



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea Triennale in Ingegneria Biomedica

**Segmentazione dell'intervallo QT nella
sindrome del QT lungo indotta da farmaci**
**QT- interval segmentation in drug-induced
long QT syndrome**

Relatore:

Dott.ssa Agnese Sbröllini

Tesi di Laurea di:

Pierpaolo Lando

Correlatore:

Prof.ssa Laura Burattini

Dott.ssa Emanuela Terasina Locati

A.A. 2022/2023

ABSTRACT

La Sindrome del QT lungo è una malattia cardiaca che può essere associata ad aritmie pericolose (torsioni di punta ad esempio), sincopi e ad arresti cardiaci. Può essere congenita (presente dalla nascita) e legata a una mutazione genetica, oppure secondaria all'assunzione di farmaci o ad alterazioni degli elettroliti presenti nel sangue.

Il cuore è un organo muscolare che svolge la funzione di pompa vitale che permette di azionare il moto del sangue all'interno dei vasi sanguigni per portare nutrimento e ossigeno all'interno del nostro organismo. Svolge un'azione ritmica, cioè un alternarsi di intervalli di contrazione e rilassamento, dovuta alla sua muscolatura particolare. Essendo inoltre il cuore un muscolo presenta un'attività cardiaca che può essere registrata mediante un elettrocardiogramma (ECG).

L'elettrocardiografia si occupa della registrazione, dell'analisi e dell'interpretazione dei fenomeni elettrici che si verificano nel cuore durante la sua attività. Il tracciato che ne risulta è l'elettrocardiogramma (ECG) e può essere registrato con elettrodi posti direttamente sulla superficie cardiaca o, più frequentemente, con elettrodi posti sulla superficie cutanea negli arti o nel torace. I pazienti con sindrome del QT lungo presentano un intervallo QT sicuramente più lungo, ma anche anomalie sull'onda T e sull'onda U.

La sindrome del QT lungo presenta diverse forme dovute principalmente alla disfunzione dei canali di potassio, sodio e calcio che presentano geni modificati. Questa sindrome raramente è congenita, infatti viene indotta principalmente dall'assunzione di farmaci, ad esempio antiaritmici, che ne vanno a prolungare l'intervallo, creando particolari tachicardie ventricolari chiamate torsioni di punta.

Per facilitare il calcolo dell'intervallo QT per la valutazione della sua lunghezza, poiché indice di morte cardiaca improvvisa, sono stati sviluppati vari metodi automatici. Uno di questi si basa sulla singular value decomposition che permette un calcolo del QT automatico privo di incertezze e disturbi.

In questa tesi si è sviluppato grazie alla piattaforma di programmazione Matlab, un codice che permette il calcolo automatico di vari parametri vitali per la valutazione della situazione di salute del paziente che si è sottoposto ad una registrazione Holter 24 h, che sono: il QT, QRS, JTP, TPTE e RR (differenza picchi R) con i loro relativi valori corretti. L'obiettivo, oltre alla valutazione della salute del paziente in base a questi parametri, è sicuramente anche quello di facilitare il compito del medico dandogli a disposizione uno strumento efficace e preciso che gli permetta di erogare una diagnosi altrettanto efficace. I dati utilizzati sono stati acquisiti dalla 'Clinical cardiologica' della Dott.ssa Emanuela Locati, su soggetti che hanno assunto farmaci che prolungano l'intervallo QT. I valori di QT, QRS, JTP, TPTE e RR sono stati estratti da questi dati tramite il toolbox ECGdeli, che concentra i propri algoritmi sul rilevamento e sulla delineazione delle onde ECG. Tutti i parametri sono stati

ottenuti per 10 finestre da 30 s del segnale caricato e successivamente sono stati corretti con la formula di Bazett che tiene conto della frequenza cardiaca. I risultati ottenuti ci hanno permesso di individuare una media del QTc (inerente a tutte le 10 finestre di 30 s) superiore alla soglia patologica come riconferma del fatto che il paziente ha assunto un farmaco che ha la capacità di allungare l'intervallo QT, poca variabilità tra le finestre da 30 s del segnale acquisito come risultato dell'ormai definitiva alterazione dell'intervallo, eccetto in una finestra temporale in cui si registra un valore QTc stranamente inferiore alla soglia patologica, dovuta sicuramente ad un particolare stato di condizione del paziente in quei 30 s; ed infine una deviazione standard che, rispetto ad uno studio parallelo effettuato su pazienti con sindrome del QT lungo congenita, risulta essere maggiore come sinonimo di una maggiore instabilità e disordine elettrico.

INDICE

INTRODUZIONE	I
1 ANATOMIA E FISIOLOGIA CARDIACA	1
1.1 ANATOMIA CARDIACA.....	1
1.2 VASCOLARIZZAZIONE E INNERVAZIONE.....	4
1.3 POTENZIALE D’AZIONE CARDIACO.....	7
1.4 SISTEMA DI CONDUZIONE	8
1.5 CICLO CARDIACO.....	9
2 ELETTRICARDIOGRAMMA	12
2.1 GENESI DELL’ELETTRICARDIOGRAMMA	12
2.2 ONDE DELL’ELETTRICARDIOGRAMMA	13
2.3 DERIVAZIONI ELETTRICARDIOGRAFICHE.....	14
3 SINDROME QT LUNGO INDOTTO DA FARMACI	17
3.1 GENESI DEL QT LUNGO.....	17
3.2 CARATTERISTICHE GENETICHE DELLA SINDROME DEL QT LUNGO.....	19
3.3 CARATTERISTICHE ELETTRICARDIOGRAFICHE DELLA SINDROME DEL QT LUNGO	24
3.4 FARMACI CHE PROLUNGANO INTERVALLO QT	26
3.5 TERAPIE PER LA SINDROME DEL QT LUNGO	31
4 METODI PER LA MISURA AUTOMATICA DEL QT	33
4.1 METODO AUTOMATICO BASATO SULLA SINGOLAR VALUE DECOMPOSITION. 33	
4.2 VALUTAZIONI TRA MODELLI AUTOMATICI E NON AUTOMATICI.	36
5 CALCOLO, ATTRAVERSO UN PROGRAMMA MATLAB, DEI VALORI DI QT, QRS, JTP, TPTE E DIFFERENZA PICCHI R	38
5.1 DATABASE.....	38
5.2 METODI.....	38
5.3 RISULTATI	40
DISCUSSIONE E CONCLUSIONE	III
BIBLIOGRAFIA	V

INTRODUZIONE

La sindrome del QT lungo (LQTS) è una patologia cardiaca, caratterizzata da un elevato rischio di aritmie cardiache ventricolari, che possono provocare sincope (perdita di coscienza), arresto cardiaco e morte improvvisa. La malattia è caratterizzata dal prolungamento dell'intervallo QT, misurato sull'elettrocardiogramma di superficie, e da anomalie morfologiche dell'onda T. La LQTS si manifesta prevalentemente in età pediatrica, ma in alcuni casi può esordire anche dopo la pubertà e in età adulta. La gravità della malattia è molto variabile e, almeno in parte, dipendente dal tipo di gene o di mutazione implicati. La LQTS è stata riconosciuta per la prima volta da Jervell e Lange-Nielsen, nel 1957 [3] in Norvegia, che descrissero la variante della sindrome associata a sordità neurologica, caratterizzata da morte improvvisa a carattere familiare con ereditarietà recessiva. Agli inizi degli anni Sessanta la variante senza sordità congenita, caratterizzata da prolungamento dell'intervallo QT, con storia sincopi e morte improvvisa con ereditarietà autosomica dominante fu descritta indipendentemente da un pediatra italiano e da un pediatra irlandese; quindi, tale malattia fu denominata sindrome di Romano-Ward [3]. Nel 1979 [3] è stato istituito il Registro Prospettico Internazionale per la sindrome del QT lungo, che ha permesso di valutare numerose famiglie colpite dalla patologia a livello mondiale, permettendo di ottenere informazioni fondamentali sulla storia clinica della malattia, sulla sua terapia e sulle sue basi genetiche. Nonostante ciò, la sindrome da QT lungo raramente è congenita (associata a specifiche mutazioni genetiche); per lo più si manifesta come conseguenza di fattori legati al paziente come l'età avanzata (precedentemente accennato) e alcuni squilibri idroelettrolitici o viene indotta da farmaci. Sebbene l'incidenza di questo effetto indesiderato sia relativamente bassa, il fatto che coinvolga farmaci di largo impiego lo rende un problema rilevante dal punto di vista clinico. È stato infatti stimato che oltre il 3% [5] di tutte le prescrizioni di medicinali riguardino farmaci che possono causare questo effetto indesiderato. Se sono ben noti i potenziali effetti avversi sul tratto QT di molti farmaci antiaritmici, in quanto strettamente correlati alla loro azione farmacologica, lo sono molto meno quelli di diversi farmaci prescritti per indicazioni non cardiache.

Questa tesi è incentrata sulla valutazione dell'intervallo QT di soggetti che hanno assunto farmaci che prolungano questo intervallo. Ciò è stato realizzato mediante l'utilizzo del toolbox 'ECGdeli' adatto al calcolo automatico del QT, attraverso dati ottenuti da pazienti sottoposti a una registrazione Holter 24 h. Questo toolbox presenta algoritmi che hanno permesso di poter calcolare in maniera precisa e automatica non solo i valori del QT, ma anche altri valori importanti che possono dare un

quadro generico migliore sulla salute del paziente come (QRS, JTP, TPTE). Lo scopo finale della tesi appunto, è quello di poter affermare grazie ai valori, se il paziente sottoposto alla registrazione Holter presenta dei valori, (QRS, JTP e TPTE) principalmente valori del QT, anomali. Il tutto finalizzato anche a semplificare il lavoro del medico per la rilevazione automatica dei precedenti valori citati, per poter valutare l'effettiva gravità della salute del paziente.

1 ANATOMIA E FISIOLOGIA CARDIACA

1.1 ANATOMIA CARDIACA

Il cuore (figura I) è un organo cavo muscolare posto al centro della cavità toracica, più precisamente nel mediastino medio fra i due polmoni, dietro lo sterno e le cartilagini costali, che lo proteggono come uno scudo, davanti alla colonna vertebrale, da cui è separato dall'esofago e dall'aorta, e appoggiato sul diaframma, che lo separa dalle viscere sottostanti. L'ampia porzione superiore del cuore, denominata base, è il punto in cui prendono attacco i grandi vasi (aorta, vena cava superiore e vena cava inferiore); mentre l'estremità inferiore si restringe in una punta smussa chiamata apice, situata immediatamente al di sopra del diaframma. In un adulto il cuore pesa all'incirca 250-300 g [1], misurando 13-15 cm [1] in lunghezza e 9-10 cm [1] in larghezza. Il cuore è racchiuso in un sacco costituito da due foglietti chiamato pericardio. Il foglietto esterno, chiamato sacco pericardico (pericardio parietale), è provvisto di uno strato fibroso superficiale di maggiore consistenza costituito da tessuto connettivo denso irregolare e da uno strato sieroso sottile più profondo. Lo strato sieroso si riflette a livello della base e del cuore e costituisce l'epicardio (pericardio viscerale) che riveste la superficie del cuore. Il sacco pericardico è legato ancorato da legamenti al diaframma in basso e allo sterno anteriormente, inoltre è ancorato da tessuto connettivo fibroso al tessuto mediastinico situato posteriormente al cuore. Tra il foglietto parietale e quello viscerale, c'è uno spazio chiamato cavità pericardica, che contiene una quantità pari a circa da 5 a 30 mL [1] di liquido pericardico, prodotto dal pericardio sieroso. Il liquido lubrifica i foglietti e permette al cuore di battere con minimo attrito. La parete cardiaca è costituita da tre strati: un sottile epicardio che copre la superficie esterna, uno spesso miocardio muscolare nel mezzo ed un sottile endocardio che riveste la parte interna delle cavità. L'epicardio (pericardio viscerale) è una membrana sierosa disposta sulla superficie del cuore. È costituita principalmente da epitelio squamoso semplice posto al di sopra di un sottile strato di tessuto areolare. L'endocardio riveste la superficie interna delle camere del cuore, copre le valvole, e si continua con il rivestimento interno dei vasi sanguigni. Come l'epicardio è costituito da un epitelio squamoso semplice che riveste un sottile strato di tessuto areolare, privo di tessuto adiposo. Il miocardio, formato dal muscolo cardiaco, si trova tra questi due strati e costituisce la maggior parte della massa del cuore. Esso esegue il lavoro del cuore, e il suo spessore varia a seconda del carico di lavoro di ciascuna camera. Le cellule del muscolo cardiaco sono dette miociti o cardiociti. I cardiociti sono raggruppati in fasci che si attorcigliano attorno al cuore formando una spirale detta vortice del miocardio. Questa

disposizione determina una contrazione del cuore con un movimento di contrazione o di contorsione che aumenta l'eiezione del sangue. Il cuore è anche costituito da una struttura di sostegno di collagene e fibre elastiche che costituiscono lo scheletro fibroso. Questo tessuto si concentra soprattutto a livello della parete tra le cavità cardiache, a livello degli anelli fibrosi posti attorno alle valvole, e in lamine di tessuto che interconnettono questi anelli. Svolge principalmente funzioni di sostegno alla struttura del cuore e un punto d'appoggio sul quale i cardiociti possano esercitare la loro forza tensiva.

Il cuore è provvisto di quattro cavità due atri e due ventricoli. Le due cavità localizzate a livello del polo superiore del cuore (base) sono gli atri destro e sinistro. Esse sono cavità costituite da pareti sottili che ricevono il sangue che ritorna al cuore attraverso le grandi vene. La maggior parte del volume di ciascun atrio è localizzato sulla faccia posteriore del cuore, ed inoltre ogni atrio è provvisto di una ridotta estensione a forma di orecchio chiamata auricola, che aumenta lievemente il suo volume.

Le due cavità inferiori, i ventricoli destro e sinistro, sono le pompe che spingono il sangue all'interno delle arterie e gli permettono di fluire in tutto l'organismo. Il ventricolo destro costituisce la maggior parte della faccia anteriore del cuore, mentre il ventricolo sinistro forma l'apice e la faccia infero-posteriore. Sulla superficie, i confini delle quattro camere sono delimitati da tre solchi, che sono in gran parte ricoperti da tessuto adiposo all'interno del quale passano i vasi coronarici.

Il solco coronario atrioventricolare circonda il cuore in prossimità della base e separa gli atri soprastanti dai ventricoli sottostanti. Gli altri due solchi si estendono obliquamente verso il basso del solco coronario fino all'apice, uno sulla faccia anteriore del cuore denominato solco interventricolare anteriore ed uno sulla faccia posteriore denominato solco interventricolare posteriore. Questi solchi sottendono ad una parete interna, detta setto interventricolare, che divide il ventricolo destro dal sinistro.

Gli atri mostrano delle pareti sottili e flaccide che rendono conto del loro carico di lavoro relativamente leggero: la loro funzione è quella di pompare il sangue all'interno dei ventricoli posti immediatamente al di sotto. Essi sono separati l'uno dall'altro da una parete chiamata setto interatriale. L'atrio destro ed entrambe le auricole mostrano internamente delle creste del miocardio chiamate muscoli pettinati.

Per quanto riguarda i ventricoli, essi sono come già detto divisi dal setto interventricolare, una parete costituita da una prevalente componente muscolare. Il ventricolo destro pompa il sangue solo nei polmoni e di ritorno da essi all'atrio sinistro, e per questo la sua parete è solo moderatamente muscolare. La parete del ventricolo sinistro è più spessa da due a quattro volte

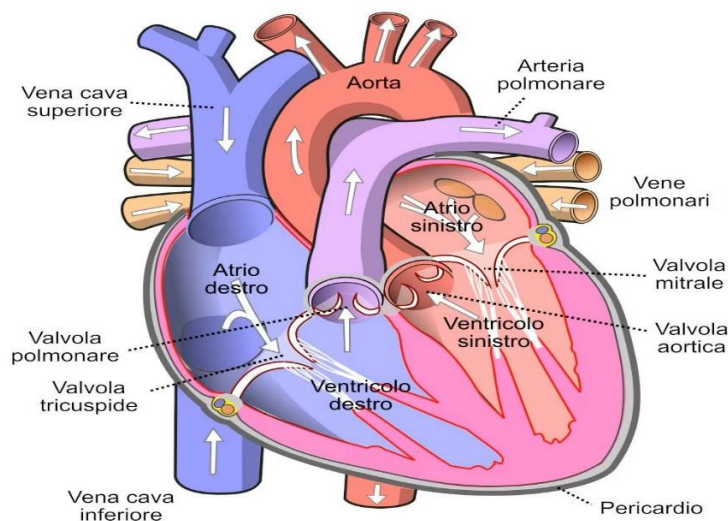
a causa del fatto che esegue la maggior parte del carico di lavoro rispetto a tutte le quattro cavità, pompando il sangue nell'intero organismo. Entrambi i ventricoli mostrano delle creste chiamate trabecole carnee.

