inefficiente: non riescono dunque a pompare la giusta quantità di sangue. Le più severe sono:
 - Fibrillazione ventricolare: provoca una contrazione totalmente caotica e irregolare dei ventricoli dovuta al fatto che gli stimoli elettrici raggiungono le cellule in momenti diversi: ne consegue che le cellule si depolarizzano e si contraggono senza alcuna coordinazione non permettendo al cuore di svolgere la sua funzione. Infatti, se non presa in tempo, la fibrillazione è seguita da arresto cardiaco e rappresenta la principale causa di morte cardiaca improvvisa.¹¹
 - Tachicardia ventricolare: oltre ad essere pericolosa, è uno dei disturbi più complessi; induce un ritmo cardiaco molto rapido che non permette ai ventricoli di pompare correttamente il sangue; in genere si origina al di là della biforcazione del fascio di His e in alcuni casi sfocia in fibrillazione.¹¹

Il blocco cardiaco è invece una forma di aritmia che si verifica quando il segnale elettrico non può spostarsi normalmente lungo il sistema di conduzione del cuore a causa di una degenerazione delle fibre che lo costituiscono: si tratta quindi di un disturbo della conduzione dell'impulso. A seconda della localizzazione della degenerazione, possiamo distinguere:¹⁰

- Il blocco SA quando si verifica un prolungamento del tempo di conduzione tra il nodo seno-atriale e l'atrio o quando si assiste ad un'interruzione del nodo stesso che può essere intermittente o totale;
- Il blocco di branca quando una o entrambe le branche sono danneggiate;
- Il blocco AV quando il nodo atrio-ventricolare è malfunzionante e non in grado di trasmettere correttamente gli stimoli elettrici ai ventricoli che, nel caso più grave (blocco AV di 3° grado), si contraggono al loro ritmo intrinseco, senza sincronismo con gli atri e ad una frequenza troppo bassa per mantenere la vita per lungo tempo.

CAPITOLO 3

IL SEGNALE ELETTROCARDIOGRAFICO

In questo capitolo viene descritto l'elettrocardiogramma (ECG), tracciato che descrive l'attività elettrica del cuore. Vengono poi trattati: il ruolo che l'ECG ha nella diagnostica cardiologica, le modalità con cui può essere acquisito e le principali procedure di pre-elaborazione.

3.1 Definizione e ruolo clinico

L'elettrocardiogramma è una rappresentazione grafica degli eventi elettrici generati dal cuore in funzione del tempo: riflette infatti il continuo mutare dei potenziali d'azione durante il ciclo cardiaco. Trattandosi di potenziali cellulari ne consegue che l'ampiezza del segnale si misura in mV. Poiché l'attività del cuore è correlata a cicli cardiaci che si susseguono ininterrottamente, il segnale ECG può essere anche definito come la rappresentazione nel tempo di una successione di battiti cardiaci che, non essendo esattamente identici tra loro per variazioni fisiologiche dell'attività cardiaca, permettono di classificare tale segnale come continuo e quasi-periodico (ogni "pseudo-periodo" corrisponde ad un battito); di conseguenza è possibile prevedere la morfologia del segnale e il suo andamento nel tempo: segnali di questo tipo si definiscono determinati e possono essere studiati anche nel dominio della frequenza mediante strumenti di analisi matematica, come la trasformata di Fourier.

Dal punto di vista clinico, l'ECG di superficie costituisce l'indagine di maggior importanza nella diagnostica cardiologica. Si ottiene posizionando una serie di elettrodi sulla superficie corporea, perciò senza essere invasiva né pericolosa per il soggetto, permette di ottenere informazioni utili riguardo l'orientamento anatomico del cuore, l'ampiezza delle sue camere e le eventuali variazioni del volume cardiaco (ipertrofia), la frequenza cardiaca, la localizzazione e l'evoluzione di un danno ischemico del miocardio e una varietà di disturbi del ritmo e del sistema di conduzione cardiaco.⁹

Esistono anche altri tipi di analisi elettrocardiografica: l'ECG sotto sforzo, l'ECG interno e l'ECG dinamico. Nel primo caso si tratta di acquisire il segnale ECG a riposo, far eseguire al soggetto un'attività fisica tale da innalzare la frequenza cardiaca e riacquisire il segnale una volta terminato lo sforzo fisico. In questo modo è possibile evidenziare cardiopatie latenti e stabilire limiti fisici per soggetti affetti da scompenso cardiaco. L'ECG interno invece si ottiene mediante particolari elettrodi che vengono posti direttamente a contatto con l'epicardio. A causa della sua estrema

invasività, si tratta di un esame che si esegue raramente nella pratica clinica ma che può essere utile in casi complessi di aritmia cardiaca per localizzare con precisione la sua origine. È molto più utilizzato nelle sperimentazioni, in genere insieme a test elettrofisiologici durante i quali, tramite stimolazioni elettriche mirate, si possono indurre facilmente e artificialmente delle aritmie così da valutare la predisposizione del soggetto. Infine, l'ECG dinamico mediante Holter è un test non invasivo che, mediante l'applicazione di elettrodi di superficie collegati ad un elettrocardiografo portatile a batteria, permette di registrare l'attività elettrica del cuore per 24 o 48 ore e assume un ruolo importante nell'individuazione di aritmie o di tutti quei disturbi del ritmo cardiaco a comparsa discontinua che non sarebbero rilevabili con un ECG standard.¹²

3.2 Descrizione del tracciato

Il tracciato ECG è ottenuto dall'integrazione spatio-temporale del potenziale d'azione che si origina in diversi siti del cuore. Come illustrato in Figura 5, la prima onda che compare, denominata P secondo le convenzioni adottate a livello internazionale, è espressione del potenziale d'azione che si sviluppa nelle cellule del nodo SA, della muscolatura atriale e del nodo AV poiché nelle restanti cellule cardiache il potenziale si trova ancora al suo valore di riposo. Tutti i tratti seguenti del tracciato che si discostano dalla linea di base sono invece lo specchio del potenziale d'azione che si sviluppa nelle cellule dei ventricoli, in quanto quelle atriali si trovano già nella fase di ripolarizzazione.

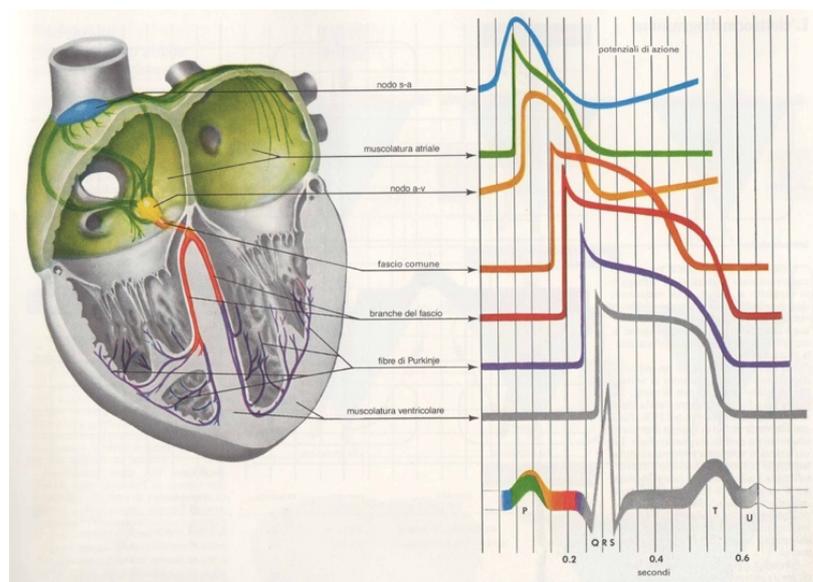


Figura 5: Tracciato elettrocardiografico come integrale di potenziali d'azione

Fonte: Frank H. Netter, "The Netter collection of medical illustrations", Volume 5, 1978

Nel tracciato ECG, ogni battito cardiaco è caratterizzato da una successione di forme d'onda strettamente correlate alle diverse fasi del ciclo cardiaco, come mostra la Figura 6.

- L'**onda P** corrisponde all'attivazione elettrica delle cellule atriali, ossia alla sommatoria di tutte le fasi 0 del loro potenziale d'azione: descrive infatti la depolarizzazione degli atri. È la forma d'onda con la minore ampiezza, in genere compresa tra 0.1- 0.4 mV.
- Il **segmento PR** è la linea isoelettrica che rappresenta il tempo che l'impulso elettrico impiega per attraversare il nodo atrioventricolare, quindi per passare da atri a ventricoli mediante l'attivazione del fascio di His e delle branche cardiache. Si estende dalla fine dell'onda P all'inizio del complesso QRS.
- Il **complesso QRS** descrive la depolarizzazione ventricolare: corrisponde alla sommatoria di tutte le fasi 0 del potenziale d'azione delle cellule della muscolatura ventricolare, la cui attivazione, rispetto a quella atriale descritta dall'onda P, avviene grazie ad un sistema di vie di conduzione rapide e precise: per questo si traduce in deflessioni decise, ampie e con rapidi cambiamenti di direzione che delineano segmenti spezzati di diversa taglia. In genere il picco R, che corrisponde all'eiezione ventricolare, ha un'ampiezza compresa tra 1 e 3 mV. Contemporaneamente all'attivazione dei ventricoli si verifica anche la ripolarizzazione atriale che però non risulta visibile sul tracciato.¹⁴
- Il **segmento ST** esprime la fase in cui tutte le cellule del ventricolo sono depolarizzate, per cui non vi sono movimenti di corrente: per questo è anch'esso isoelettrico. Si estende dalla fine dell'onda S all'inizio dell'onda T. Si può inoltre interpretare come sommatoria di tutte le fasi di plateau del potenziale d'azione delle cellule ventricolari.¹³
- L'**onda T** corrisponde alla fase 3 del potenziale d'azione cellulare, ossia al periodo in cui avviene la rapida ripolarizzazione ventricolare: i ventricoli tornano rilassati. Durante questa fase il potenziale torna al suo valore di riposo.¹³
- In alcuni casi, anche nei soggetti sani, dopo l'onda T si può vedere un'altra deflessione positiva che prende il nome di **onda U** che, secondo l'ipotesi classica, descrive la ripolarizzazione delle cellule di Purkinje.¹³

Risulta quindi evidente che tutte le modificazioni elettrocardiografiche che coinvolgono l'onda P e il segmento PR sono di origine sopraventricolare. In particolare, la presenza dell'onda P in un tracciato elettrocardiografico è innanzitutto rassicurante per un corretto ritmo cardiaco mentre la sua forma, durata e ampiezza possono suggerire un corretto funzionamento delle camere atriali, o che sono sede di qualche processo patologico; invece, un aumento della durata del segmento PR è indice di una dilatazione del tempo entro il quale l'impulso elettrico transita attraverso il nodo AV. Tutti gli altri tratti sono espressione dell'attività ventricolare. In particolare, qualsiasi fattore che

ritardi o anticipi l'attivazione di una parte più o meno consistente della massa ventricolare si traduce in un aumento del tempo complessivo di attivazione ventricolare e quindi in un allargamento del complesso QRS (si parla infatti di QRS largo); un'attenta analisi del segmento ST può invece permettere una diagnosi pressoché immediata di malattie gravi come l'infarto miocardico acuto poiché in tali condizioni il segmento si sposta dalla linea isoelettrica apparendo sovraslivellato o sottoslivellato; infine onde T che siano anormali per direzione o per ampiezza possono indicare danno miocardico, disturbi elettrolitici o ipertrofia del cuore.¹³

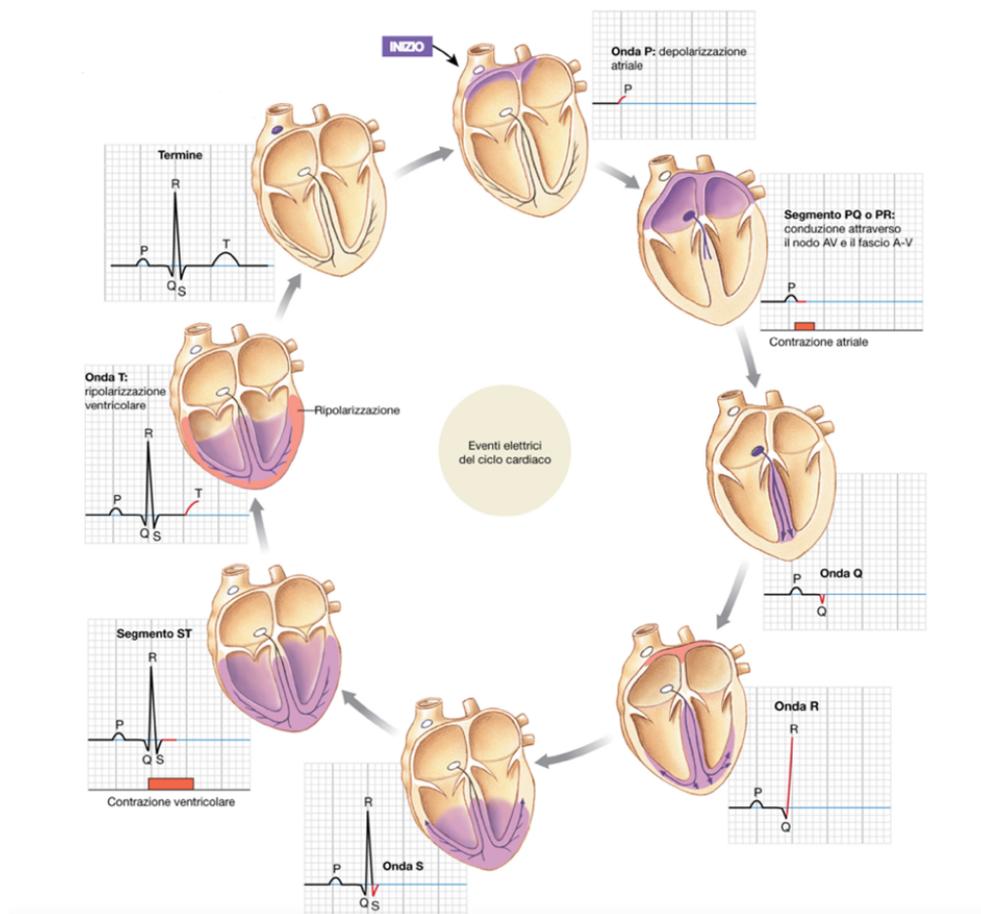


Figura 6: Il segnale elettrocardiografico in relazione alle fasi del ciclo cardiaco

Fonte: D. U. Silverthorn, “Fisiologia: un approccio integrato”, Casa Editrice Ambrosiana, 2007, Terza edizione

Le onde e i segmenti sopra descritti permettono inoltre di definire intervalli del tracciato, la cui analisi può essere rilevante dal punto di vista clinico:

- **L'intervallo PR:** comprende il periodo di tempo che intercorre tra l'inizio dell'attivazione atriale (onda P) e l'inizio dell'attivazione ventricolare (complesso QRS). Esprime quindi il tempo di conduzione atrio-ventricolare.

