



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea triennale in

INGEGNERIA BIOMEDICA

CARATTERISTICHE

**ELETTROCARDIOGRAFICHE IN SOGGETTI
CON PROLASSO VALVOLARE MITRALICO**

**ELECTROCARDIOGRAPHIC FEATURES IN
SUBJECTS WITH MITRAL VALVE PROLAPSE**

Relatore:

Prof.ssa Laura Burattini

Correlatore:

Dott.ssa Ilaria Marcantoni

Laureando:

Rebecca Sarnari

Anno Accademico 2021/2022

Abstract

Il prolasso valvolare mitralico è una patologia cardiaca molto diffusa, essa coinvolge l'apparato cardiovascolare e si può manifestare con una vasta gamma di sintomi e/o complicanze. Lo studio del segnale elettrocardiografico risulta essere una delle principali metodologie di diagnosi della patologia, permettendo di sottoporre i pazienti ad un'analisi non invasiva. Lo scopo di questa tesi è quello di andare ad analizzare in un soggetto affetto dalla patologia, la presenza nel tracciato elettrocardiografico di anomalie, quali ad esempio, battiti ectopici ventricolari e/o sopraventricolare ed indagare gli intervalli QT e RR durante lo svolgimento di attività quotidiane. Il cuore è l'organo principale dell'apparato cardiocircolatorio, esso agisce come una pompa che riceve il sangue dalla periferia e lo spinge nelle arterie rimettendolo in circolo. Lo stimolo per la contrazione cardiaca origina in un punto dell'atrio destro, denominato nodo seno-atriale. Da quest'insieme di cellule, gli stimoli elettrici si diffondono a tutte le regioni cardiache mediante un capillare sistema di conduzione. Ad ogni contrazione del cuore corrisponde un battito cardiaco. I segnali elettrici del cuore sono dunque responsabili del ritmo del battito cardiaco che può essere rilevato tramite l'ausilio dell'elettrocardiogramma di superficie. L'elettrocardiogramma, è un test diagnostico, di tipo strumentale, che registra e riporta graficamente il ritmo e l'attività elettrica del cuore. Si vanno quindi ad applicare 10 elettrodi per avere un sistema di 12 derivazioni tramite cui indagare l'attività elettrica del cuore. Talvolta, per analizzare particolari parametri, è necessario effettuare elettrocardiogrammi prolungati (Holter), della durata di 24 o 48 ore. Il tracciato elettrocardiografico standard presenta una morfologia caratteristica, che permette di osservare eventuali anomalie che coinvolgono il cuore. Uno dei principali parametri oggetto di studio è rappresentato dall'intervallo QT, esso da informazioni sulla propagazione dell'impulso elettrico nei ventricoli e viene riconosciuto come il primo indice di rischio cardiaco. Inoltre, lo studio della morfologia caratteristica del tracciato permette di evidenziare l'eventuale manifestazione di aritmie cardiache che rappresentano una delle principali manifestazioni correlate alla patologia di prolasso valvolare mitralico. Il prolasso valvolare mitralico è una condizione caratterizzata da un'alterazione di una delle valvole cardiache, la valvola mitrale.

Quando il cuore funziona correttamente la valvola mitrale si chiude completamente durante la contrazione del ventricolo sinistro e impedisce al sangue di refluire nell'atrio; nei soggetti con prolasso mitralico uno o entrambi i lembi della valvola sporge nell'atrio sinistro quando il ventricolo sinistro si contrae, impedendo la perfetta chiusura della valvola. In virtù di ciò, in questa tesi si è effettuato il monitoraggio di 24h, tramite dispositivo Holter M12R, di un soggetto affetto dalla patologia. I dati raccolti sono stati poi elaborati tramite il software M12A, perfettamente integrato con il dispositivo stesso. Vengono quindi osservati i valori degli intervalli QT e RR, osservati nella II derivazione. Sono stati poi calcolati i valori degli intervalli QT corretti, tramite l'applicazione della formula di Bazett. Tutti gli intervalli sono stati valutati in finestre temporali di 10s. Si sono quindi riscontrati valori del QT che rientrano all'interno del range di normalità, tranne per i valori registrati rispettivamente alle 23:45, 01:15 e 01:45, i quali si trovano poco al di sotto della soglia fisiologica, tuttavia tali valori potrebbero essere riconducibili ad interferenze. Andando poi ad osservare la presenza di battiti ectopici possiamo osservare la rilevazione automatica da parte del software M12A di 617 aritmie ventricolare e 44 aritmie sopraventricolare, ma anche in questo caso andando ad effettuare un'analisi a campione dei singoli elementi, possiamo notare che i tracciati relativi agli eventi erano affetti da una grande interferenza, dovuta probabilmente al distacco degli elettrodi dalla cute e pertanto è possibile dubitare della veridicità delle anomalie rilevate. Sono stati poi indagati e riportati i tracciati relativi alla manifestazione della frequenza cardiaca massima, in questo caso il soggetto ha sviluppato uno stato tachicardico con una frequenza pari a 162 bpm, tuttavia correlandolo all'attività fisica che il soggetto stava svolgendo, si può considerare l'evento come uno stato fisiologico e non patologico. Analogamente, si è poi studiato il tracciato relativo alla manifestazione della frequenza cardiaca minima. In conclusione, dai dati ottenuti si evidenzia che il soggetto preso in esame, nelle 24h ore in cui è stata eseguita l'analisi, non ha manifestato sintomi riconducibili alla sindrome da prolasso valvolare mitralico, tuttavia questa tesi ha scopo di monitoraggio e non diagnostico per tanto è opportuno che il soggetto, a cui è stata diagnosticata la patologia, effettui periodici controlli per poter monitorare l'attività cardiaca.

Indice

Introduzione.....	1
1 Anatomia e fisiologia cardiaca	2
1.1 Anatomia del cuore	2
1.1.1 Cavità cardiache	2
1.1.2 Valvole.....	4
1.1.3 Parete cardiaca.....	6
1.2 Attività elettrica del cuore	7
1.2.1 Stimolazione del miocardio, potenziale di membrana e potenziale d'azione	7
1.2.2 Sistema di conduzione.....	10
1.3 Attività meccanica del cuore	13
1.3.1 Flusso sanguigno attraverso le cavità	13
2 Elettrocardiogramma	17
2.1 Genesi del segnale elettrocardiografico	17
2.2 Derivazioni elettrocardiografiche.....	19
2.3 Morfologia caratteristica del segnale elettrocardiografico	22
2.3.1 Le onde dell'elettrocardiogramma.....	22
2.4 Registrazione elettrocardiografica durante il ciclo cardiaco.....	24
2.5 Modalità di acquisizione del segnale elettrocardiografico	26
2.5.1 Tecniche di registrazione e fasi operative.....	26
2.6 Diagnosi elettrocardiografiche.....	28
3 Prolasso valvolare mitralico	31
3.1 Origine del termine	31
3.2 Aspetti clinici	33
3.3 Complicanze	34
3.4 Classificazione clinica	36
3.5 Aritmie nel prolasso valvolare mitralico	37
3.6 Associazione tra PVM e morte improvvisa.....	39
3.7 Trattamento	40
3.8 Diagnosi.....	42
4 Identificazione automatica delle anomalie dovute al prolasso valvolare mitralico.....	43
4.1 Eventi associati al PVM.....	43
4.2 Aritmie cardiache	44
4.2.1 Fibrillazioni atriali	44

4.2.2	Aritmie ventricolari	45
4.2.3	Tachicardie ventricolare.....	46
5	Monitoraggio elettrocardiografico di un soggetto reale con prolasso valvolare mitralico.	48
5.1	Presentazione del paziente	48
5.2	Presentazione dello strumento.....	48
5.3	Procedura di acquisizione dei dati	51
5.4	Analisi del segnale acquisito.....	54
5.5	Risultati.....	57
5.6	Discussione.....	61
	Conclusioni	II
	Bibliografia	III
	Ringraziamenti	IV

Introduzione

Il prolasso della valvola mitrale (PVM) è una delle anomalie valvolari più diffuse, l'incidenza è stata stimata del 3-5% a livello mondiale ma alcuni dati statunitensi, basati sulla prevalenza del prolasso nelle autopsie, darebbero una stima di prevalenza nella popolazione nettamente superiore. Quando il cuore funziona correttamente la valvola mitrale si chiude completamente durante la contrazione del ventricolo sinistro e impedisce al sangue di refluire nell'atrio sinistro, nei soggetti con prolasso mitralico, uno o entrambi i lembi della valvola sporgono nell'atrio sinistro, quando il ventricolo sinistro si contrae, impedendo la perfetta chiusura della valvola e determinando così un rigurgito ematico di entità variabile nell'atrio.

Risulta quindi fondamentale monitorare pazienti con PVM poiché, anche se in alcuni casi la patologia risulta essere asintomatica, i soggetti che ne sono affetti risultano maggiormente esposti a rischi di insufficienza mitralica, aritmie cardiache e in alcuni casi anche ad episodi di morte improvvisa. È oggi possibile identificare sottogruppi di rischio di pazienti affetti da PVM, definibili in base all'età, al sesso e alla modalità di presentazione clinica grazie ad esami strumentali come l'elettrocardiogramma e l'elettrocardiogramma prolungato (metodo holter), che registra l'attività elettrica del cuore evidenziando eventuali alterazioni o anomalie.

È infine importante specificare che un inquadramento prognostico tramite questi monitoraggi rende la gestione del paziente affetto da PVM diversa in ogni singolo caso, indirizzando la scelta delle strategie terapeutiche a seconda del rischio relativo di eventi cardiovascolari per ogni specifico paziente.

Quindi lo scopo di questo testo è quello di osservare, analizzare e identificare anomalie elettrocardiografiche di un soggetto affetto da prolasso valvolare mitralico e dunque esposto a un maggior rischio di aritmie o arresto cardiaco. Per far ciò è stato analizzato l'elettrocardiogramma 24 h di un soggetto affetto dalla patologia a seguito dell'acquisizione elettrocardiografica effettuata tramite dispositivo Holter M12R.

1 Anatomia e fisiologia cardiaca

1.1 Anatomia del cuore

1.1.1 Cavità cardiache

Internamente il cuore è diviso in quattro cavità, appaiate funzionalmente a due a due [figura 1]. Ogni paio di cavità è costituito da un atrio, a parete sottile e posto superiormente, e un ventricolo, a parete più spessa e posto inferiormente, collegati tramite un orificio atrio-ventricolare provvisto di una valvola cardiaca. Le due paia di cavità sono separate da un setto cardiaco (1). L'atrio e il ventricolo destro sono in continuità tra loro formando il cuore destro (che pompa il sangue venoso, povero di ossigeno), così come comunicano le due cavità sinistre, formando il cuore sinistro (che pompa il sangue arterioso, ossigenato) (2).

La maggior parte del volume di ciascun atrio è localizzato sulla faccia posteriore del cuore, di modo che solo una piccola porzione sia visibile anteriormente. Qui, 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 (estremità inferiore) e la faccia inferoposteriore.

Sulla superficie, i confini delle quattro camere sono delimitati da tre solchi. Il solco coronario (atrioventricolare) circonda il cuore in prossimità della base (porzione superiore) e separa gli atri soprastanti dai ventricoli sottostanti. Gli altri due solchi si estendono obliquamente verso basso dal 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 una parete interna, il setto interventricolare, che divide il ventricolo destro dal sinistro.

Gli atri mostrano delle parti 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, ovvero una lamina di forma irregolare che separa i due atrii del cuore, costituendo la parete più interna, sia dell'atrio destro che del sinistro. Il setto interventricolare invece è una parete verticale costituita da una prevalente componente muscolare situata tra i ventricoli. 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 interne chiamate trabecole carnee. Si pensa che queste creste servano ad impedire alle pareti ventricolari di aderire tra loro come ventose quando il cuore si contrae, e quindi permettere alle camere di espandersi quando si riempiono (3).

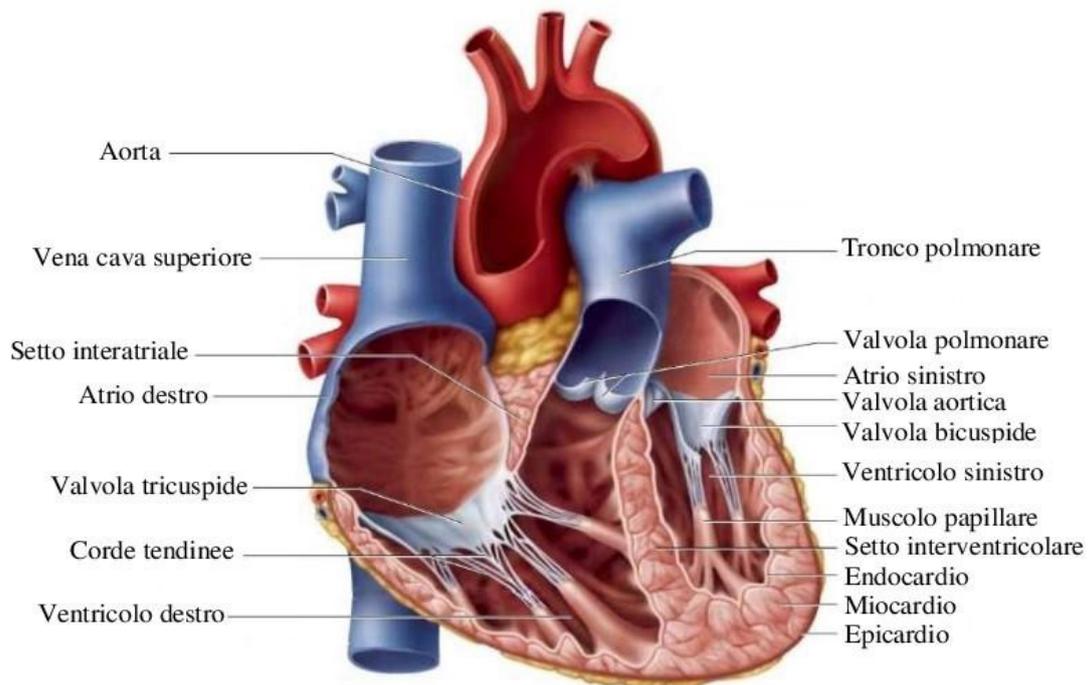


Figura 1: Conformazione interna del cuore

1.1.2 Valvole

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) 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 la valvola tricuspide [figura 2]. La valvola AV sinistra (bicuspide) ne ha due, la valvola AV sinistra è anche conosciuta come valvola mitrale a causa della sua somiglianza a una mitra, il copricapo episcopale [figura 2].

Le corde tendinee filiformi, che ricordano le corde che si dipartono dalla cupola di un paracadute, connettono le cuspidi valvolari a muscoli papillari di forma conica localizzati sul pavimento del ventricolo. I muscoli papillari non aiutano l'apertura delle valvole piuttosto essi si contraggono insieme al resto del miocardio ventricolare ed esercitano una trazione sulle corde tendinee. Questo evita che le valvole sporgano eccessivamente negli atri o si rovescino come un ombrello sotto la spinta del vento. Una sporgenza eccessiva, causata dalla lassità delle corde tendinee, è chiamata prolasso valvolare. Ciascun muscolo papillare possiede due o tre attacchi basali sul pavimento della camera. Queste inserzioni multiple possono controllare la distribuzione dell'eccitazione elettrica dei muscoli papillari, e distribuiscono lo sforzo meccanico in un modo simile al peso della torre Eiffel sorretta dalle sue quattro gambe. Le inserzioni multiple possono anche dare una qualche sovrabbondanza che protegge una valvola AV da un totale insuccesso meccanico se un'inserzione dovesse rompersi.

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 nel tronco polmonare, e la valvola aortica controlla l'uscita dal

ventricolo sinistro in aorta. Ciascuna è provvista di tre cuspidi che hanno una forma simile a quella delle tasche di una camicia.

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 AV pendono flaccide verso il basso e 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 insieme 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, e il sangue è espulso dal cuore (3).

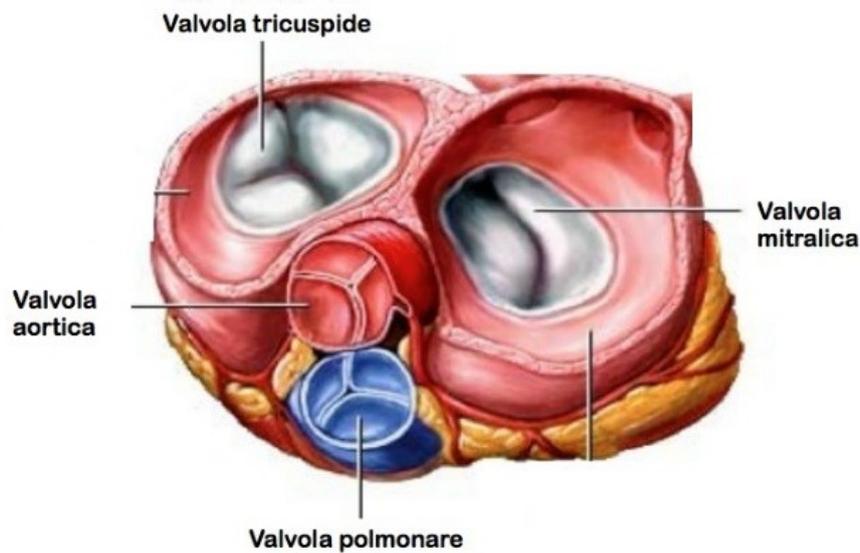


Figura 2: Valvole cardiache

1.1.3 Parete cardiaca

La parete cardiaca è costituita da tre strati: un sottile epicardio che copre la superficie esterna, uno spesso miocardio muscolare ed un sottile endocardio che riveste la parte interna delle cavità.

L'epicardio è una membrana sierosa disposta sulla superficie del cuore. È costituita principalmente da un 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 continua con il rivestimento interno dei vasi sanguigni (endotelio). Come l'epicardio è costituito da un epitelio squamoso semplice.

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 [figura 3]. Le cellule del muscolo cardiaco sono dette miociti o cardiociti (3). I cardiociti, si differenziano in tre tipologie principali:

- miocardio di lavoro, costituito principalmente da materiale contrattile
- cellule nodali, da cui si origina lo stimolo elettrico in quanto dotate di autoeccitazione
- tessuto di conduzione, che permette una rapida ed ordinata propagazione dello stato di eccitamento a tutto il miocardio di lavoro (4).

La differenza di potenziale elettrico esistente tra la faccia extracellulare della membrana cellulare, che presenta cariche positive, quella citoplasmatica, che presenta cariche negative, viene definita potenziale di membrana (5).

Nei cardiociti questo potenziale di membrana viene definito potenziale di riposo, in quanto caratterizza lo stato di riposo, tuttavia quando intervengono specifici stimoli che determinano il passaggio di ioni attraverso la membrana cellulare, questo stato si modifica.