Per pompare efficacemente il sangue, il cuore ha bisogno di valvole che assicurino un flusso unidirezionale. Esiste una valvola tra ogni atrio e il suo ventricolo, e un'altra nel punto in cui da ogni ventricolo prende origine l'arteria di grosso calibro di competenza, ma non ci sono valvole dove le grandi vene si aprono all'interno dell'atrio. Ciascuna valvola è costituita di due o tre lamine fibrose di tessuto chiamate cuspidi o lembi, rivestite da endocardio.

Le valvole atrioventricolari (AV) [1] regolano le aperture esistenti tra gli atri e i ventricoli. La valvola AV destra (tricuspide) è provvista di tre cuspidi e perciò è anche chiamata valvola tricuspide. La valvola AV sinistra (bicuspid) ne ha due.

Le corde tendinee filiformi connettono le cuspidi valvolari ai muscoli papillari situati sul pavimento del ventricolo. Questi muscoli non aiutano all'apertura delle valvole, ma piuttosto si contraggono insieme al resto del miocardio ventricolare ed esercitano una trazione sulle corde tendinee, per evitare che le valvole sporgano eccessivamente negli atri o si rovescino.

Le valvole semilunari (valvole polmonari e aortiche) regolano il flusso del sangue dai ventricoli alle grandi arterie. La valvola polmonare controlla l'orifizio di uscita dal ventricolo destro del tronco polmonare, e la valvola aortica controlla l'uscita dal ventricolo sinistro in aorta. Ciascuna è provvista di tre cuspidi. Quando il sangue è espulso dai ventricoli, spinge contro le valvole dal basso e comprime le cuspidi contro le pareti arteriose. Quando i ventricoli si rilasciano e si espandono il flusso sanguigno scorre indietro verso i ventricoli, ma velocemente riempie le cuspidi. Quest'ultime gonfie si uniscono al centro e rapidamente sigillano l'apertura, così solo una piccola parte di sangue riesce a rientrare nei ventricoli. Le valvole cardiache non si aprono o chiudono a causa di un'azione muscolare su di esse. Le cuspidi sono semplicemente spinte ad aprirsi o chiudersi da cambiamenti nella pressione sanguigna. Quando i ventricoli sono rilasciati e la pressione al loro interno è bassa, le cuspidi delle valvole atrioventricolari pendono flaccide verso il basso ed entrambe le valvole sono aperte. Il sangue fluisce liberamente dagli atri attraverso le valvole all'interno dei ventricoli inferiormente. Quando i ventricoli si sono riempiti di sangue, iniziano a contrarsi e spingono il sangue verso l'alto contro la superficie inferiore di queste valvole. Questa pressione spinge le cuspidi delle valvole e chiude le aperture, per cui il sangue non è assolutamente rispedito indietro negli atri. Un attimo dopo, l'aumento della pressione nei ventricoli costringe ad aprirsi le valvole aortica e polmonare, il sangue è espulso dal cuore.



(FIGURA I) Visione delle strutture interne del cuore (atri, ventricoli, valvole), con vasi sanguigni annessi.

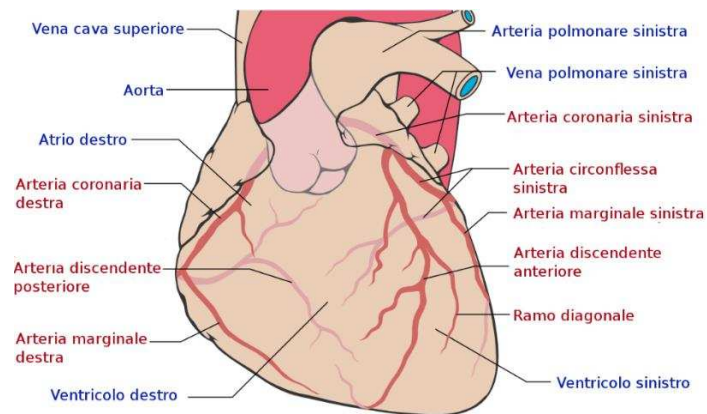
1.2 VASCOLARIZZAZIONE E INNERVAZIONE

Sulla superficie del cuore si possono osservare le arterie coronarie di destra e di sinistra che originano dall'aorta ascendente; le coronarie si diramano irrorando tutto il cuore fino all'apice (vedi figura II). La coronaria sinistra è l'arteria principale del cuore e comprende l'arteria discendente anteriore (anche nota come interventricolare anteriore), l'arteria circonflessa e la più piccola, incostante, arteria intermedia; la coronaria destra dà origine a monte all'arteria del nodo del seno e alle arteriole atriali, e a valle al ramo interventricolare posteriore, oltre ad alcuni vasi minori [2]. Le arteriole che irrorano i ventricoli penetrano nel miocardio dove terminano formando dei piccoli ciuffi. I canali collaterali permettono la comunicazione fra le arterie principali e i loro rami, oppure fra le due coronarie attraverso i vasa vasorum [2]; qualora si determinasse, attraverso una stenosi dei grossi rami epicardici [2], un gradiente pressorio il canale collaterale si può dilatare nel tempo e fornire un flusso ematico oltre l'ostruzione. Potremmo così riassumere: la coronaria sinistra irroro i due terzi del cuore infatti raggiunge quasi tutto il ventricolo sinistro, la parte anteriore del setto interventricolare e una piccola parte del ventricolo destro; la coronaria destra irroro la maggior parte del ventricolo destro, la parte posteriore del setto e buona parte della parete posteriore del ventricolo sinistro. I muscoli papillari sono raggiunti da entrambe le arterie, mentre il sistema di conduzione del cuore è prevalentemente, se non integralmente, irrorato dalla coronaria destra. La coronaria

destra e i due rami della coronaria sinistra (discendente anteriore e circonflessa) sono considerati i tre vasi principali per l'irrorazione del cuore. I vasi che riportano il sangue al cuore sono le vene cardiache: esse decorrono parallelamente ai rami delle arterie coronarie e confluiscono in un tronco venoso presente sulla faccia diaframmatica del cuore nel solco coronarico, il seno coronario, per poi sfociare nell'atrio destro. Le coronarie e i vasi venosi decorrono sulla superficie esterna del miocardio, immersi in un'atmosfera di adipe che evita ai vasi di essere costretti durante la contrazione miocardica, cosa che permette che il flusso sanguigno sia costante in sistole come in diastole. Questo rende agevole l'irrorazione arteriosa soprattutto durante la sistole, ovvero il momento in cui risulta massima la richiesta di energia e ossigeno.

Il cuore è innervato da un cospicuo numero di fibre nervose autonome che nell'insieme prendono il nome di plesso cardiaco [2]. Nel plesso cardiaco si possono distinguere nervi che giacciono su due piani principali differenti, il primo è compreso tra l'arco aortico e la superficie anteriore dell'arteria polmonare destra, questa è la parte ventrale o superficiale del plesso, mentre il secondo è compreso tra la superficie posteriore dell'arco aortico e la superficie anteriore della trachea e dei bronchi principali destro e sinistro e viene chiamata parte dorsale o profonda. Oltre a queste due porzioni del plesso cardiaco si distinguono anche un plesso coronario destro che è formato da nervi del plesso cardiaco profondo che proseguono in vicinanza dell'arteria coronaria destra e che innervano il cuore destro e dal plesso coronario sinistro, più esteso del destro, formato dal prolungamento dei nervi della parte sinistra del plesso cardiaco profondo, i quali seguono l'arteria coronaria sinistra innervando principalmente il cuore sinistro [2]. Non mancano tuttavia collegamenti tra i due plessi coronari. Infine, si possono distinguere anche due plessi atriali, uno sinistro e uno destro, formati dai prolungamenti dei nervi del plesso cardiaco rispettivamente verso sinistra per l'atrio sinistro e verso destra per l'atrio destro; i nervi di questo plesso possiedono collegamenti con i plessi coronarici. Il plesso aortico che avvolge in una rete di sottili nervi l'aorta è talvolta considerato (almeno per quanto riguarda la porzione attorno all'aorta ascendente e all'arco aortico) come una porzione del plesso cardiaco. L'innervazione cardiaca è a carico del nervo vago (X nervo cranico) e dell'ortosimpatico [2]. Il sistema nervoso simpatico e il parasimpatico hanno sul cuore, come sulla maggior parte degli organi un'azione antagonista. L'eccitazione del cuore è intrinseca, a carico del nodo senoatriale, che riceve innervazione sia dal sistema parasimpatico che dal simpatico. Il miocardio è innervato solo dal sistema adrenergico, quindi non vi è innervazione vagale nel muscolo cardiaco, solo il nodo senoatriale è innervato dal nervo vago; il sistema simpatico innerva invece sia il tessuto

di conduzione che il muscolo. Il nervo vago rappresenta il principale nervo deputato all'innervazione parasimpatica e sensitiva del cuore. L'innervazione simpatica del cuore è fornita dalle fibre simpatiche post gangliari provenienti dal tronco del simpatico, in particolare dal ganglio cervicale superiore e medio, dal ganglio stellato e dai gangli toracici sino al quarto. Talvolta è presente un ulteriore ganglio accessorio, il ganglio vertebrale [2].



(FIGURA II) Principali vasi sanguigni e plessi nervosi che vascolarizzano e innervano il cuore.

1.3 POTENZIALE D'AZIONE CARDIACO

Le cellule miocardiche autoritmiche (cellule del pacemaker) possiedono la peculiare capacità di generare potenziali d'azione spontaneamente in assenza di uno stimolo dal sistema nervoso. Questa proprietà deriva dal loro potenziale di membrana instabile che parte da -60 Mv [3] e lentamente sale verso il valore soglia. Ogni volta che il potenziale pacemaker depolarizza la cellula portandola al valore soglia, parte un potenziale d'azione. In queste cellule potenziale di membrana della cellula è -60 Mv [3], sono aperti dei canali permeabili al Na^+ e al K^+ (canali f) [3]. In tal caso l'ingresso di Na^+ supera l'uscita di K^+ (il Na^+ ha un gradiente elettrochimico maggiore rispetto al K^+), il che provoca la lenta depolarizzazione della membrana. Man mano che aumenta la depolarizzazione si verifica la chiusura dei canali f e l'apertura di alcuni canali per il Ca^{2+} . Il successivo ingresso di calcio continua la depolarizzazione cellulare e il potenziale di membrana si muove gradualmente verso il valore soglia. Raggiunta la soglia si aprono numerosi canali per il calcio voltaggio dipendenti, determinando la fase di rapida ascesa del potenziale d'azione di queste cellule.

Quando i canali del calcio al picco del potenziale d'azione si chiudono, vengono aperti i canali lenti del K^+ responsabili della fase di ripolarizzazione (dovuta alla fuoriuscita di K^+). Le cellule contrattili miocardiche possiedono un potenziale a riposo stabile di circa -90 Mv [3]. Quando un'onda di depolarizzazione invade una cellula contrattile attraverso le giunzioni comunicanti, il potenziale di membrana diventa più positivo:

- I canali del Na^+ voltaggio-dipendenti si aprono permettendo la rapida depolarizzazione di membrana. Il potenziale di membrana raggiunge circa $+20$ Mv [3] prima che i canali del Na^+ si chiudano.
- A questo punto la membrana comincia a ripolarizzarsi per l'uscita di K^+ attraverso i canali aperti del K^+ .
- Il potenziale di membrana a questo punto si appiattisce in una fase detta di "plateau" grazie a due eventi: una diminuzione della permeabilità al K^+ e un aumento della permeabilità al Ca^{2+} .
- La fase di plateau termina e si verifica la ripolarizzazione del potenziale di membrana quando i canali del Ca^{2+} si chiudono e i canali tardivi del K^+ si aprono.

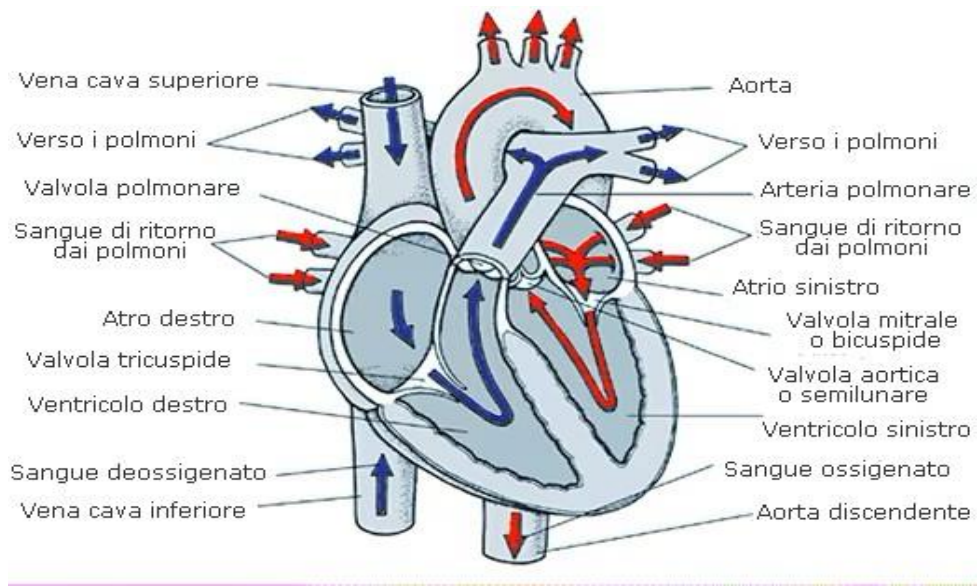
1.4 SISTEMA DI CONDUZIONE

L'apparato cardiovascolare è costituito dal cuore e dai vasi sanguigni. Il cuore funziona come una pompa muscolare che sostiene il flusso del sangue lungo l'albero vascolare. I vasi distribuiscono il sangue a tutti gli organi del corpo e poi lo riportano al cuore (figura III). L'apparato cardiovascolare ha due suddivisioni principali: un circolo polmonare, responsabile del trasporto del sangue ai polmoni per lo scambio dei gas e adibito a riportarlo al cuore, e un circolo sistemico che fornisce il sangue ad ogni organo dell'organismo, comprese altre parti dei polmoni e le pareti del cuore stesso.

La parte destra del cuore fornisce il sangue al circolo polmonare. Riceve il sangue che ha circolato per tutto il corpo e lo pompa in una grossa arteria, l'arteria polmonare. Da questa il sangue povero di ossigeno si distribuisce ai polmoni, dove si libera dell'anidride carbonica e si carica di ossigeno. Poi ritorna la parte sinistra del cuore attraverso le vene polmonari. La metà sinistra nel cuore fornisce il circolo sistemico. Pompa il sangue attraverso la più grande delle arterie del corpo, l'aorta, che con le sue diramazioni porta l'ossigeno a tutti gli organi del corpo. Dopo aver assunto anidride carbonica e scorie a livello dei tessuti, il sangue ritorna al cuore con le due più grosse vene nell'organismo: la vena cava superiore, che drena la parte superiore del corpo, e la vena cava inferiore, che riceve il sangue dalla parte del corpo che è sotto il diaframma. Il tronco dell'arteria polmonare, l'aorta e le due vene cave sono chiamate i grandi vasi per i loro diametri relativamente grossi.

Ovviamente il sangue fluisce anche all'interno delle cavità del cuore, ma il sangue contenuto nella cavità destra e in quella sinistra rimane separato.

Il sangue che è passato attraverso la circolazione sistemica ritorna attraverso la vena cava superiore e quella inferiore all'atrio destro. Passa direttamente dall'atrio destro nel ventricolo destro, attraverso la valvola AV destra. Quando il ventricolo destro si contrae, esso spinge il suo sangue attraverso la valvola polmonare nel tronco polmonare e nei polmoni, per scambiare anidride carbonica con l'ossigeno. Il sangue ritorna dai polmoni attraverso due vene polmonari a sinistra e due vene a destra; tutte e quattro si svuotano nell'atrio sinistro. Il sangue passa attraverso la valvola AV nel ventricolo sinistro. La contrazione del ventricolo sinistro spinge il sangue attraverso la valvola aortica dell'aorta ascendente, per cominciare un altro viaggio in una circolazione sistemica [1].



(FIGURA III) Conduzione interna del sangue attraverso le cavità cardiache per la circolazione sistemica e polmonare.