- L'**intervallo QT**: descrive la durata totale del processo di depolarizzazione e ripolarizzazione dei ventricoli e riflette dunque la durata totale dell'attività elettrica ventricolare. Si misura dall'inizio del complesso QRS alla fine dell'onda T. Numerose condizioni patologiche, più o meno soggette a rischi aritmici, si presentano con variazione della durata del QT. Di norma, la sua durata si modifica con la frequenza cardiaca che quindi deve essere considerata nella misurazione: si parla infatti di QT corretto, cioè espresso in relazione alla frequenza cardiaca.
- L'**intervallo RR**: si estende dal picco R di un battito cardiaco al picco R del battito precedente e rappresenta un ciclo cardiaco. La sua durata varia con la frequenza cardiaca: maggiore è la frequenza e più vicini saranno i battiti cardiaci, quindi minore sarà l'estensione di tale intervallo. Dal punto di vista clinico, permette di evidenziare battiti sopraventricolari (caratterizzati da un RR corto seguito da un RR lungo) e di valutare la variabilità del ritmo cardiaco.

Nella diagnostica cardiologica spesso si tiene conto anche del cosiddetto **punto J**: si tratta del punto corrispondente alla giunzione tra QRS e tratto ST che segna la fine della ripolarizzazione rapida ventricolare (sommatoria delle fasi 1 del potenziale d'azione). In alcune condizioni cliniche, in corrispondenza di tale punto si osserva una vera e propria deflessione positiva, indice di un deficit della corrente ionica in ingresso o un'esaltazione della corrente ionica in uscita.¹³

Quando si analizza un tracciato elettrocardiografico è importante valutare la morfologia dei suoi tratti caratteristici ma anche la loro durata può essere indice di una situazione patologica: sono riportati, in Tabella 1, gli intervalli di normalità a cui si fa riferimento nelle indagini cliniche a riposo per un soggetto adulto.¹³

Tabella 1: Intervalli di normalità della durata dei tratti caratteristici di un tracciato ECG

Tratti	Durata minima (ms)	Durata massima (ms)
Onda P	60	120
Intervallo PR	120	200
Complesso QRS	60	100
Onda T	160	200
Intervallo QT corretto	350	440
Intervallo RR	700	900

Infatti, la durata dell'intervallo PR può essere indice di una conduzione atrio-ventricolare accelerata o rallentata come nel caso di blocco AV di 1° grado, mentre quella dell'intervallo QT permette di individuare particolari condizioni patologiche che vanno sotto il nome di sindrome del QT corto o del QT lungo e che sono associate ad un rischio maggiore di sviluppare anomalie del ritmo cardiaco. L'intervallo RR permette invece di ricavare la frequenza cardiaca: in condizioni di riposo, dalla durata dell'intervallo RR si evince che la frequenza cardiaca è tipicamente di 70-80 battiti al minuto.

In frequenza il segnale ECG, poiché presenta sia variazioni lente che variazioni veloci, è descritto da componenti comprese tra 0,5 e 150 Hz.

3.3 Acquisizione e pre-elaborazione del segnale

Il tracciato elettrocardiografico sopra descritto si ottiene mediante l'elettrocardiografo, strumento dotato di una serie di elettrodi che vengono posizionati in alcuni punti della superficie corporea e che registrano l'attività elettrica del cuore. Quando le cellule cardiache vengono eccitate, lungo la superficie della membrana si creano dipoli elettrici tra il punto eccitato e il punto immediatamente contiguo. Tali dipoli generano un campo elettrico variabile individuabile sulla superficie corporea mediante le sue linee equipotenziali, la cui distribuzione varia durante il ciclo cardiaco: l'elettrocardiogramma si ottiene posizionando gli elettrodi su due linee del campo elettrico a diverso potenziale in modo da rilevare e registrare una differenza di potenziale che varia nel tempo.

3.3.1 Acquisizione mediante lo schema a 12 derivazioni

Allo scopo di ottenere tracciati elettrocardiografici confrontabili e dipendenti solo dalle condizioni fisiologiche o patologiche del cuore, la procedura di registrazione del segnale è stata standardizzata e, poiché le differenze di potenziale considerate dipendono da dove sono stati applicati gli elettrodi, sono state stabilite precise posizioni degli elettrodi che prendono il nome di derivazioni e che permettono di avere un'esplorazione il più completa possibile dell'attività elettrica del cuore.

Si distinguono due tipologie di derivazioni: bipolari e unipolari. Nelle prime si collegano due elettrodi e si registra la loro differenza di potenziale, nelle altre invece il potenziale rilevato da un elettrodo, detto esplorante, è espresso rispetto ad un potenziale di riferimento opportuno.¹³

Per ottenere le derivazioni bipolari vengono impiegati tre elettrodi: uno posto sul polso destro (RA), uno sul polso sinistro (LA) e uno sulla caviglia sinistra (LL), come illustrato in Figura 7A. Le posizioni di tali elettrodi furono scelte in seguito agli studi del fisiologo Einthoven, il quale

pensò di applicare gli elettrodi ai vertici di un triangolo equilatero che circondasse il cuore, quindi un elettrodo in corrispondenza della spalla destra, uno della spalla sinistra e uno sull'ombelico: i potenziali rilevati in tali punti sono però uguali a quelli misurati in corrispondenza dei polsi e della caviglia sinistra. Le derivazioni che si ottengono, dette fondamentali o di Einthoven, sono:

- Derivazione I: differenza di potenziale tra RA e LA
- Derivazione II: differenza di potenziale tra RA e LL
- Derivazione III: differenza di potenziale tra LA e LL

Con gli stessi elettrodi collegati come mostra la Figura 7B, si ottengono altre tre derivazioni unipolari, dette aumentate o di Goldberger:

- Derivazione aV_R : potenziale del polso destro riferito al potenziale ottenuto collegando gli elettrodi LA e LL
- Derivazione aV_L : potenziale del polso sinistro riferito al potenziale ottenuto collegando gli elettrodi RA e LL
- Derivazione aV_F : potenziale della caviglia sinistra riferito al potenziale ottenuto collegando gli elettrodi RA e LA

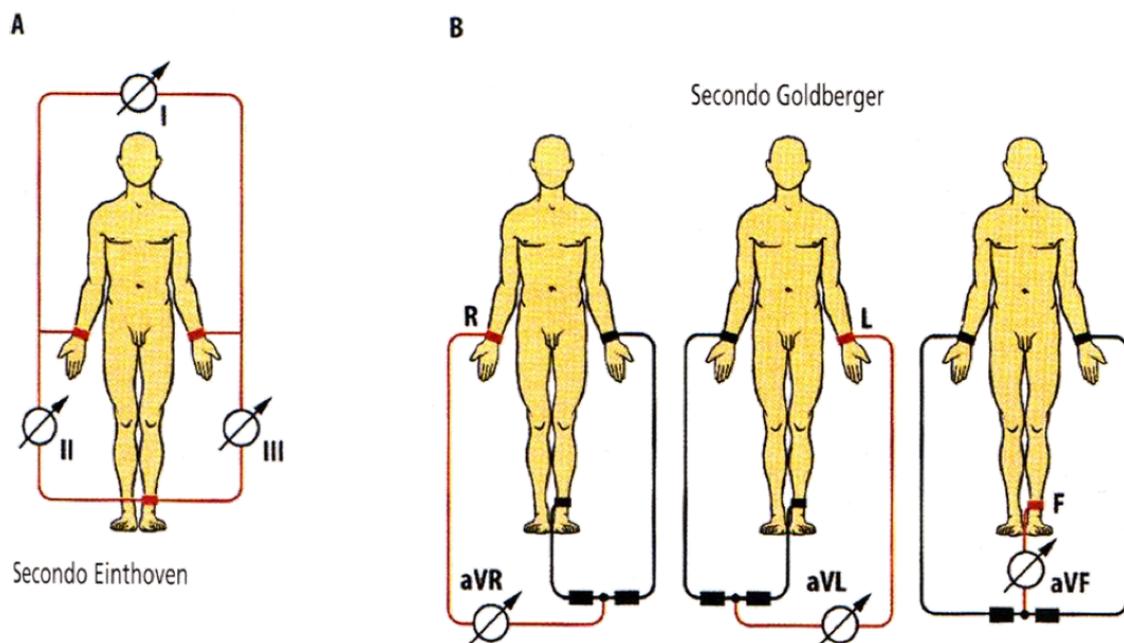


Figura 7: Rappresentazione della posizione degli elettrodi mediante i quali è possibile ottenere:

A: Le derivazioni fondamentali di Einthoven

B: Le derivazioni aumentate di Goldberger

Fonte: R.F. Schmidt, F. Lang "Fisiologia umana", Idelson-Gnocchi, 2008, Quinta edizione

Le derivazioni fondamentali e aumentate permettono di descrivere l'attività elettrica del cuore sul piano frontale perciò, per avere una visione più completa, si aggiungono altre sei derivazioni unipolari ($V_1, V_2, V_3, V_4, V_5, V_6$) che prendono il nome di derivazioni precordiali di Wilson e che permettono di osservare il segnale ECG sul piano trasversale: si ottengono posizionando sei elettrodi esploranti in specifici punti della superficie anteriore e laterale del torace e riferendo il potenziale da essi rilevato ad un terminale elettrico, detto appunto di Wilson, ottenuto collegando tra loro i tre elettrodi del triangolo di Einthoven, come rappresentato in Figura 8.

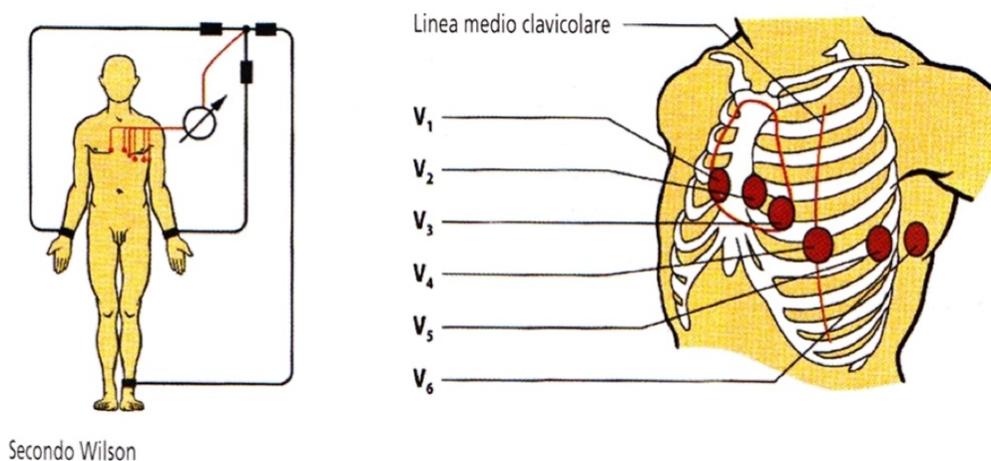


Figura 8: Rappresentazione della posizione degli elettrodi necessari per le derivazioni precordiali

Fonte: R.F. Schmidt, F. Lang "Fisiologia umana", Idelson-Gnocchi, 2008, Quinta edizione

Dunque, l'elettrocardiografo, mediante almeno 10 elettrodi, è in grado di fornire i 12 tracciati elettrocardiografici standard che descrivono lo stesso impulso nello stesso istante ma che differiscono tra loro per morfologia o polarità delle onde, poiché osservano l'attività elettrica del cuore da angolazioni diverse: se supponiamo infatti di posizionare l'elettrodo vicino a una cellula che si sta eccitando in un punto dal quale l'eccitazione si avvicina, si registrerà una deflessione positiva; viceversa, se l'eccitazione si sta allontanando si avrà una deflessione negativa. Le derivazioni bipolari forniscono informazioni sull'attività atriale e ventricolare mentre le precordiali permettono di visualizzare al meglio anomalie ventricolari, come il blocco AV.

In Figura 9 si riporta una rappresentazione grafica dei tracciati che descrivono un battito cardiaco in ciascuna derivazione standard; la II derivazione è quella che viene comunemente riportata come tracciato ECG: infatti, si possono facilmente identificare tutte le forme d'onda caratteristiche del battito cardiaco.

