

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea triennale in Ingegneria Biomedica

Tesi di Laurea:

ALTERNANZA DELL'ONDA T PER LA VALUTAZIONE ELETTROCARDIOGRAFICA DEL RISCHIO CARDIACO NELL'ISCHEMIA INDOTTA

T-WAVE ALTERNANS FOR THE ELECTROCARDIOGRAPHIC ASSESSMENT OF CARDIAC RISK IN INDUCED ISCHEMIA

RELATORE: Prof. Laura Burattini CORRELATORE: Dott. Ilaria Marcantoni CANDIDATO: Aimola Nicola

Anno Accademico 2019/2020

ABSTRACT

La cardiopatia ischemica rappresenta un grande problema di salute pubblica. In Italia costituisce la prima causa di morte con l'11,6 % delle morti annuali (dati ISTAT riferiti al 2014). Lo scopo della presente tesi è rivolto ad una valutazione del rischio cardiaco relativo allo sviluppo di aritmie maligne in soggetti in cui viene simulata clinicamente una situazione ischemica. L'ischemia del miocardio è una condizione patologica caratterizzata dalla riduzione del flusso ematico che interessa l'apparato cardiovascolare, nello specifico le arterie coronarie, il sistema di vasi deputato a soddisfare le richieste metaboliche del cuore rifornendolo di sangue. Il cuore è l'organo responsabile della circolazione sanguigna all'interno del sistema cardiovascolare e svolge il fondamentale ruolo di pompa per il sangue garantendone il suo continuo movimento all'interno del corpo. L'attività del muscolo cardiaco è regolata da una serie di impulsi di natura elettrica che possono essere rilevati sulla superficie corporea attraverso degli elettrodi durante un esame elettrocardiografico. L'acquisizione nel tempo del segnale elettrico del cuore costituisce il tracciato elettrocardiografico, un segnale che fornisce informazioni importanti sullo stato di salute del cuore e offre la diagnosi clinica di diverse anomalie. Sia nelle sue forme croniche che in quelle acute, spesso il substrato fisiopatologico alla base dell'ischemia è dovuto all'aterosclerosi, ovvero, alla presenza di placche e/o trombi che ostruiscono l'arteria coronaria riducendo significativamente il lume e di conseguenza il flusso sanguigno, compromettendo la funzionalità del muscolo cardiaco stesso. L'angioplastica rappresenta ad oggi una delle procedure d'intervento standard per la rivascolarizzazione delle coronarie occluse. Da un punto di vista patogenico l'ischemia è coinvolta nell'istaurarsi di squilibri elettrofisiologici responsabili di aritmie ventricolari che spesso causano morti improvvise. In tal senso una stratificazione del rischio cardiaco in pazienti con coronaropatie ischemiche, rivolta a quantificare la vulnerabilità di un paziente rispetto allo sviluppo di aritmie maligne, riveste un interesse clinico fondamentale per un corretto ed adeguato approccio diagnostico e prognostico. Sotto questo punto di vista, negli ultimi anni ha assunto sempre più interesse scientifico la quantificazione di un parametro elettrocardiografico relativo all'attività elettrica cardiaca associata alla ripolarizzazione ventricolare: l'alternanza dell'onda T. In molti studi è stata dimostrata la correlazione tra tale indice elettrocardiografico e la suscettibilità a sviluppare aritmie maligne anche fatali. Tuttavia, l'utilizzo della TWA (in inglese, T-wave alternans) in ambito clinico come ulteriore strumento per la stratificazione del rischio cardiaco (in aggiunta ai vari test invasivi e non) è vincolato alla possibilità di estrapolare tale indice attraverso tecniche di elaborazione del segnale elettrocardiografico, in quanto il più delle volte la TWA non è apprezzabile ad occhio nudo dal cardiologo. Ad oggi sono disponibili diverse tecniche per l'identificazione della TWA; lo stesso

studio condotto in questo lavoro è stato rivolto alla quantificazione di questo marker di rischio attraverso un metodo di analisi del segnale elettrocardiografico chiamata: Heart-Rate Adaptive Match Filter (HRAMF). L'HRAMF agisce sul segnale come un filtro passa-banda di ampiezza molto limitata capace di adattarsi automaticamente alla frequenza della TWA, eliminando dal segnale tutte le frequenze eccezion fatta per quelle pertinenti a tale parametro. Lo studio esposto in questo elaborato ha rivolto l'attenzione verso 20 pazienti in cui una procedura particolare di angioplastica ha simulato una condizione d'ischemia acuta per la durata di qualche minuto. L'utilizzo dell'HRAMF ha consentito una quantificazione della TWA prima, durante e dopo questa simulazione ischemica in modo tale da poter tracciare un trend nel tempo di questo indice e di conseguenza consentire una valutazione del rischio cardiaco associato alla condizione ischemica. I risultati hanno confermato il ruolo patogenetico dell'ischemia riguardo lo sviluppo di aritmie anche nel breve periodo. Nel 70% degli individui esaminati si è constatato un aumento della TWA durante la simulazione ischemica e quindi un aumento del rischio aritmico. Per tali individui l'aumento medio della TWA durante l'ischemia è risultato di 43 \pm 65 μ V (valore \pm deviazione standard). Il presente studio, nei limiti della piccola popolazione indagata, oltre a confermare quanto riportato nella letteratura consultata, offre un interessante spunto per lo sviluppo di futuri studi riguardanti la valutazione della TWA durante una situazione ischemica dove il coinvolgimento di una popolazione più numerosa potrà dare certamente maggior sostegno e significatività ai risultati.

INDICE

INTRODUZIONE	Ι
--------------	---

CAPITOLO 1	1
IL SISTEMA CARDIOVASCOLARE	
1.1 La circolazione sanguigna1	
1.2 Il cuore	
1.3 Le arterie coronarie	

CAPITOLO 2	_ 12
ATTIVITÀ ELETTRICA DEL CUORE: IL SEGNALE ELETTROCARDIOGRAFICO	
2.1 Genesi e propagazione del potenziale d'azione cardiaco1	2
2.2 Acquisizione del segnale elettrico del cuore1	5
2.3 Genesi e morfologia del segnale elettrocardiografico2	0
2.4 Il tracciato elettrocardiografico	3

CAPITOLO 3	25
CORONAROPATIE ISCHEMICHE E ANGIOPLASTICA	
3.1 Aterosclerosi	25
3.2 Ischemia miocardica	28
3.3 Angioplastica coronarica	29

CAPITOLO 4	35
L'ALTERNANZA DELL'ONDA T ELETTROCARDIOGRAFICA	
4.1 L'alternanza dell'onda T	
4.2 Metodo d'identificazione della TWA: Heart-Rate Adaptive Match Filter	

CAPITOLO 5_____

UTILIZZO DELL'HEART-RATE ADAPTIVE MATCH FILTER PER LA MISURA DELL'ALTERNANZA DELL'ONDA T DURANTE UN'ISCHEMIA INDOTTA

5.1 Dati clinici	42
5.2 Applicazione dell'Heart-Rate Adaptive Match Filter	
per la misura della T-Wave Alternans	43
5.2.1 Descrizione del metodo	43
5.2.2 Risultati	48
5.2.3 Discussione	53

CONCLUSIONI	III	
	 IV	
DIDLIUUKAFIA	1 V	

INTRODUZIONE

L'ischemia del miocardio è una situazione di sofferenza del cuore causata da una riduzione del flusso ematico coronarico. Tra le varie cause, la più frequente è senz'altro legata alle placche aterosclerotiche che possono accumularsi all'interno dei vasi coronarici riducendone il lume. La rottura di una placca può portare alla formazione di trombi che possono occludere completamente l'arteria disegnando un quadro clinico abbastanza grave con prognosi talvolta anche fatali. Il trattamento standard per la rivascolarizzazione è rappresentato dall'angioplastica (da *-angio = vaso* e *-plastica = rimodellamento*) che prevede un intervento percutaneo mediante cateterizzazione con l'introduzione, attraverso un'arteria, di un palloncino molto piccolo che viene portato fino alla sede del restringimento e poi gonfiato ripetutamente per espandere il vaso. Dal 1977 (anno del primo intervento di questo tipo) ad oggi in realtà sono stati fatti passi da gigante nello sviluppo tecnologico di numerosi dispositivi di supporto funzionalmente più versatili del palloncino.

L'ischemia, specie nelle sue forme acute, ma anche in situazioni post-infartuali, può essere responsabile dello sviluppo di aritmie anche gravi che possono portare il paziente ad una morte improvvisa. La ricerca di marker non invasivi per la valutazione della suscettibilità a tachiaritmie ha portato negli ultimi anni all'introduzione di un nuovo indicatore basato su un parametro elettrocardiografico, l'alternanza dell'onda T. L'elettrocardiogramma (ECG) rappresenta una quantificazione dell'attività elettrica del cuore rilevabile in prossimità della superficie corporea. La funzione contrattile del muscolo cardiaco è infatti pilotata da impulsi elettrici che si propagano all'interno dell'organo in maniera specifica garantendo quell'asincronicità tra atri e ventricoli responsabile di un efficiente lavoro di "pompaggio" del cuore. Questi impulsi elettrici sono generati da correnti ioniche che si sviluppano a ridosso di ogni cellula cardiaca e che, in virtù della conducibilità dei fluidi biologici, possono essere rilevati mediante degli elettrodi disposti sulla cute. Il tracciato elettrocardiografico viene ricostruito misurando, nel tempo, la differenza di potenziale rilevata tra due elettrodi posizionati in specifici distretti corporei (che sono standardizzati internazionalmente). Il pattern tipico di un segnale ECG presenta elementi caratteristici che sono associati ai diversi stadi che intercorrono durante un ciclo cardiaco (un battito). L'onda T in tal senso rappresenta l'attività elettrica riconducibile alla ripolarizzazione dei ventricoli (rilassamento muscolare). Per alternanza dell'onda T ci si riferisce ad una variazione di ampiezza rilevabile tra un battito e il successivo secondo un pattern ABAB. Nonostante clinicamente fatichi a trovare spazio come marcatore di rischio cardiaco (non sono ancora state definite soglie patologiche di questo indice), numerosi studi hanno ormai evidenziato la correlazione tra tale alternanza e la vulnerabilità allo sviluppo di aritmie maligne. Poiché si parla di variazioni nell'ordine dei µV, non apprezzabili ad occhio nudo, sono stati introdotti in letteratura molti metodi di analisi del segnale per la quantificazione dell'alternanza dell'onda T. Il metodo descritto in questo elaborato è l'Heart-Rate Adaptive Match Filter, un metodo automatico di analisi del segnale che consente l'estrazione del contenuto informativo legato all'alternanza dell'onda T operando come un filtro in grado di adattarsi alla frequenza specifica del fenomeno eliminando il resto del contenuto spettrale dell'ECG che non interessa l'analisi.

Lo scopo del presente elaborato riguarda la quantificazione della TWA mediante il metodo dell'Heart-Rate Adaptive Match Filter in una popolazione in cui è stata indotta una condizione ischemica a seguito di una procedura di angioplastica. In tali pazienti si è sperimentata una tecnica d'intervento che prevede un'unica inflazione prolungata del palloncino (tempo medio di inflazione del palloncino nella popolazione = 4 m 23 s) che simula clinicamente una condizione di occlusione dell'arteria interessata, tipica dell'ischemia del miocardio nella sua forma più acuta. Poiché la TWA è un fenomeno continuo e senza delle vere e proprie soglie patologiche, lo studio ha interessato anche l'analisi di registrazioni pre e post occlusione, per poter interpretare i dati raccolti durante l'occlusione confrontandoli a situazioni di "baseline" prese come riferimento. Il database che raccoglie la popolazione presa in esame è "STAFF III" disponibile pubblicamente su PhysioNet e il software utilizzato per l'elaborazione dei segnali è Matlab.

CAPITOLO I IL SISTEMA CARDIOVASCOLARE

1.1 LA CIRCOLAZIONE SANGUIGNA

Il principale compito del sistema cardiovascolare è quello di soddisfare le richieste metaboliche dei vari tessuti del corpo rifornendoli di ossigeno, glucosio, aminoacidi, acidi grassi, vitamine, acqua e tante altre sostanze richieste occasionalmente (come farmaci o ormoni). Allo stesso tempo il sistema è deputato a raccoglie dai tessuti stessi sostanze di scarto come anidride carbonica, urea e creatinina da destinare all'espulsione [1].

Un trasferimento rapido lungo grandi distanze richiede innanzitutto una larghissima rete di distribuzione, un mezzo di trasporto e una fonte di energia che alimenti il sistema. Si può immaginare il sistema cardiovascolare alla stregua di un sistema idraulico chiuso, dove scorre un fluido che nel nostro caso è il sangue e che rappresenta il mezzo di trasporto dove viaggiano le sostanze precedentemente citate. La rete di distribuzione è realizzata da vasi sanguigni di varie dimensioni ma anatomicamente paragonabili per quanto riguarda la composizione delle loro pareti. Procedendo dal lume interno verso l'esterno troviamo in tutti i vasi, eccezion fatta per i capillari che sono costituiti da un unico rivestimento molto sottile di cellule endoteliali, la sovrapposizione di 3 strati: una tonaca intima (un sottile strato di tessuto endoteliale), una tonaca media (uno strato di cellule muscolari disposte circolarmente incorporate in una matrice di fibre elastiche), e una tonaca avventizia (una guaina di tessuto connettivo che riveste i vasi e ne mantiene ancorata la posizione) [1].

All'interno del sistema cardiovascolare si possono distinguere due circuiti funzionalmente e dimensionalmente differenti: una circolazione polmonare (o piccola circolazione) e una circolazione sistemica (o grande circolazione). La prima conduce il sangue verso i polmoni per il rifornimento di ossigeno e lo scarico di anidride carbonica; la seconda provvede alla distribuzione di questo ossigeno all'interno dei tessuti e allo smaltimento di anidride carbonica. In Figura 1 è mostrato uno schema del sistema cardiovascolare.



Figura (1): schema del sistema cardiovascolare

In questo sistema il cuore si presenta come un motore pulsatile responsabile della circolazione del sangue. Come una vera e propria pompa, fornisce energia al sistema, mettendo in pressione il fluido che transita al suo interno. Di fatti, ciò che genera il flusso sanguigno è il gradiente di pressione che si instaura lungo tutta la catena di vasi. In analogia con la legge di Ohm (dove una differenza di tensione ΔV lungo un conduttore genera una corrente I proporzionale ad essa, ma inversamente proporzionale alla resistenza R del conduttore), possiamo pensare ad un flusso Q, generato da una differenza di pressione ΔP , inversamente proporzionale alla resistenza R offerta dai vasi sanguigni [1]. All'interno del cuore, data la sua natura pulsatile, la pressione sanguigna varia significativamente tra 0 mmHg, durante il rilassamento dell'organo, a valori prossimi a 120 mmHg durante la contrazione. Appare evidente la necessità di smorzare questo flusso pulsatile (con grandi variazioni di pressione), cercando di uniformarlo e allo stesso tempo consentendone l'avanzamento.

