



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea triennale in Ingegneria Biomedica

Intervallo elettrocardiografico QT in soggetti affetti
da fibrillazione atriale: valutazione comparativa
delle formule di correzione

Electrocardiographic QT interval in subjects affected
by atrial fibrillation: comparative evaluation of
correction formulae

Relatore:

Dott.ssa Agnese Sbrollini

Tesi di Laurea di:

Daniele Di Angelo

Correlatori:

Prof.ssa Laura Burattini

Dott.ssa Emanuela Teresina Locati

Anno Accademico 2022/2023

ABSTRACT

Il cuore è l'organo principale dell'apparato cardiovascolare ed il suo funzionamento è assimilabile ad una pompa, fornendo ossigeno e nutrienti alle intere cellule del corpo umano. La contrazione cardiaca è regolata da impulsi elettrici con origine nel nodo senoatriale, per poi propagarsi nell'intero muscolo cardiaco attraverso un percorso di conduzione ben preciso.

Gli impulsi elettrici generati dal cuore possono essere prelevati e registrati da un elettrocardiografo che ne consente di verificare il corretto funzionamento cardiaco ed il normale ritmo sinusale, mediante la successione di precise onde elettrocardiografiche: onda P, complesso QRS ed onda T.

La fibrillazione atriale è un'aritmia sopra-ventricolare, caratterizzata dalla perdita di coordinazione dell'attività elettrica da parte degli atri che si riflette in una alterazione morfologica del tracciato ECG: assenza di onde P, irregolarità degli intervalli RR e presenza di onde fibrillatorie.

La tempestiva diagnosi è necessaria per intraprendere il corretto approccio terapeutico mediante il controllo del ritmo o della frequenza ventricolare.

L'intervallo elettrocardiografico QT è una stima della durata temporale dell'attività elettrica a livello dei ventricoli. Un suo prolungamento, eventualmente indotto anche da terapia farmacologica, è un allarme di fibrillazione ventricolare e di morte cardiaca improvvisa.

La correzione dell'intervallo QT, rispetto alla frequenza cardiaca, è necessaria per consentirne il confronto con i valori fisiologici di riferimento.

La correzione dell'intervallo temporale QT è offerta da differenti formule di calcolo, lineari e non, e la corretta applicazione si è vista essere un punto cruciale nella pratica clinica specialmente in pazienti affetti da fibrillazione atriale: la differenza tra le medie degli intervalli QTc, calcolati in una finestra temporale di 60s con l'utilizzo delle diverse formule di correzione, raggiunge i 55ms. Si è dimostrata una differenza statisticamente significativa tra i risultati ottenuti con le diverse formule di correzione.

INDICE

Introduzione.....	I
1 Apparato cardiovascolare	1
1.1 Anatomia del sistema.....	1
1.1.1 Valvole cardiache.....	2
1.1.2 Vasi sanguigni.....	3
1.2 Fisiologia elettrica e natura dei potenziali d'azione	4
1.2.1 Conduzione cardiaca.....	5
1.2.2 Potenziale d'azione delle cellule cardiache	6
1.3 Fisiologia meccanica: Il ciclo cardiaco	9
2 Elettrocardiogramma: il linguaggio elettrico del cuore.....	12
2.1 Elettrodi	12
2.2 Derivazioni elettrocardiografiche	13
2.3 Tracciato e lettura di un ECG	15
3 Fibrillazione atriale.....	17
3.1 Epidemiologia ed eziologia	17
3.2 Classificazione.....	18
3.3 Diagnosi.....	20
3.4 Metodi automatici di diagnosi	21
3.4.1 Apple Watch	21
3.4.2 Elettrocardiografo con interpretazione automatica.....	22
3.4.3 Monitoraggio remoto dei dispositivi impiantabili.....	22
3.5 Terapia	23
3.6 Complicanze	24
4 Metodi per l'analisi del QT elettrocardiografico durante la fibrillazione atriale....	26
4.1 Intervallo QT	26

4.2	Dinamica dell'intervallo QT.....	28
4.3	L'intervallo QT corretto.....	28
5	Valutazione comparativa delle formule di correzione.....	31
5.1	Database.....	31
5.2	ECG Deli.....	31
5.3	Metodi.....	33
5.4	Formule.....	34
5.5	Risultati.....	34
5.6	Discussione.....	39
	Conclusione.....	II
	Bibliografia.....	III
	Ringraziamenti.....	VI

Introduzione

La fibrillazione atriale è un'alterazione del normale ritmo cardiaco, contraddistinta da una completa disorganizzazione dei segnali elettrici che governano la contrazione delle camere cardiache superiori.

L'elevato tasso di morbilità e mortalità sulla popolazione dimostra l'importanza di una corretta prevenzione e diagnosi precoce.

Il tracciato ECG, in presenza di fibrillazione atriale, mostra cambiamenti significativi divenendo il mezzo di diagnosi maggiormente utilizzato ed affidabile nella pratica clinica.

L'intervallo QT elettrocardiografico corrisponde al periodo di depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare, ovvero è misura del tempo di contrazione e rilassamento del cuore. Un prolungamento di tale intervallo è segno di un'anomalia della ripolarizzazione ventricolare o di altre alterazioni cardiache che possono aumentare il rischio di aritmie ventricolari ed arresto cardiaco.

Il monitoraggio dell'intervallo QT, in pazienti affetti da fibrillazione atriale, può aiutare ad identificare tempestivamente eventuali prolungamenti anomali, indotti ad esempio dagli stessi farmaci antiaritmici, e consentire al medico di prendere decisioni appropriate riguardo alla terapia farmacologica in atto.

L'intervallo temporale del QT è inversamente proporzionale alla frequenza cardiaca e la sua correzione, attraverso formule di calcolo, è necessaria affinché si possa standardizzare e valutare in maniera più accurata la durata dell'intervallo in soggetti affetti da fibrillazione atriale e consentire il confronto con valori fisiologici di riferimento.

1 Apparato cardiovascolare

L'apparato cardiovascolare è costituito dal cuore e dai vasi sanguigni [1]. Il sangue viene pompato dal muscolo cardiaco all'interno dei vasi che confluiscono nell'albero vascolare, il quale irrori i tessuti fornendo ossigeno e nutrienti alle cellule del corpo umano. Ciascuna cellula ha bisogno di queste indispensabili sostanze per vivere, ed in assenza di ossigeno è destinata a morire nel giro di pochi minuti. Il cuore è un organo straordinario che batte in media 75 volte al minuto, per un totale di 108.000 volte al giorno e 39 milioni di volte all'anno. [2]

1.1 Anatomia del sistema

Il cuore (Figura 1) è l'organo trainante dell'intero apparato ed è situato nella cavità toracica all'interno del mediastino e posteriormente allo sterno. La base del cuore, dove confluiscono i grandi vasi sanguigni, si trova leggermente spostata a sinistra rispetto all'asse longitudinale del corpo. L'apice inferiore è situato in corrispondenza del centro frenico diaframmatico. Il cuore ha la dimensione di circa un pugno ed un peso che oscilla dai 250g ai 300g in un adulto medio.

Seppur visto come un organo unitario, la sua complessità è celata dalla presenza di quattro camere distinte: un atrio e un ventricolo destro, un atrio e un ventricolo sinistro.

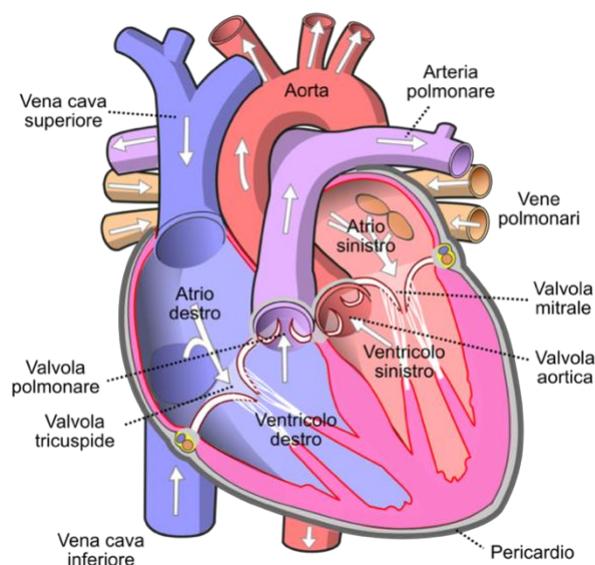


Figura 1: Anatomia del cuore

Le camere cardiache lavorano come due pompe volumetriche affiancate, sincrone e connesse in serie. Il cuore destro pompa sangue nel circolo polmonare arricchendosi di ossigeno, il cuore sinistro nel circolo sistemico verso gli organi periferici. Gli atri, posti superiormente, ricevono e raccolgono il fluido sanguigno all'interno del cuore. I ventricoli, situati inferiormente, lo spingono verso l'esterno. [1][4]

1.1.1 Valvole cardiache

Le valvole cardiache (Figura 2) sono delle sottili membrane di notevole importanza che regolano il flusso sanguigno e garantiscono la sua unidirezionalità. Atri e ventricoli comunicano attraverso delle particolari valvole cardiache dette valvole atrioventricolari (AV). [1][4]

Le valvole AV sono costituite da delle lamine di tessuto fibroso rivestite di endocardio, denominate cuspidi. Le cuspidi si aprono e si chiudono senza alcuna azione fisica di natura muscolare ma sono governate dal cambiamento della pressione sanguigna tra camere adiacenti. Si chiudono quando un gradiente di pressione retrogrado spinge il sangue a ritroso e si aprono quando un gradiente di pressione anterogrado forza il sangue in avanti [4].

Tra atrio destro e ventricolo destro è presente la valvola tricuspide composta da tre cuspidi. Le camere cardiache di sinistra sono invece separate dalla valvola bicuspidi, conosciuta anche come valvola mitrale in relazione alla sua particolare forma.

Le valvole semilunari regolano l'interfaccia tra il ventricolo e la rispettiva arteria di comunicazione. La valvola polmonare governa il flusso sanguigno tra il ventricolo destro e l'arteria polmonare. La valvola aortica gestisce l'uscita dal ventricolo sinistro verso l'ingresso dell'aorta.

Attraverso un sistema di ancoraggio molto complesso costituito da cordoni fibrosi (corde tendinee) che trattengono i lembi valvolari durante la contrazione ventricolare rappresentano un dispositivo meccanico a perfetta tenuta.

Durante la contrazione ventricolare le valvole AV si chiudono impedendo un flusso retrogrado mentre le valvole semilunari si aprono conservando la unidirezionalità del sangue. Quando il cuore si rilassa queste ultime si chiudono e si aprono quelle AV per consentire il riempimento dei ventricoli. [1][4]

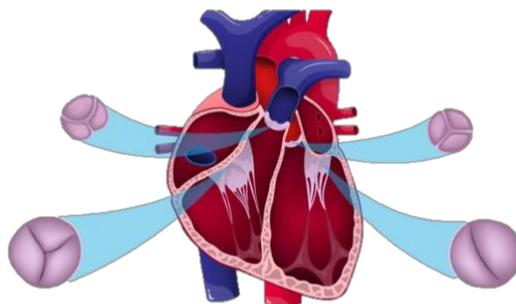


Figura 2: Struttura e collocazione delle valvole cardiache

1.1.2 Vasi sanguigni

Il sangue scorre all'interno di vasi sanguigni. In ordine di portata volumetrica decrescente i vasi sono classificati in: arterie, vene e capillari.

Le arterie sono dei vasi di diametro relativamente grande e dalla parete molto elastica, trasportano il sangue dal cuore verso la periferia diminuendo il loro diametro proporzionalmente alla distanza fino a convogliare, nella parte terminale, nelle arteriole.

Le vene si occupano del ritorno del sangue verso il muscolo cardiaco, possiedono una parete più sottile e meno elastica data la inferiore pressione del sangue di ritorno.

I capillari, formati da una rete di vasi intrecciati, sono il luogo in cui la velocità di scorrimento del sangue è più lenta rispetto al resto del sistema. In corrispondenza dei capillari, avvengono gli scambi di nutrienti e di prodotti di scarto tra sangue e tessuti grazie alla loro parete sottile e facilmente permeabile. Sono inoltre i vasi di comunicazione e di scambio sanguigno tra arterie e vene.

In Figura 3 sono riportate le principali differenze dei vasi sanguigni.

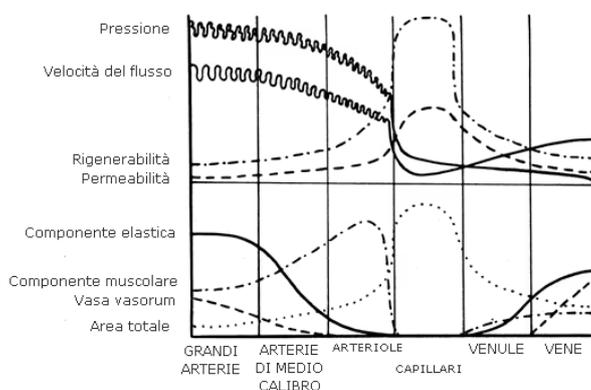


Figura 3: Arterie, vene e capillari a confronto

1.2 Fisiologia elettrica e natura dei potenziali d'azione

Il cuore è un muscolo striato involontario, la cui parete è formata da tre tonache differenti.

Il pericardio, fibroso esternamente e sieroso internamente, riveste il cuore esternamente fornendo protezione all'organo e garantendo ad esso lo spazio necessario per potersi contrarre.

L'endocardio, ricco di fibre elastiche e di collagene, lo riveste internamente.

Tra pericardio ed endocardio è presente il miocardio che costituisce la parte più estesa della massa del muscolo cardiaco. Le cellule miocardiche possiedono notevole capacità contrattile poiché sono permeabili agli ioni. Dall'unione, in serie ed in parallelo, di numerose singole cellule è definita la loro struttura a sincizio (Figura 4), la quale permette di raggiungere una rapida diffusione ed una coordinazione dello stimolo elettrico che sfocia, in conclusione, nella contrazione del muscolo. [1][4]

Il sincizio atriale ed il sincizio ventricolare sono separati da tessuto fibroso posto a livello della valvola AV. La prosecuzione dello stimolo elettrico viene garantita attraverso uno specializzato sistema conduttivo denominato fascio AV. Il tessuto fibroso è necessario per assicurare che la contrazione del ventricolo sia esclusivamente successiva alla contrazione dell'atrio. [4]

Le cellule miocardiche nodali possiedono la peculiare caratteristica di generare spontaneamente potenziali d'azione di natura elettrica, garantendo e regolando la contrazione ritmica cardiaca.