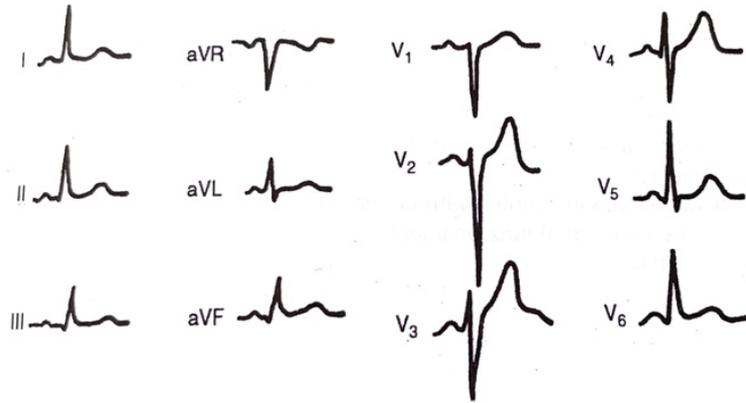


Figura 9: Le 12 derivazioni di un ECG completo

Fonte: M. Costantini, “L’elettrocardiogramma: dalle basi fisiologiche alla facile interpretazione”, The McGraw-Hill, Terza edizione, 2012

Intorno alla metà degli anni Cinquanta ci si è posto il problema di passare da differenze di potenziale misurate dagli elettrodi a proiezioni del dipolo elettrico su tre assi ortogonali, diretti come le tre direzioni principali: testa-piedi, torace-schiena, spalla destra-spalla sinistra. Per farlo è necessario disporre di cinque elettrodi posti sul torace, uno sulla caviglia sinistra e uno per la determinazione di un potenziale di riferimento. Da essi si ottengono le cosiddette derivazioni ortogonali di Frank indicate con X, Y e Z, linearmente indipendenti tra loro, da cui è possibile ottenere proiezioni in ogni direzione. Si possono ad esempio ricavare anche le 12 derivazioni standard.¹⁴

3.3.2 Caratteristiche dei tracciati reali e pre-elaborazione

Una volta che il segnale ECG è stato registrato deve essere opportunamente elaborato perché, come tutti i segnali biologici, è corrotto da disturbi che si sovrappongono all’informazione utile.

I principali sono:

- Rumore di rete: consiste in un segnale sinusoidale descritto da componenti ad alta frequenza (a partire da 45-50 Hz). Le sue caratteristiche dipendono dalla realizzazione della catena di misura e possono essere considerate costanti.
- Rumore dovuto allo spostamento degli elettrodi: è causato dalla perdita di contatto, permanente o intermittente, tra elettrodo e pelle. In genere, si presenta come un’improvvisa variazione della linea di base a cui si sovrappone una componente frequenziale a 50 Hz.
- Artefatti da movimento: si tratta di segnali ad alta frequenza causati dai movimenti e dai tremori muscolari del soggetto che è sottoposto alla misura.

- Sovrapposizione di altri segnali biologici: oltre al segnale ECG viene inevitabilmente registrata anche la respirazione che provoca variazione della linea di base e modulazione dell'ampiezza (soprattutto del QRS). Il segnale respiratorio è descritto in frequenza da una componente armonica alla frequenza del respiro (variabile tra 0.1 e 0.4 Hz).

Tali interferenze possono essere limitate in sede di acquisizione del segnale. In particolare, si possono limitare gli artefatti da movimento registrando il segnale in un ambiente confortevole in modo che il soggetto sia sdraiato e non compia troppi movimenti mentre lo spostamento degli elettrodi può essere limitato con l'uso di gel elettrolitico che li mantiene in sede durante la registrazione. I disturbi che invece vengono registrati dall'elettrocardiografo possono essere eliminati in sede di pre-elaborazione del segnale mediante l'utilizzo di filtri frequenziali. Si tratta di particolari sistemi in grado di discriminare le componenti in frequenza che ricevono in ingresso, permettendo il passaggio di segnali con componenti spettrali in determinate bande di interesse ed eliminando quelli con componenti in frequenza fuori banda. Per poterli applicare, il segnale deve essere innanzitutto campionato: il teorema del campionamento afferma che la conoscenza del segnale è del tutto equivalente alla conoscenza dei suoi campioni, ottenuti considerando il segnale solo in specifici istanti di tempo distanti l'uno dall'altro di un intervallo detto tempo di campionamento (dal quale si ricava la frequenza di campionamento).

I primi tre disturbi, essendo descritti da componenti ad alta frequenza, possono essere eliminati mediante un filtro passa-basso con un'opportuna frequenza di taglio, che lascerà passare inalterate solo le componenti al di sotto di tale frequenza. Gli effetti della respirazione invece possono essere eliminati mediante un filtro passa-alto che farà passare tutte le componenti al di sopra della frequenza di taglio scelta.

Dopo aver eliminato le eventuali interferenze, si procede con l'estrazione dei parametri che sono di interesse e che possono essere in grado di discriminare una condizione fisiologica da una patologica. Nel caso del segnale ECG, il complesso QRS è la forma d'onda che fornisce gran parte delle informazioni sullo stato di salute del cuore e che viene comunemente utilizzata per la determinazione della frequenza cardiaca, perciò è fondamentale riuscire ad individuare la sua posizione: si parla in particolare di QRS detection, al cui scopo sono stati sviluppati diversi algoritmi. Il più accreditato è l'algoritmo di Pan-Tompkins che, come la maggior parte degli algoritmi, include una serie di filtri passa alto e passa basso mediante i quali si attenuano le componenti relative alle onde P, alle onde T, alle interferenze e alle fluttuazioni della linea di base. Mediante tale algoritmo si ottengono le posizioni dei picchi R a partire dalle quali si può ricavare ad esempio la durata dell'intervallo RR.

CAPITOLO 4

L'ALTERNANZA ELETTROCARDIOGRAFICA

L'alternanza elettrocardiografica (in inglese electrocardiographic alternans, ECGA) è un fenomeno elettrofisiologico che consiste in una variazione battito per battito della morfologia di uno o più tratti dell'elettrocardiogramma. Le variazioni possono interessare l'ampiezza, la durata o la polarità della forma d'onda: quando sono facilmente visibili sull'ECG di superficie si parla di alternanza macroscopica, che fu descritta per la prima volta da Heinrich Hering nel 1908⁶. Da allora, in letteratura, gli studi si sono concentrati soprattutto sull'alternanza dell'onda T per la sua associazione ad aritmie ventricolari maligne¹⁵ e morte cardiaca improvvisa¹⁶ mentre l'alternanza del complesso QRS e dell'onda P hanno suscitato meno interesse. Tuttavia, poiché il potenziale d'azione è influenzato dall'attività elettrica di tutte le cellule cardiache, è ragionevole ritenere che ogni forma d'onda dell'ECG possa essere affetta dal fenomeno di alternanza e che sia quindi vantaggioso analizzarlo nella sua totalità: si tratta di un approccio innovativo molto recente. Infatti, dalla letteratura sono disponibili soprattutto casi clinici in merito: ad esempio, è stata dimostrata l'associazione dell'ECGA con il ponte miocardico, anomalia congenita del cuore che si verifica quando un'arteria coronarica assume un corso intramuscolare anziché irrogare il cuore dall'esterno e che può provocare complicazioni cardiovascolari, inclusi episodi aritmici¹⁷.

L'ECGA è inoltre un fenomeno non stazionario dipendente dalla frequenza cardiaca: è infatti dimostrato che i livelli di alternanza aumentano all'aumentare della frequenza cardiaca. Diversi metodi di analisi, implementati per valutare in particolare l'alternanza dell'onda T, definiscono la frequenza di alternanza come la metà della frequenza cardiaca media calcolata considerando la durata media dell'intervallo RR.

Dal punto di vista clinico, l'ECGA è ampiamente riconosciuta come indice di rischio cardiaco non invasivo in grado di descrivere la predisposizione a sviluppare aritmie poiché è espressione di instabilità elettrica: in presenza di alti livelli di alternanza, il cuore si trova infatti in un regime caotico caratterizzato da disturbi del normale ritmo cardiaco.¹⁸

4.1 Elettrofisiologia dell'alternanza elettrocardiografica

Molte ipotesi sono state proposte in letteratura per spiegare come ha origine l'ECGA. La più accreditata afferma che le perturbazioni dei meccanismi di omeostasi del calcio che si verificano ad ogni battito cardiaco danno luogo alla cosiddetta alternanza del calcio che si traduce in

alternanza del potenziale d'azione, quindi in alternanza del segnale ECG che ne è la rappresentazione grafica. L'omeostasi del calcio, cioè il mantenimento della giusta concentrazione dello ione Ca^{++} all'interno della cellula, è garantita dall'azione del reticolo endoplasmatico liscio che rilascia ioni Ca^{++} e dello scambiatore di membrana $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ che trasporta ioni Ca^{++} all'esterno della cellula in favore del sodio. Questi meccanismi sono fondamentali non solo per la contrazione muscolare ma anche perché influenzano il profilo del potenziale d'azione e la sua durata. Un maggiore rilascio di calcio all'interno della cellula fa in modo che lo scambiatore $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ si attivi prima contribuendo ad una minore corrente di ripolarizzazione che provoca un prolungamento della durata del potenziale d'azione (in inglese action potential duration, APD)⁶. Ne deriva che i canali del calcio si inattivano più velocemente e il successivo potenziale d'azione risulta più corto. Un minore rilascio di calcio produce invece l'effetto contrario. Risulta quindi evidente che l'alternanza del potenziale d'azione consiste in genere nell'alternarsi di un potenziale lungo e uno corto ed è strettamente associata all'insorgenza di un secondo rilascio spontaneo di calcio da parte del reticolo endoplasmatico durante la fase di plateau, che si traduce principalmente in alternanza dell'onda T. Tuttavia, è stato ampiamente dimostrato il ruolo dell'alternanza della APD anche nelle cellule atriali: nonostante le differenze nella morfologia del potenziale atriale e ventricolare, sono state riscontrate somiglianze nei meccanismi che innescano l'alternanza; quindi, anomalie nel ciclo intracellulare del calcio giocano il ruolo principale anche a livello atriale.⁶

Il fatto che l'alternanza elettrocardiografica tenda ad aumentare con la frequenza cardiaca è inoltre plausibile e giustificabile se si pensa che una più elevata frequenza comporta un maggior numero di contrazioni cardiache, quindi di cicli di calcio.

4.2 Alternanza dell'onda T

L'alternanza dell'onda T (in inglese T-wave alternans, TWA) è un fenomeno che consiste nella variazione battito per battito della morfologia dell'onda T in termini di ampiezza, durata o polarità. Nel 1948, Kelter e Schwartz analizzarono il tracciato elettrocardiografico di 6059 soggetti riscontrando cinque casi di alternanza macroscopica dell'onda T.¹⁹ Presumibilmente a causa della bassa incidenza, la TWA è rimasta niente più che una curiosità fino al 1984, quando fu dimostrata per la prima volta l'esistenza di livelli microscopici di alternanza, non visibili ad occhio nudo sul tracciato ECG standard, la cui analisi era in grado di fornire una misura non invasiva di instabilità cardiaca²⁰. Da allora sono stati eseguiti molti studi con lo scopo di sviluppare metodi automatici in grado di rilevare e quantificare la TWA microscopica. Negli ultimi decenni il fenomeno ha riscosso un crescente interesse poiché è stato ampiamente riconosciuto il suo legame con le aritmie

ventricolari e, nei casi più gravi, con la morte cardiaca improvvisa. La relazione è stata dimostrata mediante test elettrofisiologici, considerati positivi quando in grado di indurre un'aritmia come la fibrillazione o la tachicardia ventricolare mediante stimoli elettrici: i dati raccolti da Rosenbaum¹⁴ all'esito del suo studio evidenziano infatti che l'85% dei soggetti positivi al test elettrofisiologico presentavano anche livelli notevoli di TWA.

La TWA macroscopica, nonostante sia piuttosto rara, è stata oggetto di studio perché riscontrata in diverse condizioni patologiche come la sindrome del QT lungo²¹, l'insufficienza cardiaca congenita, le malattie coronariche e ischemiche. Quella microscopica invece, molto più comune, è rilevabile solo mediante procedure di elaborazione digitale ed è considerata un indice di rischio non invasivo per aritmie ventricolari potenzialmente letali come la fibrillazione ventricolare. Anche la sua utilità clinica nel prevedere morte cardiaca improvvisa appare promettente, soprattutto per soggetti con insufficienza cardiaca congenita, bassa frazione di eiezione ventricolare, malattie coronariche o soggetti che hanno avuto un infarto miocardico^{16,22} ma anche per soggetti apparentemente sani²³.

L'entità dell'alternanza del potenziale d'azione è di diversi ordini di grandezza maggiore rispetto alla corrispondente TWA come illustrato in Figura 10: per questo, livelli microscopici di TWA possono essere fisiologicamente o clinicamente rilevanti e dimostrano che il fenomeno riflette alterazioni della ripolarizzazione che avvengono a livello dei singoli miocardiociti²⁴. Si ritiene inoltre che l'alternanza della APD svolga un ruolo cruciale nel generare il substrato elettrofisiologico per lo sviluppo di aritmie, a dimostrazione del fatto che la TWA svolge una funzione importante nel prevedere il rischio di aritmie a lungo termine ma può essere altrettanto utile per la vulnerabilità ad aritmie a breve termine.²⁵

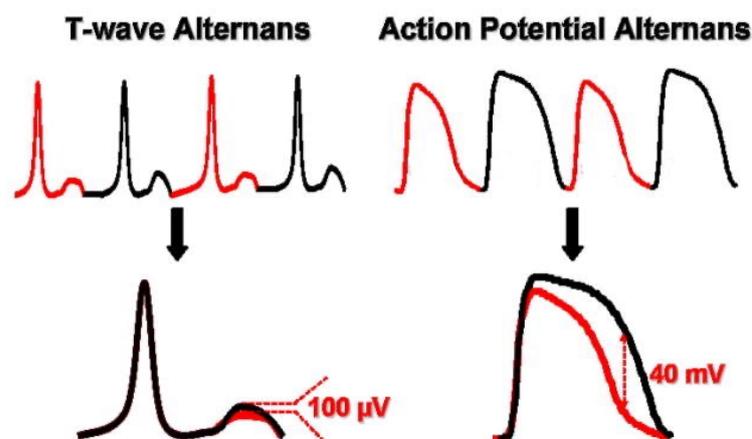


Figura 10: Rappresentazione grafica dell'alternanza della APD e della corrispondente TWA

Fonte: Cutler MJ, Rosenbaum DS, "Explaining the clinical manifestations of T wave alternans in patients at risk for sudden cardiac death", Heart Rhythm (2009), Vol. 6: 22–28

Allo scopo di analizzare la TWA in soggetti affetti da cardiopatie, in diversi studi sono stati coinvolti come termine di paragone i soggetti sani nei quali è stato possibile rilevare livelli, seppur bassi, di TWA. Ciò ha sollevato un'importante questione: i livelli riscontrati nella popolazione sana sono associabili a rumore e artefatti di misura o sono la manifestazione di un fenomeno fisiologico che descrive una condizione preclinica? Dopo che lo studio di Pruvot²⁶ dimostrò la possibilità di indurre vari livelli di TWA, non necessariamente associati a instabilità cardiaca, l'ipotesi che la TWA fosse un fenomeno continuo e non un fenomeno on-off che si presenta solo in determinate condizioni cliniche ha guadagnato sempre più considerazione; per questo, metodi di analisi sempre più avanzati sono stati sviluppati al fine di discriminare la TWA dal rumore sovrapposto al segnale ECG e l'ipotesi dell'esistenza di livelli fisiologici di alternanza è stata fortemente supportata da diversi studi.