Tale compito viene svolto da grandi vasi chiamati arterie (diametro 1-2 cm), provviste di una tonaca media molto elastica che consente all'onda pressoria intermittente generata dal cuore di avanzare in modo continuo (nelle arterie più grandi la pressione sanguigna varia tra gli 80-120 mmHg). Arterie

di diametro (0.1-1 cm) sono chiamate arterie di distribuzione e hanno invece una preponderante componente muscolare nella tonaca media che gli conferisce una certa rigidità [1]. In Figura 2 una presentazione dei diversi vasi costituenti il sistema cardiovascolare.



Figura (2): dimensioni medie dei vari vasi e rapporto relativo tra le componenti delle loro pareti

La principale resistenza al flusso sanguigno è offerta dalle arteriole, vasi dal diametro tra i 10-40 μ m dove la caduta di pressione risulta essere molto significativa. Queste sono in grado di restringere (vasocostrizione) o dilatare (vasodilatazione) il proprio lume in base alle esigenze dell'organo o del tessuto a valle della loro condotta, regolandone l'apporto di sangue [1].

In fine una larga rete di capillari (vasi molto brevi e dal diametro di 4-7 μ m) raggiunge le cellule. La sezione complessiva del letto capillare è un'area molto ampia (circa 700 volte quella aortica [2]) e ciò favorisce una ridotta velocità al flusso ematico, che permette al sangue uno stazionamento nei vasi di 1-2 s in modo da poter realizzare lo scambio di sostanze mediante diffusione [1]. Un meccanismo di trasporto passivo come quello della diffusione è ragionevolmente utilizzato solo

nell'ultimissima parte del sistema cardiovascolare, quando la distanza tra cellula e capillare è all'incirca 10-20 µm. La parte terminale dei capillari confluisce direttamente nella prima parte del sistema venoso di raccolta, in corrispondenza delle venule dove la pressione sanguigna è molto bassa (circa 15 mmHg). Il compito del sistema venoso è essenzialmente quello di riportare il sangue raccolto dai capillari al cuore. Le vene più grandi sono dotate di valvole unidirezionali che consentono la risalita del sangue dalle zone distali, contrastandone la pressione idrostatica dovuta alla gravità [2]. In Figura 3 vengono illustrate le variazioni di: pressione sanguigna, velocità del flusso ematico e sezione di vasi lungo il sistema cardiovascolare.



Figura (3): il grafico A ci mostra come la sezione complessiva dei vasi cresce man mano che il sistema si articola in vasi dal calibro minore. In corrispondenza dei capillari si ha la massima sezione a disposizione per il flusso ematico, motivo per il quale la sua velocità decresce bruscamente in tale zona, come visibile dal grafico B. Il grafico C illustra le variazioni di pressione lungo il sistema. Da notare lo smorzamento subito in corrispondenza dell'aorta e la massima caduta di pressione nelle arteriole.

1.2 IL CUORE

Anatomia e fisiologia del cuore

Come descritto in precedenza, il funzionamento del cuore è meccanicamente assimilabile a quello di una pompa. Tuttavia, poiché si tratta di far viaggiare il sangue lungo due circolazioni differenti (polmonare e sistemica) in contemporanea, si possono individuare al suo interno due unità pulsatili: un cuore destro, deputato a raccogliere il sangue venoso ricco di anidride carbonica e a spingerlo verso i polmoni; un cuore sinistro, che raccoglie il sangue ricco di ossigeno dai polmoni e lo distribuisce a tutti i tessuti periferici. Le due unità operano in serie all'interno del sistema cardiovascolare e sono anatomicamente separate da un setto fibro-muscolare. Ciascuna di esse si compone di due camere, un atrio ed un ventricolo sottostante dove rispettivamente il sangue viene raccolto ed espulso. Queste cavità sono rivestite da un tessuto epiteliale molto sottile chiamato endocardio, mentre il tessuto che ne caratterizza principalmente lo spessore delle pareti è quello muscolare, chiamato miocardio. Occorre anticipare che tra i due lati del cuore (destro e sinistro) vi è una sostanziale differenza per quanto riguarda le condizioni operative, infatti il lato sinistro del cuore lavora a pressioni più elevate del destro e ciò implica una muscolatura più robusta in questa zona.

Sulla faccia esterna dell'organo un altro sottile strato epiteliale, l'epicardio, permette al cuore l'interfaccia con una sacca protettiva, il pericardio, che lo avvolge e lo separa dagli altri organi evitando sfregamenti dannosi durante la contrazione [2].

Il cuore spinge il sangue nelle due circolazioni, polmonare e sistemica, attraverso due grandi arterie: l'arteria polmonare, in uscita del ventricolo destro e l'aorta che si trova allo sbocco del ventricolo sinistro. Riceve invece il sangue raccolto dai vari distretti corporei in corrispondenza dell'atrio destro attraverso la vena cava superiore e quella inferiore, mentre il sangue ossigenato di ritorno dai polmoni viene convogliato nell'atrio sinistro attraverso 4 vene polmonari. In Figura 4 è mostrata l'anatomia del cuore.



Figura (4): Anatomia del cuore

Per svolgere efficacemente la sua funzione il cuore deve essere in grado: 1- di ridurre il volume delle sue cavità in modo da mettere in pressione il sangue 2- di assicurare un flusso ematico unidirezionale [2]. Il primo esercizio è reso possibile dal suo apparato contrattile di cardiomiociti, cellule muscolari strutturalmente e funzionalmente interconnesse che garantiscono contrazioni simultanee e coordinate del miocardio. Il loro tessuto muscolare procede in modo circolare verso l'apice del cuore prendendo origine da una struttura fibrosa, chiamata scheletro cardiaco che fa da impianto anche alle valvole e al setto interventricolare [2].

L'unidirezionalità del flusso sanguigno è assicurata da un sistema di valvole: 2 valvole semilunari in uscita dai ventricoli (rispettivamente alla base dell'aorta e delle arterie polmonari) garantiscono l'eiezione del sangue aprendosi e ne impediscono il reflusso chiudendosi quando la pressione nelle arterie diviene maggiore di quella ventricolare; 2 valvole atrioventricolari (la tricuspide e la mitrale, rispettivamente per il lato destro e sinistro) invece impediscono al sangue sotto pressione, durante la contrazione ventricolare, di ritornare all'atrio dal quale proviene. Queste valvole sono collegate con sottili corde tendinee ai muscoli papillari, delle escrescenze interne del miocardio, fondamentali per mantenere i lembi delle valvole in posizione durante l'espulsione di sangue [2].

Il ciclo cardiaco

Con ciclo cardiaco ci si riferisce a tutti gli eventi meccanici che si susseguono tra un battito cardiaco e il successivo e può essere diviso in due parti: un periodo di rilassamento chiamato diastole e uno di contrazione chiamato sistole [5]. A scopo illustrativo verrà presa in considerazione la sola parte sinistra del cuore, per analogia la destra seguirà lo stesso susseguirsi di eventi.

Partendo da una situazione di rilassamento generale del muscolo cardiaco, chiamata diastole, si osserva un passivo riempimento del ventricolo. La valvola mitrale è aperta, e inizialmente il sangue fluisce rapidamente al suo interno. Difatti la muscolatura ventricolare è reduce dalla contrazione precedente e sta tornando alla sua morfologia iniziale, "aspirando" il sangue dall'atrio. Appena il ventricolo riacquisita la propria dimensione il flusso sanguigno al suo interno procede più lentamente [3]. È da notare in Figura 5 come in questa fase, ad un aumento del volume sanguigno nel ventricolo non corrisponde un aumento proporzionale della pressione intraventricolare, proprio perché il ventricolo si sta rilassando. Una contrazione dell'atrio (sistole atriale) assicura un riempimento ottimale del ventricolo e mette fine alla fase diastolica (il volume diastolico finale si aggira sui 120 ml di sangue) [3]. A questo punto la pressione intraventricolare inizia a salire, la valvola mitrale viene chiusa e tenuta saldamente in sede dai muscoli papillari [5]. La valvola semilunare non è ancora aperta. Il ventricolo destro è una camera chiusa in cui sta iniziando una contrazione, chiamata sistole, che porterà ad un forte e rapido aumento di pressione interventricolare. Questa prima fase è chiamata sistole isovolumetrica in quanto alla contrazione del ventricolo non corrisponde una variazione volumetrica del sangue in esso contenuto. Appena la pressione nel ventricolo supera quella nell'aorta (circa 80 mmHg) si aprono le valvole semilunari e all'incirca 70 ml di sangue (in condizione di riposo) vengono espulsi dal cuore in poche frazioni di secondo. La pressione tocca il suo massimo (circa 120 mmHg) in questa fase, in cui la velocità di allontanamento di sangue dal ventricolo è molto elevata e la parete elastica dell'aorta deve dilatarsi per accogliere momentaneamente il bolo di sangue che non riesce a immettersi altrettanto rapidamente nel circolo arterioso.[3] Man mano che la sistole diminuisce, diminuisce la velocità di eiezione del sangue dal ventricolo, e aumenta quella di allontanamento del bolo verso la periferia. La pressione interventricolare decresce fino a livelli inferiori di quella nell'aorta e si chiude la valvola semilunare. Riinizia una fase di rilassamento graduale (sistole ventricolare) e la pressione torna a scendere fino a valori inferiori a quella dell'atrio, riaprendo la valvola mitrale e preparando il cuore ad un nuovo ciclo. La parte destra del cuore segue gli stessi eventi, ma con pressioni operative molto inferiori e un leggero anticipo della sistole ventricolare.



Figura (5): Variazioni di volume e pressione all'interno del ventricolo sinistro nel corso di un ciclo cardiaco.

Attività elettrica del cuore

La frequenza del ciclo cardiaco è regolata da specifici cardiomiociti che realizzano un sistema di generazione e conduzione dei segnali elettrici responsabili della contrazione del muscolo cardiaco. Tale sistema è spesso chiamato miocardio di conduzione, per differenziarlo da quello di lavoro deputato unicamente alla contrazione (che costituisce più del 90% del miocardio).

Nella parte superiore dell'atrio destro, in corrispondenza dello sbocco della vena cava superiore, si trova un gruppo di queste cellule in grado di generare autonomamente un potenziale d'azione:

il nodo senoatriale (SA), identificato spesso come pacemaker naturale del cuore in quanto principale responsabile della frequenza cardiaca.

Dal nodo SA il segnale di depolarizzazione si propaga molto rapidamente in entrambi gli atri, inducendo la loro contrazione simultanea (sistole atriale) e quindi il riversamento di sangue nei ventricoli. Alla base dell'atrio destro, in corrispondenza del seno coronario, un altro gruppo di cellule specializzate viene raggiunto dal segnale e ne rallenta leggermente la conduzione, è il nodo atrioventricolare (AV). Dal nodo AV mediante delle specifiche fibre di conduzione, il fascio di His,

lo stimolo contrattile viaggia lungo il setto interventricolare. È importante sottolineare come gli atri e i ventricoli siano elettricamente isolati tra loro dagli anelli fibrosi che fanno da impianto a tutte le valvole cardiache, e il fascio di His rappresenta l'unica via di propagazione plausibile per condurre il segnale di contrazione verso i ventricoli [2]. Ciò garantisce una contrazione dei ventricoli successiva a quella atriale. Seguendo due diramazioni successive, branca destra e sinistra di His, il segnale raggiunge l'apice del cuore. Nei ventricoli le fibre di Purkinje realizzano un tessuto di conduzione più largo e veloce che induce la contrazione coordinata dei due ventricoli e l'espulsione del sangue (sistole ventricolare). Il ciclo si conclude con un segnale di ripolarizzazione delle cellule muscolari a cui segue un loro rilassamento (diastole ventricolare). In Figura 6 è mostrato il sistema di conduzione del cuore.



Figura (6): Sistema di conduzione del segnale di contrazione all'interno del cuore.

1.3 ARTERIE CORONARIE

Considerando una frequenza cardiaca media di 72 bpm, il cuore si contrae circa 104 000 volte al giorno, trattando approssimativamente 5 litri di sangue al minuto. Ciò richiede un apporto di ossigeno molto elevato, si parla del 5% dell'ossigeno totale assorbito dal corpo umano per un organo che rappresenta solo lo 0,5% del peso corporeo [2].

Tuttavia, il cuore è troppo grande per riuscire a rifornirsi di ossigeno e di altre sostanze necessarie ad alimentare la sua attività (glucosio) direttamente dal sangue in esso contenuto. Infatti, in base alla legge di Einstein sul meccanismo di diffusione, il tempo t necessario a delle particelle per avanzare di un tratto x verso una zona dove risiede una loro minor concentrazione, è proporzionale a x^2 e inversamente proporzionale ad un coefficiente di diffusione D relativo al soluto in esame. Nel nostro caso, per una parete come quella del ventricolo dallo spessore di circa 1 cm, il tempo che impiegherebbe il glucosio a diffondere nelle cellule del muscolo cardiaco è nell'ordine delle 15 h! [1]. Per questo due arterie che hanno origine in prossimità della valvola semilunare aortica sono deputate ad irrorare il tessuto muscolare cardiaco, sono: l'arteria coronaria sinistra (in inglese left coronary artery, LCA) e l'arteria coronaria destra (in inglese right coronary artery, RCA) che decorrono sulla superficie epicardica del cuore [2]. La LCA dopo un breve tratto (chiamato tronco comune) si biforca in due rami che viaggiano: uno lungo il solco intraventricolare anteriore (il ramo discendente anteriore) e l'altro lungo la parete laterale del ventricolo sinistro (il ramo circonflesso). La RCA invece decorre lungo il solco coronarico destro (linea che separa atrio e ventricolo). Le unità del microcircolo coronarico sono costituite da arteriole, seni precapillari e capillari che complessivamente danno origine a una fitta rete di vasi che si insinuano nel tessuto muscolare cardiaco rifornendolo di sangue ossigenato [4]. Dopo aver attraversato il letto capillare, il sangue viene raccolto dalle venule e convogliato in progressive vene dal diametro maggiore. La più grande, il seno coronario, passando sulla faccia posteriore del cuore raccoglie il sangue relativo alla maggior parte del miocardio e lo conduce verso l'atrio destro. È interessante evidenziare che il cuore, durante la sua contrazione influenza il flusso sanguigno coronarico. Infatti, durante la sistole ventricolare la pressione esercitata dal ventricolo sinistro sulle coronarie che lo riforniscono è così alta che oltre a interrompere momentaneamente il flusso coronarico ne inverte brevemente la direzione. Per questa ragione il periodo di massimo afflusso coronarico si verifica durante la diastole [4]. In Figura 7 è mostrata la distribuzione dei vasi coronarici.



Figura (7): in A sono mostrate le arterie coronarie con i loro principali rami. In B una sezione della valvola semilunare aortica mostra dove originano la RCA e la LCA.