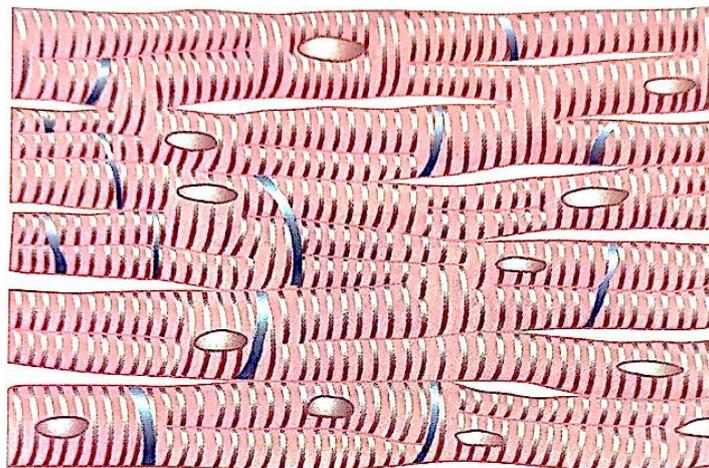


Figura 4: Interconnessione "a sincizio" delle fibre muscolari cardiache [4]

La contrazione ha origine a livello delle cellule del nodo senoatriale (SA), situate in corrispondenza dell'atrio destro, le quali rappresentano il cosiddetto pacemaker autonomo cardiaco da cui ogni battito sinusale prende origine mediante la generazione di un potenziale d'azione.

Impulsi ritmici vengono generati con una frequenza di riferimento di 60 bpm. Nonostante la loro attività sia completamente autonoma, il cuore riceve un'innervazione sia simpatica che parasimpatica, modificando il ritmo cardiaco e la forza di contrazione in risposta all'attività dell'organismo. La componente simpatica accelera la frequenza cardiaca (FC), la componente parasimpatica la rallenta. [4]

1.2.1 Conduzione cardiaca

Il normale ritmo cardiaco viene generato da una striscia piccola, appiattita ed ellissoidale di muscolo cardiaco specializzato chiamata nodo SA che si trova nella parte superiore dell'atrio destro. [4]

Lo stimolo elettrico si diffonde verso gli atri dal nodo SA attraverso la via internodale. Giunto a livello del nodo AV, in prossimità della valvola AV destra, l'impulso prosegue lungo il fascio di His, un cordone di miociti diramato in branca sinistra e branca destra, il quale convoglia il segnale fino all'apice cardiaco.

La parte terminale del sistema di conduzione cardiaco è a carico delle fibre di Purkinje, un insieme di fibre nervose che diffondono l'eccitazione elettrica fino ai cardiociti dei ventricoli. Questa particolare organizzazione del sistema di conduzione permette ai ventricoli di contrarsi successivamente agli atri.

L'intero percorso di conduzione descritto è illustrato nelle Figure 5 e 6.

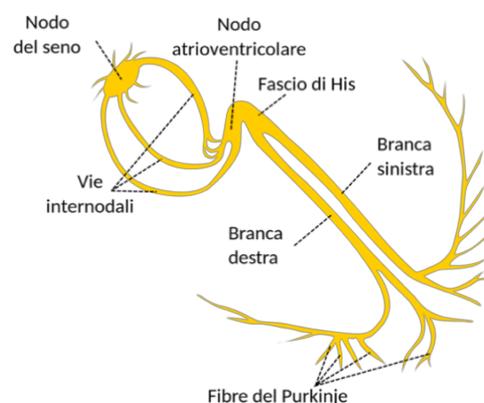


Figura 5: Sistema di conduzione del cuore

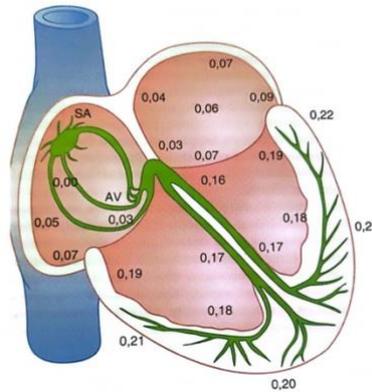


Figura 6: Tempi di propagazione dell'impulso elettrico [4]

La velocità di conduzione del potenziale d'azione lungo le fibre muscolari atriali e ventricolari è di circa 0,3-0,5m/s. La velocità nel tessuto specializzato di conduzione fibre di Purkinje è di 4m/s. [4]

1.2.2 Potenziale d'azione delle cellule cardiache

Tutte le cellule del nostro corpo possiedono un potenziale di membrana definito come la differenza di potenziale elettrico tra la zona intracellulare ed extracellulare, generato dalle differenti concentrazioni ioniche.

Le attività elettriche e contrattili del cuore sono rese possibili grazie al flusso costante di ioni attraverso la membrana delle cellule cardiache. Le correnti ioniche coinvolte sono il sodio (Na^+), il calcio (Ca^{++}) ed il potassio (K^+), spinte da un gradiente di potenziale chimico.

Le cellule del tessuto nodale, degli atri e dei ventricoli hanno caratteristiche elettrofisiologiche differenti e ognuna ha un suo potenziale d'azione generato, pertanto la forma e la durata del potenziale d'azione raggiunto dalle cellule cardiache varia nelle diverse regioni del cuore a causa della diversa espressione dei canali ionici tra le cellule. In Figura 7 sono presenti le diverse forme del potenziale d'azione nelle diverse regioni del cuore. [5][6]

È possibile distinguere due tipologie di sviluppo del potenziale d'azione:

- Potenziale d'azione a risposta rapida tipica dei tessuti di conduzione e di lavoro;
- Potenziale d'azione a risposta lenta delle cellule del nodo senoatriale ed atrioventricolare.

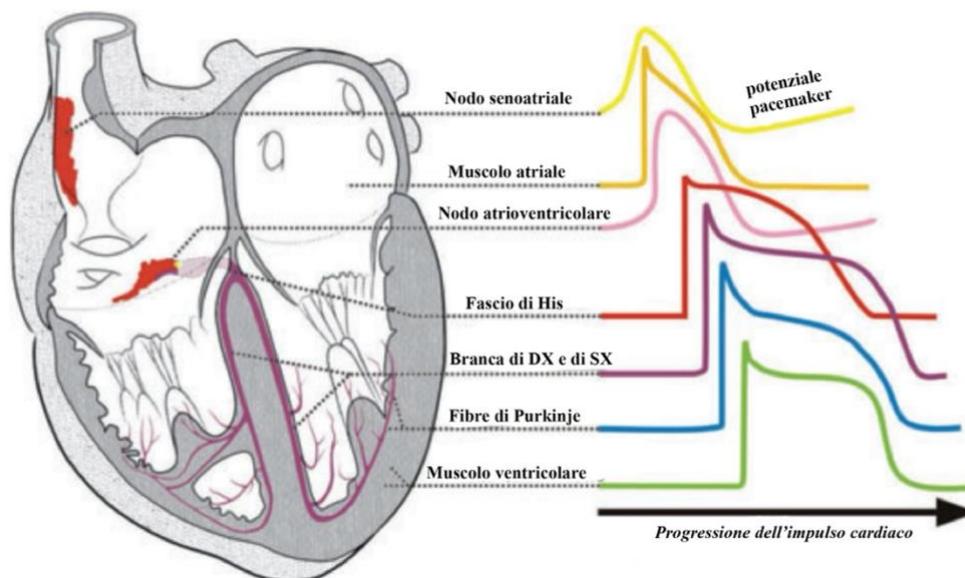


Figura 7: Potenziale d'azione nelle diverse regioni del cuore [6]

Il potenziale di riposo a cavallo della membrana di una cellula del miocardio di lavoro (atri e ventricoli), calcolabile mediante l'equazione di Goldman (eq.1), si attesta sui -90mV.

$$V_m = \frac{RT}{F} \log \frac{P_k[K^+]_e + P_{Na}[Na^+]_e + P_{Cl}[Cl^-]_e}{P_k[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_i} \quad (1)$$

Il processo di eccitamento di una comune cellula miocardica è divisibile in 4 fasi ed il suo andamento, in funzione del potenziale di membrana, è illustrato in Figura 8.

Le fasi si sviluppano come segue:

- Fase 0: in risposta ad uno stimolo elettrico di depolarizzazione trasmesso da fibre muscolari vicine che attesta il potenziale di membrana sui -65mV (valore di soglia) gli ioni Na^+ entrano all'interno della cellula, facendo giungere il potenziale di membrana su valori positivi di circa +20mV generando una rapida depolarizzazione. Il valore di soglia è il valore di innesco in mV che è necessario raggiungere per generare il potenziale d'azione.
- Fase 1: i canali del Na^+ vengono inattivati. L'apertura dei canali del K^+ attesta il potenziale di membrana su mV appena negativi. Si ha un inizio della ripolarizzazione.

- Fase 2: si attivano contemporaneamente i canali del Ca^{++} e del K^+ . Gli ioni Ca^{++} entrano all'interno della cellula, mentre gli ioni K^+ si dirigono esternamente. Questo periodo è definito fase di plateau ed allunga la durata del potenziale d'azione.
- Fase 3: il Ca^{++} viene disattivato, mentre il K^+ continua ad uscire dalla cellula. Le cariche positive in uscita sono maggiori di quelle in ingresso. Il potenziale torna su valori negativi completando la ripolarizzazione.
- Fase 4: ripristino delle condizioni di equilibrio.

Il potenziale d'azione a risposta rapida è caratterizzato da una durata del potenziale d'azione di circa 100-200ms ed è attivato da una corrente veloce di Na^+ . La durata prolungata del potenziale d'azione è data dall'approssimativo equilibrio tra la corrente di Ca^{++} in ingresso e la corrente di K^+ in uscita generando una prominente fase di plateau. [6][7][8]

La refrattarietà è il periodo in cui un secondo potenziale d'azione non può generarsi.

Il meccanismo di contrazione mediante lo scorrimento dei filamenti di actina e di miosina avviene con l'ingresso degli ioni Ca^{++} all'interno del citosol (fluido intracellulare).

Le cellule nodali a risposta lenta si distinguono per una bassa permeabilità al K^+ e dalla peculiare capacità di poter generare spontaneamente il potenziale d'azione, pertanto, sono definite cellule auto-ritmiche: questa proprietà deriva dal loro potenziale di membrana instabile che parte da -60mV fino a salire verso il valore di soglia attestato sui -50mV con una naturale tendenza a depolarizzarsi per poi innescare il potenziale d'azione. [6][7][8]

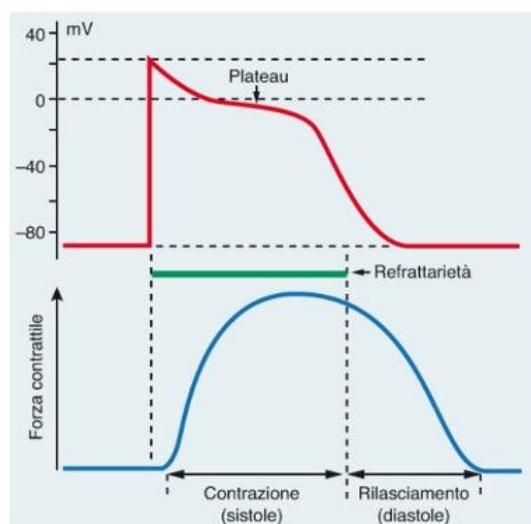


Figura 8: Potenziale d'azione e contrazione del ventricolo

Il cambiamento spontaneo del potenziale di membrana è dovuto da una particolare corrente non selettiva denominata i_f (funny) sostenuta prevalentemente da cationi Na^+ e K^+ . La corrente i_f fluisce in regione di iperpolarizzazione a potenziali inferiori ai -35mV e contraddistingue la fase di depolarizzazione diastolica lenta spontanea. La seconda fase di depolarizzazione più ripida della precedente ed il raggiungimento del potenziale d'azione avviene attraverso il flusso in ingresso di una corrente Ca^{2+} , di conduzione più lenta e di minore intensità rispetto alla corrente veloce di Na^+ presente nelle cellule a risposta rapida.

Non è presente la fase di plateau ed il tratto di ripolarizzazione cellulare mediante la corrente di uscita di ioni K^+ avviene in maniera più graduale. In Figura 9 sono presenti i diversi andamenti grafici del potenziale d'azione. [6][7][8]

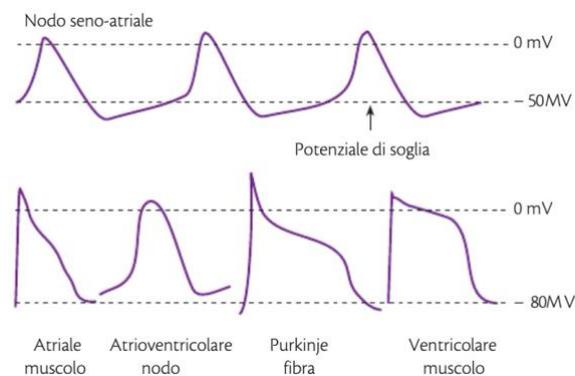


Figura 9: Potenziale d'azione a risposta rapida e a risposta lenta [8]

1.3 Fisiologia meccanica: Il ciclo cardiaco

Gli eventi cardiaci che si verificano dall'inizio di un battito all'inizio del successivo definiscono il ciclo cardiaco: un ciclo completo di contrazione (sistole) e di rilassamento (diastole) del muscolo cardiaco, necessario per la circolazione sanguigna.

L'eccitazione elettrica di una cavità cardiaca ne induce la contrazione e la conseguente espulsione di sangue dalla cavità stessa. Il rilassamento permette ad una cavità di riempirsi di sangue.

Il ciclo cardiaco è quindi un susseguirsi dell'attività elettrica e dell'attività contrattile del muscolo. La corrispondenza tra le due entità è riportata in Figura 10.

Inizialmente tutte e quattro le cavità cardiache sono rilassate, le valvole AV sono aperte e si ha il parziale riempimento dei ventricoli attraverso il sangue venoso di ritorno.