Nel corso degli anni diversi metodi automatici per identificare i livelli microscopici di TWA sono stati proposti: la scelta del metodo di analisi ha un impatto diretto sui valori di alternanza che si ottengono e sulla loro affidabilità. I principali metodi sono:

- Metodo spettrale (in inglese Fast Fourier transform spectral, FFTS): si costruisce un segnale allineando N complessi elettrocardiografici in funzione del numero successivo di battiti e si calcola lo spettro di potenza di tale segnale mediante la trasformata di Fourier. Gli spettri di potenza relativi a tutte le onde T degli N complessi vengono sommati per ottenere uno spettro cumulativo, del quale si considera il valore in corrispondenza della frequenza di alternanza, definita pari a 0,5 cicli per battito, e il valore di K che è espressione del significato statistico dell'alternanza in relazione alla deviazione standard del rumore sovrapposto al segnale ECG di partenza.²³
- Metodo della media mobile modificata (in inglese modified moving average, MMA): si tratta di un'analisi nel dominio del tempo. Confrontando ciascun battito cardiaco con quello successivo, l'algoritmo crea due modelli di battito: uno considerando solo i battiti normali e uno considerando solo quelli dalla morfologia irregolare. L'alternanza è poi quantificata valutando la differenza in ampiezza tra i due modelli costruiti.²³
- Metodo del filtro adattivo (in inglese adaptive match filter, AMF): si tratta di un filtro Butterworth bidirezionale del sesto ordine che riceve in ingresso il segnale ECG, filtra tutte le componenti che non sono relative alla TWA (la cui frequenza è definita come metà della frequenza cardiaca media) e restituisce un segnale pseudo-sinusoidale che descrive la sola TWA: l'ampiezza della sinusoide corrisponde quindi all'ampiezza della TWA e si riduce al valore costante zero in assenza di alternanza.²⁷

- Metodo di demodulazione complessa (in inglese complex-demodulation, CD): si tratta di un algoritmo alternativo al metodo spettrale che valuta l'energia intorno alla frequenza di alternanza definita come 0,5 cicli per battito.²³

Per preparare il segnale all'analisi, tutti i metodi richiedono inoltre una pre-elaborazione che consiste principalmente nel campionare il segnale ad un'opportuna frequenza di campionamento, filtrarlo dal rumore, eliminare la linea di base e dividerlo in finestre temporali di 64 o 128 battiti nelle quali i battiti dalla morfologia irregolare, detti ectopici, vengono sostituiti con il battito ottenuto facendo la mediana di tutti i complessi QRS: solo i segnali che non hanno una percentuale troppo elevata di battiti sostituiti vengono poi sottoposti al metodo di analisi vero e proprio per l'identificazione dell'alternanza.

In condizioni stazionarie, il metodo che meglio permette di valutare la TWA è MMA. Tuttavia, in presenza di fenomeni come la respirazione che possono modulare il segnale ECG, il metodo MMA attribuisce erroneamente tali variazioni del segnale alla TWA, accrescendo il numero di falsi positivi.²⁷

In condizioni non stazionarie, solo il metodo AMF è in grado di rilevare correttamente la TWA: infatti, il metodo spettrale non riconosce affatto le caratteristiche non stazionarie del segnale, il metodo MMA ne rileva la presenza ma introduce un ritardo, mentre il metodo CD riesce a identificare solo le componenti più lente. Il metodo AMF sembra quindi essere il più affidabile nell'identificare e quantificare la TWA perché raggiunge il miglior compromesso tra la necessità di eliminare falsi positivi e quella di rilevare le variazioni rapide del segnale.²⁷

Dal punto di vista quantitativo, i valori misurati mediante il metodo AMF e il metodo CD sono equiparabili mentre quelli rilevati a partire dallo stesso segnale ECG con il metodo MMA sono in genere più alti. Infine, è interessante notare che il metodo FFTS non rileva alcuna TWA nei soggetti sani poiché, essendo caratterizzato da un'elevata sensibilità al rumore, quando i livelli di TWA e quelli di rumore sono equiparabili, non li riconosce come dovuti all'alternanza. Gli altri metodi invece sono in grado di rilevare bassi livelli di TWA anche nella popolazione sana.²⁷

Una corretta scelta del sistema di derivazione con cui registrare il segnale ECG è altrettanto importante per un'identificazione affidabile della TWA. Poiché la TWA riflette l'alternanza cellulare, la sua distribuzione spaziale varia a seconda del soggetto e dell'eventuale patologia che lo affligge. Di conseguenza, la TWA viene in genere identificata e valutata considerando più derivazioni. Adoperando il metodo AMF, è stato inoltre dimostrato che il sistema di derivazioni standard e quello di derivazioni ortogonali sono equivalenti nella valutazione dell'onda T.²⁸

4.3 Alternanza del complesso QRS

L'alternanza del complesso QRS (in inglese QRS alternans, QRSA) è un fenomeno che si verifica quando la morfologia e in particolare la durata del complesso QRS presenta variazioni: infatti, un qualunque disturbo della conduzione dello stimolo elettrico generato dal nodo SA stravolge la normale sequenza di attivazione dei ventricoli, nei quali l'impulso non segue più le vie di conduzione ma si propaga più lentamente a macchia d'olio e questo si traduce inevitabilmente in un aumento della durata del QRS (si parla di QRS largo).¹³

Dato che la maggior parte degli studi si è concentrata sulla TWA, il meccanismo di alternanza del complesso QRS è meno compreso. Tuttavia, è noto che anche la QRSA si sviluppa come risultato dell'alternanza del potenziale d'azione, non solo a causa dell'alternanza del calcio intracellulare ma probabilmente anche a causa di alterazioni nella conduzione dell'impulso a livello del fascio di His e delle fibre del Purkinje²⁹: ne consegue che la QRSA riflette una situazione di instabilità elettrica ed è quindi subordinata ad un blocco o ritardo nell'attivazione di alcune parti dei ventricoli.³⁰

La QRSA microscopica è stata identificata per la prima volta mediante il metodo spettrale nel 1994 in una popolazione di soggetti la cui maggioranza aveva malattie coronariche¹⁵; in seguito in letteratura è stata analizzata prevalentemente in soggetti affetti da cardiopatie come il versamento pericardico³⁰, in portatori di defibrillatore cardiaco impiantabile (in inglese implantable cardioverter defibrillator, ICD)²⁹ e in coloro che hanno avuto episodi di tachicardia sopraventricolare³¹ o di blocco AV³², con lo scopo di individuare il sito di origine di tali disturbi. In diverse condizioni cliniche, la QRSA è spesso accompagnata dalla TWA: ciò non risulta inaspettato poiché in molti casi la depolarizzazione e la ripolarizzazione si influenzano a vicenda. Dal punto di vista clinico, anche la QRSA è un importante indice di rischio poiché è stato dimostrato che la sua presenza, indipendentemente dalla presenza della TWA, aumenta il rischio di tachicardie sopraventricolari e ventricolari e ne può prevedere la comparsa. Infatti, i risultati ottenuti dallo studio di Adrian Suszko²⁹ hanno dimostrato che la maggior parte dei soggetti che hanno sviluppato un'aritmia ventricolare, avevano livelli notevoli di QRSA, che risultavano tuttavia più alti se accompagnati anche da livelli di TWA.

A differenza della TWA, nel corso degli anni non sono stati sviluppati metodi di analisi con lo specifico scopo di identificare la QRSA ma piuttosto i metodi implementati per il rilevamento della TWA sono stati adattati così da riuscire ad identificare in modo più o meno affidabile anche livelli di QRSA.

4.4 Alternanza dell'onda P

L'alternanza dell'onda P (in inglese P-wave alternans, PWA) è un fenomeno che, analogamente alla TWA, consiste in variazioni battito per battito della morfologia dell'onda P, soprattutto in termini di ampiezza. Nonostante sia piuttosto rara, grazie a diversi casi clinici in cui è stata identificata, si può affermare il suo ruolo nello scenario clinico: è considerata un importante predittore di aritmie sopraventricolari e può essere seguita da alternanza del complesso QRS e/o dell'onda T.

In particolare, in una donna che lamentava palpitazioni e che è stata sottoposta a monitoraggio elettrocardiografico sono stati rilevati livelli di PWA seguiti da un flutter atriale³³ mentre analizzando il caso di una donna affetta da iponatremia (disturbo elettrolitico in cui la concentrazione del sodio nel sangue è più bassa del normale) che presentava un'onda P che fluttuava da una configurazione completamente negativa a una completamente positiva, si è dimostrato il legame tra la PWA e i disordini elettrolitici che comportano alternanza del potenziale d'azione: infatti, si è visto come ristabilendo l'ordine elettrolitico si sia ripristinata anche la corretta morfologia dell'onda P³⁴. In accordo con la letteratura disponibile, nonostante non siano stati eseguiti molti studi con lo scopo di rilevarla, la PWA si può dunque considerare un buon indice di rischio non invasivo per aritmie come il flutter ed in particolare la fibrillazione atriale.

Come per la QRSA, anche per la PWA non sono stati implementati metodi di analisi con il solo scopo di identificarla bensì i metodi già proposti per la TWA sono stati adattati così da riuscire a identificare anche eventuali livelli di PWA.

4.5 Valori fisiologici di riferimento

L'intervallo fisiologico di riferimento è un insieme di valori, in genere delimitato da un limite inferiore e uno superiore, entro i quali è possibile racchiudere una serie di risultati ottenuti osservando ciò che avviene in un elevato numero di persone sane con simili caratteristiche.

I livelli di TWA rilevati nelle popolazioni sane hanno permesso di affermare che il fenomeno di alternanza è caratterizzato anche da livelli fisiologici che devono essere considerati nel tentativo di stabilire un intervallo di riferimento in modo da fornire un termine di confronto per poter discriminare al meglio i livelli anormali, che sono indice di una condizione patologica. Stando alla letteratura disponibile, l'ECCA è riconosciuta come fenomeno elettrofisiologico ma sono stati identificati dei valori di riferimento solo per la TWA poiché non sono stati eseguiti studi in merito alla QRSA o alla PWA che hanno coinvolto soggetti sani.

Per poter fornire valori di riferimento, la TWA è stata parametrizzata nel dominio del tempo in termini di ampiezza (in inglese TWA amplitude, TWAA) espressa in μV , durata (in inglese TWA duration, TWAD) espressa in numero di battiti e prodotto dei primi due (in inglese TWA magnitude, TWAM) che sono stati valutati considerando il valore medio e la deviazione standard. Un primo studio³⁵ nel 2009, adoperando il metodo AMF, ha analizzato la TWA in una popolazione sana dopo aver acquisito il segnale ECG in condizioni di riposo nella configurazione ortogonale di Frank e ha fornito un valore soglia per ogni parametro sopra definito che ha permesso di ottenere un primo intervallo di riferimento: al di sotto di tale valore la condizione è fisiologica mentre nel caso i cui i valori siano al di sopra la condizione è patologica e la TWA è indice di rischio cardiaco. I valori soglia forniti sono:

- Ampiezza: $67 \mu\text{V}$
- Durata: 92 battiti
- Prodotto dei due: $5029 \mu\text{V} \times \text{battiti}$

Gli intervalli di riferimento possono inoltre dipendere da alcuni parametri come il sesso, l'età, l'indice di massa corporea: per questo motivo, con lo stesso metodo di analisi, è stato eseguito un secondo studio³⁶ differenziando i soggetti sani in base al sesso e sono stati trovati ulteriori valori soglia:

- Ampiezza: nei maschi $68 \mu\text{V}$ e nelle femmine $61 \mu\text{V}$
- Durata: nei maschi 78 battiti e nelle femmine 93 battiti
- Prodotto dei due: nei maschi $3928 \mu\text{V} \times \text{battiti}$ e nelle femmine $5057 \mu\text{V} \times \text{battiti}$

Dal confronto con i valori ottenuti considerando i soggetti sani indipendentemente dal sesso è evidente che la regione di normalità femminile mostra una riduzione in ampiezza (da 67 a $61 \mu\text{V}$) mentre la regione di normalità maschile è caratterizzata da una significativa riduzione della durata (da 92 a 78 battiti). Ne deriva che identificare valori soglia in base al sesso permette a sua volta di identificare livelli anormali di TWA che non sarebbero stati rilevabili considerando la regione di normalità indipendente dal sesso.