CAPITOLO II ATTIVITA' ELETTRICA DEL CUORE: IL SEGNALE ELETTROCARDIOGRAFICO

2.1 GENESI E PROPAGAZIONE DEL POTENZIALE D'AZIONE CARDIACO

La genesi di un potenziale d'azione è legata alle variazioni della permeabilità della membrana cellulare rispetto ad alcuni ioni che si trovano a ridosso di essa, nello specifico K⁺, Na⁺, Ca⁺⁺. Quando la cellula è a riposo le loro concentrazioni intra ed extra cellulari sono differenti così come la loro permeabilità cellulare: K⁺ ha una concentrazione maggiore all'interno della cellula e una discreta possibilità di poter attraversare la membrana; Na⁺ e Ca⁺⁺ hanno invece concentrazioni maggiori all'esterno e sono fortemente ostacolati ad attraversare la membrana a causa di una scarsa permeabilità. In una situazione di equilibrio elettro-chimico il potenziale di transmembrana di una cellula cardiaca è negativo, all'incirca -90mV e questo è dovuto principalmente al movimento di alcuni cationi K⁺ verso l'esterno che lasciano all'interno della cellula molti anioni proteici non compensati elettricamente. Qualsiasi stimolo che faccia diventare leggermente meno negativo questo potenziale di membrana innesca un potenziale d'azione, ovvero una rapidissima depolarizzazione della membrana fino a +20mV (Figura 8.A). Questa inversione rapida della polarità è dovuta principalmente all'apertura di canali veloci per Na⁺ (il potenziale per il quale si attivano e si aprono questi canali è chiamato potenziale di soglia, ed è leggermente superiore ai -90mV) che generano una corrente ionica impulsiva verso l'interno della cellula e poi si richiudono. Dopo questa brusca rampa, nelle fibre muscolari del ventricolo e nelle fibre di Purkinje si osserva una breve fase di precoce ripolarizzazione (dovuta a modeste correnti ioniche di K⁺ verso l'esterno della cellula) seguita da un periodo di plateau, più lungo, in cui il potenziale di membrana rimane pressoché costante. Questa fase di plateau coincide con l'ingresso nella cellula degli ioni Ca⁺⁺ attraverso l'apertura dei loro canali lenti (si attivano e disattivano molto più lentamente rispetto a quelli del sodio). Il calcio che entra nella cellula in questa fase è coinvolto nell'accoppiamento eccitazione-contrazione del miocardio [6]. Questo periodo con potenziale di membrana costante nasce a causa di un equilibrio dinamico tra ioni Ca⁺⁺ che entrano nella cellula e gli ioni K⁺ che escono. La durata di tale plateau è determinata dalle correnti ioniche di K⁺: correnti rapide ed intense porterebbero a un plateau breve, mentre correnti che crescono più lentamente allungano il periodo di refrattarietà. In questa fase la cellula si trova in un periodo refrattario assoluto dove nessun'altro stimolo può far insorgere un nuovo potenziale d'azione. La chiusura dei canali del calcio e il graduale aumento delle correnti ioniche del K⁺ porta lentamente alla rottura di questo equilibrio e quando la fuoriuscita di K⁺ supera l'ingresso di Ca⁺ inizia la ripolarizzazione della cellula con il potenziale di membrana che torna lentamente al valore di riposo. Le pompe sodio-potassio ristabiliscono le concentrazioni iniziali di Na⁺ e K⁺ trasportando attivamente fuori dalla cellula 2 ioni Na⁺ ogni 3 ioni K⁺ che vengono reintrodotti. [6]

Le cellule cardiache presentano caratteristiche elettrofisiologiche differenti a seconda del ruolo che rivestono all'interno dell'organo: le fibre muscolari del miocardio di lavoro di atri e ventricoli e quelle che costituiscono il sistema di conduzione del cuore (fibre di Purkinje, fascio di His) sviluppano un potenziale d'azione a risposta rapida, come quello appena descritto; le cellule del nodo SA e del nodo AV costituenti il sistema specifico di eccitamento del cuore sviluppano invece un potenziale d'azione lento [6]. Come mostrato in Figura 8.B in tali cellule la depolarizzazione avviene molto più lentamente e dipende dai canali del Ca⁺⁺ piuttosto che da quelli veloci del Na⁺. Inoltre, non si osserva né una fase di ripolarizzazione precoce né una fase di plateau. Il potenziale d'azione è autoindotto al raggiungimento di una soglia intorno ai -50mV.



In Figura (8.A): il potenziale d'azione misurato nei cardiomiociti del ventricolo. L'apertura dei canali veloci del Na⁺ causa una rapida depolarizzazione (fase 0). Correnti ioniche verso l'esterno producono una ripolarizzazione precoce (fase 1). L' equilibrio dinamico tra ioni Ca⁺⁺ che entrano nella cellula e gli ioni K⁺ che escono porta a una fase di plateau (fase 2). Correnti ioniche di K⁺ via via più intense ripolarizzano la cellula (fase 3).

In Figura (8.B): potenziale d'azione in una cellula del nodo senoatriale. Si nota la completa assenza di una zona di plateau e una depolarizzazione molto più lenta.

Accoppiamento eccitazione-contrazione

L'unità funzionale dell'apparato di contrazione delle cellule del miocardio è il sarcomero, in analogia con le fibre muscolari scheletriche. All'interno dei sarcomeri i due filamenti di actina e miosina scorrono uno sull'altro per accorciare e allungare le fibre muscolari. Un sistema di tubuli presente nella cellula muscolare, il reticolo sarcoplasmatico funge da serbatoio di ioni Ca⁺⁺. In presenza di un potenziale d'azione il calcio che entra nella cellula durante la prima fase di plateau viene convogliato lungo i tubuli T del reticolo sarcoplasmatico. Questa diffusione di ioni viene recepita come stimolo dal reticolo per il rilascio di ulteriore Ca⁺⁺ all'interno della cellula. L'introduzione di calcio nei sarcomeri è responsabile del meccanismo di contrazione tra actina e miosina.

2.2 ACQUISIZIONE DEL SEGNALE ELETTRICO DEL CUORE

Il cuore come dipolo elettrico

I fluidi biologici che separano il cuore dalla superficie corporea sono abbastanza conduttivi, per questo motivo il movimento di cariche associato alla propagazione di un segnale di depolarizzazione e ripolarizzazione all'interno del miocardio è apprezzabile anche esternamente. Come discusso nel paragrafo 1.2 il potenziale d'azione che origina dal nodo SA segue all'interno del cuore un preciso percorso di conduzione e raggiunge le varie zone cardiache in momenti differenti. Ciò comporta in ogni istante di tempo, all'interno di un ciclo cardiaco, la presenza di zone del miocardio depolarizzate (che presentano all'esterno della loro membrana cellulare un'abbondanza di cariche negative) e altre che non lo sono ancora (che presentano esternamente cariche positive, segno che il segnale di depolarizzazione non ha ancora attraversato quel gruppo di cellule). Ai fini di semplificare la descrizione del campo elettrico generato da una tale distribuzione di cariche è comodo individuare due cariche, una positiva e una negativa, di valori uguali alla somma delle cariche esistenti e collocarle nel centro di carica spaziale delle distribuzioni, in modo tale che il campo elettrico generato da queste due cariche sia analogo a quello generato dalle precedenti distribuzioni di cariche. In questo modo è possibile considerare l'attività elettrica del cuore come originata da un dipolo elettrico, ovvero due cariche q⁺ e q⁻ poste a distanza d. Tale dipolo prende il nome di "dipolo elettrico equivalente del cuore", a cui si fa riferimento tramite il momento di dipolo $\vec{p} = q \vec{d}$ dove q è la carica del dipolo e \vec{d} rappresenta il suo asse (vettore congiungente le cariche negativa e positiva). L'asse del dipolo equivalente viene anche chiamato "asse elettrico istantaneo del cuore" e il vettore \vec{p} viene chiamato "vettore cardiaco istantaneo" \vec{H} . Il ricorso al dipolo equivalente, e quindi al vettore cardiaco ci semplifica notevolmente la descrizione dei campi elettrici e delle rispettive linee equipotenziali che affiorano sul torace (ma in generale in tutto il corpo) nel corso della propagazione dello stimolo elettrico di contrazione. Il fatto che l'intero sistema cuore non si depolarizza e ripolarizza simultaneamente comporta che il vettore cardiaco \vec{H} cambia in ogni instante il suo modulo e la sua orientazione nel corso di un ciclo cardiaco, così come le linee equipotenziali del campo elettrico [7]. In figura 9 viene illustrato il concetto di dipolo elettrico equivalente del cuore appena illustrato.



Figura (9): in figura è illustrato il concetto di dipolo elettrico equivalente del cuore. Le linee rappresentate sono le linee equipotenziali del campo elettrico generato dal dipolo che affiorano sul torace in un preciso istante della conduzione dell'impulso attraverso il miocardio. Tali linee cambiano direzione continuamente durante un ciclo cardiaco. Il posizionamento di due elettrodi in zone differenti del torace permette di misurare una differenza di potenziale, che varierà nel tempo. Questo è il concetto alla base dell'elettrocardiogramma (che verrà discusso meglio in seguito)

Triangolo di Einthoven e derivazioni fondamentali

Il primo studioso che riuscì ad acquisire con una certa accuratezza le variazioni del potenziale cardiaco fu il fisiologo olandese Willem Einthoven che nel 1924 vinse il Nobel per la medicina per essere riuscito tramite un galvanometro a dare una misura dell'attività elettrica del cuore attraverso il primo tracciato elettrocardiografico [8]. Einthoven immaginò che lo stato elettrico del cuore in qualsiasi istante potesse essere rappresentato tramite il vettore cardiaco \vec{H} che egli pose idealmente al centro del torace e dispose gli elettrodi di misura agli apici di un triangolo equilatero: uno sul braccio destro RA (*right arm*), uno sul braccio sinistro LA (*left arm*) e uno sulla gamba sinistra LL (*left leg*). Tale triangolo è conosciuto come *Triangolo di Einthoven* ed è internazionalmente accettato e diffuso in letteratura. Le rette congiungenti RA-LA, RA-LL e LA-LL individuano tre direzioni lungo le quali il vettore cardiaco \vec{H} viene proiettato. Tali proiezioni assumo il nome di *derivazioni fondamentali* e rappresentano:

I° DERIVAZIONE: differenza di potenziale tra braccio destro e braccio sinistro (RA-LA)

II° DERIVAZIONE: differenza di potenziale tra braccio destro e gamba sinistra (RA-LL)

IIIº DERIVAZIONE: differenza di potenziale tra braccio sinistro e gamba sinistra (LA-LL)

Nella pratica clinica, per evitare più possibile artefatti da movimento, gli elettrodi gamba sinistra, braccio destro e braccio sinistro sono posizionati come in Figura 10, con l'assunzione di considerare il potenziale costante tra spalla e braccio (quindi senza cadute di potenziale) e lo stesso per l'elettrodo della gamba sinistra che viene posizionato nel basso addome.



Figura (10): rappresentazione del triangolo di Einthoven e della disposizione degli elettrodi per l'acquisizione delle derivazioni fondamentali. Al centro del torace il vettore cardiaco \vec{H} .

Derivazioni aumentate unipolari

elettrodi di rilevamento [7].

Le derivazioni fondamentali (o di Einthoven) appena descritte sono chiamate bipolari in quanto per poterle registrare occorrono 2 dei 3 elettrodi disponibili. Le derivazioni aumentate che verranno descritte sono invece chiamate unipolari, in quanto lo strumento rileva il potenziale in un solo elettrodo confrontandolo con un potenziale di riferimento stabile (elettrodo "indifferente" o "zero"). Tale riferimento elettrico viene chiamato *terminale centrale di Wilson (CT central terminal)* e si realizza connettendo, tramite opportune resistenze identiche, i 3 elettrodi costituenti il triangolo di Einthoven. (tale connessione è elettronicamente realizzata all'interno dell'elettrocardiografo). Le derivazioni sono cosi descritte:

AUMENTATA BRACCIO DESTRO o aV_R : differenza di potenziale tra braccio destro e CT AUMENTATA BRACCIO SINISTRO o aV_L : differenza di potenziale tra braccio sinistro e CT AUMENTATA GAMBA SINISTRA o aV_F : differenza di potenziale tra gamba sinistra e CT Vengono chiamate aumentate in quanto per ogni arto la differenza di potenziale con il centro CT è aumentata eliminando la resistenza competente al ramo di quell'arto. Sono derivazioni utili in quanto ci forniscono ulteriori indicazioni diagnostiche poiché consentono di proiettare il vettore cardiaco \vec{H} su un altro triangolo equilatero ruotato di 30° rispetto a quello di Einthoven, senza spostare gli

Derivazioni precordiali unipolari

Sono anch'esse derivazioni unipolari e misurano la differenza di potenziale tra diversi punti del torace e il terminale centrale. Le derivazioni precordiali consentono la proiezione del vettore \vec{H} sul piano anatomico trasversale, sono molto prossime al cuore ed ognuna di esse "esplora" una zona del miocardio differente fornendo indicazioni cliniche diagnostiche più precise. In Figura 11 la descrizione della disposizione dei 6 elettrodi per l'acquisizione del segnale.

- l'elettrodo per la misura di V₁ va posizionato nel quarto spazio intercostale alla destra dello sterno.
- l'elettrodo per la misura di V₂ va posizionato nel quarto spazio intercostale alla sinistra dello sterno.
- l'elettrodo per la misura di V₃ va posizionato tra V₂ e V₄.
- l'elettrodo per la misura di V₄ va posizionato nel quinto spazio intercostale sinistro sulla linea medio-clavicolare.
- l'elettrodo per la misura di V₅ va posizionato lungo la linea ascellare anteriore, allineato a V₄.
- l'elettrodo per la misura di V₆ va posizionato lungo la linea ascellare centrale, allineato a V₄ e V₅. [9]



Figura (11): standard per il posizionamento degli elettrodi per la misura delle derivazioni precordiali. Sulla parte destra il piano trasversale individuato dalle derivazioni precordiali [9].

2.3 GENESI E MORFOLOGIA DEL SEGNALE ELETTROCARDIOGRAFICO

L'elettrocardiogramma (ECG) è la rappresentazione della variazione di potenziale registrata sulla superficie corporea. Il potenziale acquisito dipende dal sito dove vengono applicati gli elettrodi, per questo nel corso degli anni si è trovata una disposizione standard in modo da rendere i risultati confrontabili e funzione delle sole condizioni fisiologiche o patologiche del cuore. In questo senso le 12 derivazioni discusse nel precedente capitolo rappresentano uno standard internazionale. La configurazione più comune nella pratica clinica, per una corretta acquisizione delle 12 derivazioni prevede oltre ai 3 elettrodi posti sul torace e ai 6 disposti in prossimità del cuore (come mostrati nel paragrafo precedente), un 10° elettrodo disposto sulla gamba destra che viene aggiunto per ridurre eventuali interferenze. Questa configurazione viene chiamata "configurazione Mason-Likar". L'elettrocardiografo a seconda delle finalità cliniche (diagnosi o monitoraggio) può acquisire contemporaneamente tutte le derivazioni citate o sottogruppi di esse (ad es. 3 derivazioni fondamentali o le 6 precordiali).