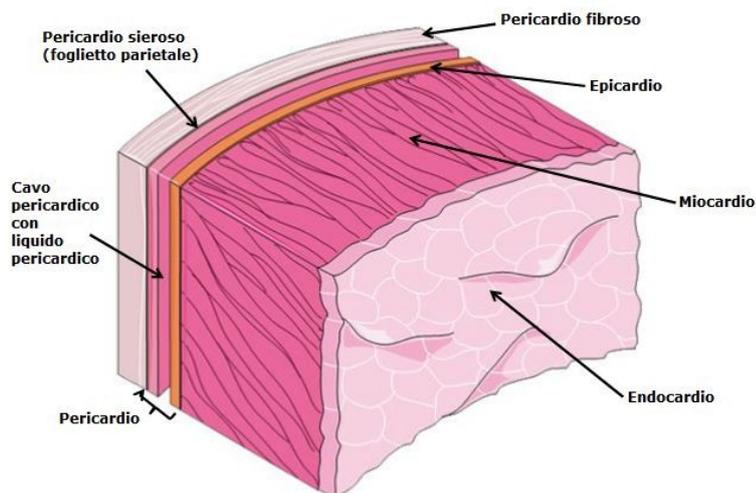


Figura 3: Parete cardiaca

1.2 Attività elettrica del cuore

1.2.1 Stimolazione del miocardio, potenziale di membrana a riposo e potenziale d'azione

Quando il tessuto cardiaco viene eccitato da uno stimolo elettrico il potenziale di membrana viene alterato. Una delle modificazioni più importanti è rappresentata dal potenziale d'azione. Le cellule del tessuto cardiaco possono presentare due tipi diversi di potenziale d'azione e su questa base sono distinte in cellule a risposta veloce (cardiocytes comuni sia atriali che ventricolari e le fibre di Purkinje del sistema di conduzione) o cellule a risposta lenta (tessuto nodale). Il potenziale di membrana di una cellula si misura in millivolt.

Il potenziale d'azione nelle cellule a risposta veloce si articola in cinque fasi [figura 3]:

Fase 0 o di depolarizzazione rapida:

Le cellule contrattili miocardiche possiedono un potenziale a riposo compreso tra -90 e -80 mV, in questa condizione l'interno della cellula è negativo per la presenza di ioni come il potassio, mentre l'esterno è reso positivo per la presenza dello ione sodio e dello ione calcio.

La fase di depolarizzazione rapida si innesca all'arrivo di uno stimolo che porta tale potenziale al valore soglia di circa -70 mV. Il raggiungimento di tale valore soglia comporta infatti l'apertura di canali ionici voltaggio-dipendenti per il sodio. Questo causa un'intensa corrente di sodio entrante nella cellula fino a raggiungere un picco di circa +20 mV, di breve durata per la rapida inattivazione dei canali ionici che l'hanno generata.

Fase 1 o ripolarizzazione rapida iniziale:

La fase di ripolarizzazione rapida iniziale è determinata dall'inattivazione della corrente entrante di sodio responsabile della fase 0 e dalla concomitante attivazione transitoria di una corrente uscente di potassio veicolata da specifici canali ionici voltaggio-dipendenti

Fase 2 o di "plateau":

Il potenziale di membrana a questo punto si appiattisce in una fase detta di "plateau" grazie a due eventi: l'ingresso del calcio e l'uscita di potassio dalla cellula. Conseguentemente, un eccesso di cariche positive si mantiene all'interno della membrana

Fase 3 o ripolarizzazione:

Si verifica quando i canali del calcio si chiudono mentre continua la fuoriuscita del potassio, conseguentemente le cariche positive in uscita dalla cellula sono maggiori di quelle in ingresso

Fase 4 o ripristino:

La fase 3 termina con il raggiungimento del valore del potenziale di membrana al riposo; questo poi si mantiene stabile fino all'arrivo di un nuovo stimolo in grado di innescare un nuovo potenziale d'azione (4).

Trattando invece le cellule a risposta lenta, la caratteristica peculiare dei potenziali d'azione delle fibre del tessuto nodale si manifesta nella fase 4. Diversamente dalle fibre non-nodali, in questa fase è presente una lenta depolarizzazione che porta gradualmente il potenziale di membrana a superare la soglia di innesco. La cellula è quindi in grado di auto-eccitarsi generando un nuovo potenziale d'azione e per tale ragione queste fibre sono dette cellule pacemaker. La frequenza di innesco delle cellule pacemaker può essere modulata agendo sulla durata della fase 4 ed in particolar modo variando la velocità di depolarizzazione o la soglia di innesco. Ulteriori differenze tra i potenziali d'azione delle fibre nodali e quello delle altre fibre miocardiche riguardano: una più lenta dinamica di depolarizzazione nella fase 0, l'assenza di plateau, una ripolarizzazione più graduale [figura 4].

Da un punto di vista dei flussi ionici, la lenta depolarizzazione della fase 4 è dovuta ad un ingresso di sodio che sfrutta canali diversi dai consueti. L'apertura di questi canali inizia, nel nodo seno-atriale e l'effetto è tanto maggiore quanto maggiore è l'iperpolarizzazione della membrana. Successivamente si innesca fase di depolarizzazione più rapida (fase 0) che ha la peculiarità di essere dovuta principalmente all'ingresso di ioni calcio e non a correnti del sodio come solitamente accade per la maggior parte delle cellule eccitabili. L'utilizzo dei canali del calcio (lenti) in sostituzione dei canali del sodio (veloci) - che peraltro mancano nel tessuto nodale - genera un potenziale d'azione caratterizzato da una lenta fase di depolarizzazione. Tali fibre sono perciò identificate come fibre a risposta lenta (4).

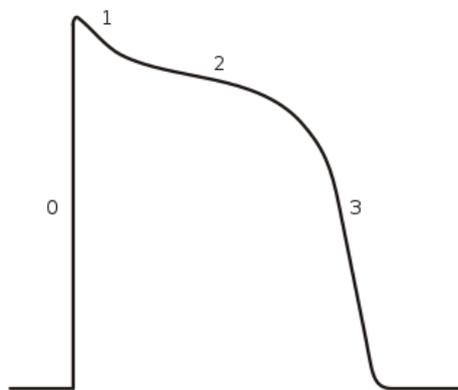


Figura 3: potenziale d'azione cellule a risposta rapida

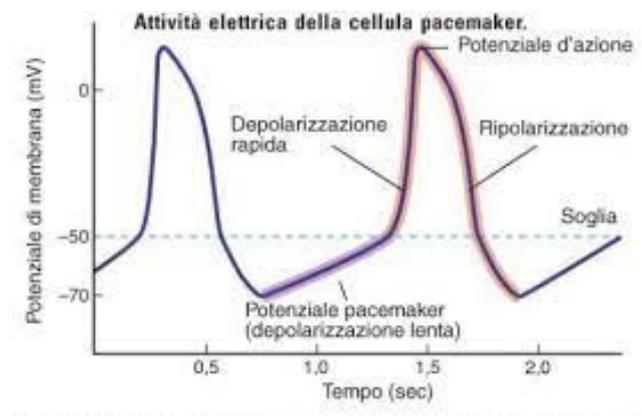


Figura 4: potenziale d'azione cellule a risposta lenta

1.2.2 Sistema di conduzione

La comunicazione elettrica nel cuore inizia con un potenziale d'azione che si genera in una cellula autoritmica, ovvero una cellula in grado di generare autonomamente impulsi elettrici. L'onda di depolarizzazione (che determina la crescita del potenziale di membrana) è seguita da un'onda di contrazione che interessa dapprima gli atri per poi propagarsi verso i ventricoli con conseguente contrazione delle cellule che costituiscono le fibre muscolari.

La depolarizzazione comincia nel nodo seno-atriale (nodo SA), posto nell'atrio destro, dove sono localizzate le cellule autoritmiche che rappresentano il pacemaker principale del cuore [figura 5]. L'onda di depolarizzazione si propaga poi velocemente lungo un sistema di conduzione specifico di fibre autoritmiche non contrattili. Una via internodale ramificata connette il nodo SA al nodo atrioventricolare (nodo AV), un gruppo di cellule autoritmiche localizzate vicino al pavimento dell'atrio destro. Dal nodo AV, la depolarizzazione si sposta ai ventricoli.

Le fibre di Purkinje, cellule di conduzione specializzate dei ventricoli, trasmettono segnali elettrici molto rapidamente lungo il fascio atrioventricolare (fascio AV, detto anche fascio di His) nel setto interventricolare. Dopo un breve percorso nel setto, le fibre dei fasci atrioventricolari si dividono in branche sinistra e destra. Le fibre delle branche continuano verso l'apice del cuore, dove si dividono in fibre di Purkinje sempre più piccole che si diramano tra le cellule contrattili.

Il segnale elettrico che dà origine alla contrazione comincia quando il nodo SA innesca un potenziale d'azione e la depolarizzazione si diffonde alle cellule adiacenti attraverso le giunzioni comunicanti. La conduzione elettrica è rapida lungo le vie di conduzione internodali ma più lenta attraverso le cellule contrattili degli atri.

Quando i potenziali d'azione si propagano attraverso gli atri, incontrano lo scheletro fibroso del cuore alla giunzione tra atri e ventricoli. Questa barriera impedisce il trasferimento di segnali elettrici dagli atri ai ventricoli. Quindi, il nodo AV è il solo percorso attraverso il quale i potenziali d'azione possono raggiungere le fibre contrattili dei ventricoli. Il segnale elettrico passa dal nodo AV, attraverso il fascio AV e le branche, all'apice del cuore. Le fibre di Purkinje trasmettono gli impulsi molto rapidamente, a una velocità di 4 m/s così che tutte le cellule contrattili nell'apice si contraggono quasi simultaneamente.

Quale ragione fisiologica è però alla base del fatto che segnali elettrici sono convogliati tutti al nodo AV? Perché non permettere loro di diffondere verso il basso dagli atri? La risposta sta nel fatto che nei ventricoli il sangue viene espulso dalla parte superiore delle camere quindi se i segnali elettrici dagli atri fossero condotti direttamente nei ventricoli, i ventricoli inizierebbero la contrazione dall'alto. Il sangue sarebbe quindi spinto verso il basso e verrebbe intrappolato in fondo ai ventricoli.

Una seconda funzione del nodo AV è quella di ritardare leggermente la trasmissione dei potenziali d'azione, permettendo agli atri di completare la loro contrazione prima dell'inizio della contrazione ventricolare. Il ritardo del nodo AV è determinato da un rallentamento della conduzione attraverso le cellule nodali.

Le cellule del nodo SA regolano il ritmo del battito cardiaco. Altre cellule nel sistema di conduzione, come per esempio il nodo AV e le fibre di Purkinje, hanno potenziali di

riposo instabili e in determinate condizioni possono agire anch'esse come pacemaker. Tuttavia, dal momento che la loro frequenza è più bassa di quella del nodo SA, di solito non hanno l'opportunità di determinare il battito cardiaco. Le fibre di Purkinje, per esempio, possono innescare spontaneamente potenziali d'azione, ma la loro frequenza di innesco è molto bassa, tra i 25 e i 40 bpm (battiti al minuto).

Nel cuore, il nodo SA è il pacemaker più veloce e di norma determina la frequenza cardiaca. Se questo nodo viene danneggiato e non riesce a funzionare, uno dei pacemaker più lenti nel cuore prende il controllo. La frequenza cardiaca allora adegua il ritmo al nuovo pacemaker.

Dal momento che le cellule autoritmiche ventricolari generano potenziali d'azione solo circa 35 volte al minuto, la frequenza alla quale i ventricoli si contraggono è molto più lenta rispetto alla frequenza alla quale si contraggono gli atri. Se la contrazione ventricolare è troppo lenta per mantenere un adeguato flusso di sangue, potrebbe essere necessario regolare artificialmente il battito cardiaco per mezzo di un pacemaker artificiale impiantato chirurgicamente.

In generale un cuore sano batte con una frequenza compresa tra i 60 e i 100 bpm, se però si ha un battito troppo velocemente, troppo lento o irregolare, in questi casi si parla di aritmie. Quando si osserva un aumento anomalo dei battiti si parla di tachicardie, se al contrario si ha una diminuzione anomala del numero dei battiti si parla di bradicardie. La tachicardia può riguardare le camere cardiache superiori (tachicardia atriale) o quelle inferiori (tachicardia ventricolare). In entrambi i casi ci si trova di fronte ad una alterazione del normale funzionamento dei circuiti elettrici contenuti all'interno del cuore e che servono a veicolare lo stimolo elettrico che determina la contrazione del muscolo cardiaco (6).

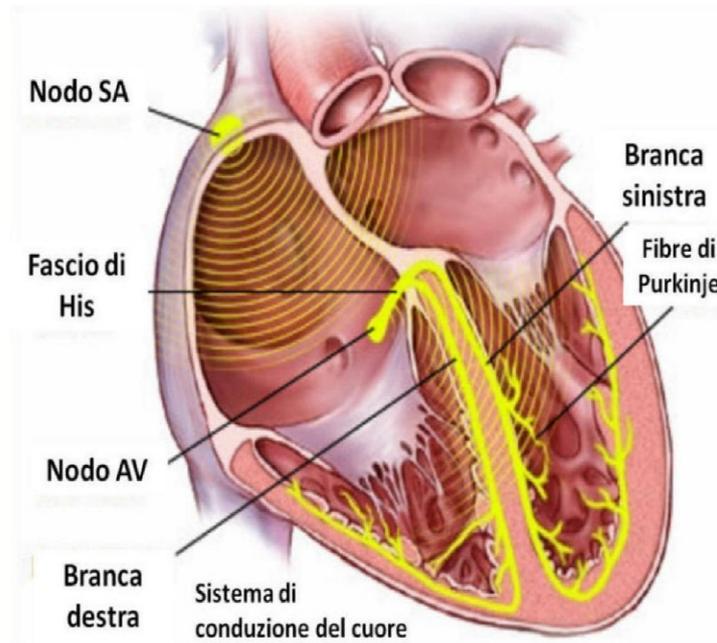


Figura 5: Sistema di conduzione cardiaca

1.3 Attività meccanica del cuore

1.3.1 Flusso sanguigno attraverso le cavità

Ogni ciclo cardiaco ha due fasi: la diastole, il periodo di tempo durante il quale il muscolo cardiaco si rilassa, e la sistole, il periodo di tempo durante il quale il muscolo si contrae (diastole, dilatazione; sistole, contrazione).

Dal momento che gli atri e i ventricoli non si contraggono e rilasciano contemporaneamente si possono trattare separatamente questi eventi [figura 6].

1-Il cuore a riposo: diastole atriale e ventricolare. All'inizio del ciclo cardiaco abbiamo un breve istante durante il quale sia gli atri sia i ventricoli sono rilasciati. Gli atri si stanno riempiendo di sangue proveniente dalle vene, i ventricoli hanno appena completato la contrazione. Nel momento in cui i ventricoli si rilasciano, le valvole AV tra gli atri e i ventricoli si aprono. Il sangue fluisce per gradiente di pressione dagli atri ai ventricoli

(quando il soggetto è in posizione eretta il contributo della gravità diventa rilevante). I ventricoli rilasciati si espandono per facilitare l'ingresso del sangue.

2- Completamento del riempimento ventricolare: sistole atriale. La maggior parte del sangue entra nei ventricoli mentre gli atri sono rilasciati, ma almeno il 20% del riempimento è completato quando gli atri si contraggono e spingono il sangue nei ventricoli. La sistole atriale, o contrazione, inizia in seguito all'onda di depolarizzazione che invade gli atri. L'aumento di pressione che accompagna una contrazione spinge il sangue nei ventricoli. Quando la frequenza cardiaca aumenta, come durante l'esercizio fisico, la contrazione atriale assume un ruolo rilevante nel riempimento ventricolare rispetto a una persona a riposo.

Durante la sistole atriale una piccola quantità di sangue viene spinta indietro nelle vene perché non esistono valvole unidirezionali per bloccare il reflusso, sebbene le aperture delle vene si stringano durante la contrazione.

Alla fine della sistole atriale, i ventricoli contengono il massimo volume del sangue che avranno durante l'intero ciclo cardiaco.

3- Fase iniziale della contrazione ventricolare e primo tono cardiaco. Mentre gli atri si contraggono, l'onda di depolarizzazione si muove lentamente attraverso le cellule di conduzione del nodo AV, poi rapidamente lungo le fibre di Purkinje fino all'apice del cuore. La sistole ventricolare inizia a questo punto, con i fasci muscolari disposti a spirale che spingono il sangue in alto verso la base. Il sangue spinge contro la faccia inferiore delle valvole AV e le forza a chiudersi, di conseguenza il sangue non può rifluire negli atri.

Con entrambe le serie di valvole AV e semilunari chiuse, il sangue rimane nell'interno dei ventricoli. Ciò nonostante, i ventricoli continuano a contrarsi, premendo sul sangue. Questa fase è detta, contrazione ventricolare isovolumetrica, per sottolineare il fatto che il volume di sangue nel ventricolo non cambia.

Mentre i ventricoli iniziano a contrarsi, le fibre muscolari atriali si ripolarizzano e si rilasciano. Quando la pressione atriale scende al di sotto di quella nelle vene, il flusso di sangue riprende dalle vene agli atri. La chiusura delle valvole AV isola le camere

cardiache superiore e inferiore, e ciò significa che il riempimento atriale è indipendente dagli eventi che hanno luogo nei ventricoli.

4-Il cuore come pompa: eiezione ventricolare. Quando i ventricoli si contraggono, generano una pressione sufficiente ad aprire le valvole semilunari e a spingere il sangue nelle arterie. La pressione generata dalla contrazione ventricolare diventa la forza motrice del flusso ematico. Il sangue raggiunge una pressione superiore a quella presente nelle arterie e fluisce al loro interno spostando in avanti la colonna del sangue arterioso. Durante questa fase, le valvole AV restano chiuse e gli atri continuano a riempirsi.

Ogni volta che il ventricolo si contrae il cuore non si svuota completamente dal sangue che contiene.

5-Rilasciamento ventricolare: Alla fine dell'eiezione ventricolare, i ventricoli iniziano a ripolarizzarsi e si rilasciano. Di conseguenza la pressione ventricolare diminuisce. Una volta che la pressione ventricolare scende al di sotto di quella nelle arterie, il sangue inizia a rifluire verso il cuore. Il reflusso del sangue gonfia le cuspidi delle valvole semilunari, spingendole in una posizione di chiusura.

Quando si chiudono le valvole semilunari i ventricoli sono nuovamente isolati. Le valvole AV restano chiuse a causa della pressione ventricolare che, sebbene diminuita, è ancora più elevata di quella atriale. Questo periodo è detto rilasciamento ventricolare isovolumetrico.

Quando il rilasciamento ventricolare provoca un abbassamento della pressione ventricolare al di sotto di quella atriale le valvole AV si aprono. Il sangue che si è accumulato negli atri durante la contrazione ventricolare passa nei ventricoli. Il ciclo cardiaco ricomincia (6).