Con il metodo MMA è stato invece trovato un valore di riferimento solo in ampiezza: il segnale ECG di una popolazione sana e una popolazione con ICD è stato registrato nel sistema di derivazioni standard e in quello ortogonale e si è ottenuto che un valore in ampiezza di $5 \mu\text{V}$ è in grado di discriminare tutti i soggetti sani dalla maggior parte dei soggetti malati.³⁷

CAPITOLO 5

ANALISI DELL'ALTERNANZA ELETTROCARDIOGRAFICA IN UNA POPOLAZIONE REALE DI SOGGETTI SANI

In questo capitolo si riportano le informazioni relative alla popolazione presa in esame per lo studio dell'ECGA, al metodo di analisi utilizzato per valutarla e si discutono i risultati ottenuti dallo studio fatto, confrontandoli con quanto disponibile in letteratura.

5.1 Descrizione della popolazione analizzata

La popolazione presa in esame per valutare l'ECGA proviene dal PTB Diagnostic ECG Database³⁸ disponibile su Physionet³⁹ ed è composta da 52 soggetti sani, di cui 39 maschi (M) e 13 femmine (F). Di sei soggetti (5 maschi e una femmina) non si conosce l'età mentre i restanti hanno un'età compresa tra i 17 e gli 81 anni e sono stati classificati per fasce d'età nella Tabella 2 che segue.

Tabella 2: Classificazione dei soggetti per fasce d'età.

Si riporta anche il sesso dei soggetti appartenenti a ciascuna fascia.

Fascia d'età	Numero di soggetti	Sesso dei soggetti
< di 20 anni	1	1 M
Tra 20 e 30 anni	12	9 M, 3 F
Tra 31 e 40 anni	11	9 M, 2 F
Tra 41 e 50 anni	6	5 M, 1 F
Tra 51 e 60 anni	9	6 M, 3 F
Tra 61 e 70 anni	6	4 M, 2 F
> di 70 anni	1	1 F

In Tabella 3 sono invece riportati il valore medio e la deviazione standard dell'età dell'intera popolazione analizzata, dei soli soggetti femminili e dei soli soggetti maschili.

Di ogni soggetto, oltre all'età, si conosce anche il sesso e la storia clinica che mostra assenza di infarto miocardico acuto e di qualsiasi altra patologia cardiovascolare.

Tabella 3: Valore medio e deviazione standard dell'età dei soggetti

	Intera popolazione	Soggetti femminili	Soggetti maschili
Valore medio	43,3	47,5	42
Deviazione standard	15,6	19,1	14,2

Il database fornisce poi una o più registrazioni del segnale ECG della durata di circa 2 minuti. In particolare: per 7 soggetti l'ECG è stato acquisito più volte lo stesso giorno mentre per altri 7 sono riportate registrazioni fatte anche a distanza di mesi o anni dalla prima. Ciascuna registrazione è stata ottenuta in condizioni di riposo mediante un elettrocardiografo a 16 canali in grado di acquisire contemporaneamente i tracciati ECG sia nella configurazione standard che in quella ortogonale. Ogni segnale è stato inoltre campionato alla frequenza di 1000 Hz.

5.2 Metodo di analisi

Per il presente studio sono state considerate solo le derivazioni standard (I, II, III, aV_R, aV_L, aV_F, V₁, V₂, V₃, V₄, V₅, V₆), per cui ogni registrazione è composta da 12 segnali diversi, uno per ciascuna derivazione e, tenendo conto che per alcuni soggetti sono disponibili più acquisizioni, sono state prese in esame 61 registrazioni.

Dopo aver caricato le derivazioni presenti in ciascuna registrazione in una matrice, ad ogni segnale è stata sottratta la media, il segnale è stato ricampionato alla frequenza di 200 Hz ed è stato filtrato utilizzando un filtro di Butterworth del sesto ordine con frequenza di taglio pari a 45 Hz così da eliminare le componenti di rumore ad alta frequenza.

Mediante l'algoritmo di Pan-Tompkins, sono state poi individuate le posizioni dei picchi R di ciascun battito per una sola derivazione, scelta in modo da minimizzare la rumorosità dell'acquisizione: per 2 segnali è stata considerata la II, per 7 si è fatto riferimento alla I mentre per i restanti è stata presa in esame la V₆. Il vettore dei picchi R è stato poi utilizzato per calcolare la durata media dell'intervallo RR (RRmedio) e la sua deviazione standard.

In seguito, è stata utilizzata una funzione che, a partire dalla derivazione ECG sulla quale sono stati individuati i picchi R e dal vettore contenente le posizioni dei picchi, restituisce una matrice contenente le posizioni dei punti fiduciali per ogni battito: Pon, Pmax e Poff che rappresentano l'inizio, il picco e la fine dell'onda P; Qon, R e J che caratterizzano invece il complesso QRS e infine Ton, Tmax e Toff che descrivono l'inizio, il picco e la fine dell'onda T. Nota la posizione del picco R, le posizioni degli altri punti sono state calcolate come segue:

- Qon: definito 60 ms prima del picco R;
- Punto J: definito 60 ms dopo il picco R;
- Pon: definito 180 ms prima di Qon;
- Poff: definito 20 ms prima di Qon;
- Pmax: definito come il valore minimo o massimo (a seconda della polarità dell'onda) nell'intervallo compreso tra Pon e Poff;
- Ton: definito mediante formule empiriche che tengono conto della durata media dell'intervallo RR. In particolare:
 - se l'intervallo RR è minore di 600 ms, Ton è posizionato 60 ms dopo il picco R;
 - se l'intervallo RR è maggiore di 600 ms ma minore di 1100 ms, Ton è posizionato 100 ms dopo il picco R;
 - se l'intervallo RR è maggiore di 1100 ms, Ton viene invece posizionato 150 ms dopo il picco R.
- Toff: anch'esso definito mediante formule empiriche che permettono di stimare la durata media dell'onda T (Td) tenendo conto di quella dell'intero intervallo RR. Si usano in particolare le seguenti formule (1):

$$T_d = \frac{400 \sqrt{RR_{medio}}}{1000} \quad T_{off} = T_d + T_{on} \quad (1)$$

- Tmax: definito come il valore massimo o minimo (a seconda della polarità dell'onda) nell'intervallo compreso tra Ton e Toff.

La matrice restituita dalla funzione precedente e la matrice contenente le 12 derivazioni ECG vengono infine date in ingresso ad una funzione che filtra il segnale, elimina la linea di base e sostituisce i battiti ectopici. In particolare, per il filtraggio viene applicato un filtro bidirezionale di Butterworth del sesto ordine con frequenza di taglio pari a 35 Hz; la linea di base viene calcolata mediante una spline cubica che interpola i punti fiduciarci posti 80 ms prima del picco R e viene poi rimossa sottraendola al segnale ECG e infine i battiti ectopici vengono individuati prendendo in esame il complesso QRS: innanzitutto viene costruito un modello facendo la mediana di tutti i complessi del segnale preso in considerazione, in seguito si valuta la correlazione tra ciascun complesso QRS e il modello precedentemente ottenuto e se il coefficiente di correlazione è minore di 0,85 il battito viene considerato ectopico e dunque sostituito dal modello. La funzione restituisce allora il segnale ECG filtrato, il numero di battiti sostituiti e 3 vettori, uno per ogni forma d'onda, contenenti il punto di inizio e di fine dell'onda (Pon e Poff, Qon e J, Ton e Toff).

Prima di proseguire con l'analisi dell'ECGA, sono state implementate due funzioni allo scopo di verificare che il segnale ECG soddisfi le seguenti condizioni di idoneità: il numero di battiti sostituiti non deve essere superiore del 10% del numero totale di battiti e la variabilità del ritmo cardiaco, misurata in termini di deviazione standard dell'intervallo RR, non deve essere superiore del 10% dell'RR medio: ciò implica che si accettano solo i livelli fisiologici di variabilità del ritmo cardiaco. Se anche una sola delle condizioni non è verificata il segnale ECG non può essere considerato e quindi analizzato. Nel presente studio, poiché la durata del tracciato è di 2 minuti, si considerano finestre temporali di 64 battiti, dunque il numero di battiti sostituiti non può essere superiore a 5 poiché in tal caso sarebbe troppo rumoroso e avrebbe troppi battiti sostituiti che lo farebbero risultare artefatto.

Utilizzando i punti fiduciarî sopra ottenuti, ciascun battito cardiaco viene diviso in tre sezioni: la sezione P compresa tra il punto Pon e il punto Qon, la sezione del complesso QRS definita tra il punto Qon e il punto J e la sezione T compresa tra il punto J e il punto Toff. In questo modo, a partire dal segnale ECG, si possono costruire 3 segnali diversi:

- Segnale P: ottenuto ponendo a baseline le sezioni QRS e T e considerando solo la sezione P di ogni battito;
- Segnale QRS: : ottenuto ponendo a baseline le sezioni P e T e considerando solo la sezione QRS di ogni battito;
- Segnale T: ottenuto ponendo a baseline le sezioni P e QRS e considerando solo la sezione T di ogni battito.

Dopo che i segnali sono stati così elaborati si applica il metodo del filtro adattivo avanzato (in inglese Enhanced adaptive matched filter, EAMF): si tratta di una versione avanzata del metodo AMF (proposto per l'identificazione automatica della sola TWA) che si è dimostrato essere uno strumento affidabile in grado di identificare e misurare l'ECGA in tutte le sue forme e di capire quale delle tre alternanze è la prevalente. Rispetto al metodo AMF, quello avanzato necessita l'individuazione dei punti fiduciarî e la divisione di ciascun battito nelle tre sezioni sopra descritte. Inoltre, il nuovo metodo fornisce un parametro innovativo per valutare il fenomeno dell'alternanza, l'area di alternanza (in inglese alternans area, AAr), definita come il prodotto dell'ampiezza dell'alternanza (in inglese alternans amplitude, AAm) e della durata della forma d'onda presa in esame.⁴⁰

Il metodo vero e proprio si basa sull'applicazione di un filtro passa-banda bidirezionale del sesto ordine che, tollerando i livelli fisiologici di variabilità del ritmo cardiaco, filtra tutte le componenti in frequenza che non sono attribuibili all'alternanza.

Infatti, dopo aver definito la frequenza di alternanza come (2):

$$f_A = 1/2 \text{ RR}_{\text{medio}} \quad [\text{Hz}] \quad (2)$$

il filtro passa-banda è definito come cascata di un filtro passa-alto con frequenza di taglio f_L pari a $f_A - 0,06$ Hz e un filtro passa-basso con frequenza di taglio f_H uguale a $f_A + 0,06$ Hz, quindi la sua banda è $B = f_A \pm 0,06$ Hz e tutte le componenti al di fuori di essa vengono eliminate: in uscita dal filtro si ottiene un segnale pseudo-sinusoidale. Il filtro appena descritto però non viene applicato al segnale ECG ma ai tre segnali da esso derivati precedentemente definiti: infatti, se si considerasse l'intero segnale, il massimo e il minimo della pseudo-sinusoidale si avrebbero in corrispondenza del centro di massa dell'ECGA quindi, ad esempio, la copresenza di PWA e TWA sarebbe erroneamente misurata come QRSA dato che il complesso QRS rappresenta il centro di massa tra l'onda P e l'onda T. Eliminando invece tutte le onde eccetto quella di interesse, il metodo è in grado di rilevare automaticamente l'alternanza di ciascuna forma d'onda e di considerarla in modo indipendente dalle altre. Infatti, quando il segnale in ingresso è il segnale P, la pseudo-sinusoidale rappresenta la PWA e avrà il suo massimo e il suo minimo sempre in corrispondenza dell'onda P; quando il segnale in ingresso è il segnale QRS, la pseudo-sinusoidale è espressione della QRSA e avrà il suo massimo e il suo minimo in corrispondenza del complesso QRS; quando infine il segnale in ingresso è il segnale T, la pseudo-sinusoidale descriverà la TWA e avrà il suo massimo e il suo minimo in corrispondenza dell'onda T.⁴⁰

Da ogni segnale pseudo-sinusoidale rappresentante l'alternanza si possono estrarre i due parametri di interesse: l'AAm definita come la differenza tra il valore massimo e il valore minimo del segnale pseudo-sinusoidale e l'AAR che permette di avere informazioni più precise sulla quantità di alternanza che affligge una specifica forma d'onda. Infatti, è stato osservato che l'AAm è calcolata considerando una distribuzione omogenea dell'alternanza sulla forma d'onda in esame; ciò implica che uguali valori di ampiezza di alternanza ottenuti considerando onde di durata diversa possono riferirsi a livelli diversi di alternanza. Per ovviare a tale problema è stato scelto il parametro AAR che valuta l'ampiezza sempre in relazione alla durata dell'onda e permette di avere informazioni più precise sull'ECGA.⁴⁰

Per ogni segnale dato in ingresso, la funzione che implementa l'EAMF fornisce in uscita i segnali pseudo-sinusoidali, diversi a seconda di quale alternanza è stata presa in esame, l'ampiezza della PWA, l'ampiezza della QRSA e l'ampiezza della TWA.

A partire da questi dati, per ogni segnale preso in esame sono stati esclusi i battiti privi di alternanza (con ampiezza di alternanza pari a 0) e sono stati calcolati:

- Il valore medio dell'ampiezza della PWA;
- Il numero di battiti che presentano PWA;
- Il valore medio dell'ampiezza della QRSa;
- Il numero di battiti che presentano QRSa;
- Il valore medio dell'ampiezza della TWA;
- Il numero di battiti che presentano TWA.