Come è stato detto, il vettore cardiaco \vec{H} può essere utilizzato per descrivere l'attività elettrica del cuore. Durante un ciclo cardiaco tale vettore cambia in ogni istante il suo modulo e il suo orientamento nello spazio. La sua proiezione lungo una delle 12 direzioni precedentemente introdotte ci fornisce una misura della differenza di potenziale elettrico rilevato in ognuna delle 12 derivazioni. A scopo illustrativo verrà analizzata in Figura 16 la conduzione del segnale elettrico durante un ciclo cardiaco, osservando la variazione di tensione che si rileva tramite la I° derivazione, ovvero tra braccio destro RA e braccio sinistro LA (il concetto di base è simile nelle restanti derivazioni).

Il segnale di depolarizzazione origina dal nodo SA e induce una depolarizzazione degli atri abbastanza simultanea prima di scendere verso il nodo AV. La prima deflessione che si misura nel tracciato ECG è chiamata onda P. Nel caso in esame essa è una variazione di potenziale positivo (in Figura 16 la deflessione è verso l'alto) perché la direzione del segnale di depolarizzazione, rappresentato dal vettore \vec{H} (vettore giallo in figura 16), realizza una proiezione lungo la I° derivazione concorde al suo verso. La stessa onda P lungo altre derivazioni (ad es. aV_R) può generare una deflessione negativa verso il basso. Il valore positivo o negativo della differenza di potenziale

dipende solamente dalla concordanza o meno tra la direzione della derivazione e la proiezione di \vec{H} su di essa, ma la struttura del segnale ECG è identica per tutte. Dopo l'onda P, che rappresenta la depolarizzazione atriale, il segnale si propaga al nodo AV dopo qualche millisecondo e da qui tramite il fascio di His raggiunge velocemente l'apice del cuore. La depolarizzazione ventricolare avviene dall'apice del cuore verso la base e dall'interno (endocardio) verso l'esterno (epicardio) ed è rilevata nel tracciato da una brusca variazione di potenziale indicata come complesso QRS. La prima fase

della depolarizzazione ventricolare è di ampiezza ridotta e corrisponde a una deflessione negativa nel nostro tracciato, chiamato picco Q. Essa rappresenta la depolarizzazione molto rapida delle due branche del fascio di His delle quali la sinistra si depolarizza leggermente prima, per questo il vettore \vec{H} per qualche millisecondo punterà verso destra (discorde con la direzione della I° derivazione). La seconda fase è rappresentata da una forte deflessione positiva che porta al picco R. È il segnale elettrico di maggiore ampiezza in quanto coinvolge la grande massa muscolare dei due ventricoli. Il ventricolo sinistro si contrae leggermente dopo il destro ed ha una dimensione maggiore, per questo il vettore \vec{H} in figura punta verso sinistra. Nell'ultima fase di depolarizzazione il vettore \vec{H} ruota verso la parte posteriore del cuore producendo sul tracciato una deflessione negativa chiamato picco S che non è visibile lungo la nostra derivazione ma che è ben visibile nelle derivazioni precordiali. L'ultimo evento elettrico del ciclo è individuato dall'onda T che rappresenta la ripolarizzazione dei ventricoli.



Figura (12): dall'alto verso il basso e da sinistra a destra in figura sono rappresentati cronologicamente gli eventi elettrici che caratterizzano un ciclo cardiaco, misurati attraverso la I° derivazione. Sotto ogni rappresentazione del cuore è disegnato il triangolo di Einthoven con le sue 3 derivazioni fondamentali rappresentate da frecce nere orientate secondo la convenzione standard. Come descritto nel paragrafo precedente il vettore cardiaco (in giallo) è stato proiettato solo lungo la I° derivazione, tale proiezione è indicata da una freccia celeste in figura. La differenza di che viene chiamato tracciato

po ele

2.4 IL TRACCIATO ELETTROCARDIOGRAFICO

L'elettrocardiografo, lo strumento che acquisisce il segnale ECG, può fornire un'uscita "analogica", ovvero, tracciare su carta in real-time il segnale, oppure acquisire in modalità "digitale" l'ECG e memorizzarlo per eventuali elaborazioni successive. In ogni caso l'elettrocardiografo deve essere tarato in modo tale che i valori di ampiezza del segnale e gli intervalli temporali siano univocamente interpretabili dal cardiologo. La carta utilizzata per il tracciato ECG è una carta millimetrata e la taratura standard prevede che 10mm di ampiezza del segnale lungo l'asse verticale corrispondono a 1 mV mentre sull'asse orizzontale (quello dei tempi) ogni 1mm corrisponde a 40 ms. Esistono anche mezze tarature o taratura doppie ma in ogni caso sulla carta è sempre riportata la taratura utilizzata. Siccome il segnale è calibrato, il cardiologo riesce a valutare la normale attività elettrica del muscolo cardiaco quantificando ed analizzando l'ampiezza delle varie componenti e la durata dei vari intervalli e segmenti presenti. Oltre al complesso QRS e alle onde T e P di cui si è discussa la natura nel paragrafo precedente (2.3), possiamo evidenziare all'interno del segnale altre peculiarità rilevabili nella figura 13:

Intervallo PR: È l'intervallo temporale che va dall'inizio dell'onda P all'inizio del QRS. Rappresenta il tempo impiegato dallo stimolo elettrico per raggiungere i ventricoli attraverso in nodo AV. Negli adulti un intervallo normale è compreso tra i 120-200 ms [22].

<u>Complesso QRS</u>: La sua durata indica il tempo impiegato dallo stimolo elettrico per depolarizzare i ventricoli. In condizioni fisiologiche l'intervallo ha durata \leq 100-110 ms [22].

<u>Segmento ST</u>: È il tratto dell'ECG che va dalla fine del complesso QRS all'inizio dell'onda T e rappresenta la prima fase della ripolarizzazione ventricolare. È generalmente isoelettrico (piatto rispetto alla linea di base dell'ECG) in condizioni fisiologiche. Deviazioni del segmento verso l'alto o verso il basso rappresentano un importante strumento diagnostico per l'ischemia acuta.

<u>Intervallo QT</u>: È l'intervallo di tempo che va dall'inizio del complesso QRS alla fine dell'onda T e rappresenta il tempo impiegato dai ventricoli per tornare al loro stato di riposo in seguito alla contrazione. La sua durata normale dipende dalla frequenza cardiaca (che a sua volta dipende dall'intervallo RR, il tempo che intercorre tra due battiti). Per frequenze cardiache comprese tra 60-80 bpm la durata massima dell'intervallo QT in condizioni normali varia tra 440 ms – 370 ms (notare che l'intervallo è inversamente proporzionale alla frequenza cardiaca). Un intervallo QT significativamente lungo è un marcatore di predisposizione allo sviluppo di aritmie ventricolari [22].



Figura (13): La figura mostra in alto la morfologia di un tracciato elettrocardiografico su carta millimetrata. Nel dettaglio vengono evidenziate oltre che le onde, gli intervalli e i segmenti caratteristici.

CAPITOLO III CORONOROPATIE ISCHEMICHE E ANGIOPLASTICA

3.1 ATEROSCLEROSI

Aterosclerosi

Le arterie coronarie in alcuni individui sviluppano un'infiammazione cronica nota con il nome di aterosclerosi. Il processo infiammatorio inizia con il deposito di lipoproteine a bassa densità (in inglese low-density lipoprotein, LDL) sulla parete endoteliale del vaso che causa un rilascio di citochine nel sito con conseguente richiamo di alcuni monociti. Tali monociti penetrano nella parete arteriosa e in seguito all'assorbimento di LDL si trasformano in macrofagi "schiumosi" morti che si accumulano nel rivestimento del vaso. Sul sito dell'infiammazione si forma la così detta placca aterosclerotica, un grande addensamento di macrofagi, cellule muscolari lisce, linfociti, collagene ed elastina, ricoperto da un "cappuccio" di tessuto connettivo fibroso. Questo accumulo nella parete interna dell'arteria ne provoca il restringimento del lume. Placche che restringono le arterie coronarie di oltre il 60-70% sono clinicamente significative e mettono i pazienti a rischio di sindrome coronarica acuta [10]. Le placche aterosclerotiche possono essere stabili (basso contenuto lipidico, bassa concentrazione di macrofagi e grande quantità di collagene di rivestimento) o instabili (grande contenuto lipidico, alta concentrazione di macrofagi e piccola quantità di collagene di rivestimento) [11]. Una placca instabile può stabilizzarsi o rompersi in qualsiasi momento e portare alla formazione di trombi intravascolari che in alcuni casi possono ostruire significativamente il vaso sanguigno coronarico. Le manifestazioni cliniche di un eventuale rottura di una placca con formazione di trombi intravascolari posso essere gravi a seconda che avvenga un'occlusione completa o parziale, si parla di angina pectoris instabile o infarto del miocardio. Lo sviluppo e la progressione dell'aterosclerosi dipendono da molti fattori di rischio diversi: fattori genetici, colesterolo, diabete mellito, ipertensione, vita sedentaria, stress, fumo ecc. che interagendo tra loro modulano in modo individuale il rischio di malattia coronarica. In Figura 14 sono mostrate le evoluzioni che può subire una placca aterosclerotica nel corso dell'infiammazione.



Figura (14): una placca instabile può stabilizzarsi oppure andare incontro a trombosi in qualsiasi momento. Se il trombo occlude completamente l'arteria il soggetto andrà in contro ad una sindrome coronarica acuta (infarto). Se invece viene "riassorbito" dal vaso, il processo infiammatorio porterà ad una proliferazione della muscolatura con conseguente stenosi del vaso che non sarà in grado di soddisfare eventuali richieste di aumento di flusso sanguigno durante gli sforzi del soggetto (angina stabile).

Angiografia

L'angiografia coronarica rimane il gold standard clinico per la diagnosi del grado di stenosi di un'arteria coronaria causato da un eventuale placca aterosclerotica. Poiché si tratta di una procedura invasiva con rischi potenzialmente gravi, dovrebbe essere eseguita solo quando esiste un'indicazione clinica appropriata, ovvero dopo che tramite alcuni test non invasivi si è riscontrato un qualche grado di ischemia rilevabile o comunque ci sia un forte sospetto clinico di malattia. Tuttavia, il ricorso all'angiografia spesso è esagerato. Ogni anno in Europa vengono eseguite più di 3,5 milioni di angiografie coronariche invasive, di queste, si stima che circa 2 milioni di esse potrebbero essere evitate ricorrendo a test non invasivi poiché danno risultati a cui spesso non segue alcun intervento coronarico (solo il 38–40% dei pazienti sottoposti a tale esame ha effettivamente una malattia coronarica ostruttiva) [12]. In questo senso la tomografia computerizzata (TC) rappresenta il test non-invasivo più accurato per il rilevamento e l'esclusione della malattia coronarica, soprattutto nei pazienti con basso-medio sospetto clinico. La procedura per l'angiografia inizia con l'inserzione di un catetere a livello dell'arteria femorale o dell'arteria radiale, mediante un filo guida, che viene condotto fino alla sede interessata, ovvero in corrispondenza della base dell'aorta da dove le due

arterie coronarie (sinistra e destra) originano. La posizione esatta del catetere sarà monitorata costantemente mediante l'aiuto della fluoroscopia. La fluoroscopia è una tecnica di imaging medico che utilizza una fonte costante di raggi X per mostrare una presentazione dal vivo delle strutture interne del corpo umano. È simile alla radiologia in quanto utilizza la medesima tecnologia, ma differisce nel tempo di esposizione e nella rappresentazione dell'immagine ottenuta [10]. Attraverso il catetere viene iniettato un mezzo di contrasto nei vasi sotto osservazione in modo da poter valutare l'emodinamica coronaria e visualizzare eventuali stenosi, aneurismi o occlusioni. Nonostante alcuni miglioramenti nell'accesso vascolare e nella progettazione del catetere, le percentuali di complicanze dell'angiografia coronarica invasiva sono ancora in media tra l'1% e il 2%. L'angiografia coronarica invasiva sono ancora in media tra l'1% e il 2%. L'angiografia coronarica invasiva sono ancora in media tra l'1% e il 2%. L'angiografia coronarica invasiva sono ancora in media tra l'1% e il 2%. L'angiografia coronarica invasiva sono ancora in media tra l'1% e il 2%. L'angiografia coronarica invasiva consente un intervento immediato di angioplastica, se indicato, in caso di stenosi. In Figura 15 uno schema del sistema impiegato per l'angiografia.



Figura (15): rappresentazione schematica di una procedura di angiografia. Il catetere viene condotto fino alle coronarie e tramite iniezione del mezzo di contrasto è possibile visualizzare l'emodinamica nei vasi interessati.

3.2 ISCHEMIA MIOCARDICA

L'ischemia miocardica è definita come una condizione di sofferenza del muscolo cardiaco che avviene quando il flusso ematico coronarico diventa inadeguato a soddisfare le richieste d'ossigeno e di nutrienti delle cellule cardiache necessarie a svolgere la funzione contrattile. La fisiopatologia alla base di tale condizione è spesso legata all'aterosclerosi. Infatti, l'ischemia miocardica è il risultato di due principali meccanismi: 1-l'impossibilità, a causa di stenosi coronariche, di soddisfare un eventuale richiesta di aumento di flusso ematico 2-una riduzione primitiva del flusso ematico causata da trombi [13]. Questi due meccanismi sono alla base rispettivamente delle cardiopatie ischemiche croniche e delle sindromi coronariche acute, due manifestazioni cliniche della malattia coronaria ischemica che possono susseguirsi vicendevolmente nella vita del paziente. Per cardiopatie ischemiche croniche intendiamo quelle situazioni stabili da un certo periodo di tempo, come un'angina pectoris (dolore al petto) che si manifesta in maniera abbastanza prevedibile in presenza di sforzi fisici o comunque con una frequenza riproducibile nell'arco giornaliero. Le sindromi coronariche acute ACS (in inglese acute coronary sindrome) sono certamente più preoccupanti e hanno una prognosi peggiore. Secondo le linee guida della Società Europea di Cardiologia i soggetti con sospetta ACS vengono differenziati in due gruppi, a cui corrispondono due quadri clinici differenti, sulla base dei tracciati ECG: un'elevazione persistente del segmento ST (> 20min) è classificata come infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (in inglese ST-elevation myocardial infarction STEMI) e riflette un'occlusione coronarica totale; in caso contrario, senza elevazione persistente del tratto ST si parla di NSTEMI (non-ST elevation myocardial infarction) [14]. In quest'ultima situazione l'occlusione del vaso non è totale e le manifestazioni cliniche sono simili a quelle di un'angina instabile (una maggior frequenza di dolori al torace che compaiono per sforzi meno intensi del solito) ma più duraturi. Le alterazioni ECG in presenza di NSTEMI sono generalmente transitorie e una valutazione dei biomarcatori di cardionecrosi forniscono una diagnosi più accurata. L'identificazione di soggetti a rischio è importante per valutare un intervento di rivascolarizzazione.