1.5 CICLO CARDIACO

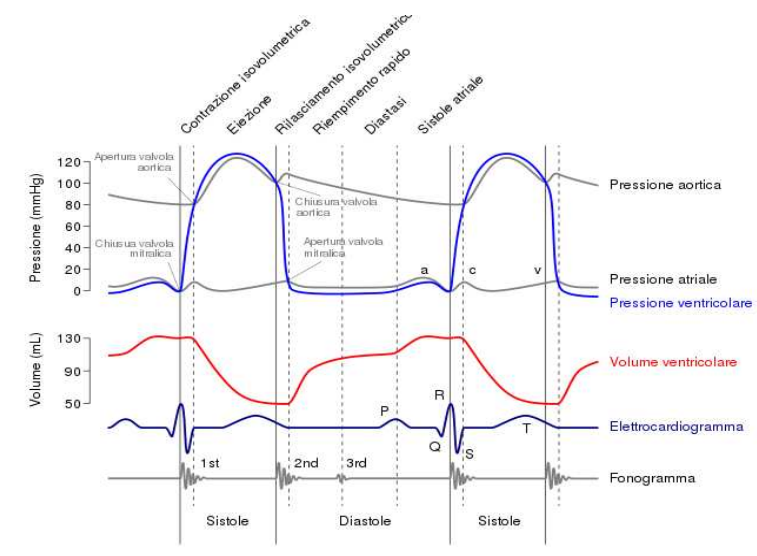
La constatazione di ordine fisiologico più evidente circa il cuore è la sua ritmicità. Si contrae a intervalli regolari, tipicamente di 75 bpm [1] in un individuo adulto a riposo. Il segnale che stimola ciascun battito cardiaco origina all'interno del cuore stesso. Il cuore ha il suo pacemaker ed il suo sistema di conduzione elettrica. Alcuni cardiociti hanno perso la capacità contrattile e si sono specializzati invece per generare e condurre segnali. Queste cellule costituiscono il sistema cardiaco di conduzione, che controlla la via e la regolazione della stimolazione per assicurare che le quattro cavità cardiache siano coordinate l'una con l'altra. I segnali elettrici hanno origine e viaggiano lungo il sistema di conduzione nell'ordine seguente:

- Il nodo senoatriale (SA), una porzione di cardiociti modificati localizzati nell'atrio destro, appena sotto l'epicardio in prossimità della vena cava. Questo è il pacemaker che inizia ogni battito cardiaco e determina il ritmo cardiaco.
- Segnali dal nodo SA si diffondono attraverso gli arti
- Il nodo atrioventricolare (AV), localizzato in prossimità della valvola AV destra all'estremità inferiore del setto interatriale. Questo nodo agisce come un cancello elettrico che si interpone nella via ai ventricoli. Tutti i segnali elettrici che vanno verso i ventricoli devono passare attraverso il nodo AV, perché lo scheletro fibroso agisce come un isolatore per impedire ad eventuali correnti di raggiungere i ventricoli per qualsiasi altra via.

- Il fascio atrioventricolare (fascio di His), un cordone di miociti modificati attraverso il quale i segnali lasciano il nodo AV. Il fascio di His si biforca nelle branche destra e sinistra, che entrano nel setto intraventricolare e scendono fino all'apice.
- Fibra di Purkinje, processi simili nella morfologia alle fibre nervose, nascono dall'estremità inferiore delle branche del fascio di His e ripiegano in alto per diffondersi all'interno del miocardio ventricolare. Le fibre di Purkinje distribuiscono l'eccitazione elettrica ai cardiociti dei ventricoli.

Il segnale elettrico che si sposta non finisce con le fibre di Purkinje e quest'ultime non raggiungono ogni miocita. Piuttosto i miociti passano il segnale da cellula a cellula. Il cuore presenta un ciclo cardiaco: un ciclo completo di contrazione e di rilassamento. Gli eventi elettrici del ciclo cardiaco possono essere registrati attraverso con elettrodi cutanei come elettrocardiogramma (ECG) (figura IV). L'eccitazione elettrica di una cavità cardiaca induce la contrazione, o sistole, che espelle il sangue dalla cavità. Il rilassamento di qualsiasi cavità è chiamato diastole e permette alla cavità di riempirsi. L'attività elettrica e quella contrattile del cuore si correlano l'una con l'altra durante il ciclo cardiaco.

- All'inizio tutte le quattro cavità sono distese, nella diastole. Le valvole AV sono aperte e quando il sangue entra nel cuore dalle vene cave e dalle vene polmonari passa attraverso queste valvole e riempie parzialmente i ventricoli.
- Il nodo senoatriale [1] si attiva eccitando il miocardio atriale, producendo l'onda P [1] dell'ECG ed iniziando la sistole atriale. Gli atri contraendosi completano valvole e riempie parzialmente i ventricoli.
- Il nodo atrioventricolare (AV) [1] si attiva e l'eccitazione elettrica si diffonde in basso al fascio di AV, ai rami del fascio, alle fibre di Purkinje ed ai ventricoli. La depolarizzazione genera il complesso QRS [1]. Questa eccitazione dà il via alla sistole atrioventricolare, mentre gli atri si rilassano. La contrazione ventricolare forza la chiusura delle valvole AV e le valvole semilunari si aprono. I ventricoli spingono il sangue nel tronco dell'aorta e della polmonare.
- Si verifica la depolarizzazione (indicata dall'onda T) ed il rilassamento dei ventricoli; tutte le quattro cavità sono di nuovo in diastole. Le valvole semilunari si richiudono per la pressione esistente nelle grandi arterie, le valvole AV si riaprono ed i ventricoli cominciano a riempirsi in preparazione per il nuovo ciclo.

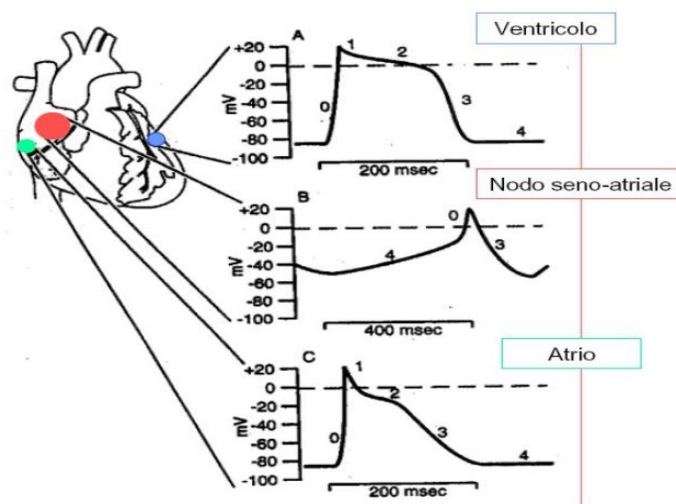


(FIGURA IV) Andamento dei cicli continui di sistole e diastole cardiaca, con relativo grafico ECG.

2 ELETTROCARDIOGRAMMA

2.1 GENESI DELL'ELETTROCARDIOGRAMMA

L'elettrocardiografia si occupa della registrazione, dell'analisi e dell'interpretazione dei fenomeni elettrici che si verificano nel cuore durante la sua attività. La registrazione dei potenziali elettrici viene fatta con appositi strumenti, detti elettrocardiografi. Il tracciato che ne risulta è l'elettrocardiogramma (ECG) e può essere registrato con elettrodi posti direttamente sulla superficie cardiaca (derivazione diretta) o, più frequentemente, con elettrodi posti sulla superficie cutanea negli arti o nel torace (derivazione indiretta). Sulla superficie del corpo umano sono presenti dei campi elettrici di bassa intensità che sono principalmente generati dalle continue depolarizzazioni e ripolarizzazioni del cuore (come spiegato nel sotto-capitolo 1.4); l'insorgere degli impulsi nel miocardio porta alla generazione di differenze di potenziale, che variano nello spazio e nel tempo. La registrazione della differenza di potenziale da parte di elettrodi posti sulla superficie corporea avviene grazie alla conducibilità dei liquidi interstiziali del corpo umano. Il tracciato elettrocardiografico rappresenta il metodo più facile, meno dispendioso e più pratico per osservare se l'attività elettrica del cuore è normale oppure se sono presenti patologie di natura meccanica o bioelettrica. Il normale tracciato ECG presenta un aspetto caratteristico che varia soltanto in presenza di problemi. La morfologia fondamentale dell'ECG è data da tre deflessioni (P, QRS e T), che rappresentano la formazione e la diffusione dell'impulso elettrico cardiaco lungo le vie del sistema di conduzione.



(FIGURA V) Potenziali d'azione in varie zone del cuore, che possono essere registrare tramite ECG.

2.2 ONDE DELL'ELETTROCARDIOGRAMMA

Il normale tracciato ECG presenta un aspetto caratteristico che varia soltanto in presenza di problemi. La morfologia fondamentale dell'ECG è data da tre deflessioni (P, QRS e T), che rappresentano la formazione e la diffusione dell'impulso elettrico cardiaco lungo le vie del sistema di conduzione.

Per l'onda P lo stimolo origina dal nodo seno-atriale generando la prima onda del ciclo, e corrisponde alla depolarizzazione degli atri. È di piccole dimensioni, poiché la contrazione degli atri non è così potente. La durata varia tra i 60 e i 120 ms [4], l'ampiezza (o altezza) è uguale o inferiore ai 2,5 mm [4].

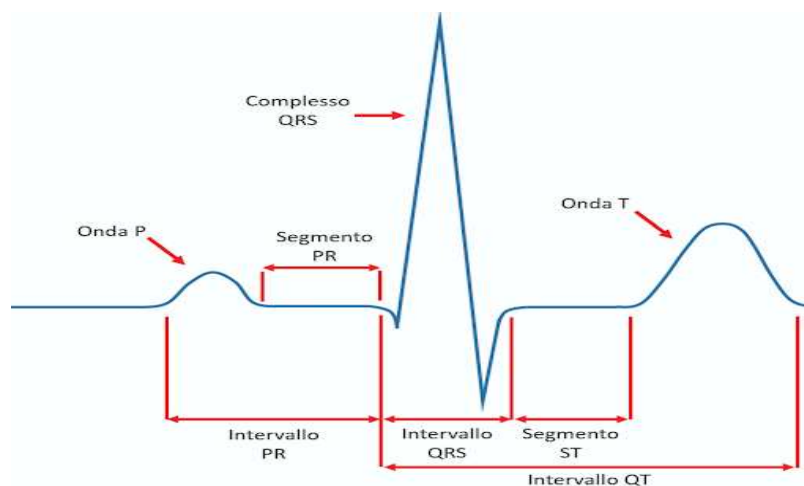
Negli intervalli PQ o PR, lo stimolo si trasmette lungo le vie di conduzione al nodo atrioventricolare dando vita a una linea isoelettrica che descrive il tempo di conduzione atrioventricolare. Quindi il segmento PR è importante anche in quanto viene impiegato come linea di riferimento o isoelettrica. Tutte le modificazioni elettrocardiografiche che coinvolgono le onde P e l'intervallo PQ sono di origine sopraventricolare. Quindi le aritmie sopraventricolari modificano la porzione di tracciato che va dall'inizio dell'onda P fino all'onda Q e non il complesso QRS che, viceversa, rimarrà normale.

Il complesso QRS si forma dopo che l'impulso arrivato al nodo atrio-ventricolare, arriva al setto attraverso il fascio di His. Nel setto si hanno due depolarizzazioni, una riguarda la parte sinistra, l'altra la parte destra. Otteniamo in questo momento l'onda Q: negativa e di piccole dimensioni, che corrisponde alla depolarizzazione del setto interventricolare; lo stimolo ora scende verso l'apice del cuore originando un'ampia onda positiva: la R che corrisponde alla depolarizzazione del ventricolo sinistro; l'impulso raggiunge la parete dei ventricoli dando vita all'onda S, un'onda negativa anch'essa di piccole dimensioni, che corrisponde alla depolarizzazione delle regioni basale e posteriore del ventricolo sinistro. La durata dell'intero complesso varia tra i 60 e 90 ms [4]. In questo intervallo avviene anche la ripolarizzazione atriale che però non risulta visibile a causa di quella ventricolare.

Il tratto ST rappresenta il periodo in cui le cellule ventricolari sono tutte depolarizzate e pertanto non sono rilevabili movimenti elettrici. Da ciò deriva che di norma è isoelettrico, cioè posto sulla linea di base del tracciato, da cui si può spostare verso l'alto o il basso di non più di 1 mm. Tale scostamento viene misurato, per convenzione, a 0,08 sec [4]. Dal punto J, cioè a 2 mm [4] dal punto di incontro tra la fine del QRS e l'inizio del segmento ST.

L'onda T è l'onda che rappresenta la ripolarizzazione dei ventricoli. Una piccola onda positiva non sempre è identificabile, perché può anche essere di valore molto piccolo. Le alterazioni della ripolarizzazione coinvolgono il tratto ST e l'onda T. L'onda U è un'onda che non sempre

è possibile apprezzare in un tracciato, poiché dovuta alla ripolarizzazione dei muscoli papillari. È meglio osservabile nelle derivazioni precordiali intermedie (V3 e V4) ed ha la stessa direzione dell'onda T. L'intervallo QT rappresenta la sistole elettrica, cioè il tempo in cui avviene la depolarizzazione e la ripolarizzazione ventricolare. La sua durata dipende dalla frequenza cardiaca (350 e i 440 ms) [4]. Al termine della ripolarizzazione vi è un periodo di inattività elettrica e la traccia dell'ECG resta isoelettrica fino al nuovo impulso.



(FIGURA VI) Tipico segnale ECG con onda P, segmento PR, complesso QRS, segmento ST, onda T, intervallo QT.

2.3 DERIVAZIONI ELETTROCARDIOGRAFICHE

Come già detto, per registrare un elettrocardiogramma è necessario disporre di elettrodi posti sulla superficie corporea, formando delle derivazioni sistematiche in maniera tale da poter analizzare bene le variazioni del vettore dipolo del cuore. Un ECG completo “standard” comprende 12 [5] differenti derivazioni, ognuna delle quali descrive lo stesso impulso nello stesso istante. Le derivazioni classiche dell'ECG standard si ottengono collegando al paziente dieci cavetti caratterizzati da un codice colore internazionale. La non corretta applicazione degli elettrodi determina un'erronea registrazione dell'elettrocardiogramma.

Per le derivazioni degli arti si usano tre coppie di elettrodi posizionati rispettivamente la prima coppia sul polso destro e polso sinistro (derivazione D1 o I) [5], la seconda su polso destro e caviglia sinistra (derivazione D2 o II) [10] e la terza su polso sinistro e caviglia sinistra (derivazione D3 o III) [5]. Gli arti sono da considerarsi come un prolungamento del filo dell'elettrocardiografo ed infatti le differenze di potenziale che si registrano alle loro estremità

distali (es. polsi) sono pari a quelle che si registrano alle radici degli arti stessi (es. spalle). La derivazione I registra il potenziale tra l'elettrodo del braccio sinistro (elettrodo giallo) e il braccio destro (elettrodo rosso); la derivazione II registra il potenziale tra la gamba sinistra (considerato arbitrariamente polo positivo: elettrodo verde) e il braccio destro (considerato arbitrariamente polo negativo: elettrodo rosso); La derivazione III registra il potenziale tra la gamba sinistra (considerato arbitrariamente polo positivo: elettrodo verde) e il braccio sinistro (considerato arbitrariamente polo negativo: elettrodo giallo)

Nelle derivazioni unipolari degli arti l'elettrodo positivo è collegato a uno degli arti (solitamente gamba destra: elettrodo nero), mentre l'elettrodo negativo è connesso ad un terminale centrale che è circa a potenziale zero. Le tre derivazioni unipolari degli arti sono chiamate: Vfoot (Vf) [5] che indica il piede sinistro (elettrodo verde), Vright (Vr) [5] che indica il braccio destro (elettrodo rosso) e Vleft (Vl) [5] che indica il braccio sinistro (elettrodo giallo). I valori ottenuti vengono amplificati, in modo da poter essere raffrontati con quelli delle derivazioni bipolari, in questo modo i valori si indicano con aVr, aVl e aVf [5]. Nel posizionare i cavetti agli elettrodi corrispondenti delle derivazioni periferiche, occorre prestare molta attenzione: infatti i maggiori errori nell'esecuzione dell'esame elettrocardiografico sono da imputare alla loro inversione.