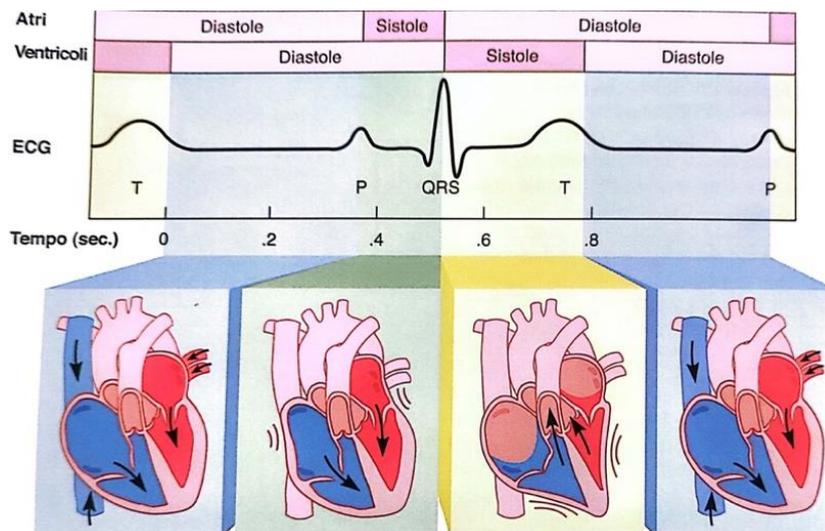


Figura 10: Correlazione tra l'attività elettrica e l'attività contrattile del cuore [1]

Quando il nodo SA dà avvio all'impulso si ha l'inizio della sistole atriale e gli atri si contraggono completando il riempimento dei ventricoli.

Successivamente, la depolarizzazione ventricolare determina la contrazione dei ventricoli ed il rilassamento degli atri. La contrazione ventricolare causa la chiusura delle valvole AV e l'apertura delle valvole semilunari spingendo il sangue nelle due arterie principali, l'aorta e la polmonare.

A seguire, tutte e quattro le cavità tornano in diastole dando luogo ad un successivo ciclo cardiaco. [1]

La fase diastolica e sistolica è contemporanea tra la cavità destra e sinistra del cuore. La sistole atriale precede la sistole ventricolare.

La durata tipica di un ciclo cardiaco di un adulto a riposo è di circa 0,8s, di cui 1/3 (0,3s) comprende la fase sistolica e 2/3 (0,5s) la fase diastolica.

La Figura 11 mostra i diversi eventi del ciclo cardiaco relativi al ventricolo sinistro. Le tre curve superiori mostrano i cambiamenti della pressione nell'aorta, nel ventricolo sinistro e nell'atrio sinistro. La quarta curva descrive i cambiamenti del volume ventricolare sinistro, la quinta l'elettrocardiogramma (ECG) e la sesta un fonocardiogramma, ovvero una registrazione dei suoni prodotti dal cuore quando pompa [4].

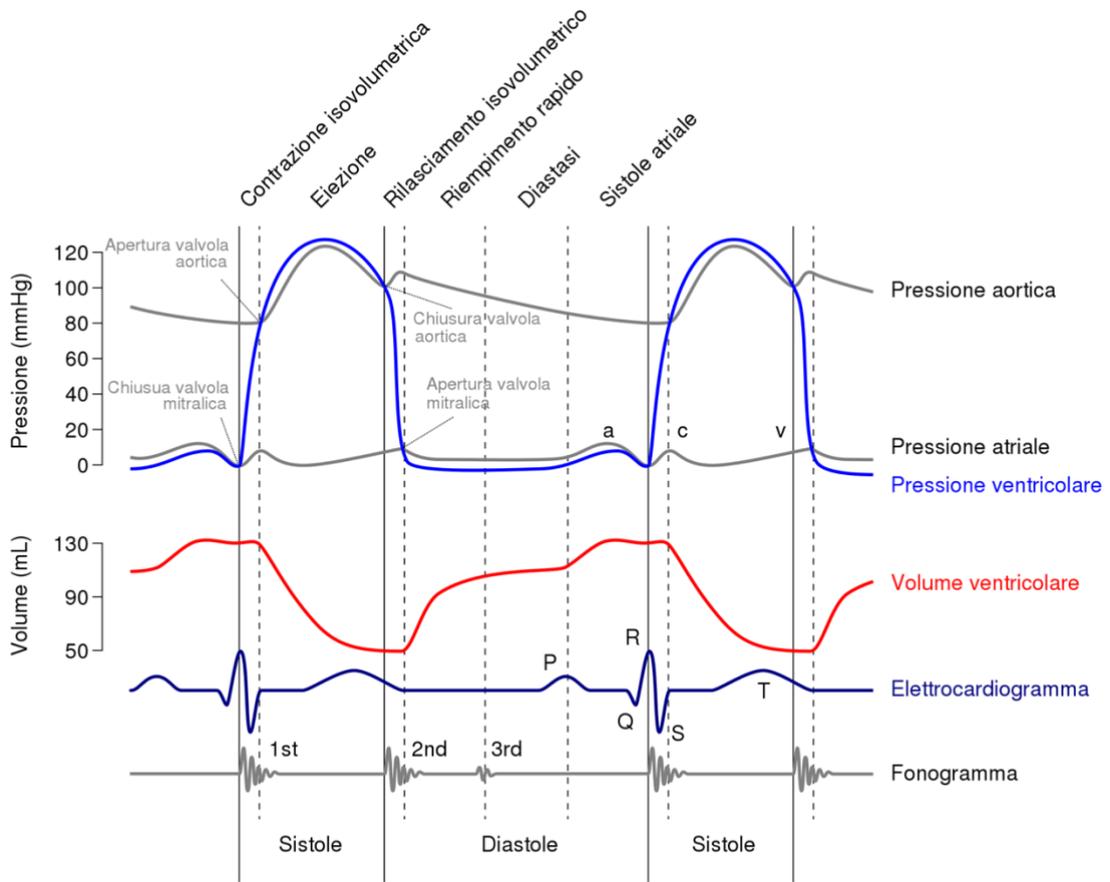


Figura 11: Diagramma di Wiggers del cuore sinistro

2 Elettrocardiogramma: il linguaggio elettrico del cuore

L'elettrocardiogramma (ECG) è la riproduzione grafica dell'attività elettrica del cuore registrata a livello della superficie corporea. La registrazione dell'ECG fornisce informazioni sul ritmo, la frequenza e la durata delle contrazioni cardiache, nonché sull'integrità delle camere e dell'intero sistema di conduzione rappresentando, di fatto, uno strumento diagnostico non invasivo a tutti gli effetti. [2]

Nel momento in cui l'impulso elettrico attraversa il cuore, flussi di corrente si propagano verso i tessuti che lo circondano ed una piccola parte si diffonde fino alla superficie del corpo, punti nel quale il segnale elettrico può essere prelevato e misurato.

Il flusso di corrente fra due cellule in condizioni elettriche differenti genera un dipolo, un'entità costituita da una coppia di cariche elettriche uguali di opposta polarità. Il dipolo può essere rappresentato come un vettore, dotato di una grandezza dipendente dalla quantità di cariche elettriche, una direzione determinata dai fronti di attivazione elettrica prevalenti in quella zona, ed un verso, essendo per convenzione negativa la coda (già attivata) e positiva la testa (zona non ancora attivata). [4] [9]

Questo flusso di corrente è in grado di depolarizzare altre cellule vicine provocando un fenomeno a catena in tutto il miocardio: gli eventi che ne conseguono sono registrabili sulla superficie del corpo e illustrabili graficamente come una successione di deflessioni positive e negative date dai rispettivi fenomeni di depolarizzazione e ripolarizzazione cellulare. Nessun voltaggio viene registrato quando il muscolo ventricolare è completamente polarizzato o completamente depolarizzato, ma solamente in presenza del muscolo cardiaco parzialmente polarizzato e parzialmente depolarizzato la corrente fluisce da una parte all'altra dei ventricoli. [4] [9]

2.1 Elettrodi

Gli elettrodi sono particolari dispositivi elettronici, che posti sulla superficie corporea, sono in grado di prelevare le fluttuazioni del potenziale elettrico e di trasmetterle ad un apparecchio di registrazione, l'elettrocardiografo. Rappresentano l'interfaccia di comunicazione tra corpo umano e strumento di misura svolgendo la funzione di trasduzione tra la corrente ionica generata nel corpo umano e la corrente elettronica

trasferita alla strumentazione di misura. La posizione di applicazione degli elettrodi sul corpo umano è normalizzata a livello internazionale.

Ponendo elettrodi in punti differenti del campo elettrico e connettendoli si ottiene una derivazione.

Un ECG completo comprende dodici differenti derivazioni ottenute mediante la combinazione di dieci elettrodi, ognuna delle quali, descrive lo stesso impulso nello stesso istante temporale. Le dodici derivazioni complessive riguardano gli atri ed il torace in egual numero.

2.2 Derivazioni elettrocardiografiche

Le tre derivazioni bipolari degli arti (derivazione I, II, III), conosciute come derivazioni fondamentali o di Einthoven dal nome del fisiologo olandese che le sviluppò nel 1903, sono prodotte dalla coppia di tre elettrodi e forniscono una proiezione del vettore cardiaco sul piano frontale.

Nella derivazione I il terminale negativo (-) dell'elettrocardiografo è collegato al braccio destro e quello positivo (+) al braccio sinistro;

Nella derivazione II, il terminale negativo (-) è collegato al braccio destro e quello positivo (+) alla gamba sinistra;

Nella derivazione III, il terminale negativo (-) è collegato al braccio sinistro e quello positivo (+) alla gamba sinistra.

Le derivazioni formano attorno all'area del cuore il triangolo di Einthoven (Figura 12), un trilatero i cui vertici superiori rappresentano i punti ai quali le due braccia si connettono elettricamente con i fluidi attorno al cuore e l'apice inferiore è il punto al quale la gamba sinistra si collega con questi fluidi [4]. La somma dei potenziali nelle derivazioni I e III uguaglia il potenziale della derivazione II.

Le derivazioni toraciche (V1, V2, V3, V4, V5, V6), o derivazioni precordiali, sono registrate attraverso un elettrodo esplorante posizionato sulla superficie anteriore del torace a livello degli spazi intercostali e l'elettrodo negativo, di riferimento, è collegato tramite uguali resistenze elettriche al braccio destro, al braccio sinistro e alla gamba sinistra simultaneamente. Le derivazioni toraciche forniscono una rappresentazione del vettore cardiaco sul piano trasversale.

- V1: elettrodo in quarto spazio intercostale parasternale destro
- V2: elettrodo in quarto spazio intercostale parasternale sinistro
- V3: elettrodo in posizione intermedia fra V2 e V4
- V4: elettrodo in quinto spazio intercostale sinistro, sull'emiclaveare anteriore
- V5: elettrodo sulla linea di V4 sull'ascellare anteriore
- V6: elettrodo sulla linea di V4 sull'ascellare media.

Le derivazioni unipolari aumentate degli arti offrono anch'esse una proiezione sul piano frontale del vettore cardiaco. Esse si differenziano dalle derivazioni bipolari fondamentali dal momento che, in quest'ultima configurazione, due arti sono connessi tramite resistenze elettriche al terminale negativo dell'elettrocardiografo mentre un terzo arto è collegato al terminale positivo. Tali derivazioni sono nominate in base alla posizione del polo positivo.

Se al terminale positivo è collegato il braccio destro, la derivazione è nota come aVR; quando è collegato al braccio sinistro aVL; quando è collegato alla gamba sinistra aVF [2] [9].

La denominazione di aumentate deriva dal fatto che la differenza di potenziale che si ricava da ogni arto rispetto al potenziale di riferimento è generalmente maggiore (circa il 50%) di quello che si rileverebbe per lo stesso arto, ma rispetto ad un altro arto da solo, come sulle derivazioni bipolari.

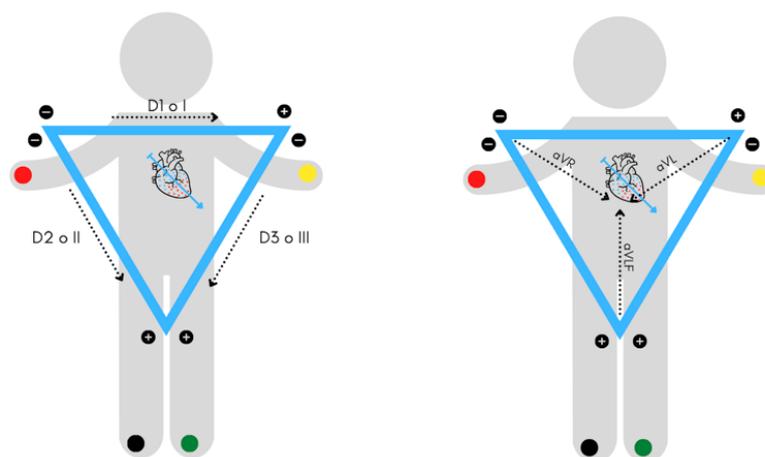


Figura 12: Derivazioni bipolari fondamentali ed aumentate

Il sistema di derivazioni ortogonale di Frank è meno utilizzato nella pratica clinica e diffuso solamente su ECG per diagnosi di alta fascia. Quest'ultimo è un sistema di derivazioni bipolari con gli assi disposti lungo le coordinate ortogonali cartesiane X, Y, Z. Vengono collocati cinque elettrodi sul torace, uno sulla caviglia sinistra e un altro per determinare un potenziale di riferimento. In tal modo si ottengono le proiezioni sui tre assi ortogonali diretti come le tre direzioni principali: testa- piedi, torace-schiena, spalla dx-sx. Risulta dunque possibile ricostruire l'evoluzione nel tempo e nello spazio del vettore cardiaco o anche eseguirne le proiezioni sui piani frontale, sagittale e trasverso.

2.3 Tracciato e lettura di un ECG

L'elettrocardiografo è un galvanometro tarato in modo che una deflessione di 1 cm di ampiezza corrisponda a 1 mV di voltaggio. La registrazione dell'ECG è effettuata su carta millimetrata con velocità standard di scorrimento di 25 mm/s: a tale velocità ogni quadratino corrisponde a 40ms. La registrazione dell'ECG va pertanto preceduta dalla taratura dello strumento di misurazione per verificarne il funzionamento. [9]

Il tracciato ECG, riportato in Figura 13, è composto da una successione di deflessioni, l'onda P, il complesso QRS e l'onda T, separate da due tratti isoelettrici, l'intervallo PR e il tratto ST. Il tutto si ripete in maniera sincrona e periodica.

L'onda P è il primo segnale rilevabile e rappresenta l'inizio del ciclo cardiaco. Ha una durata di 50ms-120ms ed un'ampiezza massima di 0,25mV (2,5mm). Rappresenta l'attività elettrica degli atri durante la depolarizzazione. Sono riconoscibili due componenti, la prima corrisponde all'attivazione dell'atrio destro e la seconda a quella dell'atrio sinistro. La successiva fase di ripolarizzazione atriale è mascherata all'interno del complesso QRS [9].