La diagnosi di STEMI viene fatta principalmente tramite ECG, valutazione di biomarcatori di cardionecrosi e sintomi. Il sintomo principale è abitualmente un dolore toracico molto intenso e prolungato (>30 min) seppur non mancano situazioni senza. L'ECG permette anche di individuare la zona della necrosi miocardica sulla base delle derivazioni affette da alterazione. Anche l'ecocardiogramma riveste un ruolo diagnostico importante in quanto consente di valutare l'alterazione di contrattilità nella zona ischemica e la funzionalità del ventricolo sinistro. Infatti, i pazienti con STEMI possono presentare diverse complicanze: aritmie, insufficienza cardiaca, shock

cardiaco, rottura del setto interventricolare ecc. Il trattamento standard è l'angioplastica (ricanalizzazione del vaso occluso) da eseguire più precocemente possibile (entro 120 min) [13]. Per la fase post-infartuale in base a valutazioni basate su indici di rischio può essere effettuato un intervento di rivascolarizzazione mediante bypass coronarico.

Aritmie nella cardiopatia ischemica

La cardiopatia ischemica è legata allo sviluppo di aritmie ventricolari. In manifestazioni infartuali acute l'ischemia è direttamente coinvolta nelle alterazioni elettrofisiologiche del tessuto miocardico interessato da necrosi. Già dalle prime ore di manifestazione dei sintomi le cellule subiscono alterazioni del potenziale d'azione (riduzione dell'ampiezza e della fase di plateau) che provocano anomale generazioni d'impulsi [23]. Le alterazioni si verificano in maniera disomogenea tra zona ischemica e zona limitrofa: i periodi refrattari sono prolungati nella zona centrale dell'ischemia mentre si accorciano nelle zone limitrofe, questo squilibrio è sicuramente responsabile nel fenomeno di aritmie da rientro nelle prime fasi di infarto. L'ischemia acuta causa inoltre acidosi, incremento di Ca⁺⁺ intracellulare e danni al sistema di conduzione del miocardio. A questi effetti elettrofisiologici si aggiunge l'effetto della trombosi coronarica che è stata di per sé ritenuta responsabile di aritmie al di là dell'ischemia indotta [23]. Anche la coronaria coinvolta nella genesi dell'ischemia sembra avere un ruolo predittivo per la suscettibilità a fibrillazioni ventricolari: il rischio è maggiore quando sono coinvolte la discendente anteriore e la circonflessa sinistra.

3.3 ANGIOPLASTICA CORONARICA

L'angioplastica coronarica è una procedura d'intervento finalizzata al rimodellamento di un'arteria coronaria affetta da un grado di stenosi abbastanza rilevante. Viene eseguita mediante inserzione di un catetere dotato di un qualche dispositivo (tipicamente palloncino, ma negli anni sono stati introdotti numerosi altri strumenti) adatto al ripristino delle condizioni ematiche fisiologiche.

La prima angioplastica coronarica percutanea transluminale, PTCA (*percutaneous transluminal coronary angioplasty*) fu eseguita nel 1977 a Zurigo dal dott. Andreas Grüentzig che per la prima volta al mondo inserì un catetere con un palloncino nell'arteria coronaria occlusa di un uomo. L'intervento riuscì perfettamente e aprì la strada alla moderna cardiologia interventistica. Inizialmente due fattori limitanti come l'occlusione improvvisa del vaso interessato e la restenosi che si verificava entro un anno dall'operazione nel 30% dei pazienti, costituirono il principale ostacolo alla diffusione dell'impiego dell'angioplastica [15]. Verso la fine degli anni 80 la messa a punto di

nuovi dispositivi come gli stent, che mantengono meccanicamente divaricate le arterie, o l'ateroctomia rotazionale, che permette l'ablazione della placca aterosclerotica calcificata, consentirono all'angioplastica di superare quei limiti e di trovare uno spettro più ampio di pazienti indicati. Da allora in poi, nel corso degli ultimi anni la PTCA ha visto una continua evoluzione e l'impiego di tecniche sempre più sofisticate. Attualmente, vista la molteplice varietà di tecniche disponibili, palloncini, stent, cutters, laser, frese, aspiratori e tanti altri, si fa riferimento alla metodica in generale con il termine di intervento coronarico percutaneo, PCI (*percutaneous coronary intervention*) [16].

Indicazioni cliniche per PCI

Nonostante la mininvasività della procedura il ricorso alla PCI non è una scelta semplice e immediata. Un' iniziale valutazione rischi-benefici è fondamentale e va considerata attentamente in ogni singolo caso per selezionare quei pazienti per i quali il PCI ha un'alta probabilità di riuscita e per i quali offra un effettivo miglioramento dei sintomi e dei segni della malattia coronarica ischemica (in inglese coronary artery disease, CAD) ischemica. Per supportare i clinici nel processo decisionale, l'American College of Cardiology e l'American Heart Association (ACC/ AHA), insieme ad un comitato multidisciplinare, hanno pubblicato per la prima volta nel 2001 delle linee guida per gli interventi di PCI dove viene valutata l'appropriatezza della rivascolarizzazione in un gran numero di sottogruppi clinici e lesione-specifici. La classificazione adottata per la stesura di tali linee guida per ogni situazione clinica prende in considerazione 3 classi: classe I (vi sono evidenze e/o consenso unanime riguardo l'efficacia del test), classe II (ci sono pareri discordanti riguardo l'efficacia del test), classe III (vi sono evidenze e/o consenso unanime riguardo la non efficacia del test con possibili effetti dannosi). Mentre le evidenze su cui sono basate le raccomandazioni vengono classificate su diversi livelli in base alla loro origine: dati raccolti su più studi clinici randomizzati, su un solo studio o semplicemente sul parere degli esperti [15]. Tali linee guida suggeriscono per i pazienti asintomatici o con angina stabile (da moderata a grave) una terapia medica. Tuttavia, il PCI può essere preso in considerazione in situazioni in cui sono accertate lesioni che sottendono ad un'ampia area di miocardio vitale o sono associate ad un alto grado di ischemia rilevato da indagini non invasive (classe I). In questo caso se la procedura può essere eseguita con alto grado di successo e con pochi rischi può essere adottata, tenendo presente però che la terapia farmacologica è efficace tanto quanto il PCI nella riduzione dei decessi e dell'infarto del miocardio in soggetti con angina stabile non grave. L'efficacia di un intervento di rivascolarizzazione come il PCI è senz'altro più evidente in pazienti con sindrome coronarica acuta. Per i pazienti con angina instabile o NSTEMI, con rischio da moderato ad elevato attribuito dopo test non invasivi, 7 studi condotti su 8375 pazienti hanno

evidenziato nei primi 2 anni dall'intervento una mortalità del 4,9% in un sottogruppo trattato con terapia invasiva rispetto ad una mortalità del 6,5% nell'altro gruppo trattato con terapia medica conservativa e un'incidenza di infarto del miocardio del 7,6% contro il 9,1% [15]. Le linee guida suggeriscono quindi per tali pazienti il ricorso a una terapia invasiva precoce, come può essere un'angiografia diagnostica con l'intento di eseguire un PCI (classe I). Nei pazienti con STEMI un PCI deve essere eseguito entro 12 ore dalla comparsa del sintomo (insufflazione del palloncino entro 90min dalla presentazione in ospedale) da personale esperto (che esegue almeno 75 procedure di PCI l'anno) in un laboratorio adeguato con disponibilità di risorse per cardiochirurgia (classe I) [15].

È una trattazione molto generale quella appena descritta, le linee guida suggeriscono o meno delle raccomandazioni sulla base di studi od opinioni ma il processo decisionale e gli indici predittivi sulla riuscita del PCI sono altamente influenzati da numerosi fattori di rischio, la cui presenza (di uno o più di uno di essi) compone un quadro clinico specifico per ogni paziente. I fattori di rischio fondamentali riguardano: estensione del miocardio a rischio, morfologia iniziale della lesione, funzione cardiaca sottostante, presenza di disfunzioni renali e comorbilità (ad esempio il diabete). L'estensione del miocardio vitale irrorato dall'arteria trattata è l'aspetto principale da tenere in considerazione, in quanto il PCI interrompe il flusso ematico per un periodo di tempo che va da qualche secondo a qualche minuto e la capacità del paziente di sopportare questa occlusione è legata per l'appunto all'estensione del miocardio a valle e dalla presenza di una buona vascolarizzazione collaterale. Per quanto riguarda la morfologia della lesione la pervietà del vaso e la complessità della lesione sono importanti indici predittivi per la riuscita dell'intervento. Un' occlusione totale cronica (stenosi > 70%) rende difficoltosa la ricanalizzazione con un filo guida in PCI e a volte si deve ricorrere alla procedura di bypass coronarico (in inglese coronary artery bypass grafting, CABG). CABG che è indicato anche per lesioni che interessano il tronco comune dell'arteria coronaria di sinistra. Lesioni in corrispondenza di biforcazioni o lesioni calcificate sono affrontate da PCI con stent ed ateroctomia rotazionale. La funzione del ventricolo sinistro è un ulteriore fattore di rischio da monitorare, infatti per ogni decremento del 10% della sua frazione di eiezione il rischio di mortalità dopo PCI aumenta di due volte in sede ospedaliera. Una pompa di supporto intra-aortica è utile quando vi è una severa compromissione della funzionalità del ventricolo. Va infine evidenziato che un'insufficienza renale nel paziente sottoposto a PCI è responsabile di una mortalità superiore del 20% rispetto alla norma nel corso del primo anno dall'intervento [15].

Tecniche d'intervento

La tecnica di intervento coronarico percutaneo è un'estensione delle procedure di base utilizzate per il cateterismo cardiaco diagnostico e l'angiografia coronarica. Dopo un'adeguata valutazione clinica e l'istituzione di adeguate indicazioni per la rivascolarizzazione, la PCI può essere eseguita come procedura separata dall'angiografia diagnostica o come procedura aggiuntiva ad essa [16]. I siti di accesso vascolare principalmente utilizzati sono due: arteria femorale o arteria radiale. L'accesso femorale rappresenta una via abbastanza rettilinea fino al cuore e l'ampia dimensione del vaso offre la possibilità di introdurre cateteri più grandi. Tuttavia, presenta complicanze vascolari maggiori rispetto all'accesso radiale e impedisce la mobilitazione per qualche ora. L'accesso radiale è una buona alternativa sotto questi punti di vista ma offre un vaso più piccolo e comporta tempi di procedura più lunghi [15]. Una volta individuato l'accesso, si inserisce un catetere guida e lo si conduce fino alla base dell'aorta, nella zona dove originano le arterie coronarie. L'avanzamento del catetere è monitorato per tutta la durata dell'intervento tramite fluoroscopia (raggi X) grazie all'iniezione di un mezzo di contrasto. Successivamente si fa avanzare in questo catetere un filo guida molto sottile che raggiungerà il ramo coronarico interessato da stenosi. A questo punto si fa avanzare sul filo guida il catetere provvisto di palloncino e una volta posizionato correttamente, a cavallo del restringimento del vaso, viene gonfiato più volte per brevi periodi (10-60 s) a pressioni che variano da 8 atm fino a 20 atm in alcuni casi [16]. La pressione esercitata dal palloncino dilata il lume coronarico distendendo e lacerando la placca aterosclerotica, favorendo in minor misura la sua ridistribuzione lungo l'asse longitudinale del vaso.

In Figura 16 [17] la procedura di inflazione di un palloncino durante un'angioplastica.



Figura (16): tecnica utilizzata per la dilatazione del vaso affetto da stenosi. Il palloncino viene gonfiato ripetutamente per brevi intervalli. Il manometro in figura segna la pressione in atm all'interno del palloncino [17].

Spesso alla dilatazione segue dopo qualche tempo un "recupero elastico" del vaso che causa un restringimento dello stesso fino anche al 30% del suo diametro massimo favorendo un eventuale restenosi. Per questo motivo l'angioplastica con palloncino viene utilizzata ormai raramente da sola, ma è quasi sempre impiegata ai fini d'impianto di uno stent coronarico. Lo stent è un ponteggio metallico (acciaio inossidabile, leghe di cobalto o di nichel-titanio) montato e compresso su un altro catetere a palloncino che viene posizionato in corrispondenza della placca e installato tramite inflazione del palloncino (pressione 8-16 atm per 10-20 s). Dopo che lo stent è ben impiantato nella parete dell'arteria, il palloncino viene sgonfiato e il catetere viene rimosso. Gli stent rappresentano ad oggi la principale tecnica di PCI (circa il 90% degli interventi) poiché garantiscono una riduzione nell'incidenza di occlusioni durante l'intervento e riducono la frequenza di restenosi nel tempo rispetto all'angioplastica da palloncino. Tuttavia, il 20-30% dei pazienti entro il primo anno presenta un certo grado di restenosi. Negli ultimi anni sono stati introdotti stent medicati, i (in inglese *drug eluting stent*, DES) con l'obiettivo di somministrare farmaci antiproliferativi nella zona della lesione trattata, che hanno ridotto l'incidenza di restenosi. Terapie antitrombotiche sono necessarie per un certo periodo successivo all'intervento [15]. In Figura 17 l'impianto di uno stent coronarico.



Figura (17): applicazione di uno stent mediante inflazione di un catetere con palloncino. Lo stent è inizialmente compresso sul catetere, una volta gonfiato il palloncino lo stent si espande e viene posizionato in sede. Lo stent è costruito con materiali biocompatibili e una volta aperto mantiene la sua forma.

Esiti del PCI e complicanze

La mortalità precoce in seguito a PCI è rara (1%) ma ha frequenza maggiore in pazient i con STEMI. Molte variabili cliniche ed anatomiche influiscono su quest'indice di mortalità, alcune di esse sono state descritte all'inizio del paragrafo 3.3 nell'analisi rischi-benefici: diabete, disfunzione del ventricolo sinistro, miocardio vitale a rischio, disfunzione renale; mentre altre comprendono: età, eventuale presenza di shock cardiogeno, PCI di salvataggio in urgenza e variabili anatomiche delle lesioni. Possibili complicanze angiografiche sono legate ad eventuali lesioni nell'arteria indotte dal barotrauma o dallo stesso catetere guida (perforazioni da catetere sono estremamente rare 0,2-0,5% e associate a strumenti ateroablativi). Dissezioni residue abbastanza profonde non trattate prontamente in sede d'intervento, innalzano il rischio d'infarto del miocardio (IM) periprocedurale e di morte (fino a 3 volte) con la necessità di ricorrere a intervento cardiochirurgico d'urgenza o a intervento CABG. Il mancato ripristino del flusso cardiaco è un'altra possibile complicanza ed è dovuto ai trombi causati dai detriti della placca aterosclerotica disgregata [15]. Un successo anatomico e procedurale a breve termine del PCI è definito come il conseguimento di un diametro residuo di stenosi inferiore al 50% (20% con l'utilizzo di stent) senza complicanze durante e dopo la procedura e senza la necessità di ripetere un PCI d'urgenza entro 30 giorni. A lungo termine invece, eventuali eventi ischemici recidivi sono in larga parte dovuti a restenosi che si verifica solitamente entro i 6-9 mesi e con un'incidenza maggiore per angioplastica con palloncino (20%-30%) rispetto a PCI con impianto di DES (3-5%). Il decesso o l'IM dovuti a una placca instabile possono verificarsi in qualsiasi momento in soggetti a rischio, seppure con un'incidenza molto bassa (1-2%).