Per concludere e per avere una maggior definizione dell'attività cardiaca è necessario avere degli elettrodi che siano abbastanza vicini al cuore (derivazioni unipolari precordiali), al contrario di quelli delle derivazioni uni e bipolari che si trovano lontane. In particolare, questi nuovi elettrodi serviranno per identificare e localizzare, in maniera molto precisa, delle lesioni che potrebbero sfuggire con l'uso delle altre derivazioni, e per analizzare il vettore della depolarizzazione cardiaca sul piano trasversale, diverso da quello frontale precedentemente analizzato. Si usano allora sei elettrodi esploranti posti rispettivamente:

- V1 [5] (elettrodo rosso): il cui repere è nel quarto spazio intercostale sulla linea parasternale destra. E si occupa della registrazione dell'attività cardiaca del setto.
- V2 [5] (elettrodo giallo): il cui repere è nel quarto spazio intercostale sulla linea parasternale sinistra. E si occupa della registrazione dell'attività cardiaca del setto.
- V3 [5] (elettrodo verde): il cui repere è tra V2 e V4. E si occupa della registrazione dell'attività cardiaca anteriore.
- V4 [5] (elettrodo marrone): il cui repere è nel quinto spazio intercostale sulla linea emiclaveare sinistra, corrispondente alla punta cardiaca. E si occupa della registrazione dell'attività cardiaca anteriore.

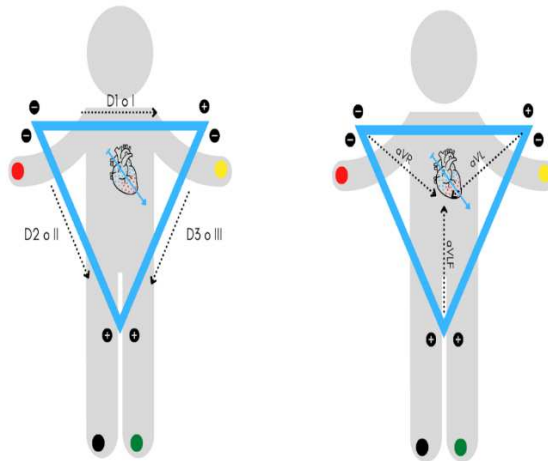
- V5 [5] (elettrodo nero): il cui repere è nel quinto spazio intercostale sulla linea ascellare anteriore sinistra. E si occupa della registrazione dell'attività cardiaca laterale.
- V6 [5] (elettrodo viola): il cui repere è nel quarto spazio intercostale sulla linea ascellare media sinistra. E si occupa della registrazione dell'attività cardiaca laterale.

A volte il cardiologo richiede delle derivazioni precordiali supplementari, esse sono:

- a sinistra del torace:

- V7 [5] all'intersezione con la linea ascellare posteriore;
- V8 [5] all'intersezione con la linea scapolare (indaga la parete posteriore del ventricolo sinistro);
- V9 [5] al bordo sinistro della colonna vertebrale (indaga la parete posteriore del ventricolo sinistro). Tutte e tre si troveranno sempre nello stesso piano del quinto spazio intercostale.

- a destra del torace: V2R, V3R, V4R, V5R, V6R [5]. Gli elettrodi esploranti vanno applicati nella parte destra del torace negli stessi spazi intercostali degli elettrodi di sinistra. Sono molto importanti nelle diagnosi e nelle patologie del cuore destro.



(FIGURA VII) Triangolo Einthoven per le derivazioni bipolari, da cui si possono ricavare le derivazioni unipolari.

3 SINDROME QT LUNGO INDOTTO DA FARMACI

3.1 GENESI DEL QT LUNGO

La sindrome del QT lungo LQTS (' Long Q-T syndrome') [6] è una rara anomalia cardiaca caratterizzata da una ritardata ripopolazione delle cellule miocardiche che comporta un elevato rischio di aritmie cardiache ventricolari, provocando sincope, arresto cardiaco e morte improvvisa. La malattia è caratterizzata dal prolungamento dell'intervallo QT, misurato sull'elettrocardiogramma di superficie, e da anomalie morfologiche dell'onda T. La LQTS si manifesta prevalentemente in età pediatrica, ma in alcuni casi può esordire anche dopo la pubertà e in età adulta. La gravità della malattia è molto variabile e, almeno in parte, dipendente dal tipo di gene o di mutazione implicati. LQTS è clinicamente e geneticamente eterogeneo e viene trasmesso attraverso diverse modalità di collegamento di Mendel. La sua prevalenza genetica è stimata in 1/7.000 individui [6]. I recenti progressi nella biologia molecolare hanno permesso una migliore comprensione della sua fisiopatologia. Fu riscontrata per la prima volta nel 1957 [6] da Jervell e Lange-Nielsen [6], che descrissero la variante della sindrome associata a sordità neurologica congenita. I due autori notarono che gli episodi di morte improvvisa avevano carattere familiare. Successivamente, nel 1958 [6], Levine e Woodworth osservarono una morte improvvisa di un tredicenne con i sintomi tipici della malattia. Negli anni '60 due studi indipendenti, l'uno condotto da Cesarino Romano (un pediatra italiano) nel 1963 [6] e l'altro da Owen Conor Ward (un pediatra irlandese) nel 1964 [6], contribuirono alla definizione di una sindrome congenita ereditata secondo il modello autosomico dominante, successivamente denominata Sindrome di Romano-Ward, caratterizzata da sincopi ed anomalie dell'ECG, senza deficit uditivo. L'istituzione del registro internazionale per la sindrome del QT lungo (LQTS Registry) nel 1979 [6] ha permesso di valutare numerose famiglie colpite dalla patologia a livello mondiale. Ciò ha aiutato a rilevare molti dei numerosi geni coinvolti. I pazienti, per lo più bambini e adolescenti, giungono all'osservazione a seguito di svenimenti (sincopi) non attribuibili ad altre cause, o in seguito a storia familiare di morte improvvisa, o perché segnalati da medici sportivi che al momento della visita per l'idoneità notano il prolungamento dell'intervallo QT a livello elettrocardiografico. La diagnosi può avvenire anche in età adulta, specialmente in pazienti di sesso femminile nella fase del post-partum, o nel climaterio, o a seguito dell'assunzione di farmaci che prolungano l'intervallo QT. Le manifestazioni cliniche della LQTS sono appunto legate alla comparsa di episodi di tachicardia ventricolare polimorfa detta a "Torsione di Punta". La durata degli episodi determina i sintomi che variano dalle sincopi (cioè, perdite di

coscienza transitorie) all'arresto cardiaco alla morte improvvisa quando le torsioni di punta degenerano in fibrillazione ventricolare. Spesso gli episodi sincopali della LQTS vengono scambiati per crisi convulsive o epilettiche, ritardando così la diagnosi e la corretta terapia della malattia. Raccogliendo la storia familiare del paziente vengono spesso identificati episodi di svenimenti o convulsioni, diagnosi di epilessia o casi di morte improvvisa in giovane età, che indirizzano verso una malattia familiare e indirizzano quindi la diagnosi. Oggi sappiamo che la LQTS è causata da mutazioni su geni che controllano le correnti al potassio ed al sodio. Attualmente sono stati identificati almeno 15 [6] geni coinvolti, di cui i tre più importanti sono: KCNQ1 che determina la variante LQT1, KCNH2 (HERG) che determina la variante LQT2, e SCN5A che determina la variante più rara LQT3. Le anomalie nei canali del potassio e/o del sodio determinano un difetto di ripolarizzazione ventricolare, che si visualizza sul tracciato ECG come prolungamento dell'intervallo QT e come anomalie morfologiche della ripolarizzazione ventricolare, che favoriscono la genesi di particolari tachicardie ventricolari polimorfe, (torsioni di punta) che possono risolversi spontaneamente oppure degenerare in fibrillazione ventricolare. La LQTS è una causa relativamente comune di morte improvvisa nel giovane (prima dei 40 anni di età) [6], insieme alla Sindrome di Brugada (SdB) e alla Cardiomiopatia/displasia ventricolare destra aritmogena (CAVD), e in particolare potrebbe essere responsabile di una parte delle cosiddette "morti in culla" o SIDS ("Sudden Infant Death Syndrome").

3.2 CARATTERISTICHE GENETICHE DELLA SINDROME DEL QT LUNGO

La LQTS può essere congenita o acquisita; le cause della LQTS acquisita possono essere lo squilibrio elettrolitico (come ipokaliemia, ipocalcemia, ipomagnesiemia) e l'uso di farmaci (antipsicotici, antidepressivi, antiaritmici, antibiotici, diuretici, antimicotici, antitumorali, ecc.). Il principale criterio diagnostico di LQTS è il prolungamento di un intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca (QTc), che è determinato dalla formula di Bazett per stimare la dimensione dell'intervallo QT rispetto alla frequenza cardiaca. Inoltre, la diagnosi di LQTS richiede l'analisi di dati del monitoraggio Holter 24h e test da sforzo, raccolta anamnesi clinica e familiare e l'identificazione di agenti patogeni che provocano varianti genetiche nei pazienti e nei membri della famiglia che utilizzano test genetici molecolari. Le difficoltà nella diagnostica della sindrome sono determinate da un non specifico quadro clinico e alla alta frequenza della forma latente, nel caso in cui è impossibile diagnosticare sindrome mediante ECG, così come la complessità e alto costo dei test genetici molecolari. Nella maggior parte dei pazienti si verifica il primo evento aritmico entro i primi 20 [6] anni di vita, ma l'età di insorgenza può variare a seconda del tipo di sindrome. Un gruppo speciale di pazienti affetti da LQTS sono i bambini al di sotto di un anno di vita. In particolare, quasi il 10% [6] dei bambini che muoiono improvvisamente nel primo anno di vita sono portatori di genetica varianti che causano LQTS. Attualmente sono stati identificati 16 [6] tipi diversi di QT lungo. Le patogenesi di tutti i tipi di LQTS si basano sulla disfunzione dei canali, che si traduce in alterazioni patologiche dello ione corrente, così come i cambiamenti della durata del potenziale d'azione. È noto che le cellule cardiache hanno la capacità di generare e propagare il potenziale d'azione. Quest'ultimo nasce dal movimento degli ioni attraverso la membrana cellulare, a seguito del quale la cellula passa a uno stato di riposo a uno stato attivo (depolarizzazione) e ritorno al potenziale di membrana a riposo (ripolarizzazione). L'intervallo QT riflette la durata dell'attività elettrica ventricolare, compresa la depolarizzazione e la ripolarizzazione, il suo allungamento riflette in ritardo della ripolarizzazione asincrona del miocardio ventricolare. Mutazioni nei geni del canale ionico dei cardiomiociti possono causare loro perturbazioni funzionali e complete perdite di funzionalità. Diversi tipi di LQTS sono caratterizzati da differenze nella gravità della malattia e nelle manifestazioni cliniche, a seconda del canale danneggiato. È stato dimostrato che il rischio di eventi cardiaci è considerevolmente più alto nei pazienti con LQTS di tipo 1 (LQT1) e LQTS di tipo 2 (LQT2) rispetto ai pazienti con la LQTS di tipo 3 (LQT3). Tuttavia, nonostante la minor frequenza di eventi cardiaci nel gruppo di pazienti con LQT3, essi hanno un'alta mortalità più alta. La maggior parte di forme di LQTS sono causate da patogeni o

sostituzioni nucleotidiche potenzialmente patogene nei geni che codificano diverse subunità voltaggio-dipendenti nei canali del potassio, del calcio e del sodio, nonché nei geni dei modificatori proteici di questi canali.

Le forme di LQTS determinate dalle disfunzioni del canale del potassio sono causate da una diminuzione della corrente di potassio, principalmente dalla mutazione dei geni dei canali di potassio (IZQ1, KCNH2, KCNE1, KCNE2, KCNJ2, KCNJ5) [6]. La LQT1 è la forma più comune. Circa il 30-35% [6] di tutti i casi di sindrome congenita del QT lungo sono ereditari in maniera autosomica dominante. Questa forma è causata da varianti patogene/potenzialmente patogene nel gene che codifica un membro della sottofamiglia Q dei canali del potassio voltaggio-dipendenti (KCNQ1). La proteina KCNQ1 è una subunità formante pori del canale IKs e regola la durata del potenziale d'azione del miocardio. La corrente di potassio verso l'esterno generata dal complesso proteico KCNQ1/KCNE1 è una delle correnti di ripolarizzazione che contribuiscono alla terminazione del potenziale d'azione. È stato associato alle suddette manifestazioni una diminuzione della corrente IK ripolarizzante nei portatori di circa 50% [6]. LQT2 è il secondo sottotipo più comune della sindrome; è ereditato in modo autosomico dominante e si verifica nel 25-30% [6] dei pazienti. La malattia è causata da varianti di sequenze patogene e potenzialmente patogene nel gene KCNH2. Il gene codifica la subunità di formazione dei pori del canale di rettificazione del potassio (hERG), che svolge un ruolo essenziale nella ripolarizzazione del potenziale d'azione dei ventricoli cardiaci. Il canale del potassio hERG è sensibile alla tensione che consente al canale di cambiare la sua conformazione tra stati conduttivi e non conduttivi (gating). Il gating è il processo mediante il quale un canale ionico passa allo stato aperto a quello chiuso. Quanti canali ionici quando sono chiusi sono impermeabili agli ioni e non conducono elettricità. Nello stato aperto, i canali conducono elettricità e consentono a determinati ioni di attraversarli e quindi entrare nelle cellule attraverso la membrana plasmatica. Normalmente, grazie al gating, viene eseguita la soppressione naturale delle aritmie. L'interruzione di questo processo spiega l'aumento della SCD (anemia falciforme) nei pazienti con LQT2. Le proprietà biofisiche del canale del potassio IKr e la sua sensibilità rispetto a determinati agenti farmacologici mostrano l'associazione della proteina KCNH2 con l'insorgenza di aritmie indotte da farmaci. Il blocco farmacologico di KCNH2 e del canale del potassio IKr in combinazione con l'ipokaliemia provoca aritmia ventricolare. La formazione di una proteina difettosa in LQT2 porta alla disfunzione del canale. LQT5 è causata da agenti patogeni e potenzialmente sostituzioni patogene nel gene KCNE1. La modalità di trasmissione è autosomica dominante. Il gene codifica per la subunità regolatoria uno della sottofamiglia dei canali voltaggio dipendenti del

potassio e contiene tre esoni. La proteina KCNE1 consiste di 129 [6] residui di amminoacidi e un dominio di transmembrana a sequenza C-terminale fiancheggiante. La proteina KCNQ1 e le sue subunità beta si legano alle subunità alfa KCNQ1 e alla proteina KCNH. I canali del potassio raddrizzatori ritardati formati come risultato dell'associazione, inducono permeabilità selettiva per gli ioni potassio a causa della membrana di depolarizzazione. Pertanto, la proteina KCNE1 è una dei regolatori centrali della frequenza e del ritmo cardiaco. La LQT5 è una forma separata della sindrome LQT. È stato dimostrato che le sostituzioni patogene nel gene KCNQ1 hanno portato a proteine anomale, che, a loro volta, hanno prodotto correnti di potassio con gating alterate e ampiezze ridotte, e anche soppresso KCNQ1 e le correnti di KCNH2, che potrebbe eventualmente portare a fenotipo clinico più grave. In ulteriori studi, alcuni pazienti con LQTS indotta da farmaci hanno riscontrato mutazioni eterozigoti nel gene KCNE1, che erano assenti in individui sani. LQT6 è piuttosto raro (nell'1- 2% dei casi) [6]. La LQT6 è causata da agenti patogeni/potenzialmente varianti della sequenza patogena il gene KCNE2, e si trasmette con modalità autosomica dominante. Il gene codifica per la proteina KCNE2 e contiene due esoni. I canali formati dalle subunità mutanti KCNE2 e KCNH2 hanno mostrato un'attivazione più lenta, un'inattivazione più rapida e aumento della suscettibilità ai farmaci.