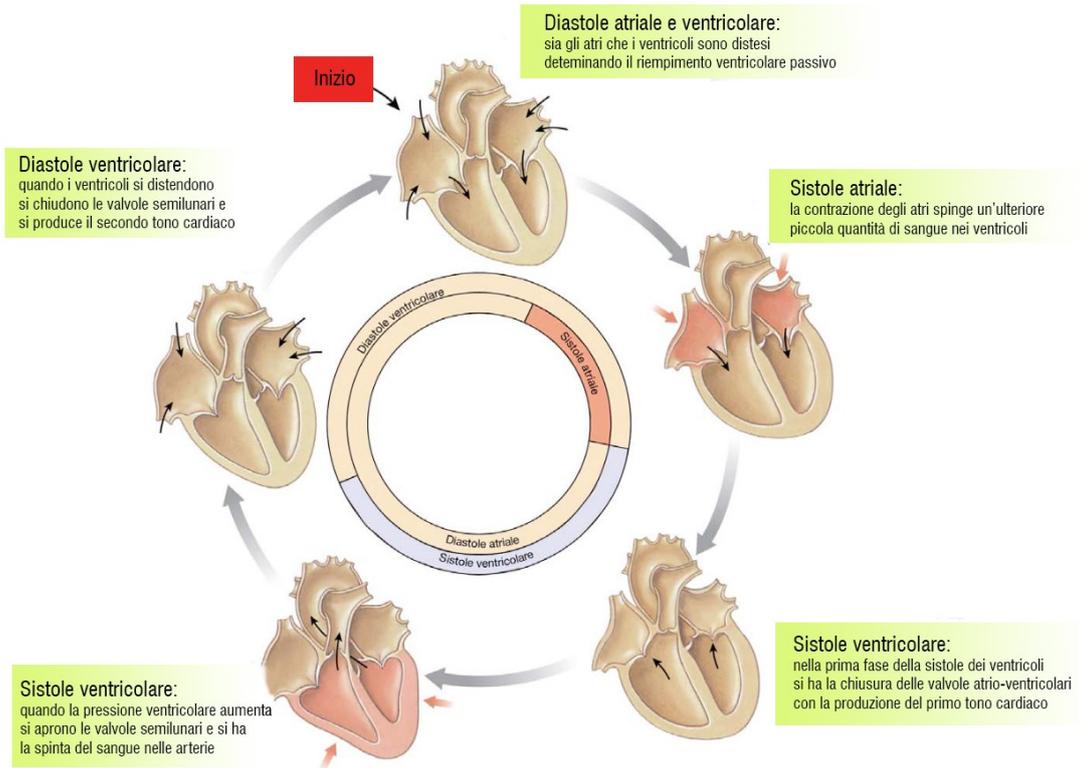


Figura 6: Ciclo cardiaco

2 Elettrocardiogramma

2.1 Genesi del segnale elettrocardiografico

Il cuore risulta essere una massa di tessuto che ritmicamente viene invasa da un'onda di variazione di potenziale. Ogni cellula a riposo ha, dunque, un proprio potenziale di membrana che si può schematizzare come una concentrazione di cariche positive all'esterno della cellula ed una concentrazione di cariche negative all'interno. In queste condizioni, ipotizzando di posizionare due elettrodi sulla superficie della cellula collegati ad un voltmetro, non si registra nessuna differenza di potenziale [figura 7]. La situazione cambia quando si propaga il potenziale d'azione: in questo caso si generano correnti intracellulari ed extracellulari che viaggiano in direzioni opposte [figura 8]. Si crea così, lungo la superficie esterna della membrana, una differenza di potenziale tra il punto eccitato ed il punto immediatamente contiguo. Il punto eccitato è negativo, il punto contiguo è positivo. È possibile così osservare variazioni di potenziale tramite due elettrodi di un misuratore posto a qualunque distanza dal punto nel quale le correnti avvengono, purché in contatto elettrico con i liquidi corporei. Le varie cellule cardiache possono così essere viste come dei veri e propri dipoli elettrici o dipoli cardiaci (13).

A queste cariche in movimento sono associati campi elettrici che affiorano sulla superficie del corpo con linee equipotenziali. La mappa dei campi elettrici varia istante per istante con il ciclo cardiaco. È possibile allora posizionare opportuni elettrodi sulla superficie corporea e rilevare le differenze di potenziale al variare del tempo, in relazione al ciclo di depolarizzazione e ripolarizzazione delle cellule cardiache. Questa registrazione del potenziale in funzione del tempo (con conseguente tracciamento su carta) assume il nome di elettrocardiogramma (ECG).

L'ECG registra quindi l'attività elettrica del miocardio nel suo insieme: l'intera massa cardiaca può essere considerata come un unico dipolo, descritto da un vettore che varia nel tempo. Infatti, l'effetto globale di un certo numero di cariche elettriche è lo stesso che si avrebbe se tutte le cariche fossero concentrate nel loro centro di carica: è possibile allora rappresentare in ogni istante tutte le cariche positive del cuore come un'unica carica positiva, di valore pari alla somma delle cariche esistenti, posta in un determinato punto nel cuore; analogamente per le cariche negative. Si forma così un dipolo elettrico

totale, detto dipolo equivalente, che varia istante per istante. Il dipolo elettrico equivalente è a tutti gli effetti un vettore ed è di conseguenza definito da modulo, direzione e verso. In particolar modo, la direzione è descritta dall'asse congiungente le due cariche, andando a formare l'asse elettrico istantaneo del cuore. Il dipolo equivalente si rappresenta con il vettore cardiaco H, la cui proiezione su particolari piani permette di ricavare i potenziali di interesse.

Per la rilevazione dei potenziali cardiaci sono quindi necessari almeno due elettrodi applicati sulla superficie del corpo in zone non equipotenziali (altrimenti non si registrerebbe alcuna variazione di potenziale). Il potenziale registrato varia in base alla posizione di applicazione degli elettrodi: occorre dunque standardizzare queste posizioni al fine di poter confrontare elettrocardiogrammi eseguiti su individui diversi, o sullo stesso individuo in tempi diversi. È necessario, quindi, disporre un certo numero di elettrodi sulla superficie del corpo in posizioni ben precise, andando a formare dei sistemi di derivazione standardizzati, che permettono di analizzare le variazioni del vettore cardiaco nel tempo (7)(13).

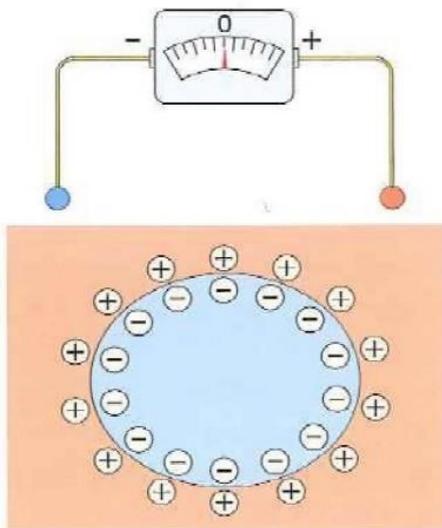


Figura 7: in una cellula a riposo non si registrano potenziale tramite l'ausilio di due elettrodi

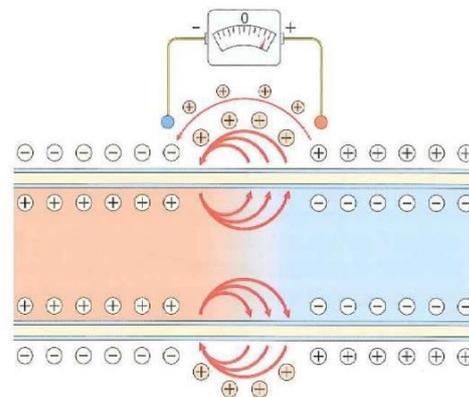


Figura 8: propagazione del potenziale d'azione

2.2 Derivazioni elettrocardiografiche

Le derivazioni, cioè gli assi mediante i quali l'ECG registra i potenziali elettrici prodotti dal cuore, sono 12: 6 dette periferiche e 6 dette precordiali

L'ECG standard comprende 12 derivazioni: 6 derivazioni degli arti o periferiche, di cui 3 unipolari e 3 bipolari, e 6 derivazioni toraciche o precordiali. Le derivazioni quindi mostrano le differenze di voltaggio (potenziale) tra elettrodi posti sulla superficie del corpo (14).

Le derivazioni sono così nominate:

- derivazioni bipolari degli arti: DI, DII, DIII
- derivazioni unipolari degli arti: aVR, aVL, aVF
- derivazioni precordiali: V1, V2, V3, V4, V5, V6.

Derivazioni fondamentali bipolari

Nelle derivazioni bipolari si usano due coppie di elettrodi posizionati rispettivamente la prima sul polso destro e polso sinistro, la seconda su caviglia destra e caviglia sinistra. Si definisce linea di derivazione la congiungente il punto di applicazione virtuale degli elettrodi; in questo modo viene a formarsi, con questa disposizione degli elettrodi, un triangolo equilatero, noto come il triangolo di Einthoven [figura 8], che ha al suo centro il cuore. Ogni lato del triangolo formato dai tre elettrodi rappresenta una di queste derivazioni (14):

- D1: registra la differenza di potenziale fra braccio destro (dx) e braccio sinistro(sx)
- D2: registra la differenza di potenziale fra braccio dx e gamba sx
- D3: misura la differenza di potenziale fra braccio sx e gamba sx

La posizione esatta di questi elettrodi non è importante in quanto gli arti possono essere considerati, in prima approssimazione, delle strutture equipotenziiali. Infatti le correnti generate dall'attività elettrica cardiaca circoleranno principalmente nel torace, ma non

entreranno negli arti che sono strutture lunghe e sottili (quindi ad elevata resistenza). Tra coppie di questi elettrodi vengono misurate le seguenti differenze di potenziale che rappresentano le 3 derivazioni standard dell'elettrocardiografia (15).

Derivazioni unipolari

Uno dei due elettrodi permane ad un potenziale neutro. Tale elettrodo è detto indifferente, mentre l'altro elettrodo è detto esplorante. Le derivazioni: aVR, aVL e aVF esprimono i potenziali elettrici rispettivamente nel braccio dx, nel braccio sx e nella gamba sx. Utilizzano una derivazione degli arti come elettrodo positivo e tutti gli altri elettrodi degli arti come collegamento comune a terra (14).

Le derivazioni unipolari possono inoltre essere ricavate dalle derivazioni fondamentali tramite l'applicazione di specifiche formule (1)(2)(3).

$$aV_R = -\frac{1}{2}(D_1+D_2) \quad (1)$$

$$aV_L = \frac{1}{2}(D_1-D_3) \quad (2)$$

$$aV_F = \frac{1}{2}(D_2+D_3) \quad (3)$$

Derivazioni precordiali

Permettono di misurare l'attività elettrica sul piano orizzontale, si usa in questo caso un elettrodo di riferimento, detto di Wilson [figura9], ottenuto come media dei potenziali di Einthoven, e sei elettrodi esploranti posti rispettivamente (14):

- V1: nel 4° spazio intercostale sulla linea parasternale destra;
- V2: nel 4° spazio intercostale sulla linea parasternale sinistra;
- V3: tra V2 e V4;
- V4: nel 5° spazio intercostale sulla linea emiclaveare sinistra, corrispondente alla punta cardiaca;
- V5: nel 5° spazio intercostale sulla linea ascellare anteriore sinistra;
- V6: nel 5° spazio intercostale sulla linea ascellare media sinistra.

I sei elettrodi precordiali fungono da poli positivi per le sei derivazioni precordiali corrispondenti. Il terminale centrale di Wilson è usato come polo negativo. Con le precordiali di Wilson, si è arrivati ad avere 12 derivazioni che permettono una completa e particolare analisi dell'attività elettrica del cuore in toto (15).

Triangolo di Einthoven

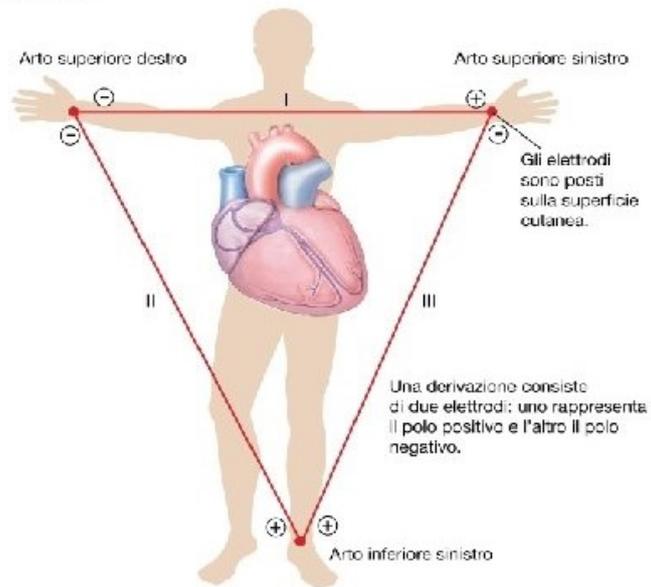


Figura 8: Triangolo di Einthoven

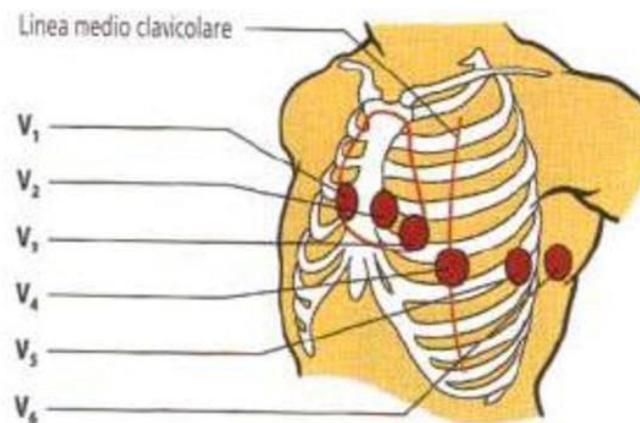


Figura 9: Derivazioni di Wilson

2.3 Morfologia caratteristica del segnale elettrocardiografico

2.3.1 Le onde dell'elettrocardiogramma

Un tracciato elettrocardiografico normale, in condizioni non patologiche, presenta una morfologia standard [figura 11], nella quale si evidenziano deflessioni caratteristiche (P, QRS e T) che rappresentano la formazione e la diffusione dell'impulso elettrico lungo il sistema di conduzione del cuore (7).

Onda P

È la prima onda che si identifica nel ciclo. Corrisponde alla depolarizzazione degli atri e ha origine dal nodo senoatriale. Quando l'impulso elettrico lascia il nodo del seno produce la depolarizzazione delle miofibrille vicine, che si contraggono, e continua poi a propagarsi in senso radiale. È di piccole dimensioni, poiché la massa della muscolatura atriale non è molto grande. La sua durata varia tra i 60 e i 120 ms (da 1,5 a 3 mm), l'ampiezza (o altezza) è uguale o inferiore ai 0,25 mV (2,5 mm) (8).

Intervallo PR

Successivamente attraversati gli atri lo stimolo, passa nel nodo atrio-ventricolare (AV) al cui interno le cellule attivate sono poche e il dipolo generato è troppo debole per essere registrato (9). Appena l'onda di depolarizzazione raggiunge il nodo AV, si ha un rallentamento della conduzione elettrica sino al raggiungimento del sistema di conduzione ventricolare (fascio di His e sue branche): anche queste strutture sono di dimensioni ridotte e pertanto i segnali elettriche generati sono piccoli e non registrabili in superficie. Quindi, non realizzandosi spostamenti della traccia dalla linea di base, viene registrato l'intervallo isoelettrico PR (10).

Complesso QRS

Si tratta di un insieme di tre onde che si susseguono l'una all'altra, corrispondente alla depolarizzazione dei ventricoli. L'onda Q è negativa, di piccole dimensioni, e corrisponde alla depolarizzazione del setto interventricolare, il vettore prodotto si dirige da sinistra a destra. L'onda R è un picco positivo molto alto, corrispondente alla depolarizzazione della parte apicale dei ventricoli; è così evidente poiché è legata alla massa muscolare particolarmente rilevante, soprattutto quella del ventricolo sinistro. L'onda S è un'onda negativa, anch'essa di piccole dimensioni come la Q, e

corrisponde alla depolarizzazione delle regioni basale e posteriore del ventricolo sinistro (10).

Intervallo ST

Rappresenta il periodo in cui le cellule ventricolari sono tutte depolarizzate e pertanto non sono rilevabili movimenti elettrici, sino all'inizio della ripolarizzazione (10).

Onda T

In elettrocardiografia, l'onda T rappresenta la ripolarizzazione (o recupero) dei ventricoli cardiaci. L'intervallo dall'inizio del complesso QRS all'apice dell'onda T è indicato come il periodo refrattario assoluto, mentre l'ultima parte è definita come il periodo refrattario relativo (o periodo vulnerabile) (11).

Intervallo QT

Rappresenta la sistole elettrica, cioè il tempo in cui avviene la depolarizzazione e la ripolarizzazione ventricolare. Si estende dall'inizio del complesso QRS fino al termine dell'onda T, valori normali dell'intervallo sono compresi tra 300 ms e 450 ms,. In caso di intervallo QT troppo corto o troppo lungo, esiste il rischio di aritmie ventricolari potenzialmente letali. Nella sindrome da QT lungo si ha l'allungamento caratteristico dell'intervallo tra due onde (Q e T) dell'elettrocardiogramma, essa rappresenta la prima causa di morte improvvisa in paziente con età inferiore di 20 anni ed è causata da mutazioni su geni che controllano le correnti al potassio ed al sodio. Analogamente, la sindrome da QT corto è una rara malattia congenita (presente dalla nascita) correlata ad una mutazione genetica. In questa malattia, alcune parti della membrana che riveste le cellule del cuore non funzionano correttamente. Così come la sindrome da QT lungo, anche la sindrome da QT corto è associata ad un aumentato rischio di morte cardiaca improvvisa in pazienti giovani con un cuore strutturalmente sano. Infine, un altro parametro fondamentale nella valutazione del QT è rappresentato dalla dispersione del QT (QTd), ovvero la differenza tra l'intervallo QT massimo e minimo all'ECG. Corrisponde al tempo tra la depolarizzazione della prima cellula miocardica e la ripolarizzazione dell'ultima: esprime, quindi, la disomogeneità della refrattarietà ventricolare. In condizioni normali varia da 20 a 40 ms, tuttavia un'aumentata QTd è associata ad aumentato rischio di morte improvvisa (10).

Onda U

In alcuni casi a seguito dell'onda T è visibile, almeno in alcune derivazioni, una piccola onda: l'onda U. Ad oggi tuttavia la sua origine e al suo significato rimangono ancora incerti. Esistono varie ipotesi sulla genesi di quest'onda, come ad esempio che si formi per ripolarizzazione ritardata delle cellule di Purkinje e dei muscoli papillari, oppure per ripolarizzazione delle cellule degli strati interni del miocardio ventricolare, che hanno una durata del potenziale d'azione maggiore rispetto alle altre cellule (7)(12).

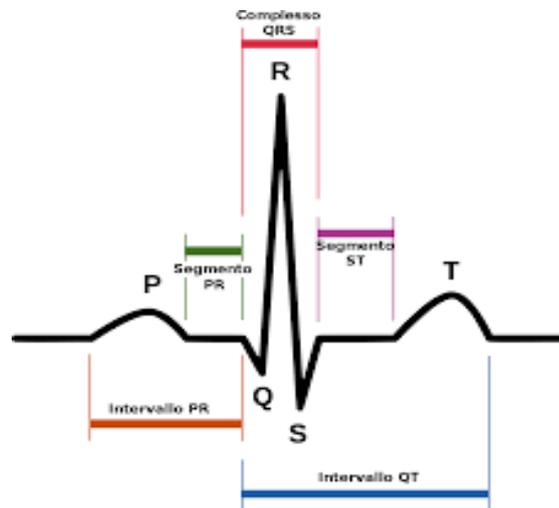


Figura 11: Tracciato ECG standard

2.4 Registrazione elettrocardiografica durante il ciclo cardiaco

L'attività elettrica e 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 si attiva, eccitando il miocardio atriale, producendo l'onda P dell'ECG ed iniziando la sistole atriale, ovvero la fase di contrazione atriale. Gli atri contraendosi completano il riempimento dei ventricoli.

Il nodo atrioventricolare (AV) si attiva e l'eccitazione elettrica si diffonde in basso al fascio AV, ai rami del fascio, alle fibre di Purkinje ed ai ventricoli. La depolarizzazione

ventricolare genera il complesso QRS. Questa eccitazione dà il via alla sistole ventricolare, mentre gli atri si rilassano. La contrazione ventricolare forza la chiusura delle valvole AV e le valvole semilunari (aortica e polmonare) 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 (3).