L'intervallo P-R, con una durata variabile dai 120ms ai 200ms, è il primo tratto isoelettrico e corrisponde al tempo di conduzione atrioventricolare.

Il complesso QRS rappresenta la depolarizzazione dei due ventricoli: l'onda Q indica la depolarizzazione del setto interventricolare, l'onda R indica la depolarizzazione dell'apice del ventricolo sinistro ed infine l'onda S che rappresenta la depolarizzazione della base. L'ampiezza del complesso QRS è di ampio voltaggio: l'onda R raggiunge picchi di norma di circa 1-3mV ed una durata complessiva che non supera i 90/100ms.

Il complesso QRS è ampio in mV e stretto in ms rispetto l'onda P, data dalla massa ventricolare maggiore rispetto la massa atriale e dalla rapida velocità di conduzione delle fibre di Purkinjie. [3]

L'intervallo S-T, secondo tratto isoelettrico, è il periodo lungo il quale l'intero muscolo ventricolare si trova nel medesimo stato di depolarizzazione. [3]

L'onda T indica la fase di ripolarizzazione ventricolare, ovvero quando le fibre della muscolatura ventricolare cominciano a rilassarsi. La sua durata oscilla tra 160ms e 200ms.

L'intero intervallo QT è di fondamentale importanza in quanto corrisponde alla sistole elettrica ovvero all'intervallo compreso fra l'inizio della depolarizzazione e il termine della ripolarizzazione ventricolare. La durata del QT è inversamente proporzionale alla FC e di norma è compresa tra 350ms e 440ms [9]

Il reciproco dell'intervallo di tempo fra due battiti consecutivi è misura della FC.

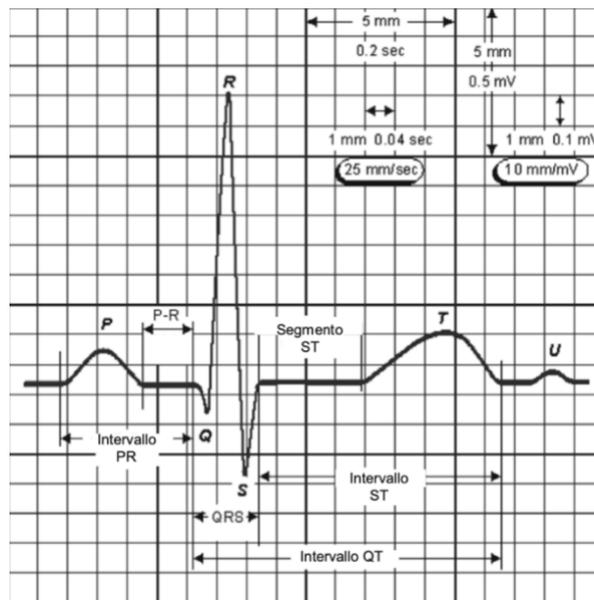


Figura 13: ECG su carta millimetrata con le singole componenti e loro rapporti temporali [9]

3 Fibrillazione atriale

La fibrillazione atriale (FA) è un'aritmia sopra-ventricolare caratterizzata dalla perdita di ogni attività elettrica organizzata da parte degli atri (Figura 14). In presenza di tale anomalia, le normali contrazioni atriali vengono sostituite da movimenti caotici ed irregolari completamente inefficaci ai fini della propulsione sanguigna compromettendo l'emodinamica cardiovascolare. [10][11][12]

3.1 Epidemiologia ed eziologia

La FA è l'alterazione del normale ritmo cardiaco maggiormente diffuso: è stimato che rappresenta il 25-30% di tutte le aritmie cardiache. [11]

La sua incidenza sulla popolazione è strettamente legata all'aumentare dell'età: si stima che la prevalenza in un adulto sia compresa tra il 2% ed il 4% e si prevede un aumento di 2,3 volte superiore entro il 2030 a causa della maggiore longevità della popolazione e del numero sempre crescente di screening effettuati. Con il repentino innalzamento dell'età media della popolazione la FA mostra un alto tasso di morbilità e mortalità comportando un onere significativo per i pazienti, la salute sociale e l'economia sanitaria. In Figura 15 è riportata graficamente la previsione di aumento della prevalenza di FA tra gli anziani nell'Unione europea nel periodo compreso tra il 2016 ed il 2060. [13]

Le cause legate all'insorgere della FA sono molteplici: su tutte risalta una marcata associazione con altre patologie cardiovascolari pregresse.

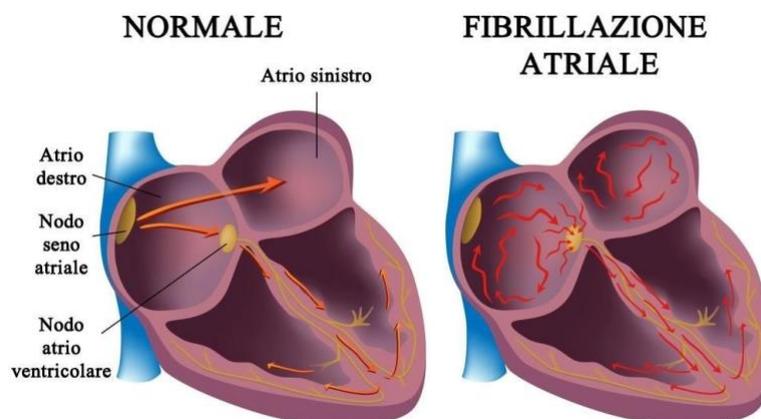


Figura 14 Impulsi elettrici durante la fibrillazione atriale

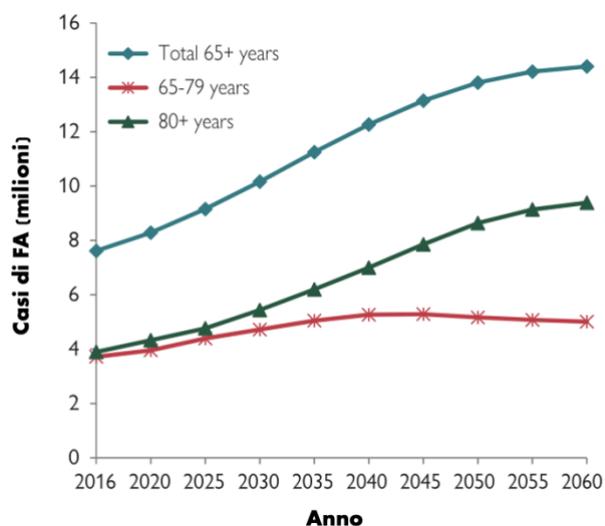


Figura 15: Aumento previsto della prevalenza di FA tra gli anziani nell'UE nel periodo 2016-2060 [13]

Qualsiasi condizione che comporta infiammazione, stress, danno o ischemia a carico dell'apparato cardiaco può partecipare allo sviluppo dell'aritmia. [14]

Le principali condizioni che causano aritmie sono da ricondursi all'età, alla presenza di cardiopatie congenite, all'ipertensione, a disturbi endocrini e neurologici, ad apnee notturne ed all'assunzione di alcool o droga. [14] La FA può manifestarsi anche a seguito della dilatazione atriale: l'allungamento delle pareti atriali determina un allungamento di lunghezza della via di propagazione dell'impulso elettrico ed un conseguente rallentamento della sua conduzione o un danneggiamento alle valvole cardiache determinando un impedimento al normale passaggio di sangue ai ventricoli. [4]

3.2 Classificazione

Vari criteri di classificazione della FA sono definiti in base alla durata temporale, all'eziologia ed all'associazione di cardiopatie valvolari.

Maggiormente diffusa è la classificazione della FA tenendo conto dell'evoluzione clinica e temporale in:

- FA parossistica: se di durata minore di 7 giorni. Nella maggior parte dei casi non richiede intervento esterno e si risolve spontaneamente entro 48 ore. La FA parossistica può ulteriormente essere suddivisa in FA vagotonica se indotta dal

ciclo mestruale o da farmaci che inducono un tono vagale elevato ed in FA adrenergica se deriva da periodi di elevato tono simpatico;

- FA persistente: se l'episodio si prolunga per più di sette giorni e necessita di intervento farmacologico o di cardioversione elettrica per il ripristino del normale ritmo sinusale;
- FA permanente: se gli episodi si manifestano per lunga data interrompendo i tentativi di ripristino e di mantenimento del normale ritmo sinusale e perseguire una strategia di controllo della frequenza. [10][12]

Meno approciata nella clinica moderna ma rilevante sulla decisione di somministrazione di anticoagulanti è la classificazione della FA basata sulla presenza di concomitante malattia valvolare:

- FA valvolare: in presenza di una patologia da moderata a grave di stenosi mitralica e di compromissione delle valvole cardiache meccaniche;
- FA non valvolare: questa definizione non implica l'assenza di cardiopatie valvolari ma include tutte le altre forme di cardiopatie valvolari. [15]

Negli ultimi anni le nuove guide introdotte dalla European Society of Cardiology hanno sostituito la precedente classificazione valvolare definendo la FA in base all'eziologia sottostante:

- FA secondaria a cardiopatia strutturale: in pazienti con disfunzione sistolica/diastolica del ventricolo sinistro con ipertensione di lunga data ed ipertrofia del ventricolo;
- FA focale: in pazienti con frequenti e ripetitivi episodi di FA di breve durata.
- FA poligenica: in caso di associazioni con portatori genetici ed associate a FA di precoce esordio;
- FA post-operatoria: se comparsa in pazienti a seguito di un intervento chirurgico cardiaco che precedentemente erano in ritmo sinusale ed in assenza di precedenti episodi di FA;
- FA valvolare: in pazienti con stenosi mitralica o valvole cardiache protesiche.
- FA negli atleti: se si verifica negli atleti in correlazione alla durata ed all'intensità della prestazione fisica di durata parossistica;
- FA monogenica: dovuta dalla presenza di cardiomiopatie ereditarie comprese le canalopatie. [15]

3.3 Diagnosi

La FA si può presentare nel contesto di una grande varietà di condizioni patologiche cardiache e non, nonché in un soggetto apparentemente sano. Si tratta di un disturbo asintomatico in oltre un terzo dei soggetti, negli altri casi può manifestarsi con sintomi generici non specifici. [10]

Sebbene una iniziale diagnosi possa essere redatta da sintomi quali dispnea, palpitazioni, vertigini e dolore toracico anginoso [10] la diagnosi della FA è ad esclusiva analisi del tracciato ECG completo a 12 derivazioni, di maggiore attendibilità se registrata mediante un holter cardiaco (24h).[12]

In presenza di una FA il tracciato ECG (Figura 16) si distingue dal normale ritmo sinusale per la variazione di due parametri:

- Scomparsa delle onde P: numerose piccole onde di depolarizzazione atriale si propagano in tutte le direzioni negli atri e poiché esse sono deboli e di polarità diverse si neutralizzano a vicenda. [4]
- Irregolarità degli intervalli R-R: un grande numero di impulsi raggiunge il nodo AV ma solo una parte di essi si trasmettono effettivamente ai ventricoli in modo irregolare. [16]

Le onde P di attivazione atriale sono sostituite da rapide oscillazioni della linea isoelettrica dette onde *f* (fibrillatorie). Le onde *f* sono del tutto irregolari e caratterizzate da continue variazioni di forma e dal basso voltaggio, si ripetono con elevatissima frequenza producendo un aspetto frastagliato della linea isoelettrica visibile per tutto il ciclo cardiaco. [17]

La frequenza atriale è di circa 350-600bpm mentre la frequenza ventricolare si attesta sui 100-180bpm. [17] La conduzione dello stimolo ai ventricoli è regolata e rallentata dal nodo AV che esercita una funzione di filtro: a fronte di una frequenza atriale molto elevata, la frequenza di risposta ventricolare è minore e variabile con tendenza tachiaritmica. [9]



Figura 16: Tracciato ECG in FA [17]

3.4 Metodi automatici di diagnosi

3.4.1 Apple Watch

I dispositivi indossabili di consumo permettono di monitorare il fitness e la salute personale nella vita quotidiana.

Molti di questi al loro interno implementano una sofisticata tecnologia sensoristica ed algoritmi di calcolo in grado di individuare e fornire avvisi di allarme in caso di anomalie fisiologiche divenendo un sistema diagnostico continuo e non invasivo a tutti gli effetti.

La sensoristica inclusa all'interno degli smartwatch è in grado di rilevare anomalie di FA attraverso un monitoraggio ECG o di natura fotopleletismografica (PPG). In Figura 17 è riportata la collocazione dei sensori presenti nel dispositivo Apple Watch serie 6 di Apple.

Il monitoraggio ECG eseguito da un dispositivo indossabile restituisce un tracciato di singola derivazione in grado di fornire informazioni sulla FC e sul ritmo cardiaco. È richiesto l'intervento attivo da parte del soggetto nell'appoggiare la punta del dito sull'elettrodo posto sulla corona dell'orologio che in combinazione con l'elettrodo a contatto con il polso posto posteriormente al dispositivo è in grado di creare un circuito chiuso tra il cuore e le braccia. [18]

L'Apple Watch mediante un algoritmo proprietario di Apple, acquisito il tracciato ECG è in grado di classificare il ritmo rilevato come RS, FA, FA con alta FC (100-150 bpm) con una sensibilità del 98% ed una specificità del 99% in FA. [19]

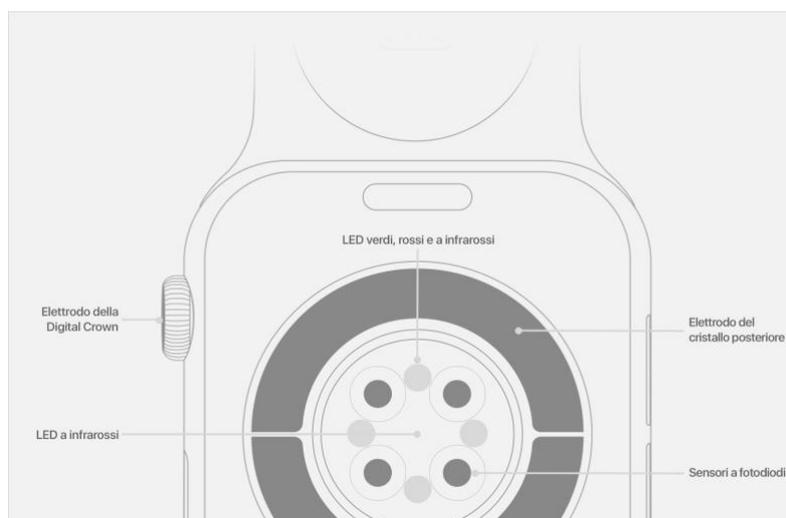


Figura 17: Sensoristica Apple Watch Serie 6 [18]

Il monitoraggio PPG permette attraverso il funzionamento combinato di luci LED verdi erogati ad impulsi alternati e di fotodiodi sensibili alla luce di rilevare la quantità di sangue che scorre nel polso in un determinato momento. Ad ogni battito il flusso di sangue che scorre nei vasi del polso aumenta e di conseguenza è maggiore la luce verde assorbita. [18]

In questo modo i dispositivi indossabili riescono a calcolare la FC e la sua variabilità nel tempo. L'Apple Heart Study ha dimostrato che seppur nella maggior parte dei casi la notifica rappresenta accuratamente la presenza di FA, in alcuni casi può indicare la presenza di un'aritmia diversa dalla FA. [19]

3.4.2 Elettrocardiografo con interpretazione automatica

L'elettrocardiografo è un dispositivo medico professionale in grado di registrare un tracciato ECG in 12 derivazioni in pochi secondi.