CAPITOLO IV L'ALTERNANZA DELL'ONDA T ELETTROCARDIOGRAFICA

4.1 L'ALTERNANZA DELL'ONDA T

Tachiaritmie ventricolari maligne come la fibrillazione ventricolare (FV) o la tachicardia ventricolare (TV) rappresentano la principale causa di morte cardiaca improvvisa. Sebbene l'impianto di un defibrillatore cardiaco aumenti significativamente la sopravvivenza di pazienti con tali manifestazioni, è importante per i clinici avere strumenti diagnostici utili alla stratificazione del rischio aritmico per identificare quei soggetti nei quali il ricorso ad una terapia così invasiva e costosa sia giustificata. In tal senso, l'alternanza dell'onda T *(in inglese T-Wave Alternans, TWA)* rappresenta un nuovo approccio non invasivo basato su un indicatore elettrocardiografico per l'identificazione dei pazienti ad aumentato rischio di tachiaritmie ventricolari. Studi di mappaggio elettrofisiologico hanno recentemente dimostrato che la TWA è causata da una locale alternanza della durata del potenziale d'azione miocardico che determina una dispersione spaziale del segnale di ripolarizzazione e un frazionamento del fronte d'onda di depolarizzazione, presupposti per la genesi di tachiaritmie da rientro [18].

La TWA implica un cambiamento della morfologia dell'onda T (ampiezza, forma o polarità), segmento relativo alla fase di ripolarizzazione ventricolare, all'interno del tracciato ECG che rispetta una sequenza di tipo ABAB tra un battito e l'altro (Figura 18). La variazione di ampiezza è nell'ordine dei μ V e per molti anni la TWA è stata considerata una "curiosità elettrocardiografica" piuttosto che un indicatore di rischio poiché non rilevabile dal cardiologo per ispezione visiva, salvo in quei pochi casi in cui si presentava come fenomeno macroscopico. In Figura 19 un esempio di TWA visibile macroscopicamente.



Figura (18): in figura è mostrato un esempio di TWA con una variazione di ampiezza dell'onda T che segue un pattern di tipo ABAB tra un battito e l'altro.



Figura (19): ECG affetto da TWA macroscopica con visibile alternanza della polarità dell'onda T [21]

Seppur era stata evidenziata una qualche correlazione tra tale "curiosità" e alcune malattie con alta incidenza di aritmie ventricolari (angina di Prinzmetal, ischemia acuta e sindrome del QT lungo), l'ipotesi che questo fenomeno fosse molto più frequente rispetto a quanto si potesse riscontrare macroscopicamente fu confermata solo dopo molti anni, quando l'avvento di avanzate tecniche di analisi spettrale del segnale ECG permise la misurazione della TWA nell'ordine di grandezza di pochi μ V. I primi studi clinici ad utilizzare queste tecniche di analisi spettrale rivolsero la loro attenzione alla valutazione della relazione tra TWA e inducibilità di aritmie ai test elettrofisiologici mediante stimolazione atriale (pacing atriale). La principale conclusione fu che la TWA potesse essere efficacemente utilizzata come marker non invasivo di vulnerabilità alle aritmie ventricolari. Tuttavia, poiché l'alternanza veniva misurata durante o immediatamente dopo il pacing atriale (che portava la frequenza cardiaca sui 100 bpm per eliminare l'effetto della variabilità RR sulla morfologia dell'onda T) l'applicabilità clinica della TWA come marcatore di rischio era fortemente limitata. Studi successivi dimostrarono come la TWA potesse facilmente essere individuata durante una prova da sforzo, confermando il fatto che la frequenza cardiaca sembra essere il principale fattore per l'instaurarsi dell'alternanza. La TWA compare a una soglia specifica di frequenza cardiaca: il valore di riferimento di 110 bpm è quello in grado di discriminare meglio i falsi positivi. Se non si raggiungono i 110 bpm il test è indeterminato. Un test è realmente negativo se la TWA è assente fino a 110 bpm. Un test è positivo se presenta una TWA > 1,9 μ V con rapporto segnale/rumore >3 e con inizio per frequenze 110 bpm. Il fenomeno deve essere sostenuto, cioè mantenersi almeno fino alla frequenza di 110 bpm. Una TWA che inizia a frequenza > 110 bpm è un rilievo aspecifico, non indicativo di rischio aritmico e si può trovare nel 5-10% degli individui normali senza associazione a vulnerabilità di aritmie ventricolari [19]. Negli ultimi anni sono state messe a punto tecniche per l'identificazione della TWA anche in condizioni di riposo, a frequenze cardiache inferiori ai 110 bpm, una di queste, l'Heart-Rate Adaptive Match Filter (HRAMF), sarà descritta nel prossimo capitolo.

4.2 METODO DI IDENTIFICAZIONE DELLA TWA: HEART-RATE ADAPTIVE MATCH FILTER

Le forme macroscopiche di alternanza dell'onda T tali da poter essere rilevate ad occhio nudo da un cardiologo sono abbastanza rare, tuttavia il significato diagnostico dell'indicatore TWA è ormai validato da numerosissimi studi clinici per cui negli ultimi anni sono stati implementati diversi metodi di analisi del segnale per identificare le sue forme "microscopiche" (nell'ordine dei μ V), che quantificano la suscettibilità dell'individuo a tachiaritmie e a morte improvvisa nella stessa misura delle forme macroscopiche.

L'Heart-Rate Adaptive Match Filter (HRAMF) è un metodo automatico non invasivo per l'identificazione della TWA. Teoricamente questo metodo può essere applicato su un ECG che presenta una qualsiasi variabilità della frequenza cardiaca (variabilità nella durata dell'intervallo RR). Tuttavia, una grande variabilità nella frequenza cardiaca può introdurre TWA "falsi positivi", perciò l'HRAMF richiede in ingresso segnali con una certa stabilità sotto questo punto di vista. A tal fine l'intero tracciato ECG viene spesso ispezionato per finestre temporali successive, ognuna delle quali caratterizzata da un numero di battiti prestabilito (generalmente 128 battiti). Per valutare se una finestra è "buona", quindi adatta all'analisi, essa deve soddisfare due condizioni:

 la deviazione standard degli intervalli RR (*standard deviation RR, SDRR*) all'interno di ogni finestra deve essere inferiore all' 10 % della media degli intervalli RR (*mean RR, MRR*).
In altre parole, si richiede una variabilità della frequenza cardiaca inferiore al 10%. Se l'equazione (1) non è soddisfatta l'HRAMF rigetta la finestra automaticamente.

$$SDRR < 0.1 MRR.$$
 (1)

2) la seconda condizione riguarda il numero di battiti sostituiti all'interno di una finestra. In ogni finestra infatti viene calcolato un battito mediano (sui 128 presenti) e ad esso vengono confrontati gli altri battiti presenti, nello specifico si valuta la correlazione tra il complesso QRS e l'onda T del battito generico e il complesso QRS e l'onda T del battito mediano. Se il coefficiente di correlazione è inferiore ad una soglia impostata il battito generico viene sostituito con quello mediano. Il numero di sostituzioni deve essere inferiore al 10% del totale dei battiti presenti nella finestra di ECG, per considerare la finestra adatta per essere analizzata.

Il fenomeno della TWA è caratterizzato da una sua frequenza f_{TWA} che coincide con la metà della frequenza cardiaca, in quanto per sua stessa definizione un'alternanza nell'ampiezza è apprezzabile ogni due battiti [20].

$$f_{TWA} = 1 / 2 (MRR) \tag{2}$$

Per tener conto di una fisiologica minima variazione dell'intervallo RR il fenomeno della TWA viene caratterizzato attraverso una strettissima banda di frequenza piuttosto che con la singola f_{TWA} . Tecnicamente quindi l'Adaptive Match Filter (AMF) è progettato come un filtro passa-banda centrato in f_{TWA} ed implementato attraverso un filtro Butterworth passa-banda bidirezionale del 6° ordine. La larghezza della banda passante è di 0.12 Hz (valore calcolato sperimentalmente) e il filtro è realizzato attraverso un filtro passa-basso *(low pass filter, LPF)* e un filtro passa-alto *(high pass filter, HPF)* disposti in cascata [20]. Le frequenze di taglio sono quelle descritte rispettivamente dalla (3) e dalla (4).

$$f_{LPF} = f_{TWA} + df_{TWA}$$
(3)
$$f_{HLF} = f_{TWA} - df_{TWA}$$
(4)

dove $df_{TWA} = 0.6$ Hz.

Il modulo della funzione di trasferimento del filtro AMF è espresso dalla relazione (5). Poiché il filtro viene applicato in modo bidirezionale, non comporta ritardi di fase.

$$|H_{AMF}(w)|^{2} = |H_{LPF}(w)|^{2} \cdot |H_{HPF}(w)|^{2} = \frac{1}{1 + \left(\frac{w}{w_{LPF}}\right)^{2n}} \cdot \frac{\left(\frac{w}{w_{HPF}}\right)^{2n}}{1 + \left(\frac{w}{w_{HPF}}\right)^{2n}}$$
(5)

dove:

n = 3 $w_{LPF} = 2\pi f_{LPF}$ $w_{HPF} = 2\pi f_{HPF}$

Una volta elaborato il segnale in ingresso, il filtro restituisce un segnale filtrato in tutte le componenti ad accezione di quelle relative all'onda T. L'AMF genera in uscita un segnale pseudosinusoidale in presenza di TWA con i suoi massimi e i suoi minimi situati in corrispondenza delle onde T. Il segnale di sinusoide ha fase costante ed è modulato in ampiezza dal valore assunto (in μ V) dalla TWA. L'ampiezza della TWA viene calcolata come il doppio dell'ampiezza del segnale pseudosinusoidale. Se la TWA non è presente l'ampiezza della sinusoide è zero [20]. In Figura 20 un esempio di segnale pseudosinusoidale in uscita dal filtro AMF. Rispetto ad altri metodi automatici di identificazione della TWA, l'HRAMF presenta due sostanziali vantaggi. Per prima cosa tiene conto della natura transitoria del fenomeno TWA; come seconda cosa la procedura d'identificazione della TWA basata sul AMF rappresenta una tecnica robusta rispetto a rumori e interferenze (che sono in diversa misura sempre presenti in un ECG reale) in quanto vengono filtrate tutte le componenti del segnale che non interessano il fenomeno della TWA (compresi componenti dello stesso segnale ECG) [21].



Figura (20): in basso un tracciato ECG affetto da TWA; in alto il segnale in uscita dall' AMF. Come si vede il segnale è una pseudosinusoide modulata in ampiezza avente stessa lunghezza dell'ECG e frequenza corrispondente a f_{TWA} . Localmente l'ampiezza del segnale TWA in corrispondenza dell'iesimo battito fornisce la misura dell'ampiezza della TWA (TWAA) relativa a quel battito. [21]

CAPITOLO V UTILIZZO DELL'HEART-RATE ADAPTIVE MATCH FILTER PER LA MISURA DELL'ALTERNANZA DELL'ONDA T DURANTE UN'ISCHEMIA INDOTTA

5.1 DATI CLINICI

Database

I segnali elettrocardiografici analizzati nel presente lavoro sono stati presi da PhysioNet [27], nello specifico, la banca dati presa in considerazione è quella di STAFF III. Al suo interno sono stati raccolti segnali ECG di 104 pazienti sottoposti a procedura elettiva di PCI che prevedeva un'unica e prolungata inflazione del palloncino. Prima dell'avvento degli stent coronarici, questa procedura era stata adottata per ottenere risultati migliori, rimpiazzando le tipiche inflazioni ripetute di breve durata (come quelle descritte nel paragrafo 3.3). Il database STAFF III è stato acquisito tra il 1995-1996 in unico centro, il "Charleston Area Medical Center" (WV, USA) con l'obiettivo di comprendere meglio i cambiamenti morfologici dei segnali ECG osservati durante un'ischemia acuta. Infatti, l'occlusione prolungata (tempo medio di occlusione = 4m 23s) dell'arteria coronaria simula fedelmente tale quadro clinico. Originariamente acquisito per studiare le componenti ad alta frequenza del QRS durante l'ischemia acuta, nel corso degli anni STAFF III ha visto un coinvolgimento sempre maggiore in numerosi studi di ricerca poiché è stato trovato molto utile per lo sviluppo, il miglioramento e la valutazione di una vasta gamma di tecniche di elaborazione del segnale [24].

Acquisizione dati

STAFF III comprende segnali ECG acquisiti digitalmente nelle 12 derivazioni standard descritte nel paragrafo 2.2, campionati a 1000 Hz e con una risoluzione in ampiezza di 0,625 μ V. Per ogni paziente sono state acquisite diverse registrazioni in momenti diversi della procedura. Un ECG pre-inflazione è stato acquisito per 5 min con il paziente a riposo nella sua stanza di reparto o nel laboratorio di cateterizzazione, o talvolta in entrambe. Gli ECG durante l'inflazione sono stati acquisiti nel corso di una singola, o in alcuni casi multipla (fino a 5 volte) inflazione del palloncino in ciascun paziente. Il tempo medio d'inflazione è di 4 min e 23 s, con tempi variabili da 1 min e 30 s a 9 min e 54 s. Gli ECG post-inflazione sono stati acquisiti per 5 min con il paziente a riposo nel laboratorio di cateterizzazione o nella sua stanza, o in entrambi. Il database contiene un totale di 152 occlusioni

nelle arterie coronarie maggiori, 58 nell'arteria discendente anteriore di sinistra, 59 nell'arteria coronaria destra, 32 nell'arteria circonflessa di sinistra e 3 nell'arteria principale di sinistra [24].

File dati

Ciascun file contenente il segnale campionato (file .dat) è accompagnato da un file . header che raccoglie informazioni sul paziente (età, sesso, data e ora di acquisizione del segnale) e alcune specifiche tecniche riguardanti il segnale in esame (numero di campioni, frequenza di campionamento, ordine delle derivazioni, guadagno introdotto, bit per la codifica, ecc.). Il database è inoltre munito di un foglio di calcolo elettronico dove sono riportati tutti i segnali acquisiti per ogni paziente. Per i segnali durante l'inflazione del palloncino sono comunicati: l'istante di gonfiamento, la durata dell'occlusione, l'arteria coronaria interessata e l'eventuale istante di iniezione del mezzo di contrasto [24].

5.2 APPLICAZIONE DELL' HEART-RATE ADAPTIVE MATCH FILTER PER LA MISURA DELLA T-WAVE ALTERNANS

5.2.1 Descrizione del metodo

Nel presente lavoro sono state analizzate 3 registrazioni ECG per ogni paziente: una acquisita nel laboratorio di cateterizzazione prima della procedura, una durante la procedura di occlusione e una successivamente nella stanza del paziente. A ciascuna delle registrazioni è stata applicata la procedura che verrà descritta di seguito per il calcolo della TWA. Il software utilizzato per l'elaborazione dei segnali è Matlab.