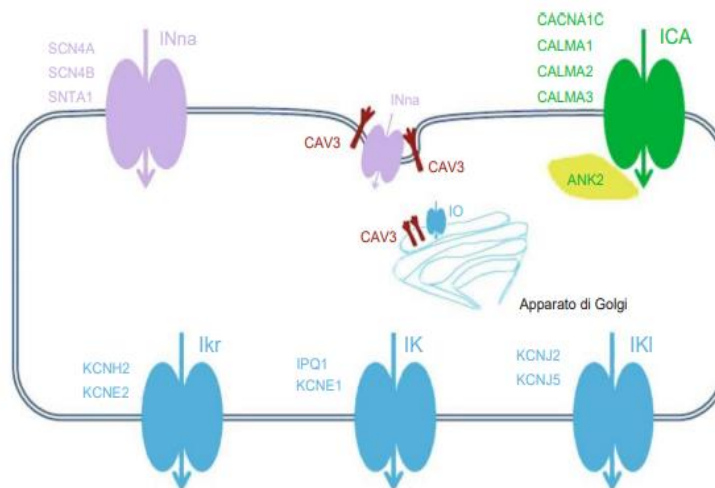
LQT7 è causato da varianti patogeni nel gene KCNJ2 ed è ereditato in modo autosomico dominante. KCNJ2 si forma verso l'interno della corrente di potassio e partecipa alla generazione di potenziale d'azione di neuroni e cardiomiociti. Il canale, l'attività e il funzionamento dipendono in modo dall'interazione con il fosfatidilinositolo bisfosfato. Le mutazioni nel gene KCNJ2 interrompono questa interazione, determinando una diminuzione della corrente di potassio. Una diminuzione corrente di potassio provoca un prolungamento della fase terminale del potenziale d'azione miocardico essi formano aritmie spontanee. Sostituzione patogeni in questo genere porta la sindrome di Andersen-Tawil [6], che caratterizza dalla presenza di una triade di sintomi in un paziente, inclusi episodi di paralisi periodica, segni di dismorfogenesi, aritmie ventricolari, e prolungamento dell'intervallo QT. LQT13 è causato da varianti patogene del gene KCNJ5. E più ampiamente espresso nel miocardio e muscoli scheletrici e codifica la proteina che sottofamiglia dei canali a rettifica interna il potassio J membro 5. Il canale è sensibile alle G-proteine ed interagisce con le terminazioni citoplasmatiche N e C. Si è dimostrato che la sostituzione G387R era associata alla sindrome QT lungo. Questa variante di sequenza si trova si trova in un altamente conservato residuo e inibisce l'attività del potassio verso l'interno raddrizzando i canali e ritardando la ripolarizzazione ventricolare, che porta ad un considerevole prolungamento

dell'intervallo QT. L'ECG in LQT13 Differisce da altri tipi di sindrome in presenza di un'onda U prominente. La sindrome di Jervell e Lange-Nielsen (JLNS) è una forma relativamente rara di sindrome del QT lungo. È una malattia recessiva che si manifesta clinicamente con ipoacusia neurosensoriale congenita profonda e un marcato prolungamento dell'intervallo QT. JLNS è la più grave forma di LQTS. In particolare, circa il 90% [6] dei pazienti presenta sintomi gravi, nonostante la terapia con beta bloccanti. Inoltre, JNLS si manifesta in tenera età. Il 15% [6] dei pazienti convulsioni già nel primo anno di vita, il 50% [6] convulsioni durante i primi tre anni e il 90% [6] presenta sintomi all'età di 18 anni. LQT11 è caratterizzato da un cambiamento della corrente di potassio dovuto a sostituzioni patogene nel gene AKAP9. Questo tipo di sindrome è ereditato in una modalità autosomica dominante. Il gene codifica per la proteina di ancoraggio chinasi A, la cui funzione principale è quella di trattenere gli oloenzimi in certi compartimenti cellulari legandosi alla proteina chinasi A. Sostituzione in AKAP9 comporta che la fosforilazione del canale del potassio voltaggio dipendente cambi e il suo funzionamento venga interrotto. AKAP9 può agire come modificatore per il decorso clinico della LQT1. Pazienti con la presenza di mutazioni di AKAP9 sono caratterizzati da manifestazioni cliniche più pronunciate sotto forma di sostanziale prolungamento dell'intervallo QT e un aumento dell'incidenza di eventi aritmici.

Le forme di LQTS determinate dalla disfunzione del canale del sodio innescano cambiamenti nel funzionamento dei canali portando allo sviluppo dei tipi di LQTS 3,9,10 e 12, con i tipi 3 e 10 causati da varianti patogene o potenzialmente patogene dei geni, in particolare nelle subunità codificanti del canale voltaggio-dipendete del sodio [6]. LQT3 è causato da varianti patogene nel gene SCN5A ed è ereditato in modo autosomico dominante. SCN5A codifica la subunità alfa di canale voltaggio-dipendente del sodio. Nel miocardio, questa proteina è responsabile dell'aumento iniziale del potenziale d'azione sull'elettrocardiogramma. I difetti del canale hanno portato alla fluttuazione tra gating funzionale e inattivo, a seguito del quale, durante la depolarizzazione della membrana, si è formata una corrente stabile di sodio verso l'interno, causando il prolungamento della fase del potenziale d'azione dei cardiomiociti, così come il prolungamento dell'intervallo QT. Le manifestazioni cliniche di LQT3, determinate dalla mutazione SCN5A, dipendono dal tipo di ereditarietà e dall'effetto dei modificatori. Sull'ECG, LQT3 appare come un intervallo isoelettrico. Attacchi di aritmia nei pazienti con LQTS di tipo tre si verifica senza trigger evidenti, sia a riposo che durante il sonno. Lo sviluppo di LQT10 è associato a varianti patogene nel gene SCN4B. SCN4B codifica la subunità beta del canale del sodio voltaggio-dipendete, che è una proteina transmembrana che forma legami con SCN2A, e quindi partecipa ai cambiamenti della cinetica del canale del

sodio. Le mutazioni patogene nel gene SCN4B causano un aumento di 8 [6] volte la corrente di sodio. Di conseguenza, si verifica un prolungamento dell'intervallo QT e fibrillazione atriale. LQT12 è causata da sostituzioni patogene nel gene SNTA1 ed è ereditata in modo autosomico dominante e codifica per la proteina di membrana periferica sintrofina alfa 1. Il dominio N-terminale di questa proteina interagisce con il C-terminale della subunità alfa formante pori del canale del sodio SCN5A. La variante A390V provoca un'interruzione del legame della proteina SNTA1 con le proteine SCN5A e PMCA4b, con conseguente aumento della corrente tardiva del sodio, che è una disfunzione biofisica caratteristica della LQTS. LQT9 è associata a varianti patogene nel gene CAV3 ed ereditata in modo autosomico dominante. CAV3 codifica la proteina caveolina-3, che è una proteina dell'impalcatura e funziona come un componente della membrana plasmatica delle caveole, che sono invaginazioni da 50 a 100 nm [6] che si trova nella maggior parte dei tipi di cellule. La funzione principale delle caveole è la endocitosi, che viene indotta dalla perdita cellulare dei contatti con le cellule vicine o la matrice extracellulare e l'azione degli inibitori della serina/treonina fosfatasi. Le varianti patogene identificate CAV3 causano, interruzione dell'oligomerizzazione della caveolina-3 e formazione di caveole sulla membrana plasmatica delle cellule muscolari, che nella maggior parte dei casi porta a diverse patologie muscolari, cioè mio distrofia e miopatie.

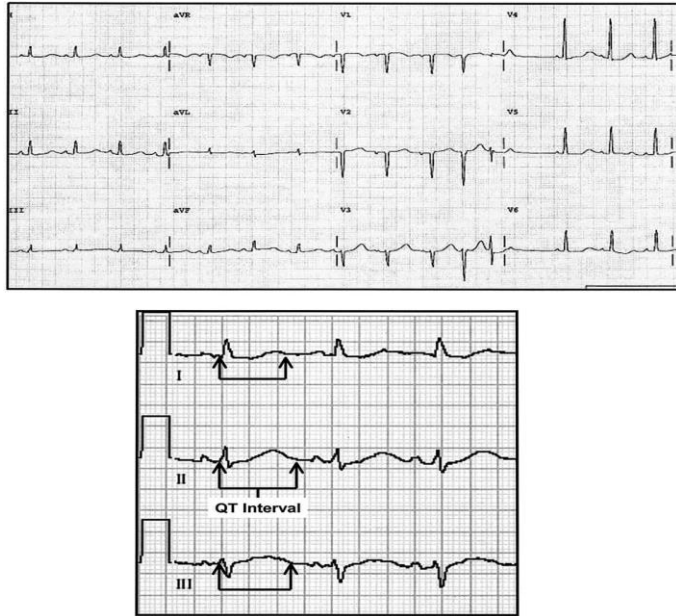
Le forme di LQTS determinate dalla disfunzione del canale del calcio hanno diversi fenotipi patologici dei tipi LQTS 8, 14, 15 e 16 causate da mutazioni nella calmodulina [6]. LQT8 è causato da varianti patogene nel gene CACNA1C. La modalità di trasmissione di questo tipo di sindrome è autosomica dominante. La depolarizzazione della membrana stimola l'attivazione reale del calcio voltaggio-dipendenti e una cascata di cellule chiave di reazione come: contrazione, secrezione, eccitazione e trasmissione di impulsi elettrici. Le varianti patogene di CACNA1C portano alla sindrome di Timothy e alla sindrome di Brugada. LQT8 è causato da mutazioni che aumentano della corrente all'interno della cellula, che può indurre ad una depolarizzazione precoce. Di conseguenza, si forma una variante di LQTS tendenzialmente letale. Le forme LQTS 14, 15 e 16 sono associate a varianti patogene della calmodulina CALM1, geni CALM2 e CALM3 [6]. Tutte e tre le varianti della sindrome sono ereditate in modo autosomico dominante, e prevedono un ritardo delle ripolarizzazioni un intervallo QT prolungato.



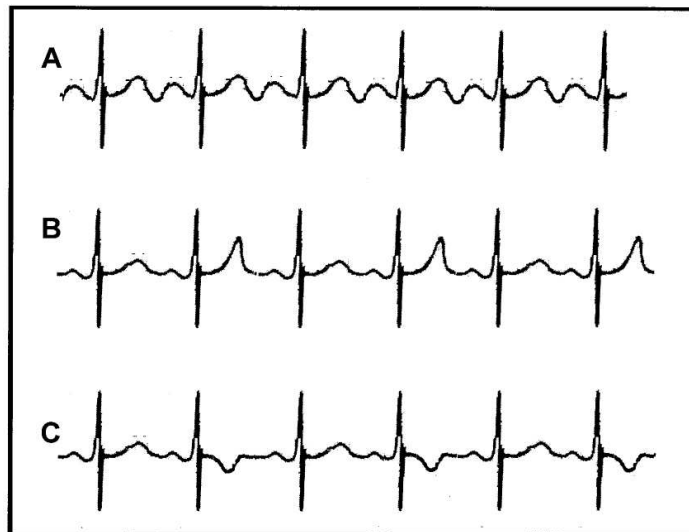
(FIGURA VIII) Disposizione schematica dei canali ionici in un cardiomiocita [6].

3.3 CARATTERISTICHE ELETTROCARDIOGRAFICHE DELLA SINDROME DEL QT LUNGO

LQTS è definito da un intervallo QT prolungato sull'ECG di superficie (Figura IX). Tipicamente, l'intervallo QT si allunga con l'età ed è più lungo nelle donne che negli uomini; varia anche inversamente con la frequenza cardiaca. Il QTc (QT corretto per la frequenza cardiaca) calcolato sull'ECG a 12 derivazioni viene corretto per la frequenza cardiaca. La maggior parte dei pazienti con LQTS avrà un QTc maggiore di 440 ms [7]. Tuttavia, circa il 6-12% [7] dei pazienti con LQTS avrà effettivamente un intervallo QTc normale. Di conseguenza, la diagnosi è aiutata da altri reperti. Altri risultati dell'ECG nella LQTS includono anomalie dell'onda T e dell'onda U. L'intervallo QT può essere più variabile e le onde T possono essere più grandi, prolungate o dall'aspetto bizzarro e possono avere una forma bifida, bifasica (Figura IX A), o aspetto dentellato. Alternanza dell'onda T (Figura IX, B e C) è una caratteristica rara ma diagnostica della LQTS in cui si osserva variabilità da battito a battito nell'ampiezza dell'onda T. Questa variabilità è dovuta alla maggiore instabilità elettrica durante la ripolarizzazione. Le anomalie dell'onda U osservate includono onde U pronunciate e dall'aspetto bizzarro. Si possono vedere anche alternanze di onde U.



(FIGURA IX) ECG a 12 derivazioni che mostra un intervallo QT prolungato (QT-450 ms; QTC-496 ms). Derivazioni degli arti con prolungamento dell'intervallo Q [7].



(FIGURA X). (A) Onde T bifasiche. (B) L'alternanza dell'onda T è dimostrata qui con l'ampiezza dell'onda T alternata. (C) L'alternanza dell'onda T è dimostrata qui con la polarità dell'onda T alternata. Queste alternanze dell'onda T, nella cornice appropriata, sono suggestivi della sindrome del QT lungo. Si nota che l'intervallo QT è normale negli esempi.

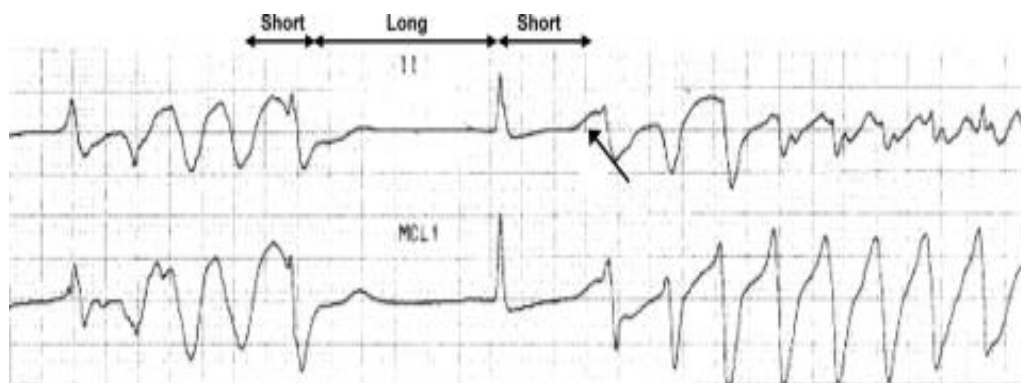
Poiché non tutti i pazienti con LQTS hanno un intervallo QT prolungato sull'ECG di superficie, la diagnosi si basa su una combinazione di fattori. Questi fattori includono risultati elettrocardiografici, storia clinica e storia familiare [7].

3.4 FARMACI CHE PROLUNGANO INTERVALLO QT

La sindrome del QT lungo indotta da farmaci (diLQTS) descrive un'entità clinica in cui la somministrazione di un farmaco produce un marcato prolungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma, associato allo sviluppo di una tachicardia ventricolare polimorfa morfologicamente distintiva, denominata torsione di punta (TdP). Casi tipici sono riportati in figura XI e XII.



(FIGURA XI) Registrazione continua da un paziente che aveva recentemente iniziato a ricevere sotalolo. Durante la FA (fibrillazione atriale), c'è un'irregolarità della risposta ventricolare, che crea frequenti cicli brevi-lunghi-brevi, ma vi è un cambiamento minimo negli intervalli QT (in alto). Dopo la cardioversione elettrica, l'intervallo QT aumenta drasticamente a 0,64 s [8] (al centro) e viene attivato un episodio di torsione di punta (in basso).



(FIGURA XII) Registrazione del ritmo di una donna di 70 anni con disfunzione renale recentemente trattata con sotalolo per fibrillazione atriale. Si è convertita al ritmo sinusale diversi minuti prima di questa registrazione. Mostra un tipico episodio di torsione di punta con una corsa di quattro battiti di tachicardia ventricolare polimorfa, una pausa e un battito sinusale con un intervallo QT lungo e deformato (freccia), interrotto da un altro episodio di TdP. Questo schema di insorgenza con un ciclo breve seguito da uno lungo seguito da uno breve è tipico delle torsioni di punta indotte da farmaci [8].

Il primo farmaco ad essere chiaramente associato al prolungamento dell'intervallo QT e al TdP è stata la chinidina, un estratto della corteccia di china. Il farmaco è stato originariamente sviluppato come antimalarico, scopo per il quale continua ad essere utilizzato. L'effettiva aritmia responsabile della sincope da chinidina non è stata documentata fino all'avvento del monitoraggio online negli anni '60 [8]. Nel 1964 [8], Selzer e Wray (1964) [8] identificarono la "fibrillazione ventricolare parossistica" in otto pazienti con sincope da chinidina; una revisione dei tracciati pubblicati mostra episodi tipici di quello che oggi chiameremmo marcato prolungamento QT e TdP associati alla chinidina, sebbene all'epoca non fosse fatta alcuna menzione specifica dell'intervallo QT.