Lo strumento di misurazione in oggetto è dotato di fili conduttivi per la connessione degli elettrodi posizionati sul corpo del paziente e di un voltmetro in grado di registrare l'attività elettrica.

I moderni elettrocardiografi con interpretazione automatica sono dotati di algoritmi capaci di individuare autonomamente la FA in base ai segni caratteristici nel tracciato dell'ECG e di calcolare automaticamente la variabilità della frequenza cardiaca, i segmenti ST-QT e la presenza di un eventuale pacemaker.

3.4.3 Monitoraggio remoto dei dispositivi impiantabili

Nei pacemaker e defibrillatori più recenti e sofisticati sono implementati al loro interno dei software di monitoraggio remoto che permettono di trasmettere i dati, salvati all'interno della memoria del dispositivo, su un device esterno associato in modalità wireless e di condividerli con lo staff clinico consentendo di monitorare costantemente lo stato dell'apparecchio, inclusi parametri come la frequenza cardiaca, l'impulso elettrico, l'attività del pacemaker e di inviare segnali di allarmi in caso di anomalie relative al funzionamento del sistema impiantato o di alcuni eventi clinici critici. [20]

I vantaggi potenziali del monitoraggio remoto includono il riconoscimento precoce dell'aritmia e una pronta reazione terapeutica (modifica della terapia farmacologica,

riprogrammazione del dispositivo, cardioversione elettrica), capace di prevenire il rimodellamento elettrico dell'atrio e gli eventi clinici avversi. [20]

3.5 Terapia

Durante la FA gli atri non pompano adeguatamente sangue ai ventricoli compromettendo la loro funzione di pompe di iniettori. Nonostante ciò, il sangue continua a fluire passivamente dagli atri ai ventricoli e l'efficienza della funzione di pompa ventricolare si riduce solamente del 20-30%: per questo motivo un soggetto con FA può vivere per mesi o anni seppur in uno stato di ridotta efficienza cardiaca. [4]

Se non adeguatamente controllata la FA può evolversi in una cardiomiopatia o in un ictus cerebrale tromboembolico ad alto rischio.

La FA è trattata con l'adozione di un sano stile di vita, l'assunzione di terapia farmacologica e procedure chirurgiche con lo scopo di prevenire la comparsa di coaguli sanguigni, di rallentare il battito cardiaco e di ripristinare il normale ritmo sinusale.

La gestione dei sintomi correlati alla FA si basano su due principali strategie di trattamento: il controllo del ritmo e quello della FC ventricolare.

La preferenza dell'uno rispetto all'altro è legato al singolo individuo: pazienti giovani con FA sintomatica e di recente insorgenza vengono trattati con il controllo del ritmo mentre il controllo della frequenza ventricolare è preferibile su pazienti affetti da FA persistente e con una malattia cardiaca sottostante o laddove il controllo del ritmo sia fallito. [14] [21] [22]

La terapia di controllo del ritmo si riferisce all'utilizzo di farmaci antiaritmici, di cardioversione e di ablazione transcateretere con lo scopo di ripristinare e mantenere il normale ritmo sinusale migliorando la qualità di vita dei pazienti sintomatici. [14]

La cardioversione può essere attuata sia elettricamente sia farmacologicamente. La cardioversione elettrica ha successo nel breve termine ma spesso fallisce nel lungo termine e consiste nell'erogare un impulso elettrico di corrente continua, in sincronia con il complesso QRS per evitare di innescare la fibrillazione ventricolare. La cardioversione farmacologica è indicata in pazienti emodinamicamente stabili, non necessita di sedazione ma è meno efficace dalla cardioversione elettrica e viene attuata con la

somministrazione di farmaci antiaritmici di classe Ic come la flecainide o l'amiodarone che comportano una fase di depolarizzazione cellulare iniziale molto lenta. [13][22][23]

L'ablazione transcateretere rappresenta un trattamento consolidato per la prevenzione delle recidive di FA mostrando un'alternativa sicura e superiore al mantenimento del ritmo sinusale offerto dai farmaci antiaritmici. L'ablazione transcateretere viene eseguita mediante tecnica a radiofrequenza o di crioablazione con pallone (cryoballon) andando a distruggere i foci aritmogeni responsabili degli impulsi atriali incontrollati a livello dell'atrio sinistro, in corrispondenza della giunzione con la vena polmonare. [14]

La terapia di controllo della FC ventricolare avviene attraverso l'assunzione di farmaci beta-bloccanti che agiscono inibendo i recettori beta-adrenergici inducendo una riduzione della FC e della pressione arteriosa, fornendo maggiore tempo al riempimento sanguigno ventricolare e ripristinando una normale gittata sistolica. Nel caso in cui la FC auspicata non venga raggiunta, in combinazione ai beta-bloccanti vengono somministrati farmaci calcio-antagonisti (bloccanti dei canali del calcio) e la digossina, un glicosidio digitale con effetto inotropo positivo al fine di aumentare la forza di contrazione del muscolo cardiaco. [14]

Sebbene nel corso degli anni non si sia evidenziata una sostanziale superiorità di un trattamento rispetto all'altro, una recente analisi retrospettiva (2023) ha evidenziato una minore mortalità per i pazienti trattati con il controllo del ritmo a fronte di una sostanziale analogia sul tasso di ospedalizzazione, su una eventuale sindrome coronarica acuta ed arresto cardiaco. [23]

3.6 Complicanze

L'ictus ischemico è una complicanza della FA con un alto tasso di disabilità, di demenza e di morte che può essere significativamente ridotta attraverso l'assunzione di farmaci anti-coagulanti. Il non corretto pompaggio verso i ventricoli può comportare l'accumulo di sangue nella camera atriale aumentando la probabilità di coagulo che può diffondersi nelle arterie bloccando il flusso sanguigno. Un tale blocco a livello dell'arteria cerebrale ne priva le cellule di ossigeno provocando la morte cerebrale. [10]

Altre tipologie di embolie note sono quelle a livello polmonare e coronariche.

La valutazione del rischio tromboembolico per anno di un paziente con FA è stimata mediante il sistema a punteggio (0: basso rischio – 9: alto rischio) multiparametrico CHA2DS2-VASc *score* (Tabella 1) [12] [13]. Negli ultimi anni sono stati introdotti nuovi farmaci anticoagulanti orali (NAO) capaci di agire direttamente contro la trombina o antagonizzando il fattore X della coagulazione. [10]

Tabella 1: CHA2DS2-VASc score

Fattori di rischio	Punteggio
Insufficienza cardiaca congestizia	+1
Ipertensione	+1
Età uguale o maggiore a 75anni	+2
Diabete mellito	+1
Patologia vascolare	+1
Ictus, attacco ischemico o tromboembolia	+2
Età compresa tra i 65 e i 74 anni	+1
Genere femminile	+1

4 Metodi per l'analisi del QT elettrocardiografico durante la fibrillazione atriale

4.1 Intervallo QT

L'intervallo QT elettrocardiografico è un intervallo temporale dell'attività elettrica ventricolare: ha inizio con la depolarizzazione della prima cellula ventricolare (complesso QRS) e termina con la ripolarizzazione dell'ultima cellula ventricolare (onda T).

L'analisi manuale della misura temporale dell'intervallo QT è un procedimento complesso. Si esegue prendendo in esame un tracciato ECG in II derivazione o nelle derivazioni precordiali V5 o V6, tracciati nei quali le componenti d'onda in esame sono più visibili, con velocità di scorrimento su carta di 25mm/s e ampiezza di 0,1mV/mm. Il segnale viene analizzato attraverso il metodo della tangente (Figura 18): si traccia la tangente nel punto discendente più ripido dell'onda T e la sua fine è data dall'intersezione tra la tangente e la linea di base dell'elettrocardiogramma. L'intervallo QT è dato dall'inizio del complesso QRS e la fine dell'onda T. [24][25]

La principale difficoltà nel misurare il tratto QT risiede nella corretta identificazione dell'onda T, soprattutto in presenza di seconde componenti. Se la seconda componente è una chiara onda U, questa va esclusa nella misurazione. Diversamente, in presenza di onde T difasiche o notched, la misurazione deve comprendere l'intera deflessione, fino al completo ritorno all'isoelettrica. [26]

Particolare attenzione nella misurazione è richiesta in presenza di fattori che possono modificare il complesso QRS, quali blocchi di branca completi o preeccitazione ventricolare, nei quali l'intervallo QT può non riflettere in modo accurato la durata della

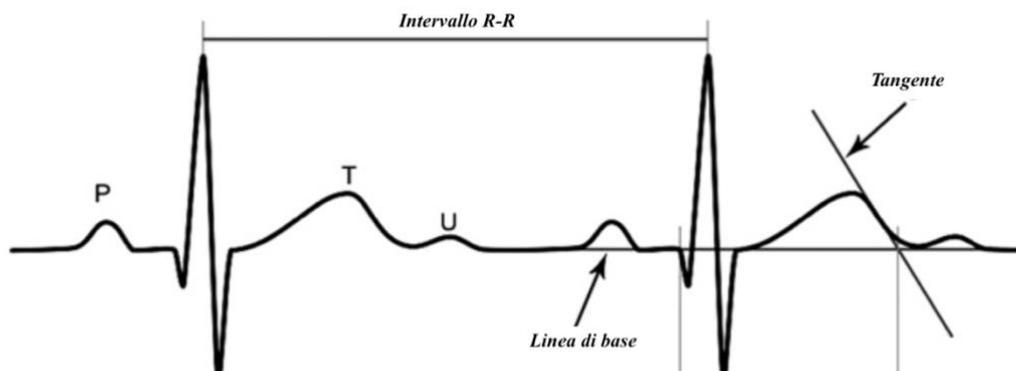


Figura 18: Determinazione manuale dell'intervallo QT con il metodo della tangente [25]

ripolarizzazione ventricolare. In tali casi risulta più attendibile la misurazione del tratto JT. In caso di cardiostimolazione ventricolare non è invece possibile la determinazione del reale intervallo QT, poiché la traccia registrata dall'ECG di superficie riflette l'attività indotta dal pacemaker e non l'attività ventricolare intrinseca. [26]

L'intervallo QT deve essere determinato come valore medio derivato da almeno 3-5 cicli cardiaci consecutivi e viene misurato dall'inizio della prima insorgenza del complesso QRS alla fine dell'onda T. La misurazione del QT deve essere effettuata in II derivazione, V5 o V6, con l'utilizzo del valore più lungo. [26] L'intervallo QT è diverso nelle diverse derivazioni a causa delle differenti proiezioni dell'asse cardiaco.

L'intervallo temporale QT è strettamente correlato mediante un rapporto inversamente proporzionale alla FC in quanto esso è il principale modulatore della durata di ripolarizzazione: un alto valore della FC è associato ad un basso intervallo temporale QT, un basso valore della FC è associato ad un alto intervallo temporale QT.

L'assunzione di farmaci, mutazioni o cambiamenti nei livelli degli elettroliti, possono comportare un guadagno o una perdita di funzione da parte dei canali ionici che si riflette nella densità di corrente e nella successiva modulazione del potenziale d'azione cardiaco ed infine nei cambiamenti della durata dell'intervallo QT. [27]

Altri fattori influenzanti il QT sono l'età, il sesso, l'attività nervosa autonoma, il ritmo cardiaco, l'assunzione di droghe, malattie cardiache o sindromi congenite. [28]

L'intervallo QT ha valori di norma compresi in condizioni fisiologiche tra 0,35s e 0,44s (Figura 19).[29]

Un prolungamento dell'intervallo QT è associato al rischio di aritmia cardiaca in quanto può indurre depolarizzazioni precoci, torsione di punta e morte improvvisa. I farmaci antiaritmici utilizzati per il trattamento della fibrillazione atriale sono essi stessi portatori di un prolungamento del QT cardiaco, per cui è necessario misurare accuratamente l'intervallo QT prima e dopo l'assunzione di farmaci antiaritmici utilizzati per il trattamento della FA. [24][26]

Dunque, il monitoraggio dell'intervallo QTc svolge un ruolo importante nelle decisioni cliniche per il mantenimento della terapia quando si utilizzano farmaci con potenziale proaritmico.