Possiamo dunque affermare che la prima onda è l'onda P, che corrisponde alla depolarizzazione degli atri. Il successivo trio di onde, il complesso QRS, rappresenta l'onda progressiva della depolarizzazione ventricolare. Il complesso "QRS" è molto più grande dell'onda "P" a causa della relativa differenza nella massa muscolare degli atri e dei ventricoli, che maschera il rilassamento degli atri. A volte negli ECG normali l'onda P è assente. L'onda finale, l'onda T, rappresenta la ripolarizzazione dei ventricoli. La ripolarizzazione atriale non è rappresentata da onde particolari, ma incorporata nel complesso QRS [figura 10].

La registrazione ECG rappresenta la depolarizzazione o la ripolarizzazione indifferentemente; cioè, non è possibile affermare se una deflessione in rapporto alla linea base rappresenti l'uno o l'altro evento. Per esempio, l'onda P rappresenta la depolarizzazione atriale e l'onda T rappresenta la ripolarizzazione ventricolare, ma entrambe le onde sono deflessioni al di sopra della linea base. Occorre ricordare che la direzione del tracciato ECG riflette solo l'orientamento del flusso di corrente rispetto all'asse della derivazione. In differenti derivazioni alcune onde possono cambiare direzione.

Inoltre gli eventi meccanici del ciclo cardiaco sono di poco in ritardo rispetto ai segnali elettrici, proprio come la contrazione di una singola cellula muscolare cardiaca segue nel tempo il potenziale d'azione che la origina (6).

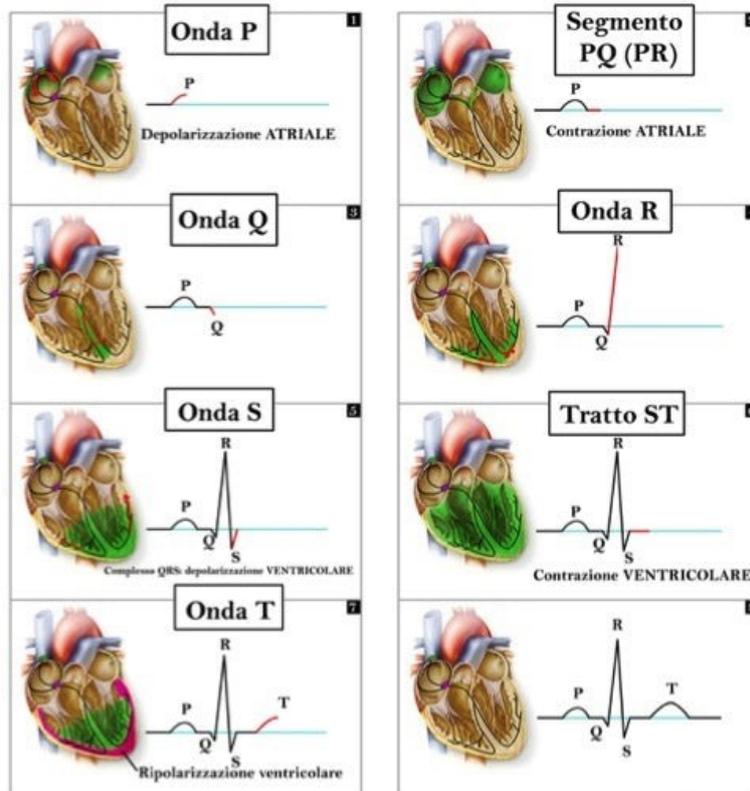


Figura 10: Registrazione elettrocardiografica durante il ciclo cardiaco

2.5 Modalità di acquisizione del segnale elettrocardiografico

2.5.1 Tecniche di registrazione e fasi operative

Per rilevare le correnti elettriche del cuore vengono utilizzate delle placche di metallo chiamate elettrodi. Per l'applicazione degli elettrodi agli arti si utilizzano delle pinze colorate o dei bottoncini, a cui vengono collegati i relativi cavetti, tuttavia bisognerà prima inumidire la zona interessata (polsi e caviglie) con semplice cotone imbevuto di acqua e sale o gel.

Per il posizionamento degli elettrodi precordiali bisognerà innanzitutto assicurarsi che il torace del paziente non sia troppo peloso. L'applicazione degli elettrodi sul torace prevede l'utilizzo delle ventose, a cui vengono collegati i relativi cavetti.

Posizionamento degli elettrodi precordiali [figura 12]:

V1: quarto spazio intercostale linea parasternale sternale destra (rosso)

V2: quarto spazio intercostale linea parasternale sinistra (giallo)

V3: a metà strada tra V2 e V4 (verde)

V4: quinto spazio intercostale sulla linea emiclaveare sinistra (marrone)

V5: quinto spazio intercostale sulla linea ascellare anteriore di sinistra (nero)

V6: quinto spazio intercostale sulla linea ascellare media sinistra (viola)

Un punto di repere importante per l'esatta determinazione degli spazi intercostali è costituito dall'angolo di Louis, una sporgenza che in alcuni individui è particolarmente pronunciata situata in corrispondenza dell'unione tra corpo e manubrio dello sterno: lo spazio intercostale adiacente è il secondo.

Analogamente, per il posizionamento degli elettrodi agli arti dopo aver inumidito la zona interessata, si dovranno applicare le 4 periferiche agli arti nel seguente ordine [figura 13]:

- Elettrodo rosso al braccio destro
- Elettrodo nero alla caviglia destra
- Elettrodo verde alla caviglia sinistra
- Elettrodo giallo al braccio sinistro

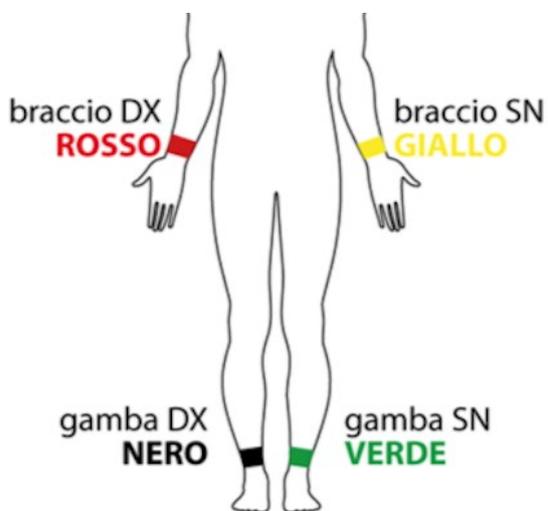


Figura 13: Posizionamento elettrodi sugli arti

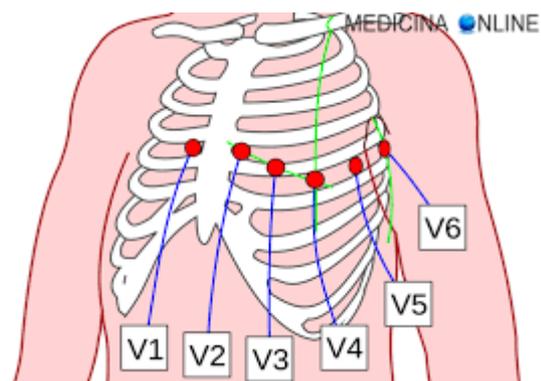


Figura 14: Posizionamento elettrodi precordiali

Possiamo però avere situazioni in cui il posizionamento degli elettrodi non può avvenire nella maniera sopra descritta a causa del trattamento di pazienti con problemi particolari:

- Pazienti che hanno subito l'amputazione di uno o più arti:

L'elettrodo può essere applicato in un punto qualsiasi del moncone dell'arto (anche utilizzando un elettrodo a ventosa al posto di quello a pinza) o alla radice dello stesso. Ogni arto infatti è considerato dal punto di vista elettrico, un segmento a bassa resistenza per cui il potenziale elettrico è sostanzialmente lo stesso in tutti i suoi punti.

- Presenza di medicazioni e gessi che impediscano l'esatta collocazione degli elettrodi

Per le derivazioni periferiche basta cercare un punto libero qualunque dell'arto (anche la sola punta delle dita). Per le derivazioni precordiali si deve rinunciare oppure scegliere altri punti vicini a quelli raccomandati, preoccupandosi però di segnalare l'avvenuta modifica (14).

2.6 Diagnosi elettrocardiografiche

Il segnale elettrocardiografico rappresenta certamente lo strumento d'indagine più comune che permette di analizzare in modo approfondito l'attività elettrica del cuore, risulta quindi essere di fondamentale importanza per il monitoraggio e la diagnosi di patologie cardiache. Con l'ECG sono possibili molte indagini cliniche come, ad esempio, la valutazione della frequenza cardiaca, delle aritmie, delle ischemie e si possono anche studiare gli effetti cardiaci causati da farmaci. La valutazione delle aritmie o l'alterazione della normale frequenza cardiaca risulta essere uno dei principali scopi di analisi tramite l'utilizzo del tracciato elettrocardiografico. Rispetto la morfologia di un tracciato sano, precedentemente descritta, le aritmie possono presentarsi con caratteristiche peculiari, le quali permettono di identificare e catalogare ogni singola l'anomalia durante l'analisi del segnale. Prendendo in esempio il caso di una aritmia sopraventricolare [figura 14],

originatasi quindi al di fuori del nodo seno atriale, possiamo osservare la presenza di un'onda P prematura e di un intervallo RR, ovvero l'intervallo tra i due picchi R, corto seguito da uno lungo. Se invece consideriamo ad esempio una aritmia ventricolare [figura 15], la quale ha origine nei ventricoli e non nel nodo del seno atriale, notiamo la presenza di un tracciato con una morfologia totalmente differente rispetto quella di un tracciato normale. Altri tipi di eventi anomali, con le specifiche caratteristiche morfologiche osservabili nel tracciato ECG verranno trattate in seguito nel capitolo 3.3.5. L'esame l'ECG risulta inoltre essere un esame non invasivo e totalmente sicuro per il paziente. La durata per svolgere un ECG è solitamente di pochi secondi. Questo tempo può allungarsi se si esegue un ECG da sforzo, ovvero viene valutata la risposta del cuore in relazione a sforzi fisici che vengono eseguiti dal paziente. Alcune volte, per avere un quadro più completo della situazione cardiaca del paziente, è necessario eseguire un esame Holter, cioè un vero e proprio 'ECG prolungato'. L'ECG secondo Holter è una pratica diagnostica che monitora l'attività del cuore per lungo tempo, generalmente 24, 48 o 72 ore.

Con il metodo Holter l'attività del cuore viene rilevata seguendo i principi dell'ECG classico. Solitamente vengono impiegati quattro o cinque elettrodi, posizionati su piani ossei per ridurre il più possibile gli spostamenti accidentali e minimizzare gli artefatti da movimento muscolare. Questi elettrodi sono collegati ad una piccola cassetta portatile che tiene in memoria tutte le informazioni rilevate. Durante il tempo dell'esame Holter, il paziente può condurre una vita normale, avendo però l'accortezza di non bagnare o spostare gli elettrodi. Viene così rilevata l'attività elettrica del cuore di una o più giornate intere. A fine esame, la registrazione è analizzata da un software che è in grado di rilevare anomalie del tracciato elettrocardiografico (7).

Risulta evidente l'utilità dell'ECG nel monitoraggio e nella diagnosi medica sia per quanto riguarda situazioni normali, sia patologiche derivanti da cause fisiche, chimiche, fisiologiche o patologiche. L'obiettivo generale è quello di ottenere informazioni sulla struttura e sulla funzione del cuore. Gli usi medici di queste informazioni sono molteplici e utili nella pratica clinica quotidiana (17).



Figura 14: aritmia sovraventricolare

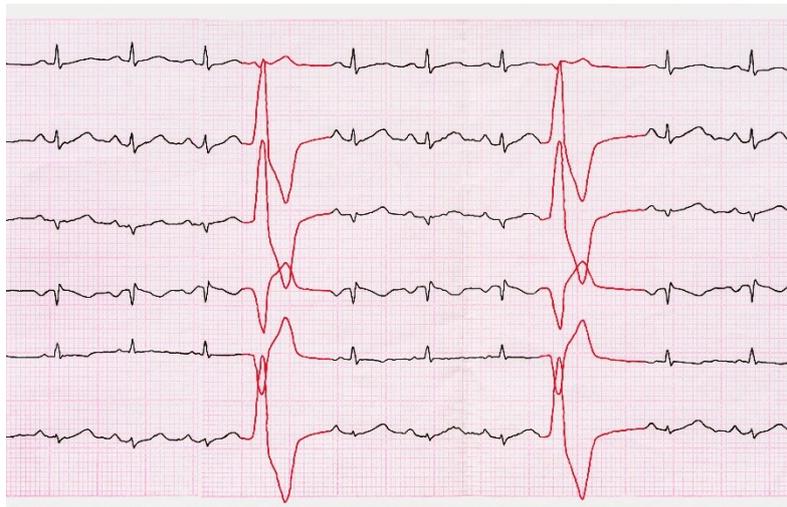


Figura 15: aritmia sovraventricolare

3 Prolasso Valvolare Mitralico

3.1 Origine del termine

Il prolasso della valvola mitrale è una patologia ereditaria, considerato come entità clinica da circa 50 anni; il termine fu proposto per la prima volta nel 1966, quando fu chiarita su base angiografica l'origine del tipico click meso-sistolico e del soffio telesistolico (suono caratteristico che si ascolta a metà o alla fine della sistole). Questo lungo periodo può essere suddiviso in due fasi storiche. Dapprima si è assistito ad un disordinato susseguirsi di contributi basati su casistiche disomogenee, studiate con metodiche e criteri diagnostici variabili, con il risultato di generare incertezza e perplessità. La comunità cardiologica si divise infatti tra atteggiamenti opposti, che andavano dal considerare il prolasso valvolare mitralico una semplice e benigna variante della normalità ad interpretazioni ben più pessimistiche, per le quali il PVM costituiva una patologia a rischio di complicanze anche molto severe. Dagli anni '80 in poi le conoscenze sul PVM sono invece molto progredite: da una parte si sono chiarite le sue dimensioni epidemiologiche, dall'altra gli studi su casistiche familiari hanno consentito di dimostrarne la natura ereditaria dominante, con espressività condizionata dall'età e dal sesso. L'inquadramento diagnostico, basato non più sulla tecnica angiografica ma su quella ecocardiografica associata al quadro ascoltorio, ha trovato precisi criteri di riferimento, e gli studi hanno fornito criteri prognostici utili per individuare i sottogruppi a maggior rischio clinico. Tuttavia, può restare ancora una certa zona d'ombra nell'inquadramento clinico, soprattutto perché non è sempre chiaro il concetto che sottende l'uso del termine PVM. A seguito della sua definizione il termine PVM è stato usato secondo due accezioni prevalenti:

- Si definisce PVM la perdita di coaptazione tra i margini liberi dei lembi mitralici, associata o meno all'anomala protrusione dei lembi stessi in atrio sinistro. Secondo questa definizione, il prolasso è sempre accompagnato da un rigurgito mitralico di vario grado. Si comprende come in questi casi il termine PVM identifichi un fenomeno, una disfunzione (appunto, la mancata coaptazione dei lembi) a eziologia multifattoriale, più frequentemente degenerativa, ma anche ischemica, o endocarditica. In questo caso l'insufficienza mitralica non è una

delle possibili complicanze cliniche, ma anzi ne costituisce condizione necessaria, ma non sufficiente, per la definizione stessa. È questo l'uso che i cardiocirurghi fanno del termine PVM, classificandolo tra i possibili quadri di disfunzione anatomo-funzionale dell'apparato mitralico.

- Si definisce PVM la protrusione, lo spostamento sistolico superiore o posteriore dei lembi mitralici, o di parte di essi, in relazione all'anulus (struttura flessibile costituita da tessuto fibroso e muscolare, che unisce atrio e ventricolo sinistro), indipendentemente dal fatto che sia mantenuta o meno la coaptazione dei lembi. Secondo quest'ottica, l'insufficienza mitralica non rappresenta più una condizione implicita nella definizione, ma una delle possibili complicanze. Qualora si abbiano concomitanti patologie sistemiche del tessuto connettivo, o cause cardiovascolari che riducono il volume ventricolare sinistro, il PVM si dice secondario; in tutti gli altri casi, nei quali è comunque sempre presente una sproporzione tra gli elementi connettivali dell'apparato valvolare mitralico (lembi, anello, corde tendinee) ed il loro supporto muscolare (muscoli papillari e miocardio ventricolare sinistro), si tratta di un PVM primitivo.

Si hanno profonde differenze cliniche tra gruppi di pazienti diagnosticati secondo queste due accezioni, per semplicità definibili come "cardiochirurgica" e "cardiologica". È dunque fondamentale, quando si usa il termine PVM, avere ben chiara quale delle due impostazioni si stia seguendo, altrimenti la confusione semantica porterà ad una non chiara impostazione nosologica e, in ultima analisi, ad un'incertezza clinica. In questa descrizione il termine PVM sarà usato considerando la seconda delle due precedenti accezioni, perché è quella più diffusa nella comunità medica e cardiologica, ed identifica quel tipo di PVM primitivo che viene frequentemente riscontrato nella popolazione generale, e nel quale è opportuno andare a ricercare quegli elementi prognostici che configurano particolari sottogruppi a rischio di sviluppare complicanze (18).

Ad oggi la sua formulazione più diffusa vede quindi definire il prolasso valvolare mitralico come un disturbo in cui i lembi (cuspidi) valvolari sporgono nell'atrio sinistro durante la contrazione del ventricolo, determinando talvolta un rigurgito ematico di piccola entità nell'atrio [figura 14] (19).

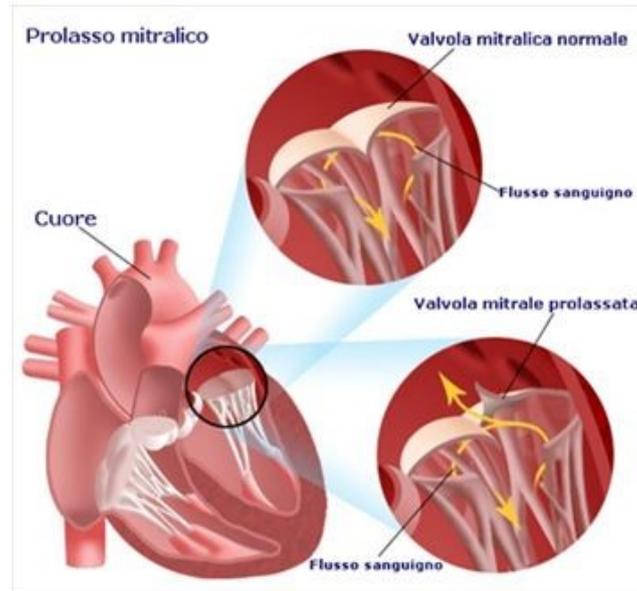


Figura 16: Prolasso valvolare mitralico in cui le cuspidi sporgono all'interno dell'atrio

3.2 Aspetti clinici

Dopo la dimostrazione angiografica e successivamente ecocardiografica dell'origine mitralica del reperto ascoltorio click/soffio meso-telesistolico, sono comparsi in letteratura molti studi che hanno correlato il PVM con una costellazione di sintomi, tanto da arrivare a coniare la definizione di "sindrome del PVM". Questo concetto si è facilmente imposto, in quanto ha costituito una comoda, ancorché superficiale, modalità di spiegazione di quadri clinici in cui i sintomi possono essere correlati sia ad un problema cardiaco ma anche psichiatrico, ad esempio un'aritmia generata da uno stato di panico non è correlabile ad un problema di tipo cardiaco ma bensì di carattere psichiatrico. A questo proposito, bisogna ricordare il ruolo che importanti "bias" di selezione possono svolgere nel determinare la falsa impressione che il PVM sia associato ad un ampio spettro di sintomi aspecifici. Una condizione relativamente comune come il PVM è infatti prevedibilmente diagnosticata più frequentemente nei portatori sintomatici di PVM rispetto ai portatori asintomatici.