La cLQTS (LQTS congenita) può derivare da mutazioni che interrompono un numero qualsiasi di correnti ioniche, tra cui I_{Ks} , I_{Kr} e I_{Na} . Al contrario, il meccanismo attraverso il quale i farmaci causano la LQTS acquisita è quasi sempre il blocco della componente rapida della corrente di potassio del raddrizzatore ritardato, I_{Kr} . Questo canale KCNH2 è bloccato da farmaci con strutture diverse che comprendono molte diverse classi di farmaci, inclusi antiaritmici, antipsicotici, antibiotici e antistaminici. Nonostante i ruoli importanti di altri canali del potassio (e del sodio) nel cLQTS, questi canali sono molto meno suscettibili al blocco da parte dei farmaci.

I farmaci bloccano il canale KCNH2 dalla sua bocca interna, e due caratteristiche strutturali uniche di questo canale, probabilmente spiegano il perché è particolarmente suscettibile al blocco. Innanzitutto, la presenza di due amminoacidi polari (Thr623 e Ser624) [8] nella regione dei pori e di due amminoacidi aromatici (Tyr652 e Phe656) [8] con catene laterali orientate verso la grande cavità centrale della regione dei pori fornisce siti di legame ad alta affinità per un'ampia gamma di composti. L'introduzione di mutazioni in questi siti riduce l'affinità di legame di più farmaci. Gli amminoacidi Thr623 e Ser624 sono altamente conservati attraverso i canali del potassio voltaggio-dipendenti e quindi non spiegherebbero perché KCNH2 è principalmente suscettibile al blocco dei farmaci. Al contrario, Tyr652 e Phe656 non sono conservati perché la presenza di catene laterali aromatiche sembra favorire molteplici interazioni, spiegando la sorprendente diversità chimica dei bloccanti KCNH2. Inoltre, la maggior parte dei canali del potassio contengono due residui di prolina nell'elica che forma parte del poro, limitando l'accesso al sito di legame del farmaco. Si ritiene che l'assenza di queste due proline in KCNH2 consenta al poro di ospitare bloccanti dei canali. Sebbene queste peculiarità strutturali spieghino perché i canali KCNH2 sono più inclini al blocco diretto da parte di un'ampia gamma di farmaci, sono stati descritti ulteriori meccanismi

che possono contribuire al prolungamento dell'intervallo QT da parte dei farmaci, sebbene il loro contributo alla sindrome nei pazienti rimanga incerto. L'interruzione del traffico della proteina KCNH2 verso la superficie cellulare da parte di un farmaco è stata dimostrata per la prima volta con l'agente antineoplastico triossido di arsenico. Successivamente, la pentamidina, un altro farmaco noto per causare diLQTS, si è scoperto che blocca I_{kr} ma solo a concentrazioni centinaia di volte superiori ai livelli terapeutici [8]. Con un'esposizione prolungata alla pentamidina a livelli terapeutici, il traffico delle proteine del canale KCNH2 viene interrotto con conseguente ridotta espressione sulla superficie cellulare di canali altrimenti funzionali. È stato riscontrato che anche il farmaco ipocolesterolemizzante probucolo interrompe il traffico, ma, in questo caso, senza blocco diretto del canale. È stato anche dimostrato che la fluoxetina e la norfluoxetina bloccano i canali KCNH2 e interrompono il traffico. Questi risultati suggeriscono che l'interruzione del traffico di proteine è mediata dal legame del farmaco a un sito diverso sul canale o a una proteina diversa nella via secretoria. Questa perdita di funzione dovuta all'interruzione del traffico di proteine, piuttosto che alla produzione di canali che raggiungono la membrana cellulare ma non conducono corrente, è stata riconosciuta come un meccanismo relativamente comune nella cLQTS causata da mutazioni KCNH2.

I farmaci che provocano in maniera più frequente l'allungamento dell'intervallo QT sono sicuramente gli antiaritmici. Sono farmaci che si somministrano in situazioni acute, ad esempio per interrompere un'aritmia come tachicardie parossistiche sopraventricolari, fibrillazione atriale o tachicardie ventricolari. I pazienti che assumono farmaci antiaritmici devono essere seguiti meticolosamente per identificare in modo tempestivo la comparsa d'eventuali effetti collaterali, e in particolare la recidiva di eventuali aritmie simili quelle per il quale il farmaco antiaritmico è stato prescritto, oppure l'insorgenza di nuovi disturbi del ritmo che in qualche raro caso possono essere anche favoriti dai farmaci antiaritmici. I farmaci antiaritmici vengono classificati secondo una speciale classificazione, detta classificazione di Vaughan Williams [8]:

- I farmaci antiaritmici di classe Ia (ad esempio la Chinidina) bloccano i canali del K, ripolarizzanti, e all'ECG questo effetto è evidente come un prolungamento dell'intervallo QT, anche per frequenze normali. Pertanto, tali farmaci sono controindicati nella sindrome del QT lungo, e possono essere invece indicati nella sindrome del QT corto e nella sindrome di Brugada. I farmaci di classe Ia vengono utilizzati per la soppressione di battiti prematuri atriali (APB), battiti prematuri ventricolari (VPB), tachicardie sopraventricolari, tachicardie ventricolari, fibrillazione atriale (FA), flutter atriale [8].

- I farmaci di classe Ic (esempio Flecainide, Ajmalina e Propafenone) sono antiaritmici più potenti rispetto a quelli di classe Ia o Ib. I farmaci di classe Ic non bloccano direttamente i canali del K e non prolungano in genere la durata dell'intervallo QT. I farmaci di classe Ic sono utilizzati per la soppressione di battiti atriali prematuri e di battiti ventricolari prematuri, tachicardie sopraventricolari, fibrillazione atriale parossistica, flutter atriale e fibrillazione ventricolare. I farmaci di classe Ic possono deprimere la funzione ventricolare e sono sconsigliati in caso di disfunzione miocardica o cardiopatia ischemica [8].
- I farmaci antiaritmici di classe II sono beta-bloccanti e agiscono soprattutto sui tessuti con canali lenti (nodo seno-atriale e atrioventricolare), dove riducono l'automatismo, la velocità di conduzione e aumentano il periodo refrattario. Pertanto, la frequenza cardiaca si abbassa, l'intervallo PR si allunga e il nodo atrioventricolare conduce depolarizzazioni atriali rapide a una frequenza inferiore. I farmaci di classe II sono usati principalmente per trattare le tachicardie sopraventricolari, compresa la tachicardia sinusale, le tachicardie da rientro del nodo atrioventricolare, la fibrillazione atriale e i flutter atriali. Questi farmaci sono usati anche per trattare la tachicardia ventricolare, aumentare la soglia di fibrillazione ventricolare nelle cellule ischemiche e ridurre gli effetti proaritmici ventricolari della stimolazione dei recettori beta-adrenergici. I farmaci beta-bloccanti sono utilizzati anche per la terapia dello scompenso cardiaco, della cardiopatia ischemica e dell'ipertensione arteriosa. I beta-bloccanti possono anche essere impiegati nel trattamento del glaucoma, delle tireotossicosi, delle manifestazioni somatiche dell'ansia, del tremore essenziale e nel trattamento profilattico dell'emigrania. I beta-bloccanti sono generalmente ben tollerati; gli effetti avversi comprendono apatia, disturbi del sonno e disturbi gastrointestinali. I beta-bloccanti si dividono in cardioselettivi sui recettori beta1 (localizzati principalmente a livello cardiaco, renale e oculare), non cardioselettivi, e dotati di attività simpaticomimetica intrinseca. I beta-bloccanti non cardioselettivi sono controindicati nei pazienti affetti da pneumopatie con iperreattività bronchiale [8].
- I farmaci di classe III (amiodarone e sotalolo) sono farmaci stabilizzatori di membrana, principalmente bloccanti i canali del K, che prolungano la durata del potenziale d'azione e la refrattarietà nei tessuti con canali sia lenti che veloci. Dato che il potenziale d'azione si prolunga, viene ridotto l'automatismo. L'effetto predominante sull'ECG è quello di allungamento dell'intervallo QT. Questi farmaci sono utilizzati per trattare sia le tachicardie sopraventricolari sia le tachicardie ventricolari. I farmaci di classe possono essere utilizzati anche in caso di disfunzione miocardica e cardiopatia ischemica. In

particolare, l'amiodarone può provocare disfunzione tiroidea (sia ipo che ipertiroidismo) e gli ormoni tiroidei devono pertanto essere regolarmente monitorati in caso di terapia con amiodarone [8].

- I farmaci della classe IV sono i Ca-antagonisti non-dihidropiridinici (Verapamil), che deprimono i potenziali d'azione Ca-dipendenti nei tessuti con canali lenti e quindi riducono l'automatismo, rallentano la velocità di conduzione e prolungano la refrattarietà. La frequenza cardiaca si riduce, l'intervallo PR si allunga e il nodo atrioventricolare conduce le depolarizzazioni atriali rapide a una frequenza inferiore. Questi farmaci sono utilizzati principalmente per il trattamento delle tachicardie sopraventricolari, o per rallentare una fibrillazione atriale rapida o un flutter atriale [8].

Inoltre:

- I farmaci di classe Ia, in pazienti predisposti possono provocare prolungamento dell'intervallo QT e causare tachicardia ventricolare tipo torsione di punta. I farmaci di classe Ia possono organizzare e rallentare le tachiaritmie atriali in maniera tale da consentire una conduzione atrioventricolare 1:1 con marcato aumento della risposta ventricolare.
- I farmaci di classe Ic, in soggetti predisposti, possono slantizzare il pattern di Brugada e favorire l'insorgenza di tachiaritmie ventricolari. Può capitare così che la diagnosi di Brugada avvenga occasionalmente in corso di terapia con farmaci di classe Ic, ad esempio somministrati per la prevenzione o la cardioversione della fibrillazione atriale. Più raramente di farmaci di classe Ia, in pazienti predisposti, i farmaci di classe Ia possono provocare prolungamento dell'intervallo QT e causare tachicardia ventricolare tipo torsione di punta. Infine, i farmaci di classe Ic possono organizzare e rallentare le tachiaritmie atriali in maniera tale da consentire una conduzione atrioventricolare 1:1 con marcato aumento della risposta ventricolare.
- I farmaci di classe III, che prolungano l'intervallo QT, hanno un rischio di proaritmia ventricolare, soprattutto tachicardia ventricolare tipo torsione di punta e non vengono utilizzati in pazienti con questo tipo di tachicardia.

I pazienti che assumono farmaci antiaritmici devono essere attentamente monitorati per identificare eventuali recidive o peggioramento del quadro aritmico. Ad esempio, i pazienti che assumono farmaci antiaritmici devono essere educati a controllare il proprio polso per identificare prontamente eventuali ritmi patologici.

I pazienti devono essere sottoposti a controlli elettrocardiografici attraverso le varie metodiche di registrazione ECG disponibili, da valutare in base al quadro clinico: ECG basale, ECG dinamico secondo Holter, ECG Holter prolungato plurisettimanale, Cardiotelefono. In caso di pazienti portatore di dispositivi cardiaci impiantabili (Loop recorder impiantabile, pacemaker, defibrillatore cardiaco, resincronizzatori) il paziente può essere seguito tramite monitoraggio remoto dei dispositivi cardiaci.

3.5 TERAPIE PER LA SINDROME DEL QT LUNGO

La gestione del paziente con disritmia correlata all'intervallo QT prolungato si concentra sulla presenza di instabilità. Un trattamento emergente comporta la stabilizzazione del paziente critico nelle torsioni di punta sostenute. Sebbene le torsioni di solito si risolvano in maniera spontanea, episodi prolungati possono determinare una compromissione emodinamica. Qualsiasi paziente instabile con contorsioni sostenute richiede una cardioversione non sincronizzata. È quindi necessario un trattamento di emergenza per prevenire il ripetersi delle torsioni di punta. Questo approccio comporta la correzione di qualsiasi anomalia elettrolitica, e la rimozione di qualsiasi agente incriminato che possa prolungare l'intervallo QT, le istituzioni di un temporaneo overdrive cardiaco transvenoso se necessario e, occasionalmente, la somministrazione di isoproterenolo per via endovenosa. La sostituzione dell'elettrolita per via endovenosa è cruciale per la stabilizzazione delle torsioni. In particolare, il magnesio è altamente efficace nel terminare le torsioni e sopprime le recidive future. È utile per il trattamento sia della forma congenita che acquisita di LQTS, indipendentemente dal livello sierico di magnesio. Si raccomanda un bolo di due grammi di solfato di magnesio somministrato per via endovenosa in 2/3 [7] minuti seguito da un'infusione continua di magnesio a una velocità di 2/4 [7] milligrammi al minuto. Un secondo bolo da due grammi può essere somministrato con l'infusione continua se le torsioni si ripresentano. Si pensa che il magnesio possa prevenire il ripetersi di torsioni bloccando le correnti di sodio. Il magnesio è un trattamento a breve termine molto efficace ma non è efficace per la gestione a lungo termine. Gli effetti collaterali della somministrazione di magnesio sono spesso lievi e includono vampate durante l'infusione in bolo. Anche la somministrazione endovenosa di potassio è importante per la gestione a breve termine delle torsioni. Somministrato con il magnesio per via endovenosa, è utile anche per prevenire le recidive di torsioni.

La stimolazione cardiaca transvenosa temporanea è un altro mezzo efficace a breve termine per prevenire le recidive delle torsioni di punta. Quando il magnesio per via endovenosa non riesce a prevenire le recidive, deve essere utilizzato il pacing a una frequenza di 90-110 [7] bpm. Il pacing temporaneo è utile per trattare sia la forma acquisita che quella congenita della sindrome del QT lungo prevenendo le pause e potenziando le correnti di potassio di ripolarizzanti, accorciando così l'intervallo QT.

Tale stimolazione può essere realizzata mediante metodi sia transcutanei che transvenosi.

Sebbene la stabilizzazione immediata con la sostituzione elettrolita e la stimolazione cardiaca sia importante, è anche essenziale interrompere qualsiasi agente che possa contribuire o causare il prolungamento dell'intervallo QT; i farmaci, infatti, sono la causa più comune di un allungamento dell'intervallo QT. Infine, l'isoproterenolo può essere utilizzato quando non è possibile posizionare un pacemaker venoso temporaneo. Tuttavia, poiché l'isoproterenolo agisce per prevenire e ripetersi torsioni aumentando la frequenza cardiaca, prevenendo così bradicardia o pause, il suo uso dovrebbe essere evitato nei pazienti con LQTS congenita o cardiopatia strutturale a causa dei suoi effetti adrenergici. Si raccomandano infusione endovenosa continua sufficiente a mantenere una frequenza cardiaca intorno ai 100 [7] bpm. Tuttavia, il magnesio per via endovenosa dovrebbe sempre essere somministrato come agente di prima linea.

Sebbene la gestione a lungo termine dei pazienti con LQTS di solito non sia avviata dal medico di emergenza, è importante essere consapevoli del trattamento per questa condizione. La forma acquisita di LQTS generalmente non richiede alcun trattamento a lungo termine poiché la rimozione dell'agente incriminato è spesso curativa.

L'efficacia del trattamento inoltre dipende dalla specifica variante genetica molecolare della sindrome. I principali metodi di trattamento di LQTS sono terapie con beta-bloccanti, che hanno come obiettivo principale la prevenzione di tachicardia da torsione di punta. L'efficacia dei beta-bloccanti è stata stabilita in diverse varianti genetiche molecolari e ha impedito lo sviluppo di aritmie pericolose nell'81% [7] dei pazienti con LQTS di tipo 1, nel 59% [7] dei pazienti con LQTS di tipo 2 e il 50% [7] dei pazienti con LQTS di tipo 3.

4 METODI PER LA MISURA AUTOMATICA DEL QT

4.1 METODO AUTOMATICO BASATO SULLA SINGOLAR VALUE DECOMPOSITION

La misurazione accurata ed efficiente dell'intervallo QT è clinicamente importante poiché è noto che l'intervallo QT prolungato è un buon indice prognostico di morte cardiaca improvvisa. Esistono diversi algoritmi per la misurazione automatica degli intervalli QT; l'accuratezza della stima di questi metodi convenzionali è influenzata da alcuni fattori, ad esempio, la selezione delle derivazioni o la morfologia dell'onda T. Esiste un metodo privo di questi fattori incerti, basato sulla misurazione dell'intervallo QT accurato ed efficiente utilizzando la decomposizione dei valori singolari (SVD). Il metodo è stato applicato a dati di soggetti normali e pazienti con LQTS e ipertrofia ventricolare sinistra (LVH) per dimostrare l'efficacia del metodo proposto.