È stata infine costruita una matrice dei risultati costituita da 61 righe, una per ogni segnale analizzato, nella quale sono stati riportati i 6 valori sopra elencati. Le prime due colonne della matrice corrispondono quindi ai vettori che riportano i valori medi dell'ampiezza di PWA e il numero totale di battiti alternanti per tutti i segnali analizzati; la terza e la quarta colonna corrispondono ai vettori che riportano i valori medi dell'ampiezza di QRSa e il numero totale di battiti alternanti per tutti i segnali analizzati mentre le ultime due colonne corrispondono ai vettori che riportano i valori medi dell'ampiezza di TWA e il numero totale di battiti alternanti per tutti i segnali analizzati.

Infine, l'area di PWA è stata calcolata moltiplicando il vettore dell'ampiezza media di PWA per 0.1 s (durata indicativa dell'onda P); l'area di QRSa è stata calcolata moltiplicando il vettore dell'ampiezza media di QRSa per 0.08 s (durata indicativa del complesso QRS) mentre l'area di TWA è stata calcolata moltiplicando il vettore dell'ampiezza media di TWA per 0.2 s (durata indicativa dell'onda T).

5.2.1 Analisi statistica

I parametri di riferimento per ciascuna alternanza sono stati valutati facendo uso del percentile: infatti, sono stati calcolati il 5°, il 25°, il 50° (che corrisponde alla mediana), il 75° e il 95° percentile delle distribuzioni che descrivono l'ampiezza media di alternanza, la durata di alternanza (espressa in numero di battiti) e l'area di alternanza. Poiché l'alternanza è un fenomeno dipendente dalla frequenza cardiaca, sono stati calcolati anche i valori dei percentili del vettore che riporta la durata media dell'intervallo RR di ciascun segnale.

I vettori dell'ampiezza media e dell'area di ciascuna alternanza sono stati poi rappresentati in funzione del numero di battiti alternanti, quindi della durata di alternanza, e la distribuzione dei valori è stata valutata graficamente mediante l'individuazione di cinque regioni, ognuna delimitata dai valori dei percentili calcolati.

5.3 Risultati

Dei 61 segnali presi in considerazione, 4 segnali (quindi il 6,5% del totale) sono stati esclusi automaticamente dall'analisi perché non in grado di soddisfare entrambe le condizioni di idoneità richieste dal metodo EAMF. Dei 57 rimanenti che sono stati sottoposti all'analisi dell'ECGA vera e propria, 10 segnali (quindi il 17,5%) non hanno presentato livelli di PWA mentre 9 (quindi il 15,7%) non hanno presentato alcuna QRSA; in tutti i segnali sono stati invece rilevati livelli di TWA diversi da zero.

In Tabella 4 si riportano i valori dei percentili che sono stati ottenuti per i vettori delle ampiezze medie, delle durate e delle aree di PWA, QRSA e TWA e i valori dei percentili relativi alla durata media dell'intervallo RR.

Tabella 4: Percentili dei parametri di interesse per la valutazione dell'ECGA

	5°	25°	50°	75°	95°
Ampiezza di PWA (μV)	5	6	9	13	19
Ampiezza di QRSA (μV)	6	7	9	13	20
Ampiezza di TWA (μV)	4	6	9	14	36
Area di PWA ($\mu\text{V} \cdot \text{s}$)	0.478	0.633	0.857	1.307	1.927
Area di QRSA ($\mu\text{V} \cdot \text{s}$)	0.456	0.600	0.756	1.063	1.631
Area di TWA ($\mu\text{V} \cdot \text{s}$)	0.715	1.177	1.740	2.901	7.292
Durata di PWA (battiti)	5	11	29	38	51
Durata di QRSA (battiti)	5	12	18	32	45
Durata di TWA (battiti)	21	38	46	53	58
Intervallo RR medio (s)	0.644	0.774	0.888	0.977	1.102

Poiché per 7 soggetti il database forniva più acquisizioni fatte a distanza di mesi o anni rispetto alla prima, in Tabella 5 si riportano i valori di ampiezza e durata di ciascuna alternanza relativi allo stesso soggetto. Per una valutazione più completa, poiché il fenomeno dell'alternanza elettrocardiografica dipende anche dalla frequenza cardiaca, in tabella è presente anche la durata

media dell'intervallo RR di ciascuna acquisizione. Tuttavia, si riportano i dati relativi a 6 soggetti anziché 7 perché una delle due acquisizioni presenti nel database per un soggetto è stata esclusa dal metodo automatico dell'EAMF in quanto le condizioni di idoneità non erano soddisfatte.

Tabella 5: Parametri di interesse relativi a stessi soggetti

	Ampiezza di PWA (μV)	Durata di PWA (battiti)	Ampiezza di QRSa (μV)	Durata di QRSa (battiti)	Ampiezza di TWA (μV)	Durata di TWA (battiti)	Intervallo RR (s)
1	7	21	7	13	5	42	0.780
2	10	33	9	45	15	58	0.915
3	6	10	8	18	7	46	0.884
4	16	46	17	39	17	53	0.746
5	6	6	7	10	5	36	0.832
6	15	43	16	26	37	58	0.888
7	13	38	20	40	37	52	0.878
8	25	53	18	32	42	54	0.968
9	11	31	13	15	11	50	1.042
10	17	41	26	40	27	44	0.977
11	5	23	6	16	4	21	0.774
12	6	10	7	10	5	39	0.775
13	7	38	11	17	6	40	0.780
14	9	7	8	11	9	44	0.842

In particolare:

- Nelle prime due righe si riportano i valori relativi ad un maschio di 26 anni le cui acquisizioni sono state fatte a distanza di un mese;
- Dalla terza alla sesta riga si riportano i valori relativi ad un maschio di 37 anni le cui acquisizioni sono state fatte a distanza di tre anni e tre mesi, quattro anni e quattro anni e due mesi rispetto alla prima;
- Nella settima e ottava riga si riportano i valori relativi alle acquisizioni di una femmina fatte a distanza di un mese;

- Nella nona e decima riga si riportano i valori relativi alle acquisizioni fatte a distanza di sei mesi ad un maschio di 24 anni;
- Nell'undicesima e dodicesima riga si riportano i valori delle acquisizioni di un maschio di 40 anni fatte a distanza di quasi un mese;
- Nelle ultime due righe si riportano i valori delle acquisizioni di un maschio di 48 anni fatte a distanza di un anno.

In Figura 11 si riporta la distribuzione dell'ampiezza media di PWA, in Figura 12 è rappresentata la distribuzione dell'ampiezza di QRSA e in Figura 13 quella dell'ampiezza di TWA.

La distribuzione dell'area di PWA è rappresentata invece in Figura 14, quella dell'area di QRSA in Figura 15 e infine in Figura 16 si riporta la distribuzione dell'area di TWA.

In tutte le figure sono state delineate in verde le regioni individuate considerando il 5° e 95° percentile, in rosso quella individuata dalla mediana (50° percentile) e in blu quelle individuate dal 25° e 75° percentile.