Studi familiari rigorosamente condotti hanno dimostrato che il PVM è significativamente correlato con alterazioni dello scheletro toracico, basso peso corporeo, ipotensione

arteriosa e palpitazioni. Invece, altri quadri clinici quali facile stancabilità, precordialgie aspecifiche, difficoltà di respiro, vertigini, modificazioni della ripolarizzazione dell'ECG non mostrano correlazioni statisticamente significative. Questo è dunque il nodo fondamentale nella valutazione clinica di un paziente con quadro ecocardiografico di PVM: accade infatti spesso che il referto ecocardiografico venga utilizzato per spiegare un quadro sintomatologico aspecifico, il quale trae a sua volta rinforzo dalla diagnosi di PVM, innescando un circolo vizioso difficile da interrompere. Bisogna invece ricordare che i sintomi che erroneamente vengono riferiti alla "sindrome del PVM" rientrano spesso nell'ambito dei disturbi d'ansia, fino al vero e proprio attacco di panico. L'associazione casuale di queste due patologie non è infrequente, data la loro dimensione epidemiologica, e sarebbe dunque sbagliato non identificare correttamente l'eziologia dei sintomi, spesso comuni alle due condizioni (18).

3.3 Complicanze

Fino agli anni '80, in letteratura si sono susseguite segnalazioni di cosiddette "associazioni" tra il PVM e una serie di temibili complicanze quali la morte improvvisa, aritmie complesse, embolia cerebrale, endocardite, insufficienza mitralica severa. Dalla metà degli anni '80 in poi sono comparsi studi basati su grandi serie di pazienti che hanno portato importanti contributi ed hanno consentito di chiarire quali sono le variabili che, ad una prima osservazione del paziente con PVM, possono rivestire un significato prognostico. In particolare, in una patologia ereditaria quale il PVM, è possibile ottenere informazioni sul rischio clinico di complicanze molto attendibili, in quanto libere dai "bias" di selezione, mediante lo studio dei parenti, cioè di soggetti non selezionati. Con questa metodologia è stato possibile verificare che in soggetti affetti da PVM, ma asintomatici, nei quali il PVM viene riscontrato dunque casualmente, il rischio di complicanze è circa un quarto rispetto ai soggetti sintomatici.

Oltre a questa caratteristica, legata alla tipologia di selezione dei soggetti affetti da PVM, altre variabili sono significativamente correlate con una maggior incidenza di complicanze cardiovascolari: l'età, il sesso maschile, la presenza di un'insufficienza mitralica già emodinamicamente rilevante alla prima osservazione. Si può dunque

tracciare un profilo di rischio clinico, che identifica almeno tre sottogruppi di soggetti con PVM:

- 1) Sottogruppo ad alto rischio, con incidenza annuale di complicanze di circa il 5%, costituito da pazienti che giungono alla prima osservazione già con un rigurgito mitralico emodinamicamente rilevante
- 2) Sottogruppo a rischio intermedio, tra l'1 e il 2% per anno, costituito da soggetti di sesso maschile, di età > 45 anni, nei quali il PVM è sintomatico e per tale motivo si rivolge al medico;
- 3) Sottogruppo a basso rischio, < 0.5% per anno, che comprende donne giovani, con riscontro casuale di PVM. Ciò nonostante, una discreta incertezza può cogliere chi legga la letteratura sulla prognosi del PVM, in quanto l'incidenza di complicanze viene riportata in percentuali variabili dallo 0.3 al 3.7 per 100 pazienti/ anno.

I dati ci permettono di stimare un'incidenza annuale di ischemia cerebrale su base embolica molto rara, dello 0.3% per anno, confermando recenti segnalazioni che l'embolia cerebrale non è così frequente come si immaginava anni fa nei pazienti con PVM. Sebbene rara, l'embolia cerebrale deve però richiedere particolare attenzione in tema di prevenzione nei soggetti a rischio, come ad esempio nelle giovani donne che assumono estroprogestinici orali. Anche l'endocardite infettiva risulta rara, in quanto occorre prospetticamente in non oltre 1 caso ogni 1000 all'anno: questo è forse dovuto alla notevole sensibilità al problema della classe medica e dei pazienti, con la conseguente scrupolosità della profilassi dell'endocardite infettiva nei casi a rischio di batteriemia.

In passato era stato anche suggerito che lo spessore dei lembi mitralici potesse essere correlato ad una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari: a parte la mancanza di criteri sicuramente standardizzabili per la misura dello spessore dei lembi, che rende questa misura estremamente insidiosa, successivi studi non hanno confermato questa ipotesi. D'altra parte, va segnalato che l'ispessimento del lembo anteriore è risultato significativamente correlato con una maggiore incidenza di aritmie ventricolari all'ECG dinamico: questo dato non è comunque utilizzabile nella stratificazione prognostica del paziente affetto da PVM, in quanto non si conosce ancora il valore predittivo

indipendente delle aritmie nei confronti della morte improvvisa: infatti, se è ormai dimostrato come le aritmie sopraventricolari complesse riscontrabili all'ECG dinamico siano significativamente correlate all'età e al grado di insufficienza mitralica, resta ancora dubbio il ruolo clinico delle aritmie ventricolari complesse riscontrabili all'ECG dinamico. Comunque, per quanto riguarda la morte improvvisa, se è vero che il PVM è relativamente più frequente in quella minoranza di pazienti morti improvvisamente, è anche vero che la semplice dimostrazione di un PVM come unico reperto autoptico non può chiarire il meccanismo della morte improvvisa, né stabilire un sicuro rapporto causa-effetto. Inoltre, in questi pazienti devono essere considerati altri possibili meccanismi patogenetici di morte improvvisa, oltre alle aritmie, quali embolie cerebrali o coronariche (18).

3.4 Classificazione clinica

Riassumendo il prolasso valvolare mitralico (da pro e labi, che significa letteralmente cadere in avanti) può essere classificato in primitivo con apparato valvolare alterato ("floppy valve", sindrome di Marfan) e funzionale con apparato valvolare anatomicamente normale. Tuttavia, se prendiamo in considerazione le classificazioni più strettamente anatomiche, vedremo che non è tutto così chiaro. Nel 1980 Carpentier et al. proposero una classificazione più chirurgica, che si basava sulla mobilità dei lembi: tipo I (normale), tipo II (eccessivo) e tipo III (restrittivo). Nel 1985 Barlow et al. definirono il prolasso sulla base di differenti quadri anatomici:

- "billowing": semplice rigonfiamento e protrusione dei lembi in atrio sinistro;
- prolasso: durante la fase sistolica, spostamento dei lembi valvolari con mancata apposizione e coaptazione dei bordi mitralici e conseguente rigurgito;
- "floppy valve": estrema protrusione in atrio sinistro di voluminosi foglietti mitralici associata ad allungamento ed assottigliamento delle corde tendinee;
- "flail valve": valvola mitrale disancorata in un punto qualsiasi dell'apparato di sostegno, per rottura di corde tendinee.

Nel 1987 Devereux et al. proposero un'altra classificazione:

- prolasso classico: a) spostamento superiore e/o posteriore dei lembi mitralici rispetto all'anello valvolare durante la sistole (≥ 2 mm se telesistolico, ≥ 3 mm se olosistolico); b) spessore dei lembi aumentato (≥ 5 mm);

- prolasso non classico: spessore dei lembi < 5 mm. Quindi secondo Barlow et al. la definizione di prolasso valvolare mitralico è la perdita di coaptazione tra i margini liberi dei lembi mitralici associata o meno all'anomala protrusione ("billowing") dei lembi stessi in atrio sinistro. L'insufficienza mitralica è una condizione necessaria per la definizione, anche se non sufficiente.

Quindi per Devereux et al., il prolasso valvolare mitralico è la protrusione, uno spostamento sistolico superiore o posteriore dei lembi mitralici o di parte di essi, in relazione all'anulus ("billowing"), indipendentemente dal fatto che sia mantenuta o meno la coaptazione dei lembi. Pertanto, l'insufficienza mitralica non è una condizione implicita nella definizione ma una delle possibili complicanze. Attualmente nel nostro Paese viene impiegata maggiormente la seconda definizione. Una volta posta la diagnosi di prolasso si dovrebbero valutare una serie di aspetti quali:

- la mobilità dei lembi (normale, eccessiva o ridotta); - l'apposizione, ovvero la modalità con cui i margini si affrontano uno con l'altro; - la coaptazione, ovvero la modalità di contatto tra i margini dei lembi; - infine, deve essere misurato il diametro dell'anulus mitralico, che deve essere rapportato alla lunghezza del lembo anteriore in diastole (valori patologici: $d > 35$ mm; rapporto $d/h > 1.3$) (20)(21).

3.5 Le aritmie nel prolasso valvolare mitralico

Nei soggetti con prolasso valvolare mitralico, uno dei sintomi più frequentemente lamentati è la "palpitazione precordiale", ovvero la percezione dei propri battiti cardiaci che vengono avvertiti sulla parte del torace anteriore allo sterno, o sulla gola o sul collo. L'associazione del PVM con aritmie sopraventricolari e ventricolari è stata riscontrata in numerosi studi, ma in realtà la maggioranza di questi comprendeva popolazioni selezionate. In effetti, studi su vaste popolazioni non selezionate non hanno mostrato in generale un eccesso di aritmie nel PVM rispetto alla popolazione di controllo sia all'elettrocardiogramma di base a 12 derivazioni, che all'Holter. Una maggiore

prevalenza di aritmie sopra ventricolari complesse e aritmie ventricolari complesse ripetitive, al contrario, è stata riscontrata in associazione al PVM quando questo genera insufficienza mitralica. Le aritmie sopraventricolari e blocchi atrioventricolari, fibrillazione atriale, si riscontrano nel PVM specialmente in associazione ad insufficienza mitralica ed età avanzata. Queste aritmie sono generalmente ben tollerate e raramente causano sintomi da emergenza cardiologica. Ciononostante, la presenza di fibrillazione atriale aumenta la mortalità e la morbilità in questi soggetti. Nel caso della fibrillazione atriale, la sede del prolasso è risultata correlata alla prevalenza dell'aritmia. In questa situazione, probabilmente, il jet del rigurgito (reflusso del sangue) si dirige più direttamente verso lo sbocco delle vene polmonari, generando con più facilità alterazioni della parete atriale e conseguente rimodellamento elettrico in una zona che è riconosciuta come sede frequente di insorgenza dell'aritmia.

Nei soggetti con PVM e insufficienza mitralica è accertata la maggiore incidenza di aritmie ventricolari complesse con un aumento dal 40 al 90% rispetto alla popolazione di controllo. Si tratta soprattutto di battiti prematuri frequenti, ripetitivi e tachicardie ventricolari non sostenute, mentre quelle sostenute sono più rare. Le aritmie ventricolari sono prevalentemente diurne e scatenate dallo sforzo o dalle emozioni. Appare possibile che le modificazioni neuroormonali e del tono neurovegetativo possano giocare un ruolo nel favorire l'insorgenza delle aritmie. Modificazioni del tono autonomico, in effetti, sono state riscontrate nei soggetti con PVM mediante studio della variabilità del ciclo cardiaco sia nel senso di una prevalenza del tono parasimpatico, che predisporrebbe alle aritmie sopraventricolari, sia nel senso di una prevalenza del tono simpatico con ridotti indici di variabilità del ciclo cardiaco, presenza di QT lungo e di alterata dispersione del QT, che predisporrebbero alle aritmie ventricolari. Inoltre, in soggetti con PVM è stata riscontrata un'elevata incidenza di potenziali ventricolari tardivi rispetto alla popolazione di controllo (6 vs 38%), soprattutto in soggetti con degenerazione della valvola (61 vs 11%) e particolarmente in soggetti con aritmie ventricolari (70 vs 27%, $p < 0.01$). Pertanto, la degenerazione della valvola appare associata ad elevata incidenza di aritmie ventricolari complesse. In particolare, è

risultata evidente la correlazione tra aumentato spessore del lembo anteriore mitralico (> 5 mm) e aritmie ventricolari complesse (22)(23)(24)(25)(26)(27)(28).

3.6 Associazione tra prolasso valvolare mitralico e morte improvvisa

La morte improvvisa, un'improvvisa e inattesa morte naturale ad etiologia cardiaca che si verifica in modo istantaneo in apparente assenza di sintomi, o comunque entro un'ora dalla comparsa di una sintomatologia acuta o di un rapido peggioramento delle condizioni cliniche, in individui privi di patologie note potenzialmente fatali, è un evento raro ma possibile nel PVM, essendo il rischio circa 0.1-0.4 eventi per anno. La tachicardia e la fibrillazione ventricolare si ritiene siano alla base della morte improvvisa, sebbene non si possano escludere eventi embolici coronarici o blocchi atrioventricolari. In una serie di 163 casi di morte improvvisa, il PVM è stato riscontrato nel 10% come unica cardiopatia. In questi pazienti la degenerazione e la ridondanza della valvola sono stati i reperti anatomici più frequenti. Altri reperti riscontrati in diversi lavori sono stati: rottura della corda tendinea o anomalie del ventricolo destro. Generalmente la morte improvvisa si manifesta in situazioni di stress o di sforzo fisico. I meccanismi elettrofisiologici che sono alla base delle aritmie che possono portare a morte improvvisa sono il rientro, la dispersione dei periodi refrattari ventricolari e l'aumentato automatismo che si possono verificare a livello del miocardio o dell'endocardio dei muscoli papillari e della parete basale o lo sforzo. Marker ecocardiografici di possibili complicanze aritmiche fatali, oltre all'ispessimento e alla degenerazione dei lembi, sono la dilatazione atriale sinistra e la dilatazione ventricolare sinistra, che sono espressione della presenza di una insufficienza mitralica rilevante. Altri possibili marker strumentali di aumentato rischio sono le alterazioni del tratto ST in sede infero-laterale all'elettrocardiogramma, la presenza di QT lungo o di aumento della dispersione del QT. L'assenza di potenziali tardivi ventricolari può aiutare nell'identificazione dei soggetti a basso rischio per l'alto valore predittivo negativo (circa 90%). I soggetti a rischio aumentato, invece, sembra possano identificarsi soprattutto per la presenza pregresso arresto cardiaco, storia familiare di morte improvvisa giovanile e valvola mitrale ispessita e ridondante (18).

3.7 Trattamento

La maggior parte dei prolapsi della valvola mitrale sono asintomatici e difficilmente arriveranno alla terapia chirurgica. In realtà una certa percentuale di pazienti, se è presente il rigurgito valvolare e questo sia moderato, andrà incontro a delle valutazioni cliniche per seguire l'andamento delle alterazioni anatomiche nel tempo e poter definire il trattamento chirurgico con maggior precisione(29).

Si possono distinguere almeno tre fasi nel follow up (fase di controllo continuo o periodico) di tali pazienti:

1. Nella prima fase, se è presente solo un piccolo rigonfiamento (billowing) evidenziabile solo all'ecocardiogramma e privo di rumori aggiunti all'auscultazione, non si deve considerare alcuna terapia, né di tipo medico, né di tipo chirurgico.
2. Nella seconda fase, qualora comparisse un'insufficienza valvolare da prolasso vero e proprio, entreranno in gioco diversi parametri, i più importanti dei quali sono: il grado di insufficienza e l'influenza di questa sui vasi polmonari a monte che scaricano il sangue in atrio sinistro, il grado di dilatazione dell'atrio e le dimensioni del ventricolo sinistro.
3. Nella terza fase, qualora il rigurgito fosse severo o vi fosse un flail mitralico (fluttuazione dei lembi valvolari) da rottura di corde tendinee, si dovrà ricorrere all'intervento in breve tempo.

Non necessariamente un paziente attraversa tutte e tre le fasi, in genere il problema si pone in presenza di rigurgito, che può provocare nel tempo importanti alterazioni anatomiche. Le tecniche attualmente si orientano sulla terapia chirurgica mini invasiva e sulla ricostruzione della valvola piuttosto che l'impianto di protesi valvolare cardiaca(30)(31)(32)(33)(34)(35).

La scelta del tempo ottimale per la correzione chirurgica del prolasso mitralico con insufficienza valvolare importante, analogamente agli altri vizi valvolari, deriva dal

confronto tra i dati noti della storia naturale della patologia con i rischi ed i risultati attesi a breve e a lungo termine dalla chirurgia valvolare. Intervenire troppo presto significa far affrontare al paziente il rischio operatorio, pur limitato ma sempre presente anche nel caso di una riparazione valvolare, senza alcun beneficio rispetto alla storia naturale, che prevede nella fase precoce della malattia già un'aspettativa ed una qualità di vita soddisfacenti. Intervenire troppo tardi significa privare il paziente dei benefici di una correzione chirurgica, che al prezzo di un rischio operatorio limitato, consente di evitare la progressione della malattia verso la disfunzione ventricolare con riduzione della sopravvivenza e peggioramento della qualità di vita. Il prolasso valvolare mitralico ha un decorso benigno nella grande maggioranza dei casi. Le complicanze si verificano in 1/100 pazienti per anno, prevalentemente in uomini di età > 50 anni con lembi valvolari ispessiti, e comprendono la progressione del rigurgito, la rottura cordale, l'endocardite infettiva, le aritmie, gli eventi embolici oculari e del sistema nervoso centrale, la morte improvvisa. Nei pazienti con insufficienza mitralica, la sopravvivenza è inferiore rispetto ad una popolazione normale corrispondente per età e sesso. In particolare, l'incidenza a 10 anni di insufficienza cardiaca è del 63%, di fibrillazione atriale del 30%, di ricorso alla chirurgia dell'82%, di chirurgia o morte del 90%. Al fine di stabilire l'indicazione alla correzione chirurgica è fondamentale valutare le alterazioni cardiovascolari secondarie al vizio valvolare, che nell'insufficienza mitralica coinvolgono il ventricolo sinistro, l'atrio sinistro e il ventricolo destro. La frazione di eiezione del ventricolo sinistro preoperatoria è strettamente correlata alla sopravvivenza postoperatoria. Se è $\geq 60\%$, la sopravvivenza a 10 anni raggiunge il 72%, se è tra 50 e 60% scende al 53%, se è $< 50\%$ crolla al 32%. Anche la funzione ventricolare destra riveste un ruolo prognostico importante. Quando la frazione di eiezione del ventricolo destro è ridotta, il rischio di morte può superare il 50% a 2 anni, con un'aumentata incidenza di morte improvvisa (1).

3.8 Diagnosi

Gli esami più comunemente usati per una corretta diagnosi sono i seguenti:

- elettrocardiogramma: in genere è normale. In alcuni casi si possono individuare delle onde T invertite(19)(36), alterazioni del tratto ST(36) (37), o prolungamento del QT talora presenti nelle derivazioni inferiori(19)(38). Tali alterazioni sono più frequenti durante esercizio fisico (39);
- ecocardiografia mono- e bidimensionale: è l'esame che può valutare la valvola mitrale in modo diretto e che fornisce informazioni morfologiche sui lembi e sulla loro dinamica di chiusura (19).
- ecocardiografia transesofagea e la più recente tridimensionale: permettono una valutazione più accurata della valvola, dell'entità e della meccanica dell'eventuale rigurgito associato(19). In particolare l'eco tridimensionale è particolarmente utile nelle patologie a trattamento chirurgico per la tipologia di immagine che può essere ricostruita(40)(41).