Indichiamo il segnale ECG dalla derivazione m^{th} delle derivazioni ECG registrate come $x^{(m)}[n], m = 1, \dots, M; n = 1, \dots, N$. M e N rappresentano il numero di derivazioni ECG e di campioni di dati. La matrice X il cui m, n elemento è $x^{(m)}[n]$ può essere decomposto come (formula 1) [9]:

$$X = U^T \Sigma V$$

Qui, U^T e V sono matrici ortonormali della dimensione $M \times R$ e $R \times N$. $R \leq M < N$. Sia $u_{mr}^T, m = 1, \dots, M; r = 1, \dots, R$ e $v_{rn}, r = 1, \dots, R; n = 1, \dots, N$ siano elementi di U^T e V [9]. Matrice Σ è una matrice diagonale con r^{th} [9] diagonale principale l'elemento μ_r chiamato r^{th} valore singolare [9]. Possiamo esprimere $x^{(m)}[n]$ come somma dei componenti ortogonali del segnale $s^{(r)}[n], r = 1, \dots, R, n = 1, \dots, N$ come [9] (formula 2):

$$x^{(m)}[n] = \sum_{r=1}^R u_{mr}^T s^{(r)}[n], \quad n = 1, \dots, N$$

Qui $s^{(r)}[n]$ è $v_{rn} r$, n elemento della matrice V , moltiplicato per r^{th} valore singolo μ_r [9]. R è un numero di segnali ortogonali sufficiente per esprimere tutti i dati ECG osservati da diverse derivazioni. Possiamo chiamare R la dimensione del segnale. Per i segnali del mondo reale, la dimensione del segnale tende ad essere uguale a M , il numero delle derivazioni, a causa del rumore della strumentazione. Tuttavia, la dimensione effettiva del segnale $R_e (\leq R)$ [9] può

essere determinata come segue. $\tilde{x}^{(m)}[n; r_0]$ la somma ponderata dei primi $r_0 (\leq R)$ segnali ortogonali [9] (formula 3):

$$\tilde{x}^{(m)}[n; r_0] = \sum_{r=1}^{r_0} u_{mr}^T s^{(r)}[n], \quad n = 1, \dots, N$$

Quest'equazione è considerata una formula di approssimazione dell'originale ricostruita m^{th} [9] derivazione del segnale ECG utilizzando il primo r_0 componente ortogonale principale del segnale ECG. L'errore cumulativo relativo E di quest'approssimazione è dato da (formula 4):

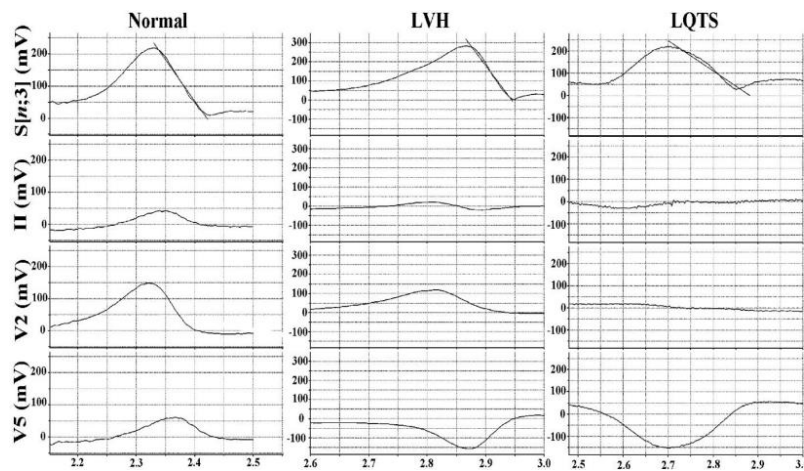
$$E = \sqrt{\sum_{r=r_0+1}^R \mu_r^2 / \sum_{r=1}^R \mu_r^2}$$

La dimensione effettiva del segnale $R_e (\leq R)$ [9] può essere determinata impostando il valore dell'errore del livello di tolleranza E_{max} . Si imposta $E_{max} 0.05$ [9] per determinare l'effettiva dimensione del segnale. Per la misurazione dell'intervallo QT, la potenza totale del segnale $S[n; R_e]$ [9] è costruita dal maggiore segnale ortogonale [9] (formula 5):

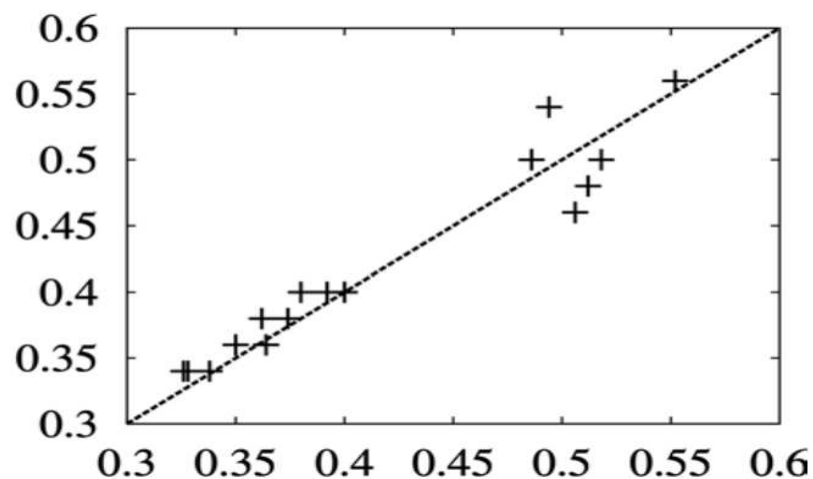
$$S[n; R_e] = \sqrt{\sum_{r=1}^{R_e} (s^{(r)}[n])^2}$$

Il tempo di inizio del complesso QRS e tutta l'onda T sono determinati usando $S[n; R_e]$. Sono state ottenute registrazioni ECG standard a dodici derivazioni da diciassette soggetti di sesso maschile. Sono nove normali, sei con sindrome del QT lungo (LQTS) e due con ipertrofia ventricolare sinistra (LVH). Per l'analisi sono stati utilizzati i segnali ECG provenienti da otto derivazioni (I, II, V1-V6). La frequenza di campionamento è stata fissata a 500 Hz [9]. La dimensione effettiva del segnale è risultata pari a 3 [9] impostando $E_{max} = 0,05$ [9]. Quindi è stata costruita la potenza totale radice $S[n; 3]$ [9] per tutti i dati ECG. I tipici segnali $S[n; 3]$ attorno alla porzione dell'onda T e i corrispondenti segnali ECG originali dalle derivazioni I, II e V5 sono mostrati nella figura XIV. Le linee adattate ai minimi quadrati per trovare il tempo di fine dell'onda T sono sovrapposte su $S[n; 3]$ segnali. Si vede che $S[n; 3]$ hanno mostrato una forma d'onda coerente nonostante l'ampia variabilità osservata nelle forme d'onda del segnale originale provenienti da derivazioni diverse. Questa caratteristica di $S[n; 3]$ è utile per ottenere una stima stabile di QT intervalli esclusi i fattori incerti della forma d'onda del segnale ECG. La Figura XV mostra il risultato del confronto tra gli intervalli QT misurati automaticamente con il metodo proposto e un cardiologo esperto. Non si riscontrano errori apparenti nella stima e l'errore relativo medio è stato del 3,86% [9] (SD 2,79% [9]). Sembra avere un errore maggiore per i casi LQTS. Tuttavia, gli errori non

mostrano differenze statisticamente significative tra i casi normali e quelli LQTS ($p > 0,05$ [9]). La linea tangenziale può essere utilizzata come alternativa alla linea minima quadrata per determinare il tempo di fine dell'onda T. Abbiamo scoperto che la determinazione del tempo finale dell'onda T è meno accurata a causa della grande variazione nei valori differenziali. Sembra contraddittorio il fatto che i cardiologi esperti tengano d'occhio le linee tangenziali alla pendenza decrescente delle onde T. Il filtraggio adattivo dei dati da parte dell'occhio umano può consentire la stima accurata mediante adattamento della linea tangenziale da parte dei cardiologi. Pertanto, l'introduzione di un filtraggio appropriato può essere la chiave per un ulteriore miglioramento dell'accuratezza della stima dell'intervallo QT.



(FIGURA XII) Segnali ECG di prima seconda e quinta derivazione. Tipico segnale di potenza totale radice $S[n; 3]$ [9].



(FIGURA XIV) Confronto tra le misure degli intervalli QT misurati attraverso il metodo automatico con le misure effettuate da un cardiologo [9].

4.2 VALUTAZIONI TRA MODELLI AUTOMATICI E NON AUTOMATICI.

Per sottolineare la maggior efficacia dei metodi automatici per il calcolo del QT rispetto ai tradizionali metodi; uno studio pubblicato su ScienceDirect [10], confrontò due metodi automatici per la rilevazione del QT con una misurazione tradizionale.

Il metodo diagnostico tradizionale consiste nella misurazione del QT utilizzando un elettrocardiogramma (ECG) convenzionale a 12 derivazioni [10]. Tuttavia, le misurazioni manuali degli intervalli QT richiedono molto tempo e sono soggette a errori perché di difficoltà nel definire la fine dell'onda T. Sono necessari metodi più accurati e riproducibili per la misurazione dell'intervallo QT. La vettorcardiografia (VCG) [10] può essere superiore all'ECG convenzionale nel quantificare i parametri di ripolarizzazione ventricolare. Questo studio valuta la capacità di 4 metodi [10] elettrocardiografici di diagnosticare la LQTS: un algoritmo automatico con l'estremità T definita dal vettore T magnitudino in un'applicazione VCG commerciale (QTVCG) [10]; un algoritmo in un'apparecchiatura ECG commerciale a 12 derivazioni che calcola e interpreta QT (QTECG e QTinterpret, rispettivamente) [10]; e misurazione manuale del QT (QTmanual) utilizzando un ECG a 12 derivazioni. Questi metodi sono stati applicati a pazienti con mutazioni KCNQ1 (LQT 1) e KCNH2 (LQT 2) geneticamente confermate e a individui sani.

Questo studio ha incluso 122 soggetti [10] provenienti da famiglie con LQTS e 66 volontari [10] sani. Di questi 122, 94 [10] erano portatori geneticamente confermati delle mutazioni KCNQ1 e KCNH2 e 28 [10] non portatori geneticamente confermati. I criteri di inclusione per i volontari sani erano l'assenza di malattie cardiache e polmonari, l'assenza di farmaci che influenzassero la ripolarizzazione cardiaca e nessuna storia di sincope inspiegabile o morte cardiaca improvvisa di qualsiasi parente di primo grado di età inferiore a 40 anni [10]. Lo studio è stato approvato dal Comitato regionale di revisione etica dell'università di Umeå (Umeå, Svezia).[10]

Inoltre, le registrazioni elettrocardiografiche sono state eseguite con il partecipante a riposo in posizione supina. È stata utilizzata un'unica registrazione per la valutazione del QTc manualmente (QTmanual) e automaticamente (QTECG, QTinterpret). Il vettorcardiogramma per QTVCG è stato registrato direttamente dopo l'ECG a 12 derivazioni. Il 'QTc borderline' e il 'QTc prolungato' sono stati considerati portatori di mutazione per LQTS.

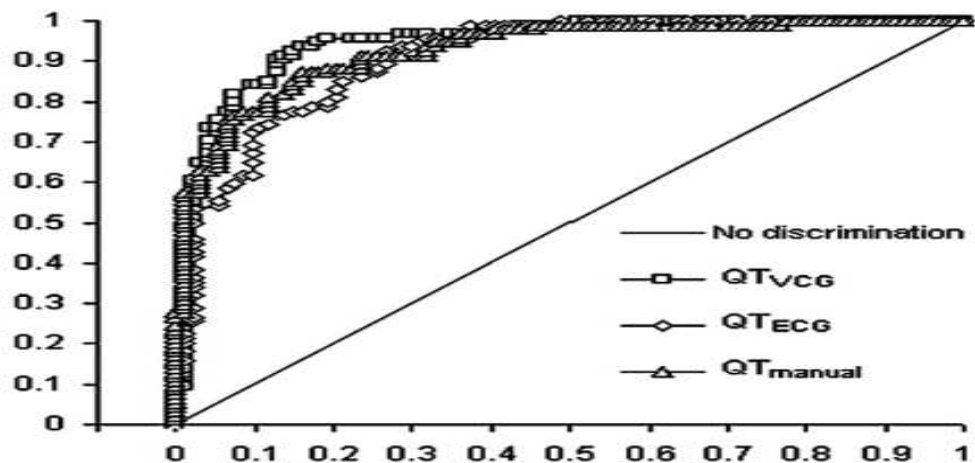
Per quanto riguarda il QTVCG, le misurazioni automatiche online della vettorcardiografia (VCG) sono state eseguite utilizzando Mida1000, software 2.74 e CoroNet (Ortivus AB, Danderyd, Svezia) [10]. Gli elettrodi sono stati applicati secondo il sistema di Frank. Un complesso di magnitudino vettoriale medio è stato calcolato dalle 3 derivazioni ortogonali X, Y

e Z. Gli algoritmi per rilevamento dell'inizio e della fine del QRS e della fine dell'onda T erano basati sui cambiamenti nella derivata calcolata dal segnale di magnitudo vettoriali. QTVCG è stato calcolato come l'intervallo tra i punti temporali Q e F. L'intervallo QT è stato corretto per la frequenza cardiaca utilizzando la formula di Bazett.

Per quanto riguarda QTECG e QTinterpret gli ECG a 12 derivazioni sono stati registrati con una velocità di carta di 50mm/s [10] e un guadagno di ampiezza di 10 mm/mv con MAC5000 versione 008B, utilizzando una frequenza di campionamento di 500 campioni al secondo [10]. Il valore di QT utilizzato in QTECG è stato derivato automaticamente dall'algoritmo 12 SL dell'apparecchiatura. In QTinterpret, l'intervallo QT risultante è stato classificato automaticamente dall'algoritmo commerciale come normale, borderline o prolungato rispetto alla frequenza cardiaca e all'età.

Invece per il QTmanual, le misurazioni manuali sui 42 ECG iniziali sono state eseguite da osservatori esperti. Tutte le misurazioni sono state ripetute dopo 1 settimana. L'osservatore con la variabilità intra-osservatoria più bassa ha eseguito le misurazioni delle successive 146 registrazioni ECG [10].

I risultati dimostrano che QTVCG fornisce la migliore combinazione e specificità per la diagnosi di LQTS (AUC 0,948) [10], (dove AUC sta per accuratezza). QTVCG ha accuratamente differenziato tre portatori di mutazione LQTS e individui sani. QTmanual e QTECG nell'eCG a 12 derivazioni erano meno accurati (AUC, 0,928 e 0,911) [10].



(FIGURA XV) Analisi che confronta QTVCG, QTECG e QTmanual: AUC=0,984, 0,911 e 0,928, rispettivamente [10].

5 CALCOLO, ATTRAVERSO UN PROGRAMMA MATLAB, DEI VALORI DI QT, QRS, JTP, TPTE E DIFFERENZA PICCHI R

5.1 DATABASE

I dati sono stati ottenuti dalla 'Clinal cardiologia della Dott.ssa Emanuela Locati 'e inseriti in una cartella apposita. I dati sono riferiti a pazienti che hanno assunto farmaci che allungato l'intervallo QT, calcolati attraverso una registrazione Holter 24 h.

Il segnale è stato campionato ad una frequenza di campionamento di 200 hz e sono state utilizzate 3 derivazioni per elaborare il segnale.

5.2 METODI

Per la costruzione del programma è stata utilizzata la piattaforma di programmazione Matlab, attraverso un toolbox comprendente algoritmi per la preelaborazione dell'ECG e la delineazione dell'onda ECG per uso di ricerca chiamato ECGdeli. I vantaggi di ECGdeli rispetto alle implementazioni esistenti sono un design semplice e modulare che si concentra sugli algoritmi essenziali necessari per la valutazione dell'ECG producendo un software facile da usare; ECGdeli ha un unico scopo concreto: il rilevamento e la delineazione delle onde ECG. Ecco come è strutturato il toolbox: come prima operazione è stata riportata la cartella dove sono stati salvati i segnali ECG di misura. Successivamente è stato caricato solamente il primo segnale 's1_20211123.ecg' con una funzione che andrà a limitare il segnale stesso attraverso due variabili. Entrambe queste variabili sono state inizializzate a 30 s, una specifica il tempo iniziale della finestra di acquisizione da considerare; e l'altra specifica la lunghezza della finestra di acquisizione da considerare. Dopo questi passaggi introduttivi, seguono le righe di codice per elaborare il segnale:

- La nostra variabile associata al segnale caricato è stata ricampionata con una frequenza di campionamento di 1000 HZ.
- Successivamente è stata riportata la cartella nella quale sono stati salvati i codici.
- È stata considerata solamente la prima derivazione ed è stato filtrato il segnale attraverso varie funzioni:

Una funzione che prende in ingresso: il nostro segnale, la frequenza di campionamento, la lunghezza di finestra in questo caso impostata ad 1 e infine l'overlap impostato a 0,5. Questa funzione è stata usata per filtrare la deviazione della linea di base.