Fase preliminare

Per prima cosa ciascuna delle registrazioni (il file . dat) è stata caricata sul software. I file . header associati ai segnali hanno mostrato che il contenuto delle varie registrazioni era di 9 derivazioni (le 6 precordiali e le 3 fondamentali) anziché le 12 descritte nella prefazione al database. Inoltre, erano organizzate in "maniera casuale" all'interno della registrazione non rispettando l'ordine del header, per questo sono state riordinate nel modo seguente: V1, V2, V3, V4, V5, V6, I, II, III. Il segnale è stato ricampionato a 200 Hz e filtrato al fine di rimuovere gli artefatti della respirazione ed eventuali disturbi ad alta frequenza. Il filtro utilizzato è un passa-banda (0.3 - 40 Hz) realizzato con filtri passaalto e passa-basso bidirezionali in cascata del tipo Butterworth del 6° ordine. Dopo queste prime elaborazioni sono stati individuati i picchi R attraverso l'algoritmo di Pan-Tompkins. Questo algoritmo è uno dei più utilizzati per il riconoscimento real-time dei complessi QRS e prevede una serie di elaborazioni consecutive realizzate con appositi filtri; si distinguono 4 fasi principali: Fase 1: Il segnale viene ricampionato a 200 Hz qualora non lo fosse già. Dopo di che attraverso un filtro passa banda (5-15 Hz) vengono eliminate tutte le frequenze non pertinenti al complesso QRS. Fase 2: Un filtro derivatore viene impiegato per mettere in evidenza la derivata del complesso QRS. Fase 3: Un ulteriore filtro rende il segnale interamente positivo elevandolo al quadrato. Fase 4: Un filtro integratore realizza una media mobile su finestre di 150 ms. [25] In seguito per ottenere un risultato più preciso nell'individuazione dei picchi R è stato eseguito un "aggiustamento" nell'intorno dei campioni individuati da Pan-Tompkins.

Finestratura

Dopo la fase preliminare, con l'ausilio del vettore contenente i picchi R sono stati individuati all'interno del segnale i punti fiduciali di ciascun battito corrispondenti agli istanti di tempo di inizio, valore massimo e fine dell'onda T. Da questo punto in poi il segnale viene ispezionato per finestre estratte ricorsivamente ogni secondo, contenenti ognuna un minimo di 72 battiti. La Figura 20 mostra i punti fiduciali individuati all'interno di una finestra di segnale: in blu l'inizio dell'onda T, in rosso il punto ad ampiezza massima, in viola il punto di fine dell'onda T.



Figura (20): la figura mostra un piccolo intervallo (dal secondo 2 al secondo 9) all'interno di una finestra estratta dal segnale ECG riguardante la derivazione V6. I cerchi blu, rosso e viola indentificano i punti fiduciali dell'onda T.

Pre-filtraggio

Alla finestra in esame viene sottratta la "baseline" del segnale per rimuovere oscillazioni in bassa frequenza (come quelle interferenti legate alla respirazione) e viene applicato un filtro passa-basso Butterworth bidirezionale con frequenza di taglio a 35 Hz. A questo punto vengono esaminati il complesso QRS e le onda T per ognuno dei battiti della finestra. Vengono calcolati un QRS mediano e un'onda T mediana (in termini di ampiezza assunta) all'interno di tutta la finestra e vengono messi in correlazione con ognuno dei valori (di QRS e onda T) di ogni singolo battito. Se il coefficiente di correlazione tra il complesso QRS mediano e quello del battito i-esimo in esame è basso (inferiore all'85%), tale battito viene considerato ectopico o comunque rumoroso e viene rimpiazzato da un nuovo battito. Stesso discorso con l'onda T. Il battito che va a rimpiazzare quello "sporco" è un battiti sostituiti viene conteggiato poiché è una condizione da valutare per poter procedere con il metodo. Cosi come è una condizione da valutare quella legata alla durata dell'intervallo RR medio e alla sua deviazione standard, che vengono calcolati al termine di questa fase.

Test d'idoneità

A questo punto vengono valutate le 2 condizioni già introdotte nel paragrafo 4.2 ovvero quelle legate al numero di battiti sostituiti e alla variabilità della frequenza cardiaca, nello specifico:

- SE il numero di battiti sostituiti all'interno della finestra in esame è inferiore a un valore soglia prestabilito, nel nostro caso sono concessi al massimo 5 battiti sostituiti a causa di un complesso QRS rumoroso e 5 battiti sostituiti a causa di un'onda T rumorosa;
- SE la variabilità della frequenza cardiaca è inferiore al 10%, quindi una deviazione standard dell'intervallo RR inferiore a 0.1 x valore medio dell'RR;

Allora la finestra è considerata idonea per l'Adaptive Match Filter e può essere analizzata la TWA.

Heart-Rate Adaptive Match Filter

Una volta che la finestra di segnale è stata reputata idonea, il metodo dell'HRAMF viene applicato in maniera congrua a quanto descritto già nel capitolo 4.2. Viene calcolata la frequenza della TWA come metà della frequenza cardiaca e viene utilizzata per progettare in maniera adattiva un filtro passa-banda di ampiezza 0.12 Hz centrato sulla frequenza della TWA. Il numero di battiti effettivamente utilizzati per il calcolo della TWA è 64 per ogni finestra (alcuni battiti aggiuntivi vengono sempre preselezionati per tener conto della regione transitoria di filtri reali). In uscita dal filtro, nel caso fosse presente l'alternanza dell'onda T, troviamo un segnale pseudosinusoidale con i

massimi e i minimi in corrispondenza delle onde T. L'ampiezza della TWA viene calcolata come il doppio dell'ampiezza del segnale pseudosinusoidale. Se il fenomeno non è presente il segnale d'uscita ha ampiezza nulla.

In figura 21,22,23 sono riportati degli esempi di applicazione dell'HRAMF sulle 3 registrazioni di un paziente (paziente n°16) esaminato nel corso dello studio realizzato. Per ogni figura è stato tracciato in rosso il segnale pseudosinusoidale in uscita dal filtro AMF, sovrapposto al tracciato elettrocardiografico rispetto al quale è stata finalizzata l'analisi della TWA. In particolare, le figure fanno riferimento a tracciati acquisti: prima della procedura di PCI (Figura 21), durante la procedura di PCI (Figura 22) e dopo la procedura di PCI (Figura 23). Il segnale è riferito alla derivazione V6 e l'intervallo mostrato nelle figure si riferisce a un piccolo intervallo (14 secondi) di una delle molteplici finestre estratte ricorsivamente. Occorre precisare che per rendere maggiormente visibile l'ampiezza della sinusoide, è stata moltiplicata per un fattore 20, quindi i valori reali di TWA misurati come doppio dell'ampiezza della sinusoide vanno scalati dello stesso fattore.



Figura (21): mostra il segnale pseudosinusoidale (in rosso) relativo ad una situazione di riposo pre-cateterizzazione del paziente. L'ampiezza della sinusoide è di fatti abbastanza bassa.



Figura (22): mostra il segnale pseudosinusoidale (in rosso) relativo ad una condizione ischemica causata dall'inflazione del palloncino. Rispetto alle altre figure mostra valori di ampiezza decisamente maggiori, indice di un'aumentata TWA e quindi di un aumentato rischio cardiaco.



Figura (23): mostra il segnale pseudosinusoidale (in rosso) relativo ad una situazione di riposo postcateterizzazione del paziente. L'ampiezza della sinusoide torna su valori bassi.

5.2.2 RISULTATI

Per ogni paziente il metodo di analisi del segnale descritto nel paragrafo precedente è stato applicato a ciascuna delle 3 registrazioni che hanno accompagnato la procedura d'intervento, al fine di monitorare la TWA in momenti differenti. I risultati individuali di ciascun paziente sono stati raccolti in una tabella come la Tabella (1) riportata a titolo di esempio e descritta qui in seguito. Ogni tabella riporta il n° del paziente e il n° delle 3 registrazioni esaminate (la numerazione è quella adottata dal database STAFF III). All'interno di ciascuna tabella si trovano le 3 sezioni corrispondenti alle registrazioni analizzate: registrazione pre-inflazione, registrazione durante inflazione, registrazione post-inflazione. Le registrazioni durante inflazione del palloncino talvolta sono state avviate qualche istante di tempo prima dell'effettiva occlusione dell'arteria coronaria e spesso sono interrotte qualche minuto dopo lo sgonfiamento del palloncino. Per questo, ai fini di un'effettiva valutazione della TWA durante la simulazione di ischemia, è stato analizzato il solo intervallo temporale corrispondente all'occlusione del vaso (intervallo fornito dal database STAFF III). Per ognuna delle 9 derivazioni (evidenziate in giallo) è riportato in tabella il rapporto tra finestre idonee (cioè quelle che hanno superato il test d'idoneità per l'HRAMF descritto nel paragrafo 5.2.1) e finestre complessivamente estratte dal segnale. Su tali finestre idonee è stata calcolata una TWA media in µV riportata nelle celle sottostanti, in corrispondenza della voce "TWA media (µV)". Per quanto riguarda la valutazione complessiva della TWA in ognuna delle 3 registrazioni è stato deciso di non fare una media tra i valori ottenuti nelle varie derivazioni, ma bensì di prendere come valore di riferimento quello relativo alla derivazione che offriva il valore massimo di TWA. Tale valore è riportato di fianco alla voce "TWA max" (nella casella arancione) insieme alla corrispondente derivazione. Questa decisione è giustificata dalla peculiarità della stessa TWA di essere "lead-dependent" (dipendente dalla derivazione) e cioè variabile tra le derivazioni, in quanto alcune possono ritenersi più sensibili rispetto ad altre in base alla morfologia che assume il segnale elettrocardiografico in ognuna di esse. La derivazione con TWA massima viene selezionata esclusivamente tra derivazioni che presentano una percentuale di finestre idonee superiore al 50% delle finestre totali, che in tabella sono evidenziate dal colore verde. Al contrario le celle in bianco, con i loro valori di TWA non vengono considerate perché rappresentano campioni statisticamente poco rilevanti visto lo scarso numero di finestre considerate idonee per l'analisi. Infine, in ogni tabella è stato riportato anche il valore in millisecondi del RR medio della registrazione in esame.

Tabella (1): riassume i valori ottenuti dall'analisi delle registrazioni riferite al paziente n°16

PAZIENTE N° 16										
registrazione n°016b	azione n°016b REGISTRAZIONE PRE-INFLAZIONE									
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	Ι	Π	Ш	
finestre idonee/ finestre totali	0/239	239/239	239/239	239/239	239/239	239/239	239/239	239/239	239/239	
TWA media (µV)	NaN	4 ± 2	3 ± 1	3 ± 1	4 ± 1	3 ± 1	2 ± 2	4 ± 1	3 ± 1	
	RR	medio de	lla registra	zione (ms)			685	685 ± 7	
		FWA MA	Χ (μV)				V2	4 =	± 2	
registrazione nº016c			REGIST	RAZION	e duran	ITE INFL	AZIONE			
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	Ι	Π	Ш	
finestre idonee/ finestre totali	242/242	200/242	242/242	242/242	242/242	242/242	242/242	242/242	242/242	
TWA media (µV)	5 ± 3	8 ± 4	17 ± 9	30 ± 18	32 ± 19	26 ± 16	8 ± 5	42 ± 28	49 ± 33	
	RR	medio de	lla registra	zione (ms)			650	± 22	
]	FWA MA	Χ (μV)				III	49 :	± 33	
registrazione n°016e			REGI	STRAZIC	NE POST	Γ-INFLAZ	ZIONE			
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	Ι	Π	Ш	
finestre idonee/ finestre totali	0/229	229/229	229/229	229/229	229/229	229/229	229/229	229/229	229/229	
TWA media (µV)	NaN	8 ± 2	8 ± 2	10 ± 1	8 ± 2	5 ± 1	4 ± 2	8 ± 2	6 ± 2	
RR medio della registrazione (ms)							930	± 8		
TWA MAX (μV) V4							10	±1		

Il lavoro realizzato sul database STAFF III e descritto nel presente elaborato ha coinvolto un gruppo di 20 pazienti. In tutti i pazienti è stata fatta una valutazione della TWA come quella descritta nella Tabella 1 per il paziente n°16. I risultati ottenuti dall'analisi di tali pazienti sono stati raccolti in una tabella riassuntiva, Tabella 2, che offre una panoramica del trend che segue la TWA prima, durante e dopo la procedura di PCI (e quindi della simulazione di condizione ischemica) per ogni paziente. La tabella è organizzata in 20 righe (numerate da 1 a 20) ciascuna delle quali è associata ad un unico paziente, identificato attraverso il numero assegnato dal database (come si può notare non sono stati presi i pazienti dal n° 1 al n° 20 in quanto sono stati scartati alcuni individui che mostravano alcune incongruenze per il tipo di analisi che si voleva effettuare). Per la valutazione della TWA in ognuna delle 3 registrazioni è stato deciso di adottare lo stesso criterio della Tabella 1, prendendo come valore di riferimento la derivazione che presentava il valore di TWA più elevato (TWA max).

Il criterio per cui una derivazione può essere definita "valutata correttamente" rimane sempre legato al numero di finestre idonee (> 50% sul totale) e quindi anche per la Tabella 2 viene scelta la derivazione con TWA massima solo tra quelle correttamente valutate. A titolo esemplificativo, per il paziente n°16 (in Tabella 1) le derivazioni che offrono il massimo valore di TWA pre, durante e post inflazione sono rispettivamente: V2 (4 \pm 2 μ V); III (49 \pm 44 μ V); V4 (10 \pm 1 μ V). Queste sono esattamente le derivazioni e i valori di TWA riportate in Tabella 2 lungo la riga 9 che corrisponde al paziente n°16. Quindi per ogni riga (per ogni paziente) troviamo tre colonne corrispondenti alle 3 situazioni in cui è stata valutata la TWA: pre-PCI, durante PCI (nello specifico nel solo intervallo di effettiva occlusione) e post-PCI. Per ogni colonna è riportata la derivazione che mostra il valore massimo di TWA (cella in giallo) e nella cella immediatamente accanto è riportato il valore effettivo (in µV) della TWA. Infine, sono state evidenziate con il colore rosso le righe che mostrano un incremento del valore di TWA durante la simulazione ischemica rispetto al valore rilevato prima di qualsiasi cateterizzazione del paziente; al contrario sono evidenziate in verde i pazienti che mostrano una diminuzione della TWA durante la simulazione ischemica. Come si può vedere dalla tabella ci sono alcune righe non evidenziate (in bianco) che corrispondono a quei pazienti per cui l'analisi è parzialmente o totalmente incompleta a causa dell'impossibilità di valutare la TWA in alcune registrazioni. Insieme alla Tabella 2 è riportata qui di seguito un'ulteriore tabella, la Tabella 3, dove sono raccolti i valori (in millisecondi) dell'intervallo RR medio di ogni registrazione.

Tabella (2): riassume l'analisi effettuata sul gruppo di 20 pazienti evidenziando per ognuno di lo	ro
il trend che segue la TWA nelle 3 diverse situazioni poste sotto valutazione.	