In definitiva, per molti anni la conoscenza di questa malattia fu scarsa e venne associata a una varietà di segni e sintomi, senza alcuna connessione logica(42). La modifica dei criteri per la diagnosi di prolasso della valvola mitrale con l'utilizzo della ecocardiografia ha condotto a un eccesso di inserimento di pazienti in studi epidemiologici e di prevalenza (43). Studi più recenti, dal 1998 al 2002, confermano che la sovra-diagnosi di prolasso della mitrale dipendeva da metodi diagnostici obsoleti e meno affidabili. Dal 1980 con l'avvento dell'ecocardiografia bidimensionale prima e della tridimensionale dopo, si sono potuti riclassificare diversi sottotipi in relazione ai nuovi criteri (44).

Fra il 1980 e il 1990 si pensava che tale sindrome colpisse il 5-15% dell'intera popolazione (45), mentre oggi, dopo la definizione di precisi criteri ecocardiografici di diagnosi, l'incidenza è stata stimata del 3-5% a livello mondiale anche se il prolasso rimane una delle malattie più diffuse fra le anomalie valvolari(42).

4 Identificazione automatica delle anomalie dovute al prolasso valvolare mitralico

4.1 Eventi associati al Prolasso valvolare mitralico

La maggior parte dei pazienti con prolasso della valvola mitrale è asintomatica. Alcuni pazienti avvertono sintomi aspecifici come dolore toracico, palpitazioni, vertigini e ansia ritenuti associati ad anomalie, scarsamente definite e non strettamente associate alla patologia mitralica. In circa un terzo dei pazienti, stress emozionali scatenano le palpitazioni, che possono essere un sintomo di aritmie benigne comprendenti battiti prematuri atriali, tachicardia o battiti prematuri ventricolari. Le complicanze più frequenti associate al PVM sono:

- Rigurgito mitralico: Il prolasso è spesso, ma non sempre, accompagnato all'insufficienza valvolare. Le situazioni più gravi sono associate a rigurgiti severi da rottura delle corde tendinee di tipo ischemico e/o degenerativo (sindrome di Marfan), negli altri casi l'insufficienza non è tale da creare problemi emodinamici.

L'insufficienza mitralica può essere quindi classificata come acuta (da rottura delle corde tendinee, determinando fluttuazione dei lembi valvolari mitralici) o cronica. Gli esiti del prolasso della valvola mitrale con insufficienza mitralica comprendono lo scompenso cardiaco, l'endocardite infettiva (infezione del rivestimento cardiaco e della valvole), e la fibrillazione atriale. Non è ancora chiaro se il prolasso della valvola mitrale sia causa di ictus o endocardite indipendentemente dall'insufficienza mitralica e dalla fibrillazione atriale.

- Aritmie cardiache: La sintomatologia più frequentemente riferita dai portatori di prolasso è la palpitazione: diversi studi su vaste popolazioni hanno evidenziato una correlazione fra aritmie e presenza di insufficienza mitralica (47)(48).

4.2 Aritmie cardiache

Quando lo stimolo elettrico origina da "centraline" anomale, diverse dal nodo del seno, oppure quando non si estingue ma continua ad essere veicolato all'interno del cuore abbiamo le tachicardie, che vengono dette sopraventricolari o ventricolari a seconda della parte del cuore in cui si localizzano, avvalendosi a volte di vie anomale che inducono una sorta di corto circuito. Possiamo quindi distinguere:

- Aritmie atriali: la fibrillazione atriale è una fra le aritmie più frequenti, spesso correlate all'età del paziente.
- Aritmie ventricolari: sono maggiormente presenti nei pazienti con prolasso valvolare associato a rigurgito mitralico, la percentuale varia dal 40 al 90%, rispetto alla popolazione di controllo. Si tratta spesso di battiti prematuri (extrasistoli) frequenti, ripetitivi e di tachicardie ventricolari non sostenute. Alcuni studi hanno mostrato una certa correlazione fra morte improvvisa e prolasso valvolare mitralico complicato da severa insufficienza valvolare, specie se associato a dei lembi mixomatosi, ovvero le corde tendono a diventare più lunghe e sottili, e i lembi valvolari si ingrandiscono e diventano più elastici (49)(50)(51).

4.2.1 Fibrillazione atriale

Si definisce fibrillazione atriale (FA) una contrazione irregolare e scoordinata degli atri. La fibrillazione atriale è la forma di aritmia cardiaca più diffusa. I dati epidemiologici confermano che colpisce l'1-2% della popolazione occidentale con una prevalenza maggiore nei maschi rispetto alle femmine. Data l'imprevedibilità e la casualità con cui si presentano eventi di fibrillazione atriale la diagnosi può essere difficile, nonostante oggi si disponga di una grande varietà di strumenti.

Un ruolo di primaria importanza riveste senza dubbio l'ECG per la facilità e la rapidità di esecuzione e per il basso costo operativo. Utilizzando l'ECG si può delineare in prima battuta un quadro generale sul problema che il paziente riferisce. In particolare, in FA

un tracciato non presenta onda P, ha complesso QRS normale e un intervallo R-R irregolare. Il carattere di intermittenza di alcune forme di FA rende necessario il monitoraggio continuo Holter, che ha notevoli possibilità in più di registrare un evento di FA [Figura 15] nell'arco delle decine di ore di osservazione.

Nella fibrillazione atriale un gran numero di impulsi atriali raggiunge la giunzione atrio-ventricolare, ma solo una parte di questi raggiunge poi il ventricolo. Il nodo AV esercita una funzione di filtro: numerosi impulsi penetrano, infatti, solo parzialmente nel nodo e si bloccano all'interno di esso. Questa irregolarità della conduzione AV fa sì che gli intervalli R-R siano variabili. Il numero di impulsi atriali che vengono condotti ai ventricoli si definisce come risposta ventricolare, che può essere elevata (o tachicardica, quando il numero di impulsi è alto maggiore di 100 impulsi al minuto) o bassa (bradicardica, quando il numero di impulsi è minore di 50 impulsi al minuto).

Il continuo variare dei cicli ventricolari costituisce l'elemento cardine nella diagnosi di fibrillazione atriale, tanto che quando l'aritmia si manifesta con intervalli R-R costanti è meno probabile che si tratti di fibrillazione atriale, ma più probabilmente di una tachicardia sopraventricolare (52)(53).

4.2.2 Aritmie ventricolari

I battiti prematuri (extrasistole) ventricolari sono singoli impulsi ventricolari dovuti a un rientro nel ventricolo o a un anomalo automatismo delle cellule ventricolari.

Le extrasistoli ventricolari isolate compromettono poco l'efficienza contrattile cardiaca, e sono asintomatiche se non si presentano troppo frequentemente. Il principale sintomo è la percezione di un battito forte o mancante (palpitazioni). I battiti ventricolari prematuri non sono pericolosi nei soggetti con cuore sano. Tuttavia, quando compaiono frequentemente, nei soggetti affetti da una cardiopatia strutturale (come un attacco cardiaco), possono essere seguiti da aritmie più rischiose, come la tachicardia ventricolare o la fibrillazione ventricolare, che possono causare una morte cardiaca improvvisa.

4.2.3 Tachicardie ventricolari

La tachicardia ventricolare è un ritmo cardiaco che si origina nei ventricoli e che produce una frequenza cardiaca di almeno 120 battiti al minuto (la normale frequenza cardiaca è di solito compresa tra 60 e 100 battiti al minuto).

La tachicardia ventricolare può essere intesa come una sequenza di battiti ventricolari prematuri consecutivi. A volte si verificano solo alcuni battiti di questo tipo e, poi, si ripristina il ritmo normale. Una tachicardia ventricolare che dura più di 30 secondi viene chiamata tachicardia ventricolare sostenuta [Figura 16], altrimenti se la durata è inferiore è definita tachicardia ventricolare non sostenuta (NSVT) [figura 17]. LA NSVT si definisce anche come 3 (a volte 5) o più battiti consecutivi che insorgono al di sotto del nodo atrioventricolare con un intervallo RR <600 ms (>100 battiti/min)

La tachicardia ventricolare sostenuta insorge generalmente in soggetti con cardiopatia strutturale, come attacco cardiaco, insufficienza cardiaca o cardiomiopatia. Risulta più comune tra gli anziani. La tachicardia ventricolare sostenuta può essere pericolosa, perché i ventricoli non possono riempirsi adeguatamente e non riescono a svolgere una normale funzione di pompa. La pressione arteriosa tende a ridursi e ne consegue insufficienza cardiaca. La tachicardia ventricolare sostenuta è altresì pericolosa perché può peggiorare fino alla fibrillazione ventricolare, una forma di arresto cardiaco. (54)(55).

Altre possibili alterazioni del tracciato elettrocardiografico che possono essere rilevate in caso di prolasso della valvola mitralica sono (56)(57):

- Inversione Onda T nelle derivazioni periferiche DII, DIII e aVF
- Inversione dell'Onda T nelle derivazioni Precordiali V1, V2, V3, V4, V5 e V6
- Depressione del Segmento ST



Figura 17: Elettrocardiogramma di fibrillazione atriale

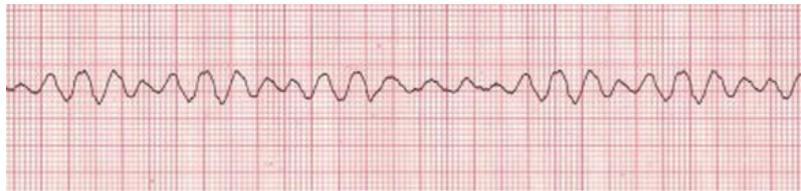


Figura 18: Elettrocardiogramma di tachicardia ventricolare sostenuta

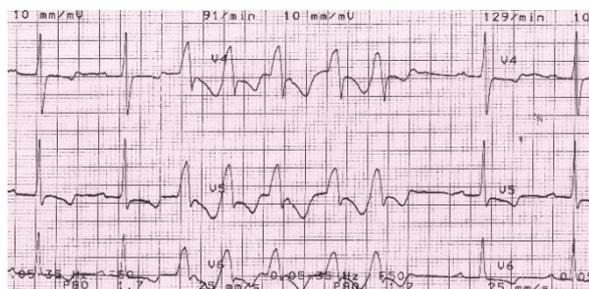


Figura 19: Elettrocardiogramma di tachicardia ventricolare non sostenuta

5 Monitoraggio elettrocardiografico di un soggetto reale con prolasso valvolare mitralico

5.1 Presentazione del paziente

Per la parte sperimentale la scelta del paziente è ricaduta su un soggetto che potesse soddisfare alcune necessità di indagine al fine di ottenere un risultato il più completo possibile rispetto alle varie sollecitazioni che si sarebbero effettuate durante l'acquisizione. Il soggetto preso in esame ha 22 anni, studentessa universitaria, è di sesso femminile, altezza di 1.69 metro, peso 57 kg. Prima di effettuare l'indagine si è studiata la quotidianità del soggetto la quale si è dimostrata idonea all'analisi: svolgimento di attività fisica 2 volte a settimana (atletica non agonistica), regime alimentare vario (dieta mediterranea), abituale consumatrice di caffè (2 caffè al dì), bevitrice saltuaria di alcolici e super alcolici, fumatrice abituale (4-5 sigarette al dì), uso corrente di trasporti pubblici e privati pertanto poco movimento quotidiano. Il paziente nel 2019, a seguito di episodi di tachicardia e cardiopalmo, ha effettuato una serie di controlli diagnostici specialistici comprendenti ECG, Ecocardio e ECG sotto sforzo oltre a un'approfondita visita cardiologica. La diagnosi scaturita dall'elaborazione di tutti i dati risultanti dalle indagini sopra citate e della conseguente visita specialistica, ha evidenziato la presenza di prolasso valvolare mitralico con insufficienza mitralica lieve e soffio sistolico.

Questa patologia si presenta nel paziente in maniera sintomatica soprattutto a seguito di sostenuti sforzi fisici e episodi di stress rilevanti; il conseguente stato di malessere agisce in maniera psico-somatica su sé stesso portando il paziente ad avere uno stato ansioso. Nessun'altra patologia cardiovascolare è stata riscontrata oltre la diagnosi di prolasso. Si è inoltre appreso che il paziente non ha alcun episodio di patologie cardiovascolari all'interno della propria famiglia.

5.2 Presentazione dello strumento: MR12 Holter

Per lo studio sono analizzati vari parametri legati all'ECG di tipo Holter, in particolare modo lo strumento utilizzato per l'acquisizione dei dati è l'M12R Global Instrumentation digital Holter ECG recorder [figura 18]. Il dispositivo M12R può essere configurato per

registrare ECG continuo (Modalità Holter), per registrare registrazioni intermittenti in tempo reale o per eseguire entrambe le modalità contemporaneamente. Il registratore può essere configurato per acquisire l'ECG a 3 canali o a 12 derivazioni semplicemente cambiando il cavo paziente.

Tutti i dati vengono archiviati e trasmessi in piena fedeltà con frequenze di campionamento fino a 1.000 campioni al secondo con una risoluzione ultraelevata di 0,5 μ V. In realtà a seconda dello scopo dello studio si può scegliere la frequenza di campionamento 200, 500, 1000 campioni al secondo. La comunicazione bidirezionale tramite Bluetooth fornisce una rapida verifica del collegamento del paziente e fornisce la trasmissione dei dati in tempo reale a PC e dispositivi mobili basati su Android.

L'M12R utilizza schede di archiviazione dati SD (secure digital) standard a basso costo facilmente rimovibili per consentire il riutilizzo immediato del registratore.

A differenza dei tradizionali dispositivi ECG, l'M12R può essere facilmente condiviso tra più studi preservando l'incapsulamento dei dati dello studio.

Un ulteriore vantaggio costruttivo del dispositivo è quello di avere un peso ridotto e piccole dimensioni. Gli elettrodi utilizzati sono usa e getta, a bollino dove ad ogni acquisizione vengono utilizzati 10 elettrodi

Al momento dell'accensione del dispositivo MR12, si possono presentare errori che vengono segnalati sul display dello stesso. Questi errori possono essere di diversa natura [Tabella 1]:

Errore	Descrizione
E1	Non utilizzato
E2	Errore di configurazione – scheda di registrazione contenente dati
E3	Batteria scarica
E4	Scheda SD non rilevata
E5	Errore interno di elaborazione dei dati
E6	Autotest di accensione fallito
E7	Errore nel collegamento wireless
E8	Errore di scrittura dei dati sulla scheda SD
E9	Errore nella lettura del file nella scheda SD

Tabella 1: Errori di registrazione del registratore Holter visualizzati sul display

Il dispositivo MR12 può essere usato con pazienti adulti, non è destinato all'uso con soggetti di peso inferiore ai 10 kg. L'acquisizione tramite MR12 può avvenire anche con paziente dotati di pacemaker, in questo caso bisogna porre particolare attenzione al posizionamento del registratore che deve essere posto ad una distanza di almeno 15 centimetri dal pacemaker. Spegnerne immediatamente il dispositivo e prestare le adeguate cure al paziente se si sospetta che il registratore abbia colpito il pacemaker.

Le caratteristiche che rendono lo strumento particolarmente consigliato per l'acquisizione di anomalie del ritmo ECG infrequenti o provocate dall'attività al di fuori dello studio medico, sono varie e comprendono la leggerezza e le dimensioni ridotte, le quali contribuiscono ad aumentare il confort del paziente. Il dispositivo presenta inoltre due pulsanti di evento che permettono al paziente di contrassegnare i momenti che ritiene significativi (entrambi i pulsanti hanno la stessa funzione), è inoltre presente sulla faccia anteriore del dispositivo una tastiera di navigazione con tasti di invio, annullamento, etc.. Al disopra della tastiera è presente un display nel quale è visualizzabile in ogni momento la forma d'onda ECG per garantire il corretto collegamento degli elettrodi al paziente. Il registratore deve essere sottoposto periodicamente a manutenzione nel quale devono essere eseguite due procedure:

1 Verificare che il registratore funzioni correttamente utilizzando un simulatore ECG per acquisire un ECG standard di ampiezza nota

2 Caricare i dati ECG, analizzarli e verificare che le forme d'onda siano normali, di ampiezza adeguata, senza distorsioni o rumori eccessivi (58)(59).



Figura 20: Holter MR12

5.3 Procedura di acquisizione dei dati

L'acquisizione del segnale, per l'identificazione di anomalie dovute al prolasso valvolare mitralico, è stata eseguita il giorno 26 luglio 2022 presso il Cardiovascular Bioengineering LAB dell'Università Politecnica delle Marche. Precedentemente al giorno dell'acquisizione, il paziente è stato informato di avvertenze e comportamenti adeguati da espletare durante il periodo dell'analisi come ad esempio l'impossibilità di rimuovere gli elettrodi ne scollegare i fili conduttori o l'impossibilità di fare il bagno o la doccia durante in periodo di registrazione. Inoltre, si è consigliato al paziente di indossare al momento del test abiti comodi e consoni all'esecuzione dello stesso, si è quindi consigliato l'utilizzo di un top sportivo che contribuisse a facilitare il mantenimento della corretta posizione degli elettrodi, garantendo così una condizione di maggiore confort al paziente.

Si è quindi spiegata al soggetto la procedura di acquisizione e si è proceduto al posizionamento degli elettrodi sulla cute. Gli elettrodi collegati con il cavo paziente dell'Holter M12R sono stati applicati al soggetto secondo il sistema di derivazioni Mason-Likar [figura 19]. Nell'acquisizione sono stati utilizzati elettrodi a bollino, con presenza di materiale adesivo per ridurre gli artefatti da movimento. Seguendo il sistema di derivazioni Mason-Likar, il corretto posizionamento degli elettrodi è illustrato nella [Tabella 2] (59).