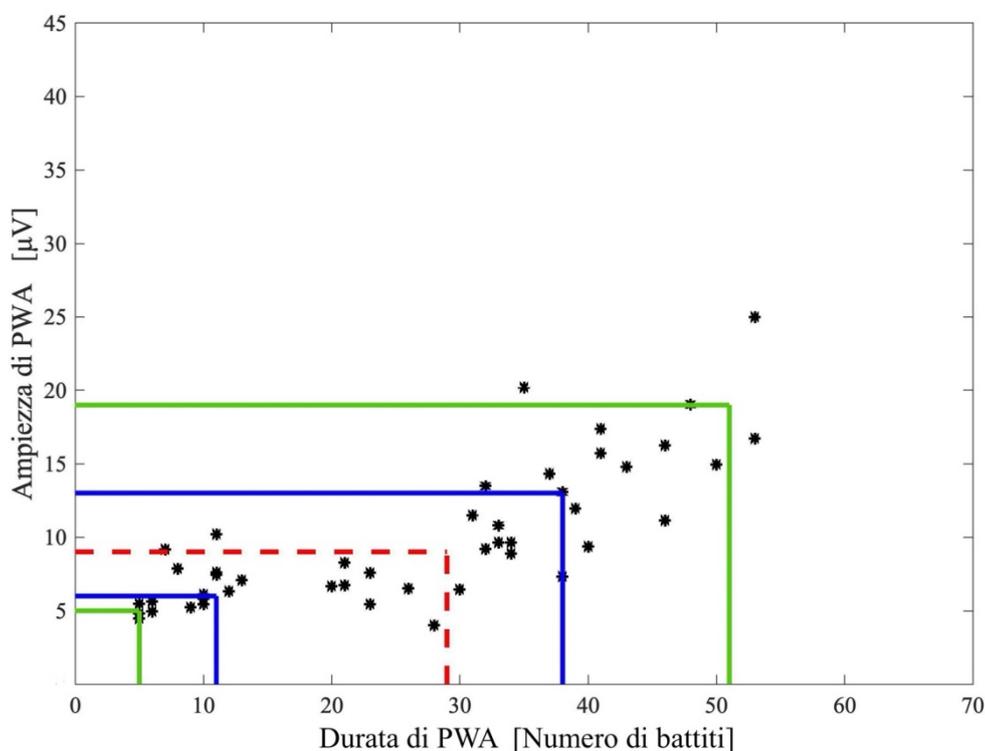


Figura 11: Distribuzione dell'ampiezza di PWA in funzione della durata

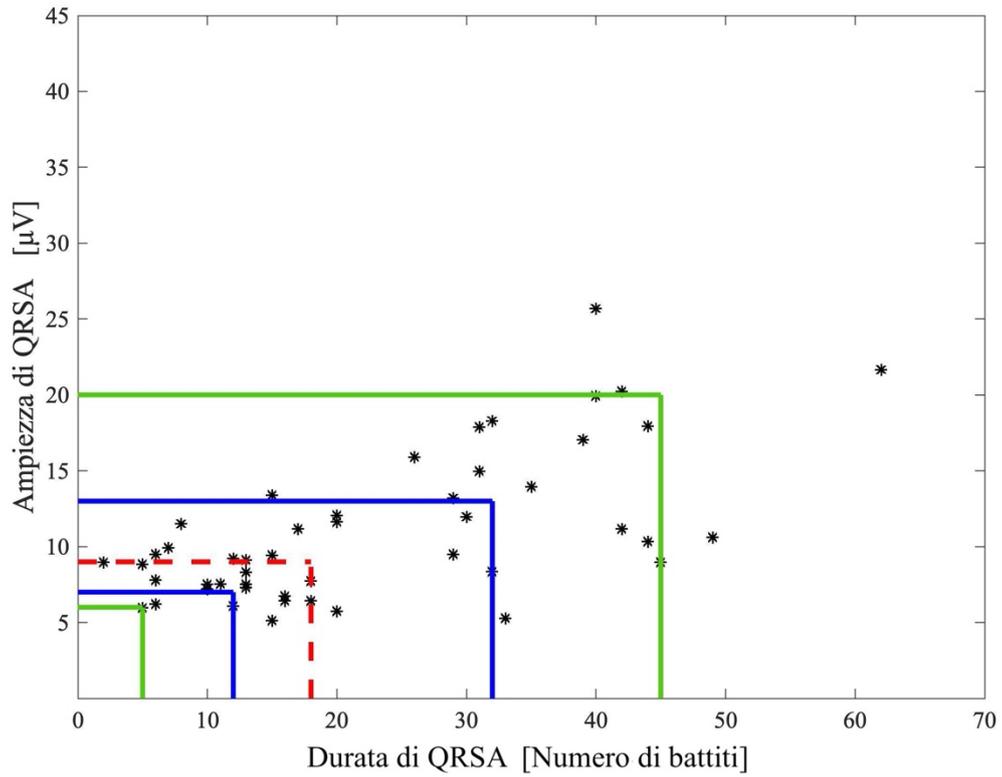


Figura 12: Distribuzione dell'ampiezza di QRSA in funzione della durata

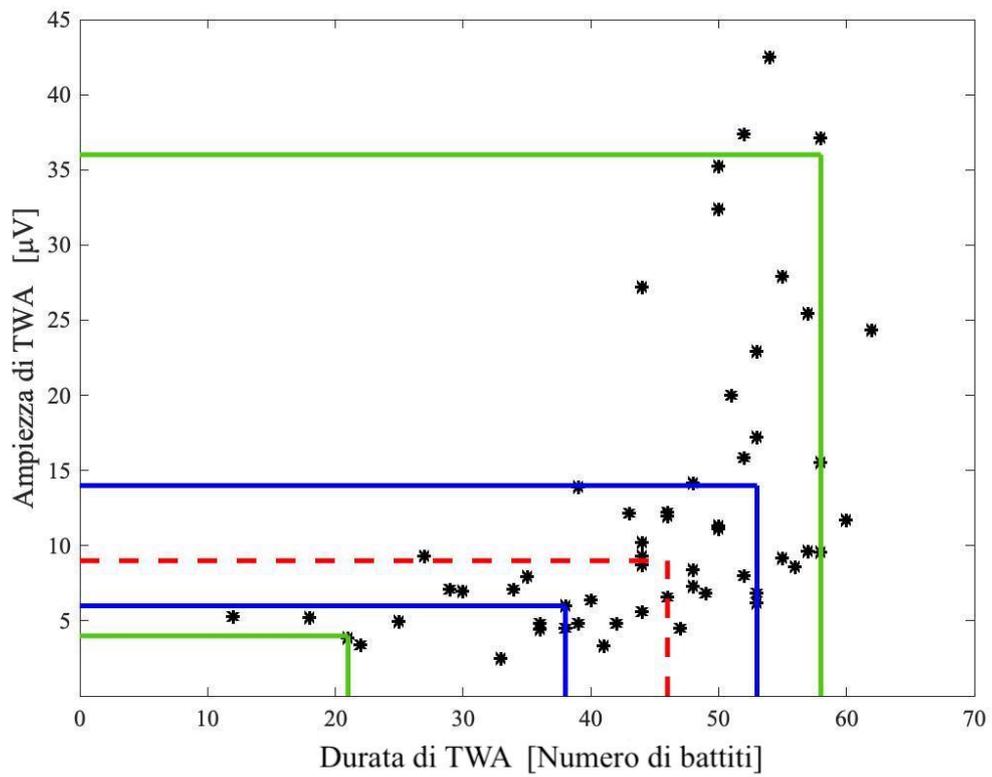


Figura 13: Distribuzione dell'ampiezza di TWA in funzione della durata

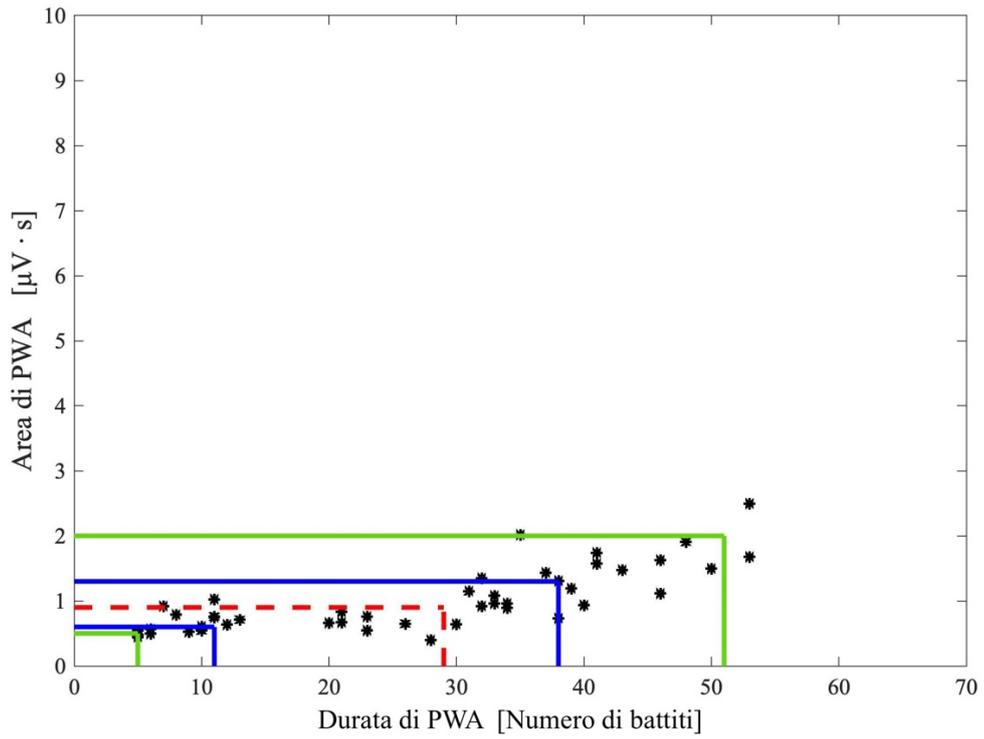


Figura 14: Distribuzione dell'area di PWA in funzione della durata

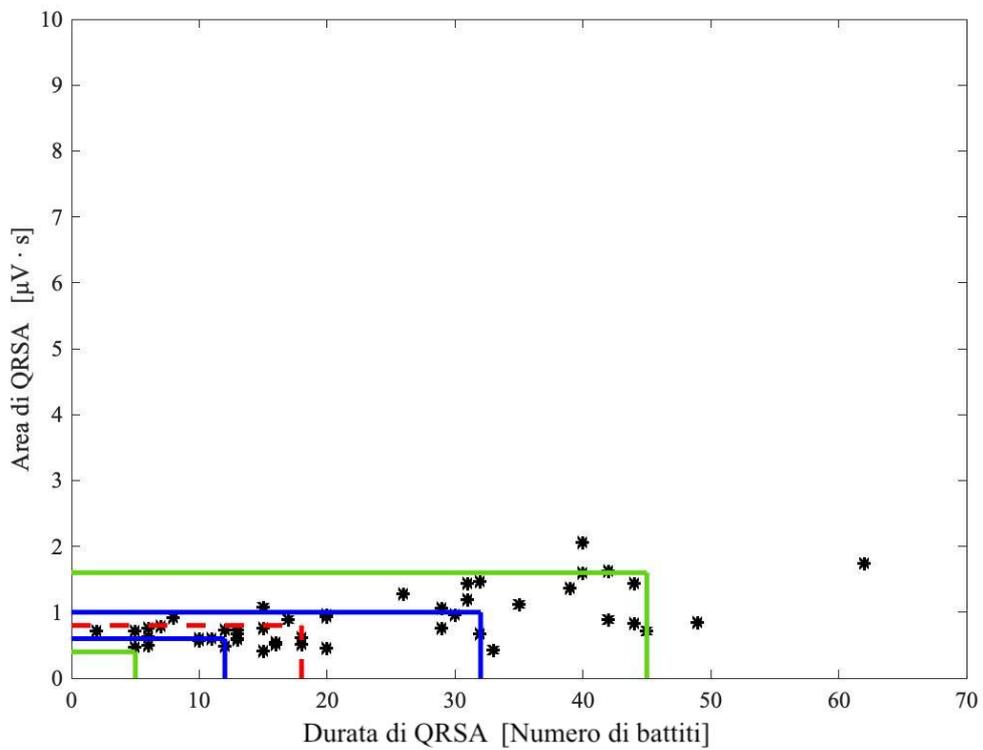


Figura 15: Distribuzione dell'area di QRSA in funzione della durata

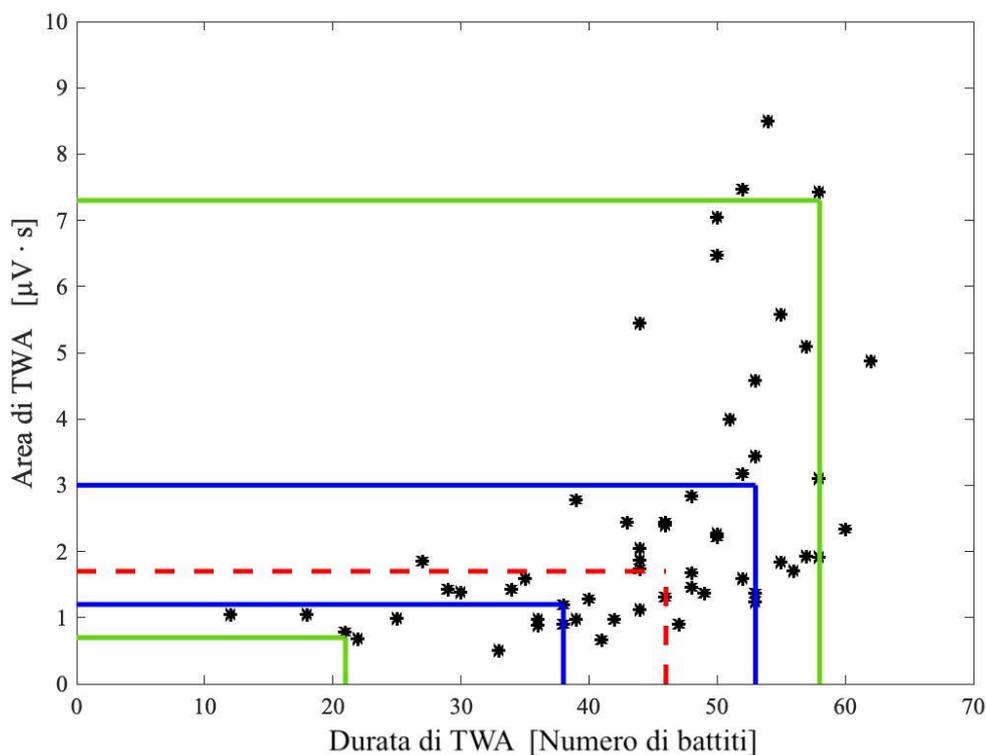


Figura 16: Distribuzione dell'area di TWA in funzione della durata

5.4 Discussione dei risultati

Per il presente studio è stato scelto il metodo EAMF perché consente di identificare e quantificare in maniera automatica l'ECGA in tutte le sue possibili manifestazioni. Il metodo consiste infatti in procedure di pre-processamento che permettono di valutare contemporaneamente l'alternanza di una forma d'onda indipendentemente dalle altre e si basa sull'applicazione di un filtro passa-banda che, tollerando i livelli fisiologici di variabilità del ritmo cardiaco, filtra tutte le componenti in frequenza non attribuibili all'alternanza. Inoltre, a differenza di altri metodi automatici, l'EAMF introduce un nuovo parametro per studiare l'alternanza, l'area di alternanza, definita come il prodotto dell'ampiezza di alternanza per la durata della forma d'onda presa in esame e che consente una quantificazione più accurata e veritiera dell'alternanza che caratterizza l'onda P, il complesso QRS e l'onda T, permettendo inoltre di risalire a quale delle tre alternanze è quella prevalente. Dunque, questo metodo ha il vantaggio di essere robusto al rumore, di permettere un'analisi automatica e indipendente delle tre forme di alternanza, evitando una possibile sovrastima dei valori dei parametri che la quantificano.

Il metodo EAMF è stato applicato alle acquisizioni del segnale ECG di una popolazione reale di soggetti sani per valutare l'ECGA e si è ottenuto che:

- Nell'82,5% delle acquisizioni sono stati rilevati livelli di PWA diversi da zero;
- Nell'84,3% delle acquisizioni sono stati rilevati livelli di QRSA diversi da zero;
- Nel 100% delle acquisizioni sono stati rilevati livelli di TWA diversi da zero.

Ciò denota che nel 100% dei soggetti analizzati compaiono livelli non nulli di almeno una forma di alternanza (in questo caso di TWA); dunque, i dati ottenuti permettono di supportare l'ipotesi che l'alternanza elettrocardiografica non è un fenomeno on-off bensì un fenomeno continuo, quindi quantificabile.

I parametri di interesse per quantificare l'ECGA sono riportati in Tabella 4 e sono espressi in termini di percentile. Sono stati riportati anche i valori relativi alla durata media dell'intervallo RR per avere conferma del fatto che le acquisizioni disponibili prese in esame siano state ottenute in condizioni di riposo: infatti, considerando la mediana (0.888 s), si ottiene una frequenza cardiaca media di 67 battiti al minuto, tipica di una situazione di riposo. I valori che descrivono la PWA e la QRSA ottenuti dal presente studio non possono essere confrontati con dei valori di riferimento dato che ad oggi, in letteratura, sono disponibili dati di riferimento solo per la TWA. Dunque, i valori di ampiezza e durata della TWA possono essere rapportati ai valori fisiologici di riferimento forniti dal primo studio descritto nel Paragrafo 4.5 che sono stati ottenuti considerando il 99,5° percentile. Considerando il 95° percentile, dal confronto con la letteratura si osserva che:

- Il 95° percentile dell'ampiezza ($36 \mu\text{V}$) è inferiore rispetto al valore di riferimento ($67 \mu\text{V}$), quindi la soglia proposta in letteratura è valida per il presente studio. Inoltre, era prevedibile e auspicabile che si ottenesse un valore molto inferiore perché con il metodo AMF, valutando solo la TWA, i valori di ampiezza potrebbero essere anche influenzati anche dalla presenza di livelli non nulli di altre forme di alternanza; utilizzando invece il metodo EAMF, valutando ogni alternanza in modo indipendente dalle altre, si ottengono valori di TWA che non risentono della presenza di eventuali livelli di QRSA e/o PWA.
- Il valore che descrive la durata di alternanza (58 battiti) non è confrontabile con il valore di riferimento (92 battiti) poiché, data la durata di circa 2 minuti del tracciato disponibile, nel presente studio sono state considerate finestre temporali di 64 battiti anziché 128 come nello studio di riferimento. Dunque, si può valutare il rapporto del numero di battiti alternanti rispetto al numero di battiti totali presi in esame e si ottiene che nel presente studio il 91% dei battiti totali presenta TWA mentre nello studio di riferimento si ottiene un rapporto pari al 72%.

- Il valore di area di alternanza invece non può essere confrontato poiché non sono stati ancora svolti studi che prendono in esame anche tale parametro, introdotto infatti per la prima volta con il metodo EAMF.

Confrontando invece i valori di ampiezza e di area ottenuti per le tre forme di alternanza, si ha una chiara dimostrazione dell'importanza di considerare anche l'area di alternanza. Infatti, prendendo ad esempio in esame il 50° percentile, si osserva che tutte le forme di alternanza hanno lo stesso valore di ampiezza ($9 \mu\text{V}$) mentre i valori di area mostrano come la TWA sia dominante sulle altre, poiché la durata dell'onda T è maggiore rispetto a quella delle altre due forme d'onda quindi, anche se i valori di ampiezza sono paragonabili come nel presente studio, una migliore differenziazione delle tre forme di alternanza è fornita mediante l'area che permette infatti di dedurre che, nei soggetti analizzati, la TWA è l'alternanza prevalente, seguita da QRSA e PWA che hanno simili valori anche dell'area di alternanza. Il nuovo metodo dell'EAMF consente quindi non solo di identificare contemporaneamente e in modo accurato tutte le forme di alternanza ma anche di discriminare la forma di alternanza prevalente combinando, grazie all'area di alternanza, le informazioni relative sia all'ampiezza che alla durata del fenomeno dell'alternanza.

I valori riportati in Tabella 5 descrivono invece i parametri di interesse relativi alle acquisizioni fatte allo stesso soggetto e mostrano una tendenza crescente al passare del tempo che non può essere attribuita alla frequenza cardiaca: quest'ultima infatti conferma che l'acquisizione è avvenuta sempre in condizioni di riposo. Tenendo conto dei dati presenti in letteratura, si può osservare che l'ampiezza di TWA è sempre entro il valore soglia di $67 \mu\text{V}$ tuttavia per spiegare perché i valori tendono a crescere nel tempo sarebbero necessarie informazioni riguardo lo stato di salute del singolo soggetto e del perché è stato più volte sottoposto all'acquisizione del segnale elettrocardiografico.