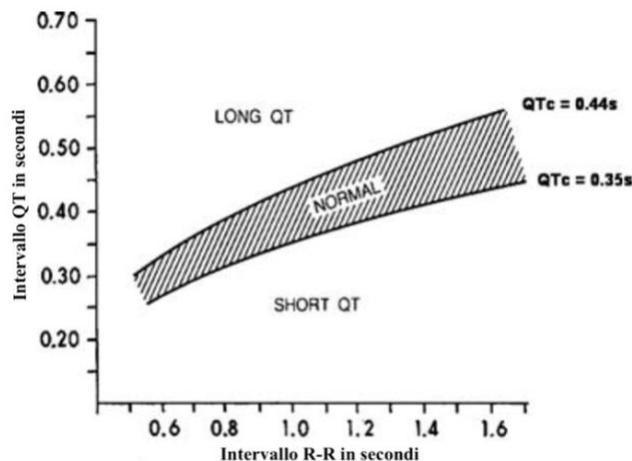


Figura 19: Limite inferiore e superiore dell'intervallo QT per diverse lunghezze del ciclo RR basati sulle misurazioni dell'intervallo QT in soggetti sani.[29]

4.2 Dinamica dell'intervallo QT

Analizzare solamente l'intervallo R-R precedente alla misurazione del QT non è sufficiente per determinare la dinamica dell'intervallo QT: diversi battiti, solitamente minuti di cicli R-R, influenzano la durata dell'intervallo QT di un dato battito. Pertanto, un'analisi rigorosa dell'intervallo QT richiede l'analisi degli intervalli R-R in media di almeno 30-60 s precedenti al battito testato. [31]

La relazione QT-RR è in largo modo governata da cambiamenti del sistema nervoso autonomo. Anche in assenza variabilità degli intervalli R-R stabile esiste la possibilità di cambiamenti di ripolarizzazione dovuti alla variazione del numero di canali coinvolti. [31]

L'adattamento del QT al cambiamento della FC è un fenomeno dinamico che consiste in una fase di rapido adattamento tra i 30 e i 60 s successivi e in una fase di lento adattamento nei 2 minuti. La velocità di ripolarizzazione cresce all'aumentare della FC in modo più rapido rispetto al caso di diminuzione della FC. [31]

4.3 L'intervallo QT corretto

Nella pratica clinica l'intervallo QT viene corretto attraverso delle formule di correzione con l'intento di eliminare la dipendenza del QT dalla FC, e dunque, dall'alta variabilità degli intervalli R-R in presenza di fibrillazione atriale, correggendo quest'ultima sulla

base del valore dell'intervallo R-R precedente e consentendone il confronto con i valori di riferimento. Intervalli R-R brevi determinano valori QT prolungati.

In particolare, l'intervallo QT corretto (QTc) tiene conto della misura dell'intervallo QT in presenza di una FC di riferimento di 60 bpm.

In letteratura sono presenti diverse formule di correzione: lineari, esponenziali e logaritmiche.

Le principali formule di correzione utilizzate sono:

- Formula di Bazett: $QTc = QT / \sqrt{RR}$ (2)

- Formula di Fridericia: $QTc = QT / \sqrt[3]{RR}$ (3)

- Formula di Framingham: $QTc = QT + 0,154(1 - RR)$ (4)

- Formula di Hodges: $QTc = QT + 1,75(FC - 60)$ (5)

RR= l'intervallo di tempo tra il picco R del battito corrente e quello del battito precedente.

L'intervallo QT è considerato fisiologico se ha durata compresa tra 350 e 440 ms.

Nella pratica clinica più comunemente il QT viene corretto utilizzando la formula della radice quadrata di Bazett (eq. 2) a causa della sua semplicità: il QTc è uguale all'intervallo QT diviso la radice quadrato dell'intervallo R-R precedente. Quando la FC è particolarmente veloce ($FC > 100$ bpm) o lenta ($FC < 60$ bpm), la formula di Bazett può rispettivamente sovra correggere o sotto correggere l'intervallo QT. Nonostante tale imprecisione rimane la formula di correzione standard utilizzata per l'uso clinico. [24][32]

La formula della radice cubica di Fridericia (eq. 3) presenta le stesse limitazioni per FC lente ma si ritiene che rifletta un fattore di correzione più accurato nei soggetti con tachicardia. [25]

Le formule lineari di Framingham (eq. 4) e di Hodges (eq. 5) offrono una correzione più uniforme su un'ampia gamma di frequenze cardiache. [26]

Tuttavia, tali formule sono piuttosto complesse per presentare una reale applicabilità nella pratica clinica quotidiana ed inoltre solo per i valori di QTc ottenuti con la formula di Bazett esistono dei chiari valori di riferimento e un'ampia e solida letteratura di validazione in ambito clinico. Per tutti questi motivi, nonostante alcune limitazioni, la

formula di Bazett rimane ad oggi il gold standard per la misurazione dell'intervallo QTc. [26]

Data l'ampia variazione nell'intervallo RR, i pazienti con FA costituiscono una popolazione particolarmente difficile per la correzione dell'intervallo QT ed inoltre non esiste una metodologia universalmente accettata per misurare e correggere il QT durante la FA.[32]

È molto importante utilizzare la formula QTc più accurata disponibile, non solo per prevenire le aritmie ma anche per valutare gli effetti dei farmaci antiaritmici e non cardiaci sull'intervallo QT ed evitare errori interpretativi. [32]

Studi presenti in letteratura evidenziano la formula lineare di Fridericia, valutata in II derivazione, offrire la migliore correzione dell'intervallo QT in presenza di FA rispetto a tale valore in RS a seguito di cardioversione presentando la variazione di frequenza minima. La formula di Bazett restituisce un'iper-correzione dell'intervallo con il più alto tasso di imprecisione, mentre le formule lineari tendono a sottostimare l'intervallo. [24][26][32]

5 Valutazione comparativa delle formule di correzione

5.1 Database

Il database utilizzato per le misurazioni è stato fornito dalla Dott.ssa Emanuela Teresina Locati.

La base di dati contiene al suo interno il tracciato ECG di un paziente affetto da fibrillazione atriale registrato tramite holter cardiaco (24h) in 3 derivazioni (DI, DII, DIII) secondo la convenzione pseudo-ortogonale con una frequenza di campionamento in acquisizione di 200Hz.

5.2 ECG Deli

ECGdeli è un toolbox MATLAB, disponibile in modalità open-source, di preelaborazione del segnale ECG e di delineazione dell'onda ECG per uso di ricerca. I vantaggi di ECGdeli sono un design semplice e modulare che si concentra sugli algoritmi essenziali necessari per la valutazione dell'ECG, producendo un software facile da usare con uno scopo concreto: il rilevamento e la delineazione delle onde ECG. L'analisi automatica dell'ECG inizia con la determinazione dei tipi d'onda (onde P, onde T e complessi QRS), seguita dall'individuazione dei picchi e dei limiti: onset, picchi ed offset delle onde. [33]

ECGdeli implementa al suo interno software di:

- Pre-elaborazione del segnale ECG (rimozione linea di base, filtro passa banda, filtro notch, correzione linea isoelettrica);
- Rilevamento del complesso QRS (inizio, picco, fine);
- Rilevamento dell'onda T (inizio, picco, fine);
- Rilevamento dell'onda P (inizio, picco, fine);
- Elaborazione multilead.

In Figura 20 è riassunta l'elaborazione automatica di un segnale ECG con il toolbox ECGdeli.

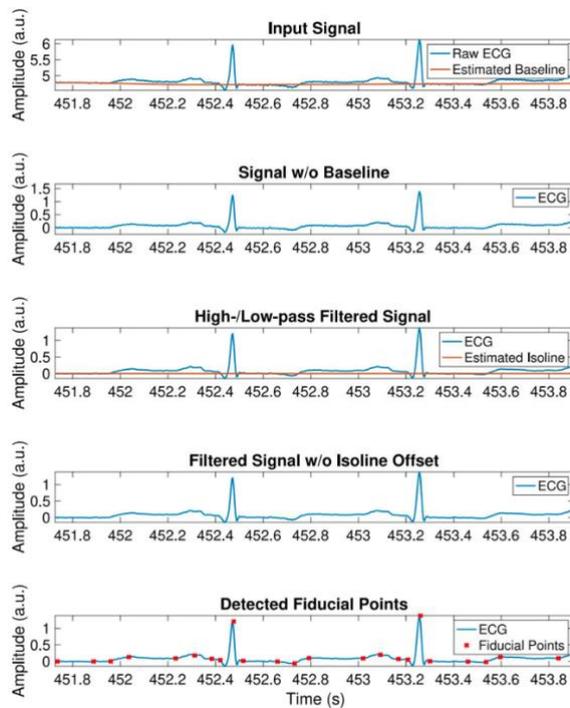
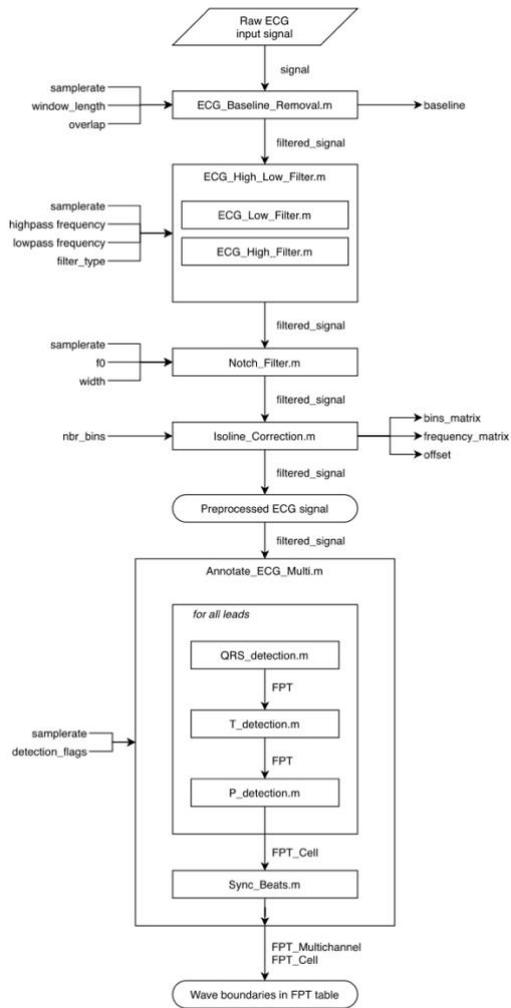


Figura 20: Elaborazione segnale ECG con ECGdeli [33]

5.3 Metodi

Il segnale ECG è stato analizzato attraverso la piattaforma di programmazione e di calcolo numerico MATLAB con l'aggiunta del toolbox ECGdeli.

Acquisito il segnale in input, ne è stata considerata una sottofinestra della durata di 60s ed è stato ricampionato ad una frequenza di 1000Hz.

Con l'utilizzo di ECGdeli il segnale è stato sottoposto ad una fase di preelaborazione con l'applicazione di tecniche di filtraggio e di correzione (rimozione linea di base, filtro passa banda, filtro notch, correzione linea isoelettrica), per renderne più visibili le singole componenti d'onde del tracciato in esame ed abbattere il livello di rumore presente nel segnale.

I valori temporali di onset, di picco e di offset del complesso QRS e dell'onda T sono stati individuati dagli algoritmi di rilevamento automatico ECGdeli ed inseriti all'interno di una matrice.

In Figura 21 è riportata una porzione di segnale ECG a seguito dell'elaborazione svolta con ECGdeli.

Sono stati calcolati i valori di media e deviazione standard dei parametri quali la FC, gli intervalli temporali tra picchi R adiacenti (R-R) e i valori temporali degli intervalli QT/QTc.

Successivamente i valori dei singoli intervalli QTc calcolati, con le differenti formule di correzione, sono stati analizzati su Microsoft Excel attraverso l'applicazione del test t di Student in configurazione due code accoppiata estesa a tutte le casistiche possibili.

Il tutto è stato ripetuto per le tre derivazioni in esame (DI, DII, DIII).

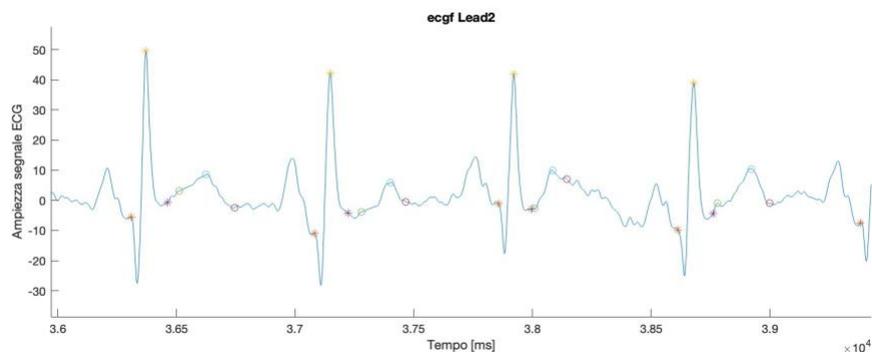


Figura 21: Porzione di segnale ECG (DII) in esame a seguito di elaborazione con toolbox ECGdeli

5.4 Formule

Le formule di calcolo utilizzate per la determinazione degli intervalli R-R (eq. 6), della FC (eq. 7), dei singoli intervalli elettrocardiografici QT (eq.8) e QTc (eq. 2, 3, 4, 5) sono le seguenti:

- Intervalli RR: $RR = RR_{successivo} - RR$ (6)

- Frequenza cardiaca: $FC = 60/mediana(RR)$ (7)

- Intervallo QT: $QT = T_{offset} - Q_{onset}$ (8)

- Formula di Bazett: $QTc = QT/\sqrt{RR}$ (2)

- Formula di Fridericia: $QTc = QT/\sqrt[3]{RR}$ (3)

- Formula di Framingham: $QTc = QT + 0,154(1 - RR)$ (4)

- Formula di Hodges: $QTc = QT + 1,75(FC - 60)$ (5)

5.5 Risultati

I vari risultati ottenuti dalla correzione degli intervalli temporali QT per le tre derivazioni in esame (DI, DII, DIII), espressi in termini di valor medio e deviazione standard, sono riassunti nella seguente Tabella 2:

Tabella 2: Valori misurati

	DI	DII	DIII
FC	77,48 bpm	77,49 bpm	77,47 bpm
Media R-R	774,43 ± 31,75 ms	774,27 ± 32,03 ms	774,47 ± 45,91 ms
QT	397,80 ± 19,21 ms	395,29 ± 34,05 ms	402,76 ± 30,74 ms
QTc Bazett	452,55 ± 20,62 ms	449,21 ± 40,72 ms	458,00 ± 35,08 ms
QTc Fridericia	433,61 ± 19,67 ms	430,33 ± 38,19 ms	438,70 ± 32,78 ms
QTc Framingham	398,17 ± 19,11 ms	395,01 ± 34,17 ms	402,67 ± 30,93 ms
QTc Hodges	428,72 ± 19,12 ms	425,58 ± 34,17 ms	433,21 ± 30,93 ms

Nelle Figure 22,23,24 sono riportati gli istogrammi dei dati ottenuti degli intervalli QTc con le diverse formule di correzione rispettivamente nelle derivazioni DI,DII,DIII.