	TW		ΓWA MAX PRE-PCI (μV)		AX DURANTE ISCHEMIA MEDIANTE INFLAZIONE L PALLONCINO (μV)	TWA MAX POST-PCI (μV)		
1	PAZIENTE N° 2	V6	13 ± 4	V4	12 ± 4	V3	9 ± 2	
2	PAZIENTE N° 3	V4	12 ± 5	V6	24 ± 9	V6	19 ± 11	
3	PAZIENTE N° 8	V5	13 ± 3	V2	24 ± 9	V4	29 ± 17	
4	PAZIENTE N° 9	III	13 ± 2	V5	19 ± 6	III	11 ± 4	
5	PAZIENTE N° 10	V1	14 ± 2	V4	21 ± 7	III	15 ± 7	
6	PAZIENTE N° 12	III	9 ± 2	V2	28 ± 18	V5	12 ± 3	
7	PAZIENTE N° 14	V4	13 ± 5	V3	151 ± 75	II	7 ± 3	
8	PAZIENTE N°15	V2	11 ± 3	III	49 ± 44	V6	29 ± 23	
9	PAZIENTE N° 16	V2	4 ± 2	III	49 ± 33	V4	10 ± 1	
10	PAZIENTE N° 17	V2	26 ± 9	V2	14 ± 5	V6	13 ± 4	
11	PAZIENTE N° 18	V4	15 ± 7		NaN		NaN	
12	PAZIENTE N° 19	II	20 ± 6	II	9 ± 3	II	15 ± 5	
13	PAZIENTE N° 20	III	8 ± 3	V5	16 ± 5	III	17 ± 4	
14	PAZIENTE N° 21	III	11 ± 4	V1	27 ± 10	V4	11 ± 4	
15	PAZIENTE N° 22	V4	21 ± 12	III	233 ± 98	V4	34 ± 12	
16	PAZIENTE N° 23	II	14 ± 4	V2	17 ± 3	III	31 ± 5	
17	PAZIENTE N° 24	II	40 ± 15	II	17 ± 2	V4	29 ± 5	
18	PAZIENTE N° 25		NaN	V2	214 ± 133		NaN	
19	PAZIENTE N° 26	V2	13 ± 5	V2	8 ± 3	V3	4 ± 1	
20	PAZIENTE N° 27		NaN		NaN		NaN	

Tabella (3): raccoglie i valori dell'intervallo RR medio per ciascuna delle 3 situazioni poste sotto valutazione.

		RR MEDIO PRE-PCI (ms)	RR MEDIO DURANTE ISCHEMIA INDOTTA (ms)	RR MEDIO POST-PCI (ms)	
1	PAZIENTE N° 2	796 ± 7	766 ± 7	728 ± 3	
2	PAZIENTE N° 3	826 ± 2	867 ± 27	787 ± 3	
3	PAZIENTE N° 8	977 ± 10	855 ± 6	919 ± 15	
4	PAZIENTE N° 9	694 ± 34	817 ± 18	797 ± 14	
5	PAZIENTE N° 10	904 ± 3	794 ± 15	750 ± 5	
6	PAZIENTE N° 12	871 ± 8	887 ± 10	805 ± 6	
7	PAZIENTE N° 14	790 ± 9	620 ± 16	673 ± 8	
8	PAZIENTE N°15	1034 ± 10	1025 ± 10	1048 ± 25	
9	PAZIENTE N° 16	685 ± 7	650 ± 22	930 ± 8	
10	PAZIENTE N° 17	1038 ± 37	941 ± 9	971 ± 12	
11	PAZIENTE N° 18	790 ± 12	663 ± 4	642 ± 13	
12	PAZIENTE N° 19	868 ± 31	610 ± 9	905 ± 14	
13	PAZIENTE N° 20	762 ± 8	729 ± 7	806 ± 4	
14	PAZIENTE N° 21	788 ± 9	771 ± 3	789 ± 8	
15	PAZIENTE N° 22	989 ± 4	864 ± 22	1013 ± 5	
16	PAZIENTE N° 23	1046 ± 7	993 ± 12	1124 ± 14	
17	PAZIENTE N° 24	1006 ± 11	882 ± 8	960 ± 12	
18	PAZIENTE N° 25	925 ± 8	929 ± 4	972 ± 3	
19	PAZIENTE N° 26	732 ± 5	771 ± 19	618 ± 4	
20	PAZIENTE N° 27	955 ± 41	927 ± 14	930 ± 17	

5.2.3 DISCUSSIONE

L'impiego del HRAMF su questo gruppo di 20 pazienti ha trovato un buon riscontro per quanto riguarda la possibilità di stimare la TWA nelle 3 condizioni in cui si voleva andare a valutare tale indice elettrocardiografico di rischio cardiaco. Solo in 3 pazienti non è stato possibile misurare in modo completo l'evoluzione della TWA nel corso della procedura a causa dello scarso numero di finestre idonee all'applicazione del HRAMF. I valori di TWA ottenuti a seguito dell'analisi condotta su questi pazienti, riportati nella Tabella 2, a livello quantitativo non mostrano sempre livelli significativamente alti in termini di ampiezza in µV. In realtà, come già sottolineato nel capitolo introduttivo di questo elaborato, non ci sono dei valori soglia fisiologici per tale parametro elettrocardiografico, e quindi è difficile parlare di valore "alto" o "basso", solitamente una valutazione sulla TWA viene effettuata riferendosi a una popolazione di controllo composta da individui sani, rispetto alla popolazione oggetto di studio. Tuttavia, in base alla letteratura consultata prima d'intraprendere il presente lavoro, i valori ottenuti durante l'ischemia indotta sui 20 pazienti analizzati sono in larga parte superiori, in misura maggiore o minore a seconda dei singoli soggetti, rispetto ai valori ottenuti su popolazioni di individui sani considerate in studi precedenti utilizzando lo stesso metodo di analisi della TWA [26]. Va precisato che si tratta di studi differenti da quello affrontato in questo lavoro, con registrazioni più lunghe (20 min) e con popolazioni numericamente molto differenti, ma possono fornici un'idea, qualitativamente, su quali valori aspettarsi in condizioni normali. Sarebbe auspicabile un confronto con studi simili. In generale 20 soggetti possono essere considerati sufficienti per valutazioni preliminari che andranno confermati da ulteriori studi.

Ad ogni modo, la maggior parte dei valori della Tabella 2 non mostrano valori eccessivi (tranne nei pazienti n°15 e n°16). Fanno eccezione alcune registrazioni durante la simulazione di ischemia indotta (quelle dei pazienti n° 14, n° 22 e n° 25) che presentano valori molto elevati di TWA e che meriterebbero maggiore attenzione magari in studi successivi per una valutazione dell'effettiva bontà dei risultati. Poiché non sono stati trovati nella letteratura consultata studi analoghi a quello affrontato su questi 20 pazienti, l'obiettivo del presente lavoro è stato rivolto principalmente a monitorare il trend che segue la TWA (piuttosto che la sua quantificazione) durante le diverse fasi della procedura di PCI al fine di valutare l'eventuale aumento o diminuzione del rischio cardiaco. Come è possibile evincere dalla Tabella 2, in 12 pazienti su 17 (celle marcate con il colore rosso) vi è un aumento della TWA a seguito dell'occlusione coronarica causata dall'inflazione del palloncino, rispetto ad una situazione di riposo identificata come fase pre-PCI. Un risultato che poteva essere ipotizzato alla luce di quanto descritto nel paragrafo 3.2 dove si evidenziava la correlazione tra una situazione di

privazione di flusso ematico coronarico (condizione ischemica) e la vulnerabilità rispetto allo sviluppo di aritmie anche nel breve termine. In quasi tutti questi pazienti (9/12) si osserva poi, nel periodo successivo alla procedura di PCI (dopo alcune ore o talvolta nella giornata successiva), un valore di TWA che torna a diminuire ma che in alcuni casi rimane comunque ad un livello maggiore rispetto a quanto misurato prima della procedura. I restanti 3 pazienti su 12 mostrano una TWA che invece non diminuisce nelle ore successive al PCI ma cresce di qualche μ V (pazienti n° 8, n°20, n° 23). Ci sono poi 5 pazienti (celle marcate con il colore verde) in cui la TWA non aumenta durante la simulazione ischemica, ma anzi, presentano valori inferiori rispetto alle misurazioni fatte prima dell'inserimento del catetere. Per quanto riguarda le derivazioni in cui è stato trovato il valore massimo di TWA per ogni registrazione, e quindi quelle più sensibili, si può osservare che in questo studio non ci sono derivazioni predominanti ma V2, V4 e III compaiono all'incirca nel 60% delle 51 registrazioni valutate in modo completo (17 pazienti x 3 registrazioni ognuno).

CONCLUSIONI

La TWA rappresenta una grande risorsa per l'indagine sul rischio cardiaco associato allo sviluppo di aritmie e la sua validità, in letteratura, è ormai comprovata da anni di studi e pubblicazioni. I risultati ottenuti su un gruppo di 20 pazienti sottoposti a procedura elettiva di PCI selezionati dal database STAFF III hanno mostrato un aumento della TWA nel 70% degli individui durante la simulazione ischemica indotta dal gonfiamento del palloncino, rispetto al valore di TWA misurato prima della procedura. Risultati che non contraddicono quanto riscontrato in letteratura in merito al ruolo aritmogenetico dell'ischemia.

BIBLIOGRAFIA

[1] . R. Levick - An introduction to Cardiovascular Physiology, Cap 1: Overview of the cardiovascular system, pag.1-12; Butterworth-Heinemann (1991).

[2] B. M. Carlson - The Human Body: Linking Structure and Function, Cap 10: The Circulatory System, pag.271-301; Academic Press (2017).

[3] . R. Levick - An introduction to Cardiovascular Physiology, Cap 2: Cardiac cycle, pag.13-22; Butterworth-Heinemann (1991).

[4] A. . Pappano, W. G. Wier - Cardiovascular Physiology (10th Edition), Cap 11: Coronary Circulation, pag.223-236; Elsevier (2013).

[5] . W. Calvert, D. . Lefer - Muscle: Fundamental Biology and Mechanisms of Disease, Vol.1Cap 6: Overview of Cardiac Muscle Physiology, pag.57-66; Academic Press (2012).

[6] A. . Pappano, W. G. Wier - Cardiovascular Physiology (10th Edition), Cap 2: Excitation: The Cardiac Action Potential, pag.11-30; Mosby (2013).

[7] F.P. Branca – Fondamenti di Ingegneria Clinica Vol 11, Cap 3: L'elettrocardiografo; Springer (2005).

[8] . Feher - Quantitative Human Physiology (2nd Edition), Cap 5.6: The Electrocardiogram, pag.537- 546; Academic Press (2012).

[9] A. L. Goldberger, Z. D. Goldberger, A. Shvilkin – Goldberger's Clinical Electrocardiography (9th Edition), Cap 4: ECG Leads, pag.21-31; Elsevier (2018).

[10] A. Taki, A. Kermani, S.M. Ranjbarnavazi, A. Pourmodheji - Computing and Visualization for Intravascular Imaging and Computer-Assisted Stenting, Cap.4: Overview of different medical imaging techniques for the identification of coronary atherosclerotic plaques, pag. 79-106; Academic Press (2017). [11] K.D. Boudoulas, F. Triposkiadis, P. Geleris, H. Boudoulas - Progress in Cardiovascular Disease, Vol 58 - Coronary atherosclerosis: pathophysiologic basis for diagnosis and management, pag.676-692; (2016)

[12] A. E. Napp, R. Haase, M. Laule et al. – Computed Tomography versus Invasive Coronary Angiography: Design and methods of the pragmatic randomized multicenter DISCHARGE trial, European Radiology Vol 27, pag. 2957-2968 (2017).

[13] F. Crea, F. Infusino, P. Lamendola (Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma) – Aspetti anatomo-clinici della cardiopatia ischemica, Giornale Italiano dell'Aterosclerosi, 4 (4): 3-22 (2013).

[14] M. Drakopoulou, K. Toutouzas, D. Tousoulis – Coronary Artery Disease, Cap 2.5: Acute Coronary Syndromes, pag. 201-233; Academic Press (2018).

[15].. Popma, D. L. Bhatt – Malattie del cuore di Braunwald, trattato di medicina cardiovascolare (9th Edition), Cap 58: Intervento Coronarico Percutaneo, pag. 1317-1338; Elsevier (2012).

[16] M. . Kern – The Interventional Cardiac Catheterization Handbook (4th Edition), Cap 1: The Basic of Percutaneous Coronary Interventions, pag. 1-50; Elsevier (2018).

[17] N. H. Singh, Peter A. Schneider – Endovascular Surgery (4th edition) Cap 8: Balloon
Angioplasty Catheters, pag. 71-80; Saunders (2011).

[18] R. F. E. Pedretti, S. Sarzi Braga, A. Laporta, R. Vaninetti, A. Picozzi, G. Cattadori, D. Marangoni - Stratificazione del rischio di morte improvvisa: dallo studio elettrofisiologico all'alternanza dell'onda T; (G Ital Cardiol 2008; 9 (Suppl 1-10): 33S-39S)

[19] E. De Maria, M. Marconi, M. Capretti - Stratificazione del rischio di morte improvvisa aritmica dopo infarto miocardico, Ruolo degli esami strumentali invasivi e non invasivi. G Ital Aritmol Cardiostim 2004; 3: 160-166.

[20] L. Burattini, W. Zareba, R. Burattini - Adaptive Match Filter Based Method for Time vs. Amplitude Characterization of Microvolt ECG T-Wave Alternans. Annals of Biomedical Engineering, Vol. 36, No. 9, pag. 1558–1564 (September 2008).

[21] L. Burattini, G. Ottaviano, F. Di Nardo, S. Fioretti - Adaptive Match-Filtering: A Biomedical Application to Identify T-Wave Alternans. Natural Science, 6, pag. 709-718 (2014)

[22] A. L. Goldberger, Z. D. Goldberger, A. Shvilkin – Goldberger's Clinical Electrocardiography (9th Edition), Cap 3: How to Make Basic ECG Measurements, pag.11-20; Elsevier (2018).

[23] A. Capucci, A. Rosi, G. Q. Villani, M. Piepoli – Le alterazioni del ritmo cardiaco nella cardiopatia ischemica; (Ital Heart 2000; 1 (Suppl 2): 32-36).

[24] .P. Ma rtinez, O. Palm, M. Ringborn, S. Warren, P. Laguna, L. S rnmo – The STAFF III
Database: ECGs Recorded During Acutely Induced Myocardial Ischemia. Comput Cardiol, 44:266-133 (2017).

[25] .Pan, W. . Tompkins – A Real-Time QRS Detection Algorithm. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Vol BME-32, No. 3 (March 1985).

[26] L. Burattini, W. Zareba, R. Burattini - Identification of Gender-Related Normality Regions for T-Wave Alternans. Ann Noninvasive Electrocardiol 2010; 15 (4): 328-336.

[27] A. Goldberger, L. Amaral, L. Glass, . Hausdorff, P. C. Ivanov, R. Mark, ... H. E. Stanley, (2000). PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a new research resource for complex physiologic signals. Circulation [Online]. 101 (23), pp. 215–220