Elettrodi	Posizione
RA	fossa infraclavicolare destra
LA	fossa infraclavicolare sinistra
RL	costola più bassa sul lato dx del torace
LL	costola più bassa sul lato sx del torace
V1	quarto spazio intercostale a dx del margine sternale
V2	quarto spazio intercostale a sx del margine sternale
V3	a metà strada tra V2 e V4
V4	nel quinto spazio intercostale
V5	sulla linea ascellare anteriore allineato con V4 e V6
V6	allineato esternamente con V4 e V5

Tabella 2: posizionamento degli elettrodi secondo il metodo Mason-Likar

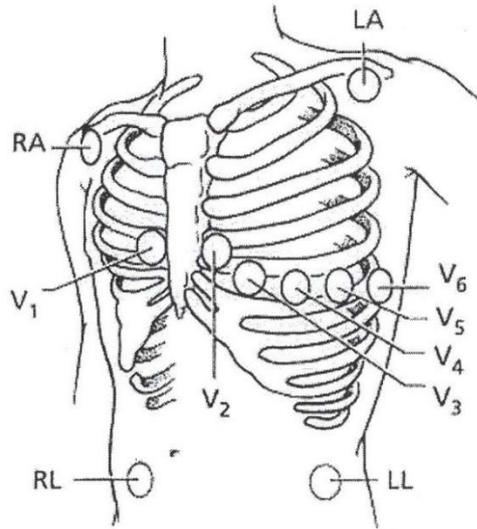


Figura 21: Posizionamento degli elettrodi metodo Mason-Likar

Prima di poter procedere con l'acquisizione bisogna aver precedentemente inizializzato la scheda SD. Con il termine inizializzazione o anche formattazione, si indica una particolare operazione che consente di predisporre un determinato supporto di memoria di massa, come ad esempio un disco fisso o una chiavetta USB, al fine di poterlo poi utilizzare per archiviare dati. La procedura di formattazione cancella infatti tutti i dati presenti precedentemente sul dispositivo stesso, rendendo perciò il dispositivo o il supporto di memoria in questione utilizzabile nuovamente. Durante la fase di inizializzazione della scheda di memoria SD sono stati inoltre impostate la durata di acquisizione, pari a 24 h, il numero di derivazioni, pari a 12, la frequenza di campionamento, pari a 1000 Hz e inserite informazione personali del paziente quali nome, data di nascita e sesso. Una volta inizializzata la scheda SD, essa è stata inserita all'interno del dispositivo MR12 e dopo aver introdotto le batterie nel dispositivo l'acquisizione ha avuto inizio, precisamente alle ore 15:40 del 26/07/2022. Il soggetto durante le 24 h ha tenuto un diario della giornata per poter correlare al meglio l'andamento dell'ECG con le varie attività svolte. A seguito dell'inizio dell'acquisizione il soggetto si è recato in un bar dove è rimasto dalle 16:15 fino alle 17:30, durante questo tempo il soggetto ha fumato una sigaretta alle 16:15 mentre alle 16:55 ha bevuto un

caffè. Dalle 17:30 alle 18:30 il soggetto si è recato a casa camminando e utilizzando mezzi pubblici per potersi muovere attraverso la città. Alle 20:10 mentre il soggetto si trovava a casa è avvenuto il distacco degli elettrodi RA e E3, che sono stati successivamente riattaccati alla cute. Alle 20:30 è avvenuta la cena e alle 21:45 il soggetto è uscito, durante la serata alle 22:00 sono state consumate due birre e fumate diverse sigarette, infine alle 3:00 in soggetto è andato a dormire fino alle 11:30 del giorno seguente. Dopo la colazione, avvenuta alle 11:50, il soggetto si è riposato fino alle 14, ora in cui è avvenuto il pranzo. L'acquisizione è terminata alle 15:08, 32 minuti prima del previsto a casa dell'esaurimento delle batterie del dispositivo. Al termine dell'acquisizione sono stati rimossi gli elettrodi dal paziente e dallo strumento la scheda SD contenente i dati da analizzare.

5.4 Analisi del segnale acquisito

Il segnale ECG ottenuto tramite acquisizione con il dispositivo M12R è stato analizzato tramite il software M12A, questo software utilizza degli algoritmi di elaborazione del segnale che offrono una precisione superiore nel rilevamento dei battiti e nella reiezione del rumore, con conseguente rapida identificazione degli eventi.

Si sono andati ad osservare specificatamente una serie di parametri, in particolar modo i valori dell'intervallo QT e dell'RR in specifiche finestre temporali della durata di 10 secondi. Gli intervalli QT possono essere ottenuti osservando la II derivazione, la derivazione aVR e infine la derivazione V2, le quali corrispondono ad una derivazione fondamentale, una aumentata, una derivazione precordiale. Nel nostro caso, tutti i valori del QT riportati nella tabella sono stati valutati nella II derivazione. I dati ottenuti inoltre, sono stati valutati considerando un range di ± 40 s per ogni finestra temporale, ovvero se nella finestra temporale che va dalle 15:45:00 alle 15:45:10 i dati non sono stati rilevati dal software, si è passati alla finestra successiva, ovvero la finestra di 10 s compresa tra le 15:45:10 alle 15:45:20 è stato ripetuto il medesimo procedimento nell'eventualità che i dati presenti anche in questa finestra temporale fossero inadeguati, questo fino ad un massimo di +40 s. Sono stati dapprima osservati i valori del QT e dell'RR ogni ora e

successivamente, al fine di aumentare la risoluzione, si sono andate ad osservare le stesse grandezze con intervalli più ristretti riferiti ad ogni mezzora.

In particolar modo, partendo dall'acquisizione ad ampio spettro, per ogni ora si è presa una finestra temporale di 10 secondi nella quale sono stati acquisiti tutti i diversi valori del QT presenti e analogamente del RR. Successivamente è stata eseguita la media, dividendo la somma di tutti i valori relativi ad ogni battito, per il numero totale di battiti presenti della finestra considerata, ottenendo così il valore medio del QT e dell'RR rappresentativi dell'intera finestra.

Il medesimo procedimento è stato poi attuato per la valutazione del QT e dell'RR ogni mezzora, ottenendo così una migliore risoluzione. In aggiunta, per ogni valore degli intervalli QT osservati, è stato calcolato il loro valore di QTc (QT corretto) utilizzando la formula di Bazett (4), quindi dividendo ogni valore del QT espresso in millisecondi (ms) per la radice quadrata del relativo valore dell'RR espresso però in secondi.

Il software M12A ha permesso anche di osservare gli orari critici nel quale il soggetto ha presentato la massima frequenza cardiaca e la frequenza cardiaca minima, è stato infine possibile andare a valutare l'eventuale presenza di aritmie ventricolari e/o sopraventricolari che il paziente ha manifestato durante il corso dell'acquisizione.

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}} \quad (4)$$

5.5 I risultati

I risultati dell'elaborazione del segnale tramite software M12A per l'acquisizione eseguita con il dispositivo Holter M12R fatta su un soggetto affetto da prolasso mitralico sono espressi nelle tabelle [tabella 3] [tabella 4a] [tabella 4b]. Le figure 22, 23 e 24 riportano rispettivamente gli intervalli QT osservati nella II derivazione, nella derivazione aVR e nella derivazione V2. Gli intervalli presenti nelle figure sono intervalli di ECG riportati a titolo di esempio, non corrispondono all'intera acquisizione. In entrambe le tabelle sono riportati i valori del QT, del QT corretto e dell'RR nella II derivazione. Tipicamente il range di valori di normalità dell'intervallo QT è compreso tra i 300-450 ms, in alcuni casi i dati acquisiti si trovano al di sotto del valore soglia. I grafici riportati

permettono invece di osservare l'andamento dei valori del QT nelle 24 h in cui è stata eseguita l'analisi, in particolar modo nel primo grafico [figura 25] si può osservare l'andamento temporale dell'intervallo QT valutato ogni ora, ottenendo dunque 24 valori totali per le 24 h in cui è stata eseguita l'acquisizione. Nel secondo grafico [figura 26], possiamo invece osservare l'andamento degli intervalli QT nelle 24h in cui è stata eseguita l'analisi andando questa volta ad osservare e riportare i valori degli intervalli QT per ogni mezzora, ottenendo così un totale di 48 valori per l'intera giornata di acquisizione. Il software permette inoltre di avere una schermata iniziale nel quale vengono riassunte le informazioni generali del paziente e i risultati più significativi dell'acquisizione, in particolar modo nella schermata iniziale [figura 27] sono riassunti il numero di aritmie ventricolari e sopraventricolari che il paziente ha manifestato, il numero totale di complessi QRS registrati nonché, l'orario in cui il paziente ha presentato una frequenza cardiaca massima e minima.



Figura 22: intervalli a titolo di esempio del QT osservati nella II derivazione

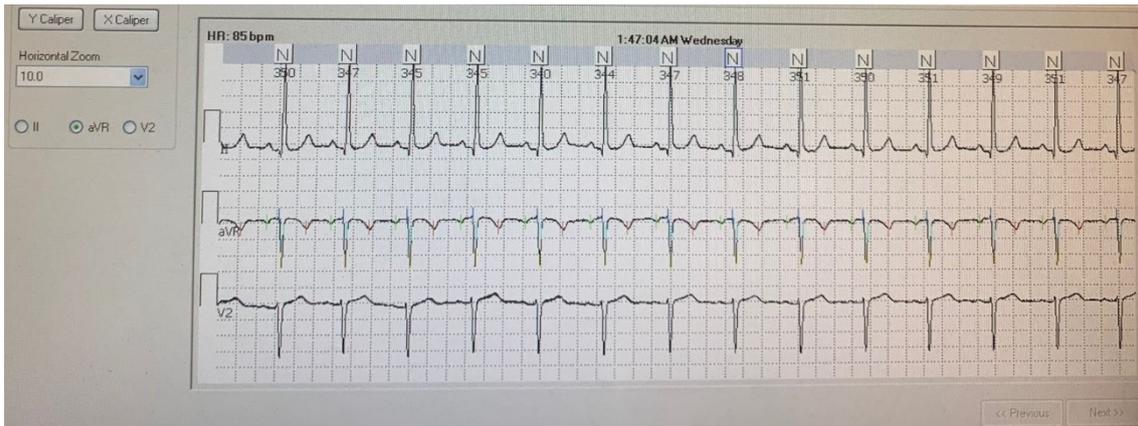


Figura 23: intervalli a titolo di esempio del QT osservati nella derivazione aVR



Figura 24: intervalli a titolo di esempio del QT osservati nella derivazione V2

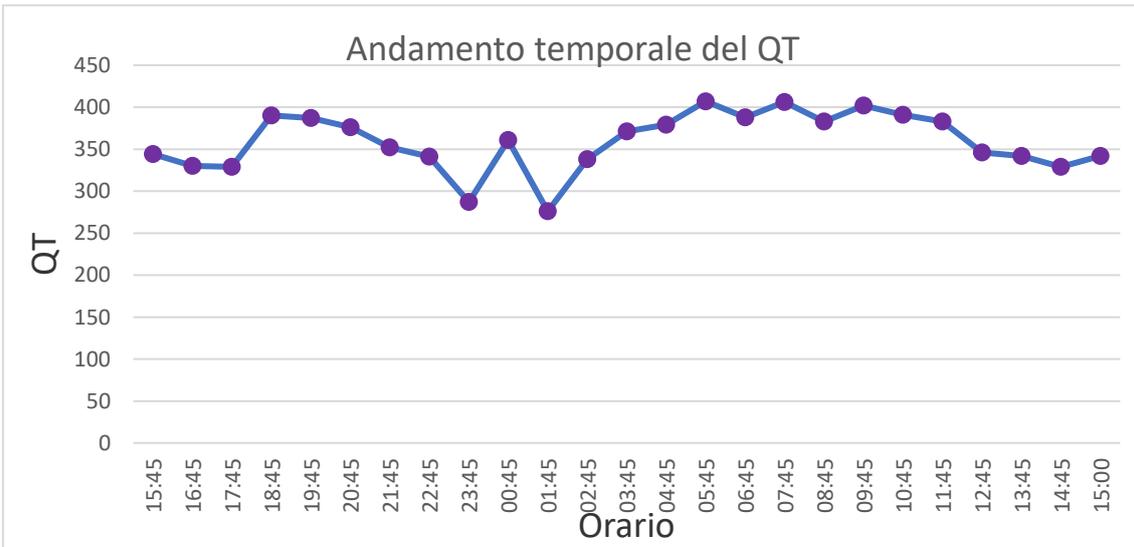


Figura 25: Andamento del QT valutato ogni ora

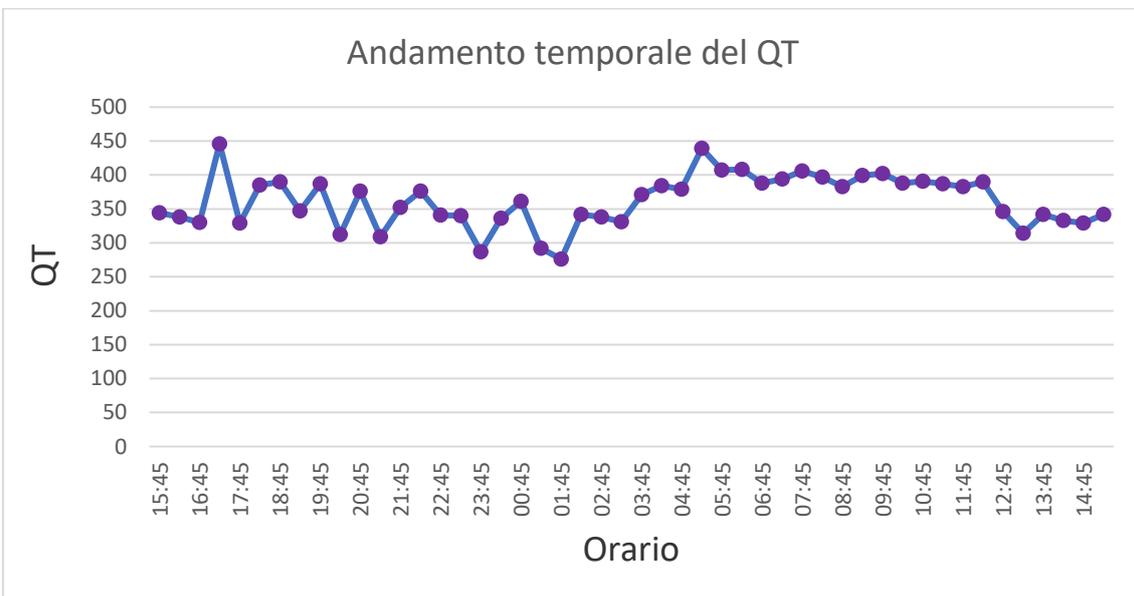


Figura 26: andamento del QT valutato ogni mezzora

Ora acquisizione	QT (ms)	QTc (ms)	RR(ms)
15:45	344	400	740
16:45	330	416	630
17:45	329	403	665
18:45	390	524	553
19:45	387	549	497
20:45	376	433	753
21:45	352	484	528
22:45	341	487	491
23:45	287	395	527
00:45	361	500	522
01:45	276	318	755
02:45	338	394	735
03:45	371	419	785
04:45	379	416	830
05:45	407	440	855
06:45	388	410	897
07:45	406	428	898
08:45	383	410	871
09:45	402	424	897
10:45	391	419	870
11:45	383	420	832
12:45	346	394	770
13:45	342	448	582
14:45	329	400	676
15:00	342	400	730

 =valori al di sotto della soglia fisiologica

Tabella 3: Valori del QT,QTc e RR valutati ogni ora

Ora acquisizione	QT (ms)	QTc (ms)	RR (ms)
15:45	344	400	740
16:15	338	451	561
16:45	330	416	630
17:17	446	552	653
17:45	329	403	665
18:15	385	509	571
18:45	390	524	553
19:15	347	537	417
19:45	387	549	497
20:15	312	419	555
20:45	376	433	753
21:15	309	417	549
21:45	352	484	528
22:15	376	530	503
22:45	341	487	491
23:15	340	468	527
23:45	287	395	527
00:15	336	451	554
00:45	361	500	522
01:15	292	434	453
01:45	276	318	755
02:15	342	408	704
02:45	338	394	735
03:15	331	430	592

Tabella 4a: valori del QT,QTc e RR valutati ogni mezzora (prima metà dell'acquisizione)

03:45	371	419	785
04:15	384	419	840
04:45	379	416	830
05:15	439	485	820
05:45	407	440	855
06:15	408	454	809
06:45	388	410	897
07:15	394	408	932
07:45	406	428	898
08:15	397	420	893
08:45	383	410	871
09:15	399	408	956
09:45	402	424	897
10:15	388	440	779
10:45	391	419	870
11:15	387	426	827
11:45	383	420	832
12:15	390	483	653
12:45	346	394	770
13:15	314	390	648
13:45	342	448	582
14:15	333	413	650
14:45	329	400	676
15:00	342	400	730

Tabella 4b: valori del QT,QTc e RR valutati ogni mezzora (seconda metà dell'acquisizione)

Patient Information Subject ID: STAT532945163 Name: ██████████ Age: 21 years Gender: Female		Test Setup Test Start: 7/26/2022 3:44 PM Tuesday Test Duration: 23:27 Hookup Technician:	
Totals Total QRS Complexes: 123091 Ventricular Ectopics: 617 (0%) Supraventricular Ectopics: 44 (0%) Paced: 0 (0%) Pause: 23 (>= 2.00) seconds		Heart Rate Min HR: 46 bpm at 1:30 AM Wednesday Max HR: 162 bpm at 7:18 PM Tuesday Avg HR: 92 bpm	
Ventricular Event Information Isolated: 500 Couplets: 36 Runs: 14 Longest: 4 beats, 97 bpm (8:03:13 PM Tue) Slowest: 3 beats, 26 bpm (1:18:16 AM Wed) Fastest: 3 beats, 185 bpm (3:18:48 AM Wed)		Supraventricular Event Information Isolated: 10 Couplets: 15 Runs: 1 Longest: 4 beats, 93 bpm (4:32:00 AM Wed) Slowest: 4 beats, 93 bpm (4:32:00 AM Wed) Fastest: 4 beats, 93 bpm (4:32:00 AM Wed)	

Figura 27: Schermata iniziale M12R

5.6 Discussione

I risultati sono stati ottenuti tramite la scelta di un soggetto idoneo affetto da prolasso valvolare mitralico. Il paziente durante l'intero periodo di acquisizione del segnale tramite dispositivo M12R, della durata di 24h, ha tenuto un diario dettagliato che ha permesso di contestualizzare e correlare, eventuali anomalie riscontrate nel tracciato con le varie attività svolte dal soggetto durante la giornata. Inoltre, il paziente scelto è risultato idoneo all'analisi in quanto non è soggetto ad altre patologie cardiovascolari. La registrazione Holter del paziente ha avuto una durata effettiva di 23:28 minuti, anziché 24 h, a causa dell'esaurimento delle batterie. Questo aspetto rappresenta una delle problematiche principali durante le acquisizioni di lunga durata in quanto si deve disporre di batterie in grado di alimentare il dispositivo per tutta la durata dell'analisi e

non sempre, anche con le migliori batterie in commercio, ciò risulta possibile, tuttavia, complessivamente i 32 minuti di anticipo con cui è terminata la prova sono trascurabili considerando la grande quantità di dati acquisiti nelle precedenti ore. La scelta del protocollo di acquisizione è ricaduta sul sistema Mason-Likar precedentemente descritto in quanto questo sistema permette di limitare gli artefatti da movimento e rendere l'acquisizione del segnale meno fastidiosa e invadente possibile per il soggetto durante l'esecuzione delle attività quotidiane.

Osservando i valori rilevati dal dispositivo relativi all'intervallo QT possiamo osservare dei valori fisiologici, confermando il fatto che il paziente scelto non soffra di altre patologie cardiache quali ad esempio la sindrome del QT lungo, la quale, come descritto nel terzo capitolo è associata ad un aumentato rischio di insorgenza di aritmie ventricolari e morte improvvisa. Possiamo tuttavia notare la presenza di valori del QT che risulterebbero essere sotto la soglia fisiologica, tali valori oltre ad essere poco numerosi, non si discostano di molto dal range di normalità, inoltre considerando che il paziente durante i numerosi esami cardiaci eseguiti nel corso della propria vita non ha mai manifestato valori associabili alla sindrome da QT corto, potremmo supporre che tali valori possano essere affetti da errore o comunque non determinati per insinuare la presenza di tale sindrome.