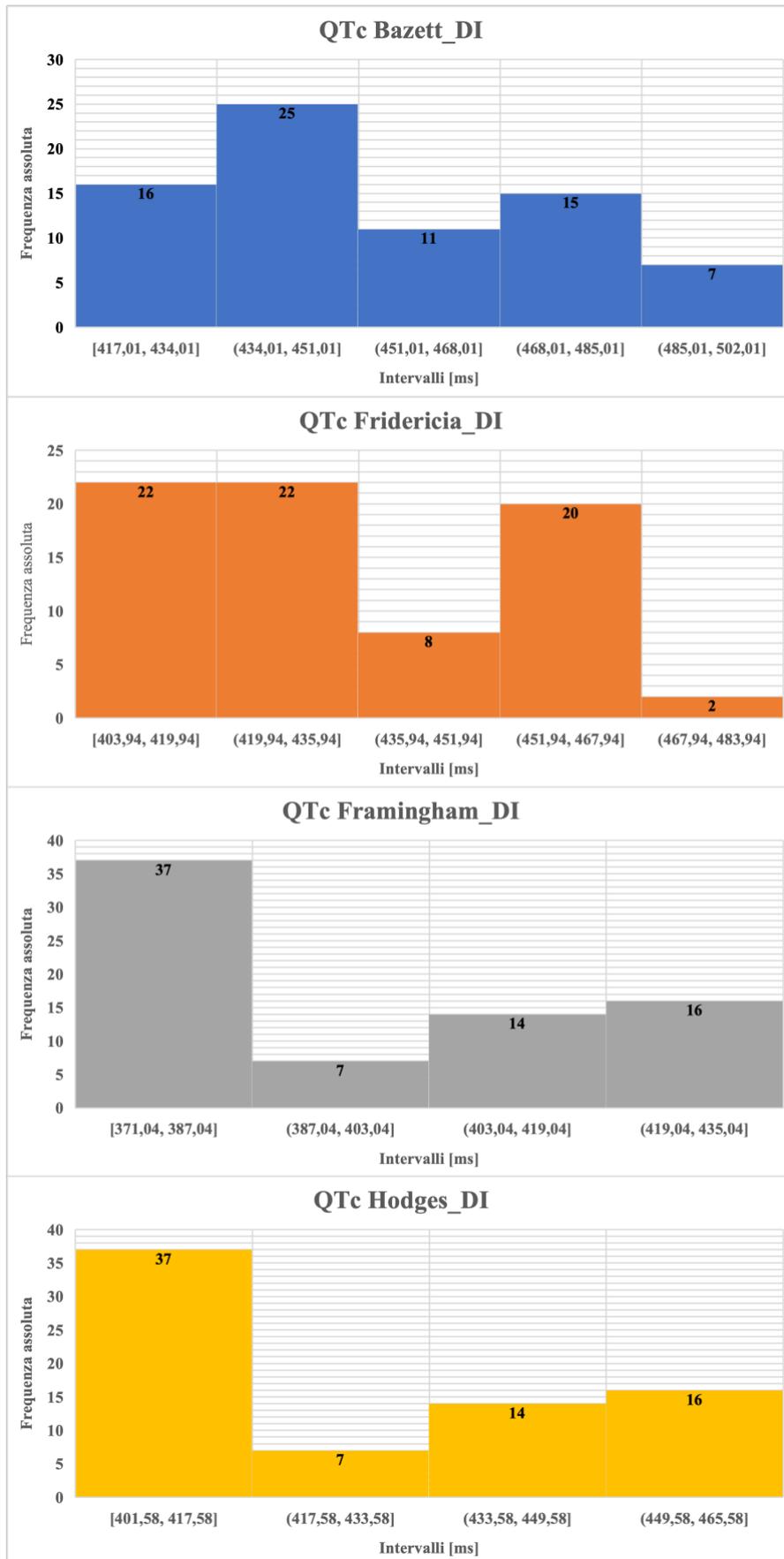


Figura 22: Istogrammi QTc_DI

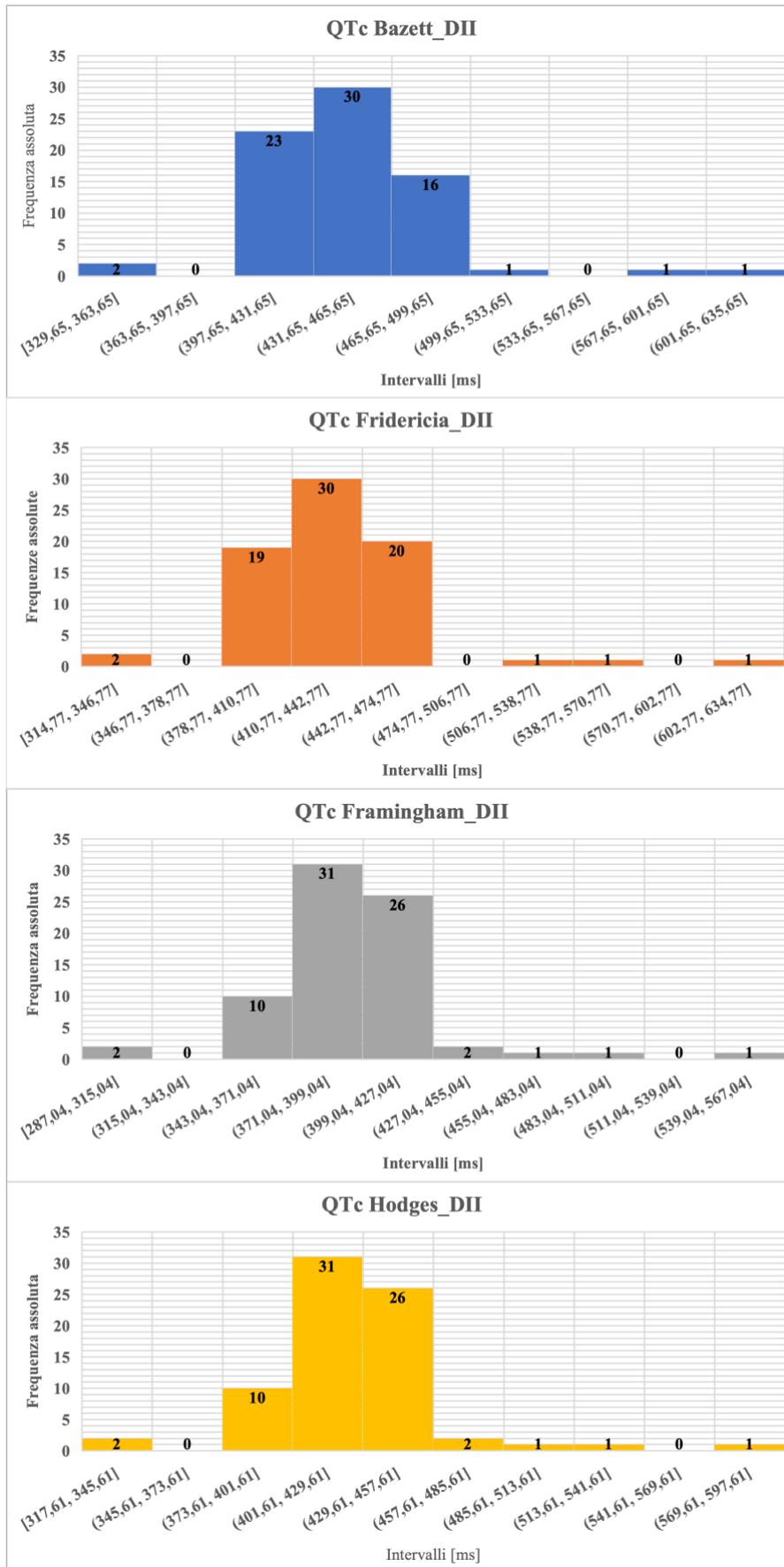


Figura 23: Istogrammi QTc_DII

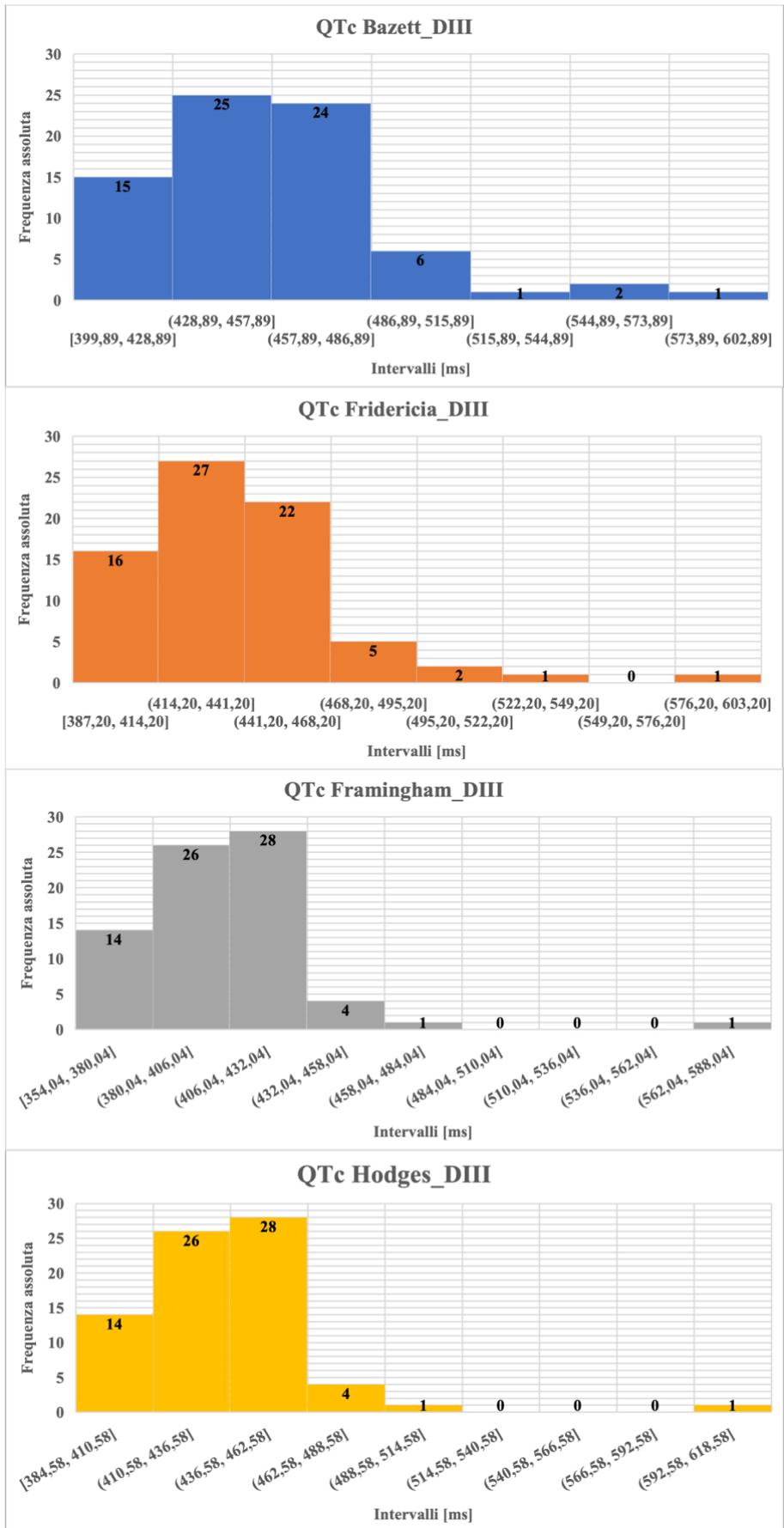


Figura 24: Istogrammi QTc_DIII

A seguire in Figura 25 sono riportati gli andamenti grafici delle singole osservazioni consecutive degli intervalli QTc misurati con le differenti formule di correzione:

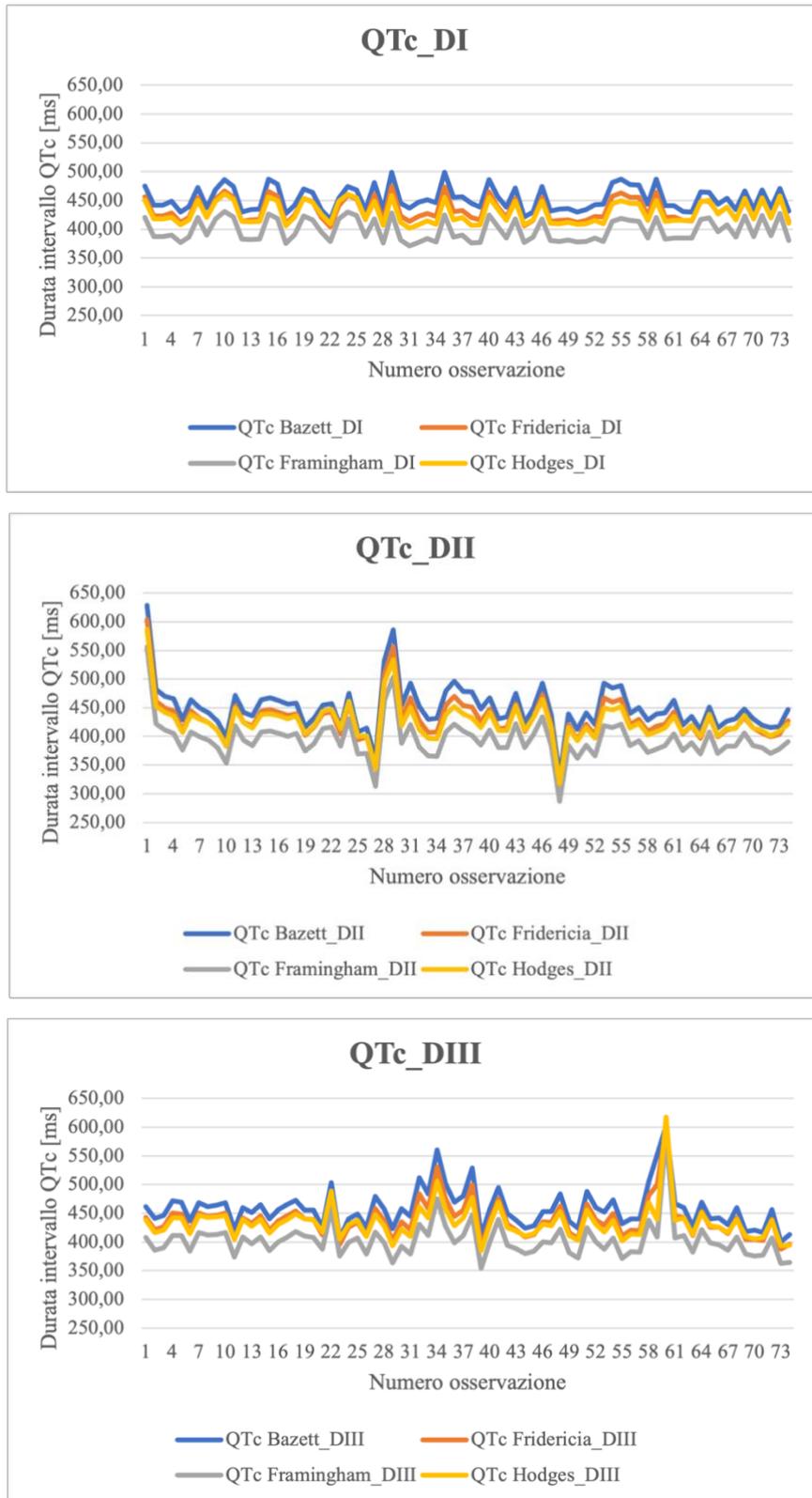


Figura 25: Grafico a linee dei singoli intervalli QTc misurati nelle derivazioni DI, DII, DIII