Una funzione che prende in ingresso: il segnale precedentemente filtrato attraverso la funzione precedente, la frequenza di campionamento, la frequenza di un filtro passa-alto

tipico e quella di un filtro passa-basso tipico. Serve per implementare un filtro passo-alto, passo-basso e uno stop-banda.

Una funzione che prende in ingresso il segnale filtrato, la frequenza di campionamento, la frequenza f_0 di un classico filtro Notch a 50 HZ, e larghezza di banda.

Ed infine che funzione serve per eliminare l'offset della linea isoelettrica del segnale.

- Successivamente vengono calcolati i valori tipici di un segnale ECG dando in ingresso ad una funzione specifica il nostro segnale filtrato e la frequenza di campionamento. Questa funzione ci permette di poter calcolare l'inizio, il picco e la fine del complesso QRS e dell'onda T. In questo procedimento vengono anche rimossi il primo e l'ultimo battito.
- Come ultimo passaggio tutti questi valori vengono plottati, distinguendo il complesso QRS e l'onda T.

Fatto questo il mio compito era quello di ottenere per diverse finestre da 30 s del segnale i valori di QT, QRS, JTP, TPTE, RR con i loro relativi valori corretti (QTc, QRSc, JTPc, TPTEc); e dopo aver ricavato questi valori: calcolarne le rispettive medie.

Per far ciò ho implementato un ciclo for (ho fatto partire il ciclo da 2 così che tralascio il primo minuto di acquisizione) ottenendo così 10 finestre da 30 s.

I valori di QT, QRS, JTP e TPET (in s) con le loro relative medie sono stati ottenuti iterando all'interno del ciclo: le differenze tra i vari valori ottenuti e le medie di quest'ultime con la funzione media.

Per quanto riguarda invece il calcolo della differenza tra i picchi R (in s), e la loro media; il tutto è stato ottenuto iterando il processo in un secondo ciclo for, sottraendo il picco R i -esimo al picco R i -esimo meno 1. E infine riportando questi i valori ottenuti all'interno del ciclo for iniziale del programma, calcolando media con la funzioni relativa.

Per il calcolo dei valori corretti è bastato dividere i precedenti valori di QT, QRS, JTP e TPTE per la radice quadrata di RR, il tutto ovviamente all'interno del ciclo for.

Come ultima operazione mi è stato chiesto di calcolare la media e la deviazione standard totali, delle precedenti medie ottenute per ogni finestra di 30 s dei relativi valori.

5.3 RISULTATI

I risultati ottenuti sono stati riportati in due tabelle: la prima relativa ai valori di QT, QRS, JTP, TPTE e RR non corretti, con le loro relative medie e deviazioni standard, e la seconda tabella relativa ai valori QTc, QRSc, JTPc e TPTEc corretti, con relative medie e deviazioni standard.

Questi valori sono relativi ad ogni finestra di 30 s del segnale caricato.

Inoltre, sono stati anche plottati il complesso QRS e l'onda T.

Matrice 10x5:

- Prima colonna relativa alla media dei valori QT per le dieci finestre di 30 s del segnale caricato.
- Seconda colonna relativa alla media dei valori QRS per le dieci finestre di 30 s del segnale caricato.
- Terza colonna relativa alla media dei valori JTP per le dieci finestre di 30 s del segnale caricato.
- Quarta colonna relativa alla media dei valori di TPTE per le dieci finestre di 30 s del segnale caricato.
- Quinta colonna relativa alla media dei valori di RR per le dieci finestre di 30 s del segnale caricato.

FINESTRE	QT (s)	QRS (s)	JTP (s)	TPTE (s)	RR (s)
1	0.444 s	0.123 s	0.235 s	0.086 s	0.884 s
2	0.448s	0.117 s	0.236 s	0.095 s	0.887 s
3	0.446 s	0.126 s	0.235 s	0.085 s	0.850 s
4	0.452 s	0.118 s	0.240 s	0.095 s	0.886 s
5	0.442 s	0.120 s	0.234 s	0.088 s	0.854 s
6	0.449 s	0.114 s	0.2340 s	0.095 s	0.883 s
7	0.449 s	0.121 s	0.233 s	0.095 s	0.836 s
8	0.358 s	0.125 s	0.111 s	0.122 s	0.773 s
9	0.430 s	0.124 s	0.219 s	0.087 s	0.748 s
10	0.423 s	0.119 s	0.226 s	0.078 s	0.763 s
MEDIA	0.434 s	0.121 s	0.221 s	0.093 s	0.834 s

DEVIAZIONE STANDARD	0.028	0.004	0.039	0.012	0.053
------------------------	-------	-------	-------	-------	-------

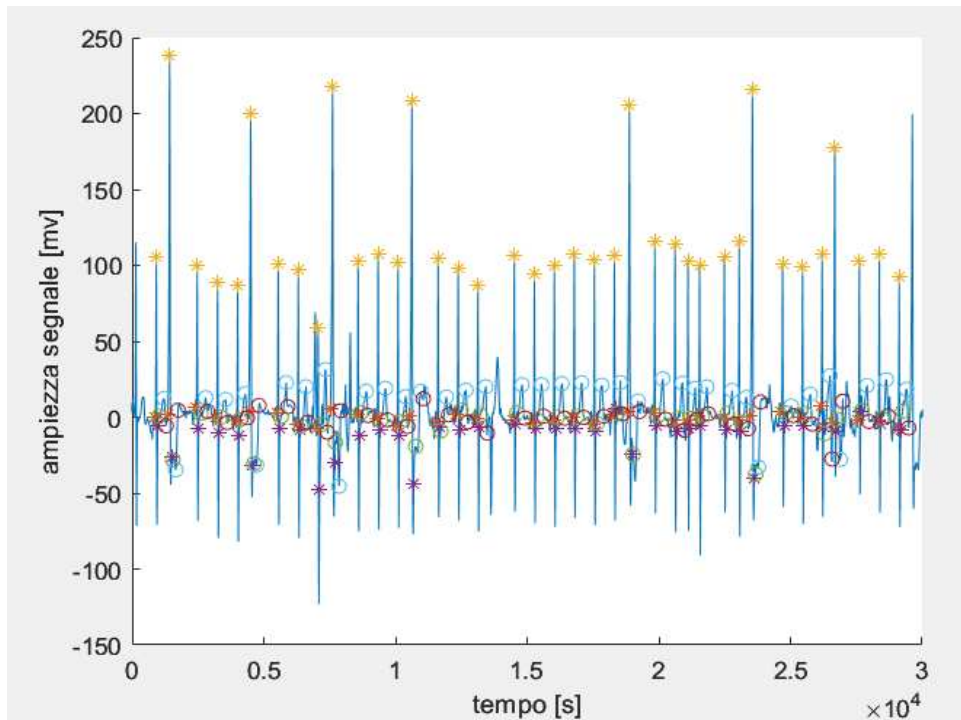
(TABELLA I) tabella relativa ai valori di QT, QRS, JTP, TPTE e RR per le dieci finestre di 30 s, con relative medie e deviazioni standard.

Matrice 10x4:

- Prima colonna relativa ai valori QT corretti per le dieci finestre di 30 s del segnale caricato.
- Seconda colonna relativa ai valori QRS corretti per le dieci finestre di 30 s del segnale caricato.
- Prima colonna relativa ai valori JTP corretti per le dieci finestre di 30 s del segnale caricato.
- Prima colonna relativa ai valori TPTE corretti per le dieci finestre di 30 s del segnale caricato.

FINESTRE	QTc (s)	QRSc (s)	JTPc (s)	TPTEc (s)
1	0.475 s	0.132 s	0.251 s	0.092 s
2	0.484 s	0.126 s	0.256 s	0.102 s
3	0.488 s	0.138 s	0.257 s	0.093 s
4	0.483 s	0.126 s	0.256 s	0.101 s
5	0.481 s	0.131 s	0.255 s	0.096 s
6	0.478 s	0.122 s	0.255 s	0.102 s
7	0.495 s	0.133 s	0.257 s	0.105 s
8	0.411 s	0.143 s	0.127 s	0.140 s
9	0.501 s	0.144 s	0.256 s	0.101 s
10	0.489 s	0.138 s	0.262 s	0.090 s
MEDIA	0.479 s	0.133 s	0.243 s	0.102 s
DEVIAZIONE STANDARD	0.025	0.008	0.041	0.014

(TABELLA II) tabella relativa ai valori di QT, QRS, JTP e TPTE corretti per le dieci finestre da 30 s, con relative medie e deviazioni standard.



(FIGURA XVI) Rappresentazione dei fiducial points ottenuti tramite il toolbox ECGdeli. L'asterisco giallo indica picchi R, quello arancione relativo all'inizio del complesso QRS e quello viola relativo alla fine del complesso QRS. Il cerchio verde indica inizio dell'onda T, l'azzurro il picco dell'onda T e il rosso la fine dell'onda T.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

Lo scopo finale di questa tesi era quello di valutare gli intervalli in s di parametri vitali, specialmente dell'intervallo QT, attraverso metodo automatico sviluppato grazie al toolbox ECGdeli, che ha permesso il calcolo di questi parametri, per evidenziare una sindrome del QT lungo al paziente che ha assunto farmaci, capaci di allungare questo intervallo. I risultati finali di questo progetto sono stati inseriti all'interno di due tabelle: una relativa ai valori del QT, QRS, JTP, TPTE e RR per ogni finestra da 30 s del segnale caricato; e l'altra tabella relativa ai medesimi valori prima citati (esclusi i valori relativi a RR) ma corretti tramite la formula Bazett, anch'essi calcolati per ogni finestra da 30 s del segnale. Ovviamente i risultati ottenuti evidenziano una durata di questi parametri sopra gli standard patologici. Dalla seconda tabella si può notare come il valore medio relativo al QTc è di 0.479 s, il quale risulta essere sopra la media, con una deviazione standard di 0.025. I valori di riferimento tipici relativi alla lunghezza del QT sono all'incirca di 0.440 s [11] per il sesso maschile e di 0.460 s [11] per il sesso femminile. La durata del complesso QRSc che corrisponde alla depolarizzazione ventricolare è di 0.133 s, valore anch'esso sopra la soglia standard di 0.120 s [1]. Siccome il complesso QRS è un sotto-intervallo dell'intervallo QT, il suo ritardo di 0.013 s rispetto al valore standard, sicuramente induce un ritardo nell'intervallo QT. Quindi possiamo stabilire che il paziente sottoposto alla registrazione Holter 24 h presenta una sindrome del QT lungo indotta dall'assunzione di farmaci. Per quanto riguarda invece i valori di, JTPc e TPTEc le loro medie e deviazioni standard sono rispettivamente: 0.243 s, 0.041 e 0.102 s, 0.014.

Uno studio parallelo svolto su pazienti con sindrome del QT lungo congenita, quindi di natura familiare, ha evidenziato una media del QTc di 0.493 s con una deviazione standard di 0.017, una media del QRSc di 0.172 s con una deviazione standard di 0.015, una media del JTPc 0.214 s con una deviazione standard di 0.013, e una media del TPTEc di 0.110 s con una deviazione standard di 0.005. Il tempo di depolarizzazione e ripolarizzazione cellulare sono risultati anche qui sopra i valori standard. In particolare, risultano sia l'intervallo QT che il complesso QRS molto più pronunciati rispetto alla sindrome indotta da farmaci, i valori di TPTE sono confrontabili, mentre l'unici valori che risultano superiori nella sindrome del QT indotta da farmaci sono quelli relativi al JTP. I valori maggiori del complesso QRS nella sindrome del QT lungo congenita inducono a pensare che ci sia una maggiore disorganizzazione elettrica ventricolare, con conseguenti rischi maggiori di arresto cardiaco o fibrillazione ventricolare. In merito a risultati si può confermare che la sindrome del QT lungo congenita presenta intervalli più lunghi con conseguenti rischi maggiori da parte del paziente nello sviluppare forme più gravi della malattia, mentre LQTS indotta da farmaci presente una distribuzione intorno alla media più ampia che comporta maggiore instabilità elettrica.

Il codice implementato è efficiente, ma ad esempio presenta un limite dovuto al fatto che per ogni intervallo RR l'algoritmo è costretto a rilevare un'onda P e un'onda T in ingresso. Nonostante ciò, è stata fatta una rilevazione degli 'outliers', e una loro correzione o eliminazione, potrebbe ridurre di molto gli errori medi del codice.

In conclusione, si è potuto verificare come l'implementazione del toolbox ECGdeli ha permesso un calcolo automatico dei valori del QT, QRS, JTP e TPTE, per la valutazione degli intervalli in s di tali parametri. Tali valori sono stati confrontati con valori standard, e sono state riscontrate anomalie che permettono di diagnosticare al paziente una sindrome del QT lungo indotta da farmaci. Ovviamente l'implementazione del toolbox permette non solo di calcolare questi relativi parametri ma anche solamente, ad esempio il determinato picco R, la sola onda Q, o la fine dell'onda T; tutto ciò può risultare di grande interesse da parte del medico al fine di andare a valutare anche una sola specifica caratteristica del tracciato ECG del paziente. E oltre al calcolo automatico dei valori, il programma permette anche una rilevazione di questi parametri in maniera semplice ed intuita con la possibilità, inoltre, di poter calcolare i valori per diverse finestre di diversi secondi.

Pertanto, gli utenti possono facilmente integrare i singoli algoritmi o l'intero toolbox nei loro quadri di valutazione, sostituire i singoli algoritmi, il tutto utilizzando poche interfacce chiare e standardizzate.

Alla luce dello studio fatto e dei risultati ottenuti, ritengo che in un futuro sempre più incentrato allo sviluppo tecnologico e all'automazione, sia essenziale il supporto di strumenti in grado potenziare la produttività e l'efficacia del mondo sanitario come lo strumento di automazione descritto in questa tesi. Nello specifico nel ruolo di assistenza al medico, per permettere a quest'ultimo di poter erogare diagnosi più efficaci e accurate possibili. Poiché diagnosi più accurate consentono di poter prescrivere al paziente trattamenti terapeutici più specifici e più qualitativi. Ed inoltre la possibilità di poter individuare pazienti con un rischio più elevato di insorgenza di aritmie pericolose (torsioni di punta), che ne necessitano di un monitoraggio più frequente e specifico.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Kenneth S. Saladin. Anatomia Umana. Piccin. 2021. Edizione 3°.
- [2] Shumpei Mori, Justin T. Tretter, Diane E. Spicer, David L. Bolender, Robert H. Anderson. What is the real cardiac anatomy?. *Clinical Anatomy* (2019); 32: 288-309.
- [3] Ward Casscells, Robert Roberts, Jeffrey A. Towbin. Anatomy of the action potential in heart. *Molecular and Cellular Cardiology* (1994); 21:30-41.
- [4] Richard Aston. Principles of Biomedical Instrumentation and Measurement. Pearson College Div. 1990. Edizione 1°.
- [5] Dario Tobruk. Triangolo di Einthoven e derivazioni ECG: una spiegazione semplice. *DimensioneInfermiere* (2021); 1:1-9.
- [6] A.E. Postigran, N.P. Babushkina, L.I. Svintsova, I.V. Plotnikova e N.A. Skryabin. Clinical and Genetics Characteristics of Congenital Long QT Syndrome. *Russian Journal of Genetics* (2022); 58:1164-1176.
- [7] Erin M. Mancuso, William J. Brady, Richard A. Harrigan, Marc Pollack e Teodoro Chan. Electrocardiographic Manifestation: Long Quarter Syndrome. *Journal of emergency medicine* 2004; 27:385-393.
- [8] Prince Kannankeril, Dan M. Roden e Dawood Darbar. Drug-Induced Long QT Syndrome. *American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics* (2010); 62:760-781.
- [9] T. Satoh, H. Mizuta, T. Ono e K. Yana. QT Interval Measurement based on Singular Value Decomposition. *Proceedings of the 2005 IEEE Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference Shanghai* (2005); 8:3899-3901.
- [10] Ulla-Britt Diamant, Annika Winbo, Eva-Lena Stattin, Annika Rydberg, Milos Kesek, Steen M. Jensen. Two automatic QT algorithms compared with manual measurement in identification of long QT syndrome. *ScienceDirect* (2010); 43:25-30.
- [11] Silvia G. Proietti. Sindrome del QT lungo. *ICS Maugeri* (2019); 1:5-28.