L'ECGA è stata analizzata mediante un metodo automatico innovativo ed è stata presa in esame una popolazione di soggetti sani poiché, prima di analizzare una popolazione patologica, è necessario conoscere i valori forniti dal metodo che descrivono la situazione fisiologica e che sono fondamentali per definire i valori soglia non ancora disponibili in letteratura per la QRSA e la PWA che permetterebbero di discriminare i livelli fisiologici da quelli patologici e fare in modo quindi che l'ECGA possa essere considerata un buon indice di rischio non invasivo, ricavabile elaborando in modo automatico il segnale ECG.

CONCLUSIONE

Il fenomeno dell'alternanza elettrocardiografica preso in esame è ampiamente riconosciuto in letteratura come indicatore di rischio non invasivo per lo sviluppo di aritmie cardiache maligne. Tuttavia, è stato dimostrato che non si tratta di un fenomeno che si presenta solo in determinate condizioni patologiche (fenomeno on-off), bensì di un fenomeno continuo rilevabile anche nei soggetti sani, quindi descrivibile mediante parametri che possono passare dall'assumere valori fisiologici all'assumere valori patologici. Ad oggi, in letteratura, sono stati proposti dei valori di riferimento per la sola TWA che permettono di stabilire oltre quali valori il fenomeno non è più fisiologico: la sfida attuale è infatti quella di definire dei valori di riferimento anche per le altre forme di alternanza che permettano di discriminare la situazione patologica da quella fisiologica e che rappresentino quindi una soglia fisiologica oltre la quale si è in condizione di rischio cardiaco. Il presente studio ha dunque come scopo quello di supportare l'ipotesi che l'ECGA sia un fenomeno continuo, quindi quantificabile, e di contribuire alla definizione di tali valori di riferimento. A tal fine, l'ECGA è stata analizzata su una popolazione reale di soggetti sani mediante il metodo automatico dell'EAMF che consente di identificare e quantificare contemporaneamente ma in modo indipendente le tre diverse forme di alternanza e di stabilire quale è la prevalente. L'utilità di eseguire l'analisi su una popolazione di soggetti sani è proprio quella di fornire i valori che descrivano i livelli fisiologici di alternanza, essenziali per definire un termine di paragone con cui poter poi confrontare i valori ottenuti considerando invece una popolazione di soggetti cardiopatici.

Alla luce dei risultati ottenuti dallo studio, si conferma l'ipotesi secondo cui l'ECGA sia un fenomeno continuo ed esistano livelli di ECGA anche nei soggetti sani, che devono essere presi in considerazione per poter stabilire un intervallo di normalità: avere a disposizione le informazioni che permettono di individuare una condizione di rischio permetterebbe infatti di dare maggior peso al fenomeno dell'ECGA e alle sue potenzialità come indice di rischio, dato che può essere analizzato automaticamente mediante specifici algoritmi a partire dal semplice tracciato ECG.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

1 Ministero della Salute:

<http://www.salute.gov.it/portale/donna/dettaglioContenutiDonna.jsp?lingua=italiano&id=4490&area=Salute%20donna&menu=patologie> (Marzo 2021)

2 Ministero della Salute:

http://www.salute.gov.it/resources/static/ministero/usmaf/ACLS_giugno_2010/arrestoCC.pdf (Marzo 2021)

3 Sandro Barbone, “Il corpo umano. Igiene, Anatomia, Fisiologia e Patologia.” Franco Lucisano Editore, 2010

4 Ministero della Salute: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2896_allegato.pdf (Marzo 2021)

5 Zoni-Berisso M, Filippi A, Landolina M, et al. “Frequency, patient characteristics, treatment strategies, and resource usage of atrial fibrillation (from the Italian Survey of Atrial Fibrillation Management [ISAF] study)”. *Am J Cardiol* (2013); Vol. 111: 705-11.

6 Kulkarni K, Merchant FM, Kassab MB, Sana F, Moazzami K, Sayadi O, Singh JP, Heist EK, Armoundas AA. “Cardiac Alternans: Mechanisms and Clinical Utility in Arrhythmia Prevention”; *Journal of the American Heart Association* (2019); Vol. 8: 21

7 Kenneth S. Saladin, “Anatomia Umana”, Piccin, Capitolo 20, 2004, Terza edizione

8 D. U. Silverthorn, “Fisiologia: un approccio integrato”, Casa Editrice Ambrosiana, 2007, Terza edizione

9 Robert M. Berne & Matthew N. Levy, “Fisiologia”, Casa Editrice Ambrosiana, Sezione IV, 2000, Quarta edizione

10 Marcello Costantini, “L’elettrocardiogramma: dalle basi fisiologiche alla facile interpretazione”, The Mc-Graw Hill, Capitolo 12, 2012, Terza edizione

11 Ministero della Salute:

http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?lingua=italiano&id=72&area=Malattie_cardiovascolari (Marzo 2021)

12 Istituto Superiore di Sanità: <https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/h/holter-cardiaco> (Aprile 2021)

13 Marcello Costantini, “L’elettrocardiogramma: dalle basi fisiologiche alla facile interpretazione”, The Mc-Graw Hill, 2012, Terza edizione

- 14 Burch G.E., “The history of vectorcardiography”. *Medical History Supplement* (1985); Vol.5: 103-131
- 15 Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, et al. “Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias”. *N Engl J Med* (1994); Vol. 330: 235–241
- 16 Antonis A. Armoundas, Gordon F. Tomaselli, Hans D. Esperer. “Pathophysiological Basis and clinical application of T-wave alternans”. *Journal of American College of Cardiology* (2002); Vol. 40.
- 17 Marcantoni I, Di Menna A, Rossini F, Turco F, Morettini M, Burattini L. “Electrocardiographic alternans in myocardial bridge: a case report”. *Computing in Cardiology* (2020); Vol. 47
- 18 Smith JM, Clancy EA, Valeri CR et al. “Electrical alternans and cardiac electrical instability”. *Circulation* (1988); Vol. 77: 110– 121.
- 19 Kalter HH, Schwartz ML. “Electrical alternans”. *NY State J Med* (1948); Vol. 1: 1164 –6.
- 20 Adam DR, Smith JM, Akselrod S, et al. “Fluctuations in T- wave morphology and susceptibility to ventricular fibrillation”. *J Electrocardiol* (1984); Vol. 17: 209–218.
- 21 Zareba W, Moss AJ, le Cessie S, et al. “T wave alternans in idiopathic long QT syndrome”. *J Am Coll Cardiol* (1994); Vol. 23: 1541–1546
- 22 NarayanSM. “T-wave alternans and the susceptibility to ventricular arrhythmias”. *J Am Coll Cardiol* (2006); Vol. 47: 269–281.
- 23 Euler V. Garcia, CA Pastore, N. Samesima, Horacio G. Pereira Filho. “T-wave alternans: clinical performance, limitations and analysis methodologies”. *Arq Bras Cardiol* (2007); Vol. 88: 134-143
- 24 Cutler MJ, Rosenbaum DS, “Explaining the clinical manifestations of T wave alternans in patients at risk for sudden cardiac death”, *Heart Rhythm* (2009), Vol. 6: 22–28
- 25 Faisal M. Merchant, Omid Sayadi, Kasra Moazzami, Dheeraj Puppala, Antonis A. Armoundas, “T-wave Alternans as an Arrhythmic Risk Stratifier: State of the Art”, *Curr Cardiol Rep.* (2013), Vo. 15(9): 398.
- 26 Pruvot EJ, Katra RP, Rosenbaum DS, et al. “Role of calcium cycling versus restitution in the mechanism of repolarization alternans”. *Circ Res* (2004); Vol. 94: 1083–1090.
- 27 Burattini L, Bini S, Burattini R. Comparative analysis of methods for automatic detection and quantification of microvolt T-wave alternans. *Med Eng Phys* (2009); Vol. 31:1290– 1298.
- 28 Burattini L, Man S, Burattini R, and Swenne CA, “Comparison of standard vs. orthogonal ECG leads for T- wave alternans identification,” *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* (2012); Vol. 17: 130-140

- 29 Adrian Suszko Sachin Nayyar, Christopher Labos, Kumaraswamy Nanthakumar, Arnold Pinter, Eugene Crystal, Vijay S. Chauhan. “Microvolt QRS Alternans Without Microvolt T-Wave Alternans in Human Cardiomyopathy: A Novel Risk Marker of Late Ventricular Arrhythmias”. *Journal of American Heart Ass* (2020); Vol. 9
- 30 Beatrice Brembilla-Perrot, Hugues Lucron, FrangoiseSchwalm, Annick Haouzi. “Mechanism of QRS electrical alternans”. *Heart* (1997); Vol. 77: 180-82
- 31 Martin Green, Bill Heddle, Willem Dassen, Michael Wehr, Hoshiar Abdollah, Pedro Brugada, Hein J.J. Wellens. “Value of QRS alternation in determining the site of origin of narrow QRS supraventricular tachycardia”. *Circulation* (1983); Vol. 68: 368-373.
- 32 Takumi Yamada, Paul B. Tabereaux, H. Thomas McElderry, and G. Neal Kay. “QRS Alternans with 2:1 Atrioventricular Conduction Block: What Is the Mechanism?”. *Ann Noninvasive Electrocardiol* (2008); Vol. 13: 314–316
- 33 E. Siniorakis, S. Arvanitakis, P. Tzevelekos, N. Giannakopoulos, and S. Limberi, “P-wave alternans predicting imminent atrial flutter,” *Cardiol. J.* (2017); Vol. 24: 706-707.
- 34 Georgios Tsiaousis, Nikolaos Fragakis, “P-wave alternans in a patient with hyponatremia”. *Hellenic Journal of Cardiology* (2016); Vol. 57: 188-190
- 35 Burattini L, Zareba W, Burattini R. Assessment of physiological amplitude, duration and magnitude of ECG T-wave alternans. *Ann Noninvasive Electrocardiol* (2009); Vol. 14: 366– 374
- 36 L. Burattini, W. Zareba, and R. Burattini, “Identification of gender-related normality regions for T-wave alternans,” *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* (2010); Vol. 15: 328- 336
- 37 Euler de Vilhena Garcia, Nelson Samesima, Horacio G. Pereira Filho, Cristina M. Quadros, Luis Tenorio Cavalcante da Silva, Martino Martinelli Filho, Maria Luciana Zacharias Hannouche, Wilson Mathias Jr. and Carlos Alberto Pastore. “Comparison of Quantitative T-Wave Alternans Profiles of Healthy Subjects and ICD Patients”. *Ann Noninvasive Electrocardiol* (2009); Vol. 14: 108–118
- 38 Boussejot, R., D. Kreiseler, and A. Schnabel. “Nutzung der EKG-Signaldatenbank CARDIODAT der PTB über das Internet.” *Biomedizinische Technik / Biomedical Engineering* (1995); Vol. 40: 317-318.
- 39 Goldberger, A., Amaral, L., Glass, L., Hausdorff, J., Ivanov, P. C., Mark, R., ... & Stanley, H. E. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation* (2000); Vol. 101: 215–220.
- 40 Ilaria Marcantoni, Agnese Sbröllini, Micaela Morettini, Cees A. Swenne, Laura Burattini. “Enhanced adaptive matched filter for automated identification and measurement of electrocardiographic alternans”; *Biomedical Signal Processing and Control* (2021); Vol. 68.

RINGRAZIAMENTI

Giunta al termine di questo percorso, vorrei ringraziare tutti coloro che mi hanno sostenuta e hanno creduto nelle mie potenzialità.

Ringrazio innanzitutto la Prof.ssa *Laura Burattini*, relatrice di questa tesi, per la sua professionalità e gentilezza, per l'interesse mostrato nei confronti del mio lavoro e per avermi trasmesso, con le sue lezioni, la passione per la bioingegneria.

Ringrazio la mia correlatrice, la Dott.ssa *Ilaria Marcantoni*, per la costante disponibilità e cortesia avuta nei miei confronti, per l'attenzione con cui ha seguito la mia attività di tirocinio e per i suoi preziosi consigli che mi hanno guidata nella stesura di questo elaborato.

Ringrazio *i miei genitori*, per aver sempre creduto nelle mie potenzialità e per avermi affettuosamente spronata a dare sempre il massimo. Sono sicura che questo mio primo traguardo li renderà orgogliosi ed è a loro che voglio dedicarlo.

Ringrazio mia sorella *Chiara*, per il suo costante sostegno e la sua vivace presenza. Grazie per avermi strappato un sorriso anche nei momenti più stressanti.

Un ringraziamento speciale va *ai miei nonni*, per i sani valori che mi hanno trasmesso sin da piccola, per avermi insegnato l'importanza delle piccole cose e per il loro costante affetto.

Ringrazio *Sara e Aurora*, amiche su cui posso sempre contare. Grazie perché, nonostante i percorsi diversi che abbiamo intrapreso, mi avete sempre sostenuta e avete gioito con me nei momenti più belli.

Ringrazio *Riccardo*, mio punto di riferimento, per avermi supportata e sopportata, anche nei momenti più difficili, per aver sempre ascoltato con pazienza le mie preoccupazioni e per aver sempre fatto il tifo per me.

Ringrazio le mie compagne di corso *Martina e Giada* con le quali ho condiviso ansie, preoccupazioni ma anche tante soddisfazioni e grazie soprattutto ad *Aurora* che, anche a distanza, è stata sempre la mia complice compagna di "banco".

Grazie anche a tutti *i miei compagni di università*, che hanno reso questi tre anni più leggeri e spensierati.

Ringrazio dunque tutti coloro che, anche inconsapevolmente, hanno contribuito al raggiungimento di questo traguardo!