Risultati del t-test di Student in configurazione due code accoppiata

Test t: due campioni accoppiati per medie (alfa=0,05; numero osservazioni=74; gdl=73)

Tabella 3: Risultati del test t di Student

Test t	Correlazione di Pearson	P(T<t) due code
DI		
QTcBazett QTcFridericia	0,99	7,3561E-59
QTcBazett QTcFramingham	0,90	4,7746E-60
QTcBazett QTcHodges	0,90	1,8440E-35
QTcFridericia QTcFramingham	0,96	1,0626E-60
QTcFridericia QTcHodges	0,96	1,3494E-10
QTcFramingham QTcHodges	0,99	4,5934E-279
DII		
QTcBazett QTcFridericia	0,99	1,0429E-52
QTcBazett QTcFramingham	0,97	1,2680E-53
QTcBazett QTcHodges	0,97	1,2540E-29
QTcFridericia QTcFramingham	0,99	4,0262E-54
QTcFridericia QTcHodges	0,99	1,1812E-07
QTcFramingham QTcHodges	1,00	8,1922E-279
DIII		
QTcBazett QTcFridericia	0,99	4,0535E-42
QTcBazett QTcFramingham	0,90	1,0879E-43
QTcBazett QTcHodges	0,90	4,0795E-22
QTcFridericia QTcFramingham	0,95	1,4612E-44
QTcFridericia QTcHodges	0,95	6,8622E-06
QTcFramingham QTcHodges	1,00	2,3195E-267

5.6 Discussione

I singoli valori misurati dell'intervallo QTc, all'interno di una finestra temporale della durata di 60s, sono stati studiati in termini di media e deviazione standard.

La media permette di valutare il valore centrale di una distribuzione di dati mentre la deviazione standard è misura della dispersione di essi attorno alla media aritmetica.

I valori ottenuti evidenziano come le diverse formule di correzione producano dei dati differenti tra loro (Tabella 2, Figura 25).

La formula di Bazett, come confermato dalla letteratura esistente, restituisce in media la correzione temporale maggiore dell'intervallo QT (DI 452,55 ms; DII 449,21 ms; DIII 458,00 ms) e la più alta dispersione di dati attorno al valore centrale (DI $\pm 20,62$ ms; DII $\pm 40,72$ ms; DIII $\pm 35,08$ ms).

Le formule di Fridericia (DI 433,61 \pm 19,67ms; DII 430,33 \pm 38,19ms; DIII 438,70 \pm 32,78ms) e di Hodges (DI 428,72 \pm 19,12ms; DII 425,58 \pm 34,17ms; DIII 433,21 \pm 30,93ms) mostrano valori centrali e di deviazione standard intermedi.

Gli intervalli QTc calcolati con la correzione di Framingham restituiscono in media gli intervalli temporali minori (DI 398,17ms; DII 395,01ms; DIII 402,67ms).

La differenza maggiore tra le medie calcolate si verifica tra la correzione di Bazett e di Framingham con una discrepanza matematica di circa 55ms in tutte le derivazioni.

Le deviazioni standard delle misurazioni ottenute con le correzioni di Framingham (DI $\pm 19,11$ ms; DII $\pm 34,17$ ms; DIII $\pm 30,93$ ms) e di Hodges (DI $\pm 19,12$ ms; DII $\pm 34,17$ ms; DIII $\pm 30,93$ ms) sono sovrapponibili.

Prendendo in esame le singole derivazioni si registrano in media valori più alti dell'intervallo QTc nella derivazione DIII, seguita rispettivamente da DI e DII. Al contempo si verifica la maggiore dispersione dei dati in DII, DIII e DI.

Le differenti formule di correzione sono state confrontate, in tutte le casistiche possibili, attraverso il test statistico t di Student (Figura 3): Test t due campioni accoppiati per medie; alfa=0,05; numero osservazioni=74; gdl=73.

Il coefficiente di correlazione di Pearson è elevato in tutti confronti (>0,90) per raggiungere l'unità tra le misurazioni di Framingham e di Hodges nelle derivazioni DII e DIII.

Il P-value ottenuto dai singoli t-test è in tutte le prove inferiore al livello di significatività dello 0,05, per cui l'ipotesi nulla (H_0) del test statistico è rifiutata, in evidenza del fatto che ci sia una differenza statisticamente significativa tra i dati restituiti dalle diverse forme di correzione dell'intervallo QT.

Conclusione

Il presente lavoro di tesi mira ad esaminare l'intervallo elettrocardiografico QT in pazienti affetti da fibrillazione atriale, concentrandosi sulla sua correzione in relazione alla frequenza cardiaca al fine di poter disporre di dati clinici confrontabili con valori fisiologici di riferimento.

La correzione dell'intervallo temporale QT è una procedura cruciale nella pratica clinica e le diverse formule di correzione offerte variano in base alla loro linearità e complessità.

Lo studio si è focalizzato sull'analisi di un tracciato elettrocardiografico reso disponibile dalla Dott.ssa Emanuela Teresina Locati, appartenente ad un soggetto affetto da fibrillazione atriale. Il segnale è stato in un primo momento elaborato attraverso l'ambiente di sviluppo Matlab con il supporto del Toolbox ECGdeli e successivamente i dati elettrocardiografici ricavati sono stati analizzati con Microsoft Excel.

In particolare, è stato osservato come in pazienti affetti da fibrillazione atriale le differenti correzioni dell'intervallo temporale QT possono riflettere in maniera diversa la vera durata dell'intervallo, generando differenze statisticamente significative tra i dati ottenuti.

La selezione della formula di correzione appropriata è pertanto necessaria, in funzione del contesto clinico e della tipologia di popolazione in esame, affinché si possa disporre in futuri studi clinici di dati corretti per la migliore interpretazione clinica e la giusta valutazione delle aritmie cardiache, contribuendo così al progresso della ricerca medica e la migliore strategia di gestione clinica della fibrillazione atriale.

Bibliografia

- [1] Kenneth S. Saladin. Anatomia umana. Piccin. 2020. Quinta edizione.
- [2] Michelle J. Necci. Interpretazione dell'ECG. FRGG NEW PRESS. 2023.
- [3] Kapit, Macey, Meisami. The Physiology coloring book. Pearson. 1999. Second Edition.
- [4] Arthur C. Guyton, John E. Hall. Fisiologia Medica. Elsevier. 2006. Undicesima edizione.
- [5] Arnold M. Katz. Physiology of the Heart. Lippincott Williams and Wilkins. 2010. Fifth Edition.
- [6] O. Monfredi, H. Dobrzynski, T. Mondal, M. R Boyett, G. M. Morris. The anatomy and physiology of the sinoatrial node – a contemporary review. Pacing Clin Electrophysiol (2010); 33:1392-1406.
- [7] G. M. Wahler. Heart Physiology and Pathophysiology. Academic Press. Fourth Edition.
- [8] K. T. MacLeod, S. B. Marston, P. A. Poole-Wilson, N. J. Severs, P. H. Sugden. Oxford Textbook of Medicine. Oxford University Press. 2010. Fifth Edition.
- [9] Massimo Romanò. Testo-atlante di elettrocardiografia pratica. Springer. 2009.
- [10] D. Battigelli, O. Brignoli, G. Ermini, A. Filippi, B. Guillaro, S. E. Giustini. Fibrillazione Atriale in Medicina Generale. Pacini Editore. 2013.
- [11] G. Mazzone, M. Girlanda, E. Vallaperta. Fibrillazione atriale. Italian Journal of Emergency Medicine (2013); Area Nursing N°2: 54-60.
- [12] P. Zimetbaum. Atrial Fibrillation. Annals of Internal Medicine (2017); 166: ITC33-ITC48.
- [13] G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres, E. Arbelo, J. J. Bax, C. Blomstrom-Lundqvist, G. Boriani, M. Castella, G.-A. Dan, P. E. Dilaveris, L. Fauchier, G. Filippatos, J. M. Kalman, M. La Meir, D. A. Lane, J.-P. Lebeau, M. Lettino, G. Y. H. Lip, F. J. Pinto, G. Neil Thomas, M. Valgimigli, I. C. Van Gelder, B. P. Van Puttel, C. L. Watkins. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in

collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* (2020); 42: 373-498

[14] Z. Nesheiwat, A. Goyal, M. Jagtap. *Atrial Fibrillation*. StatPearls Publishing (2023).

[15] S. Nayak, B. Natarajan, R. G. Pai. Etiology, Pathology, and Classification of Atrial Fibrillation, *International Journal of Angiology* (2020); 29: 65-71.

[16] R. Russo, G. Fadini. *L'interpretazione dell'elettrocardiogramma*. Piccin. 2004.

[17] S. Goodacre, R. Irons. ABC of clinical electrocardiography: Atrial arrhythmias. *BMJ* (2022); 324: 594-597.

[18] <https://support.apple.com/it-it/HT204666>; [Data visita 12/2023](#)

[19] Apple. *Usò di Apple Watch per la rilevazione di aritmie*. Dicembre 2020.

[20] R. P. Ricci, E. T. Locati, A. Campana, C. Cavallaro, M. Giammaria, M. Landolina, M. Marzegalli, D. Melissano. Controllo remoto dei dispositivi impiantabili: Health Technology Assessment. *Giornale Italiano di Cardiologia* (2015); 16: 295-303.

[21] R. Deshpande, Y. Al Khadra, R. Al-Tamimi, N. Albast, M. Labedi. Atrial fibrillation: Rate control or rhythm control. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* (2022); 89: 567-571.

[22] M. Kraft, A. Büscher, F. Wiedmann, Y. L'hoste, W. E. Haefeli, N. Frey¹, H. A. Katus, C Schmidt, Current Drug Treatment Strategies for Atrial Fibrillation and TASK-1 Inhibition as an Emerging Novel Therapy Option. *Frontiers in Pharmacology* (2021); 12: 1-21.

[23] S. Han, R. Jia, Z. Cen, R. Guo, S. Zhao, Y. Bai, M. Xie, K. Cui. Early rhythm control vs. rate control in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* (2023); 10: 1-8

[24] A. Dash, C. Torado, N. Paw, D. Fan, N. Pezeshkian, U. Srivatsa. QT correction in atrial fibrillation – Measurement revisited. *Journal of Electrocardiology* (2019); 56: 70–76.

[25] P. G. Postrema, J. De Jong, I. A.C. Van der Bilt, A. A.M. Wilde. Accurate electrocardiographic assessment of the QT interval: Teach the tangent. *Heart Rhythm* (2008); 5: 1015-1018.

- [26] L. Crotti, C. Dossena, E. Mastantuono, F. Dagradi, P. J. Schwartz. Condizioni cliniche associate ad anomalie dell'intervallo QT: implicazioni cliniche. *Giornale Italiano di Cardiologia* (2013); 14: 55-65.
- [27] P. G. Postema, A. A. M. Wilde. The Measurement of the QT Interval. *Current Cardiology Reviews* (2014); 10: 287-294
- [28] W. Mulla, M. Murninkas, O. Levi, Y. Etzion. Incorrectly corrected? QT interval analysis in rats and mice. *Frontiers in Physiology* (2022); 13: 01-08..
- [29] I. Goldenberg, A. J. Moss, W. Zareba. QT Interval: How to Measure It and What Is "Normal". *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* (2006); 17: 333-336.
- [30] K. Hnatkova, M. Malik. Sources of QTc variability: Implications for effective ECG monitoring in clinical practice. *Ann Noninvasive Electrocardiology* published by Wiley Periodicals (2020); 25: 1-9.
- [31] W. Zereba, A. B. de Luna. QT Dynamics and Variability. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* (2005); 10: 256-262.
- [32] F. Luzzza, R. De Sarro, R. Licordari, P. Crea, P. Pugliatti, G. Certo, L. Pistelli, F. Campanella, M. C. Lo Nigro, M. Casale, M. Correale, G. Dattilo. Atrial fibrillation and QT corrected. What is the best formula to use?. *European Journal of Clinical Investigation* (2023); 53: 1-10.
- [33] N. Pilia, C. Nagel, G. Lenis, S. Becker, O. Dössel, A. Loewe. ECGdeli - An open source ECG delineation toolbox for MATLAB. *SoftwareX* (2021); 13: 1-8.

Ringraziamenti

Un doveroso ringraziamento al relatore Prof.ssa Agnese Sbroolini per la professionalità e la disponibilità dimostrata in questi mesi di lavoro.

Un profondo riconoscimento ai correlatori Prof.ssa Laura Burattini e Dott.ssa Emanuela Teresina Locati per aver contribuito con i loro dati e le loro informazioni, senza i quali questa ricerca non sarebbe stata possibile.

Il ringraziamento più grande ai miei genitori, Pancrazio e Anna, che mi hanno permesso di raggiungere questo straordinario traguardo circondato dal benessere e dall'incoraggiamento di cui avevo bisogno.

A mia sorella Eleonora e il suo Pongo per aver condiviso insieme questo percorso e per essere sempre pronta a colmare i miei dubbi matematici.

A Federico e le nostre litigate.

A zia Roberta per le sue abbondanti conserve sempre pronte con cui partire.

A zio Gianni, zia Claudia e Francesco per essere sempre al mio fianco dai primi passi.

A Domenico, Giulia ed Elena per essere sempre disponibili e pronti in qualunque momento a sostenermi in ogni decisione.

Ai nonni per avermi cresciuto e per aver sempre creduto in me.

Al dolce Babol per aver scaldato ogni giorno la giornata con le sue fusa e le sue capoccette.

Agli amici conosciuti in questi anni. A Giorgia per le mangiate e le risate insieme.