Analizzando poi i risultati, in merito a quanto precedentemente descritto nel quarto capitolo, associati alla diagnosi di prolasso valvolare mitralico possono essere indagate la presenza nel tracciato di aritmie. Grazie ai dati ottenuti durante l'acquisizione il dispositivo M12R ha evidenziato in modo automatico la presenza di 617 aritmie ventricolari e 44 aritmie sopraventricolari, tuttavia è importante contestualizzare ed esaminare i singoli fenomeni per poter affermare l'effettiva presenza dell'evento o di un artefatto dovuto alla presenza di rumori e/o interferenze. Questo fenomeno si verifica perché il dispositivo lavora con l'assunzione di un segnale ideale, di conseguenza non vengono valutate gli artefatti presenti in un tracciato reale, come rumore o spostamento degli elettrodi dalla cute, dunque è importante dopo aver acquisito i risultati andare ad analizzare i singoli eventi per poter confermare o meno quanto rilevato dal dispositivo. La figura 28 ad esempio rappresenta il momento in cui nel tracciato è stata riscontrata

un'aritmia ventricolare, tuttavia possiamo osservare che nell'intervallo considerato il segnale è affetto da una grande interferenza, provocata da un distacco degli elettrodi, inoltre analizzando la morfologia dello stesso possiamo osservare una non uniformità rispetto ai caratteristici tracciati di aritmie ventricolare riportati nel capitolo 4. Sulla base di queste osservazioni possiamo considerare che l'evento segnalato dal dispositivo con grande probabilità non corrisponde ad effettiva aritmia che il paziente ha manifestato.

Passando poi a osservare gli intervalli di tempo in cui il paziente ha mostrato la massima frequenza cardiaca [figura 29], pari a 162 bpm (battiti al minuto), possiamo notare che il software ha registrato tale evento alle ore 19:18 di martedì 27/07/2022, dal diario tenuto dal soggetto possiamo osservare che in questo intervallo temporale il paziente stava rientrando a casa, di conseguenza possiamo dedurre che l'incremento dell'attività cardiaca sia una conseguenza di una maggiore attività fisica che comprende il camminare in pianura ed in salita, salire e scendere le scale, etc.. Si può quindi affermare che poiché una normale frequenza cardiaca è normalmente compresa tra i 60/90 bpm il paziente abbia sviluppato uno stato di tachicardia, tuttavia tale stato non ha portato allo sviluppo di aritmie o altri disturbi cardiaci e possiamo perciò supporre che lo stato tachicardico che si è manifestato fosse uno stato fisiologico esauritosi una volta terminato lo sforzo fisico svolto dal soggetto.

Analogamente andando ad analizzare il momento in cui il paziente ha manifestato la frequenza cardiaca minima [figura 30] possiamo ricavare dal software che ciò si è verificato alle 01:30 di mercoledì 27/07/2022, potendo inizialmente supporre che tale stato sia dovuto ad un rallentamento dell'attività cardiaca durante il sonno, dal diario del paziente possiamo osservare che il soggetto non stava dormendo ma bensì si trovava ancora fuori casa perciò si può supporre che in questo intervallo temporale si sia trovato in uno stato di rilassamento tale per cui la sua frequenza cardiaca sia diminuita. Osservando inoltre il tracciato relativo a tale momento, possiamo osservare il rilevamento da parte del software di aritmie ventricolari, ma anche in questo caso abbiamo un tracciato molto rumoroso e affetto da grande interferenza dovuta ad un distacco degli elettrodi dalla cute, di conseguenza possiamo mettere in discussione l'effettiva veridicità di tali eventi rilevati.

Andando poi ad osservare infine il ritmo cardiaco del paziente durante il sonno [figura 31], possiamo osservare che durante questo stato il paziente presenta uno stato di bradicardia fisiologica dovuta al conseguente rilassamento e decremento del ritmo cardiaco, possiamo infatti osservare una frequenza cardiaca di 55 bpm alle 09:15 di mercoledì 27/08/22, orario in cui il paziente stava ancora dormendo.

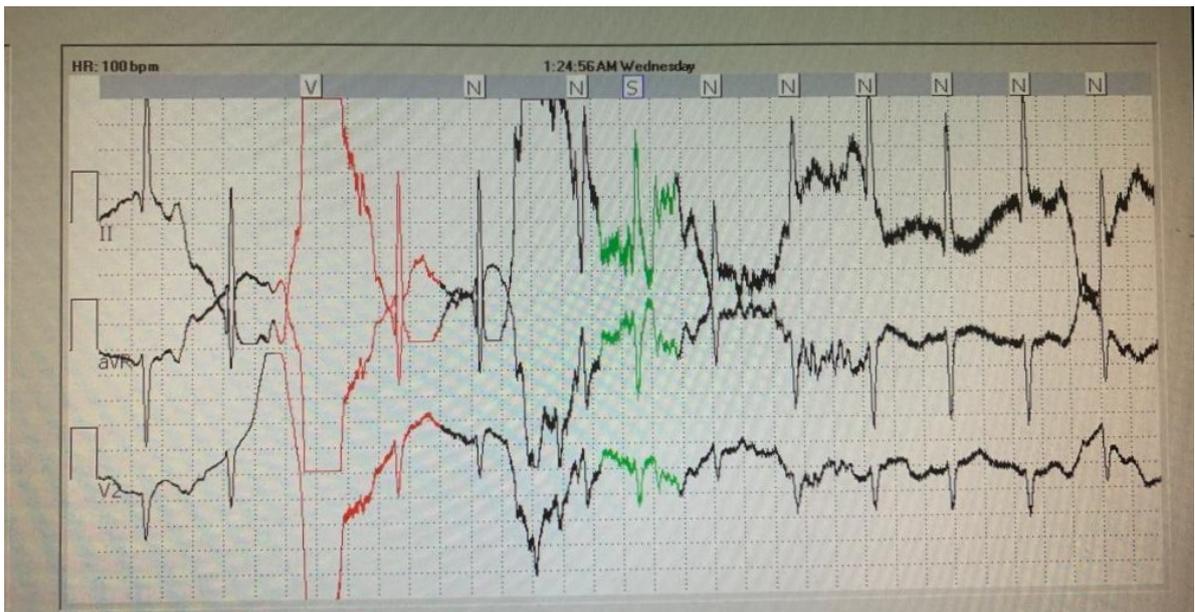


Figura 28: Rilevazione di un aritmia ventricolare



Figura 29: Tracciato osservato durante la frequenza cardiaca massima

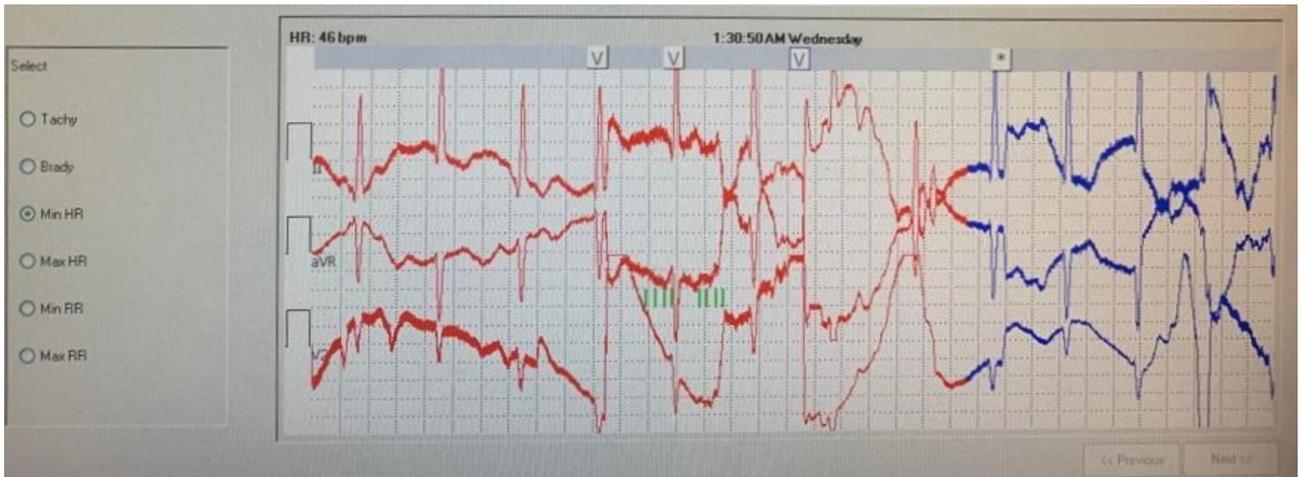


Figura 30: tracciato relativo alla frequenza cardiaca minima

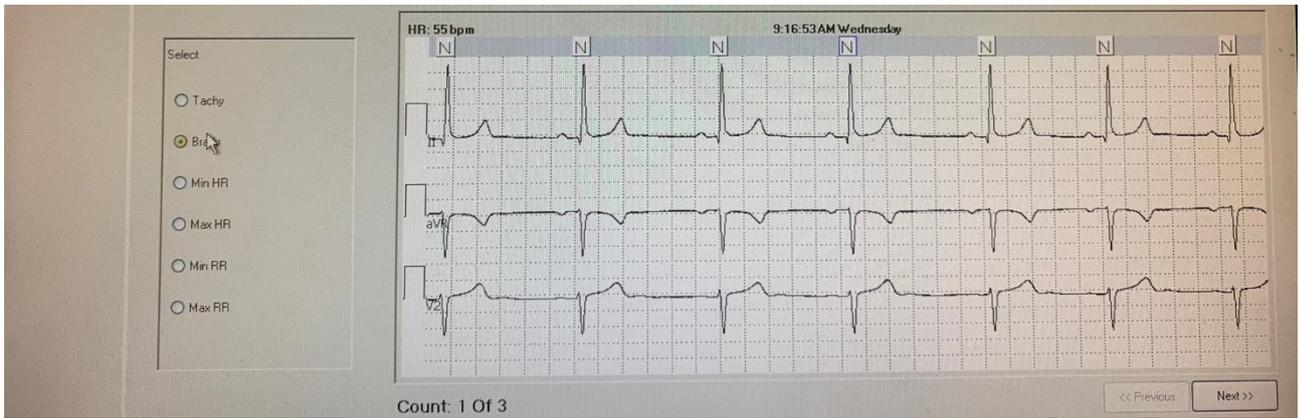


Figura 31: Tracciato rilevato durante il sonno

Conclusioni

Lo scopo di questa tesi era l'identificazione di anomalie elettrocardiografiche in un soggetto con prolasso valvolare mitralico andando ad analizzare la presenza di battiti ed eventi anomali nel tracciato ECG. Dai dati acquisiti tramite l'ausilio del dispositivo Holter M12R e successiva elaborazione degli stessi tramite software M12A, possiamo concludere che nelle ore in cui è stata eseguita l'acquisizione, il soggetto non ha manifestato anomalie riconducibili alla sindrome da prolasso valvolare mitralico. È importante sottolineare che questo esito non può avere valore diagnostico, in quanto il soggetto è stato osservato e valutato in un intervallo di tempo di sole 24h. Risulta essere dunque importante, se non fondamentale, che il soggetto si sottoponga a periodici controlli al fine di monitorare l'attività cardiaca.

Bibliografia

- 1 Léo Testut, Trattato di anatomia topografica con applicazioni medico-chirurgiche. Utet. 1998. Volume due
- 2 Giuseppe Anastasi et al. Trattato di anatomia umana. Edi-Ermes. 2012. Volume 1.
- 3 Kenneth S.Saladin. Anatomia Umana. Piccin-Nuova Libreria. 2017. Seconda edizione.
- 4 Bossi - Cesca - Curia - Mapelli - Veronesi – AAVV. Fisiologia umana-Elementi. Edi-Ermes. 2019.
- 5 Colombo-Olmo-AAVV. Biologia-Cellula e Tessuti. Edi-Ermes. 2014.
- 6 Dee Unglaub Silverthorn. Fisiologia umana-un approccio integrato. Pearson. 2020. ottava edizione.
- 7 Costantini, L'elettrocardiogramma. Dalle basi fisiologiche alla facile interpretazione, McGraw-Hill. 2012. Edizione 3.
- 8 R.E. Phillips e M.K. Feeney, I ritmi cardiaci - Guida sistematica all'interpretazione, a cura di E. Papini. Verduci Editore. 1983. Edizione 2.
- 9 S. Fiocca et al., Fondamenti di anatomia e fisiologia umana, 2000. Edizione 2.
- 10 S. Scheidt, Basi teoriche dell'Elettrocardiografia - ECG, traduzione di M. Carnovali, illustrazioni di Frank H. Netter, CIBA-GEIGY. 1992. Edizione 5.
- 11 Haarmark C, Graff C, Andersen MP, et al., Reference values of electrocardiogram repolarization variables in a healthy population, in Journal of Electrocardiology, vol. 43, n. 1, 2010, pp. 31–9.
- 12 Carrillo-Esper, Carrillo-Córdova, et al., The U wave in the electrocardiogram. More than an academic curiosity., Med Sur., 2015, p. 1-3.
- 13 Conti, et al. Fisiologia medica. edi-ermes. 2010. Edizione 2.
- 14 IPASVI Enna, L'Elettrocardiogramma (PDF), su ipasvienna.it, pp. 37-42.
- 15 Luca Mainardi, P. Ravazzani. Principi di bioelettricità e bioelettromagnetismo. Pàtron. 2011
- 16 A.C. Guyton e J.E. Hall, Fisiologia Medica. Elsevier. 2012. Edizione 12.
- 17 M. Costantini e G. Oreto. Aritmie Cardiache: una diagnosi basata sull'ECG. Casi aritmologici emblematici e dizionario pratico di aritmologia. Ambrosiana / CEA. 2012.

- 18 Elisabetta Amici, et al. Il prolasso valvolare mitralico. *Giornale italiano di cardiologia* (2006) · Febbraio 2006. Pagine 4-7
- 19 John Willis Hurst, *Il cuore*, 12^a ed., Milano, McGraw-Hill, 2009.
- 20 Carpentier A, et al. Reconstructive surgery of mitral valve incompetenc: ten-year appraisal. *J Thorac Cardiovas Surg.* 1980. 338-48.
- 21 Devereux RB, et al. Diagnosis and classification of severity of mitral valve prolapse: methodologic, biologic, and prognostic considerations. *Am Heart J* 1987. 1265-80.
- 22 Kligfield P, Hochreiter C, Kramer H, et al. Complex arrhythmias in mitral regurgitation with and without mitral valve prolapse: contrast to arrhythmias in mitral valve prolapse without mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 1985; 55 (Pt 1): 1545-9.
23. Levy D, Savage D. Prevalence and clinical features of mitral valve prolapse. *Am Heart J* 1987; 113: 1281-90.
24. Babuty D, Fauchier L, Neel C, Cosnay P, Fauchier JP. Arrhythmias and sudden death in patients with mitral valve prolapse. *Card Electrophysiol Rev* 1997; 1: 264-7.
25. Terechtchenko L, Doronina S, Pochinok E, Riftine A. Autonomic tone in patients with supraventricular arrhythmia associated with mitral valve prolapse in young men. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26 (Pt 2): 444-6.
26. Kochiadakis GE, Parthenakis FI, Zuridakis EG, Rombola AT, Chrysostomakis SI, Vardas PE. Is there increased sympathetic activity in patients with mitral valve prolapse? *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19 (Pt 2): 1872-6.
27. Ulgen MS, Biyik I, Karadede A, Tamamogullari AV, Alan S, Toprak N. Relation between QT dispersion and ventricular arrhythmias in uncomplicated isolated mitral valve prolapse. *Jpn Circ J* 1999; 63: 929-33.
28. Leclercq JF, Malergue MC, Coumel P. Late potentials and mitral valve prolapse. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1993; 86: 285- 9

29 Ruolo e timing della cardiocirurgia nel prolasso mitralico. Indicazioni, tecniche operatorie, risultati (PDF)

30 Gabriel et al., Mapping of mitral regurgitant defects by cardiovascular magnetic resonance in moderate or severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse, in *J Cardiovasc Magn Reson*, vol. 10, 2008,

31-33 B. Ritwick et al., Minimally Invasive Mitral Valve Procedures: The Current State, in *Minim Invasive Surg*, vol. 201, 2013,

34 O.A. Vengen et al., Outcome of mitral valve plasty or replacement: atrial fibrillation an effect modifier, in *J Cardiothorac Surg*, vol. 8, n. 1, giugno 2013

35 John Willis Hurst, *Il cuore*, 12^a ed., Milano, McGraw-Hill, 2009

36 F. Migliore et al., Prevalence of cardiomyopathy in Italian asymptomatic children with electrocardiographic T-wave inversion at preparticipation screening, in *Circulation*, vol. 125, n. 3, gennaio 2012, pp. 529-38

37 A.P. Michaelides et al., ST-Segment Depression in Hyperventilation Indicates a False Positive Exercise Test in Patients with Mitral Valve Prolapse, in *Cardiol Res Pract*, vol. 201, 2010, pp. 541-781

38 Peighambari et al., Electrocardiographic changes in mitral valve prolapse syndrome, in *J Cardiovasc Thorac Res*, vol. 6, n. 1, 2014, pp. 21-3

39 A.K. Steriotis et al., Noninvasive cardiac screening in young athletes with ventricular arrhythmias, in *Am. J. Cardiol.*, vol. 111, n. 4, febbraio 2013, pp. 557-62

40 Lee A.P. et al., Quantitative analysis of mitral valve morphology in mitral valve prolapse with real-time 3-dimensional echocardiography: importance of annular saddle shape in the pathogenesis of mitral regurgitation, in *Circulation*, vol. 127, n. 7, febbraio 2013, pp. 832-41

- 41 A. Eyal et al., Pre-operative systolic anterior motion of the mitral valve in a patient undergoing mitral valve repair, in *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, vol. 2, n. 1, marzo 2013, pp. 88-95.
- 42 E. Amici et al., Rassegna Il prollasso valvolare mitralico (PDF), in *G Ital Cardiol*, vol. 7, gennaio 2006, pp. 4-22.
- 43 L.A. Freed et al., Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse., in *N England J of Med*, vol. 341, n. 1, luglio 1999, pp. 1-7,
- 44 Dal-Bianco e R.A. Levine, Anatomy of the mitral valve apparatus: role of 2D and 3D echocardiography, in *Cardiol Clin*, vol. 31, n. 2, maggio 2013,
- 45 Levy e D. Savage, Prevalence and clinical features of mitral valve prolapse., in *Am Heart J*, vol. 113, n. 5, 1987, pp. 1281-90.
- 46 Branca, "Fondamenti di ingegneria clinica", Springer Verlag, 2000, Edizione 1.
- 47 A.R. Marks et al., Identification of high-risk and low-risk subgroups of patients with mitral-valve prolapse, in *N. Engl. J. Med.*, vol. 320, n. 16, aprile 1989, pp. 1031-6,
- 48 Kligfield et al., Complex arrhythmias in mitral regurgitation with and without mitral valve prolapse: contrast to arrhythmias in mitral valve prolapse without mitral regurgitation, in *Am. J. Cardiol.*, vol. 55, n. 13, giugno 1985, pp. 1545-9,
- 49 F. Grigioni et al., Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation: determinants and long-term outcome, in *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 40, n. 1, luglio 2002, pp. 84-92
- 50 A. D'aloia et al., Mitral valve prolapse and conduction disturbances: the forgotten association, in *Cardiovasc J Afr*, vol. 21, n. 6, 2010, pp. 327-9.
- 51 C.S. Sriram et al., Malignant bileaflet mitral valve prolapse syndrome in patients with otherwise idiopathic out-of-hospital cardiac arrest, in *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 62, n. 3, luglio 2013.
- 52 P. Kirchhof et al., Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial

Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. in Europace. vol. 9. n. 11, novembre 2007. pp. 1006-23

53 Cardiopatie congenite dell'adulto. Gatzoulis Michael A., Swan Lorna, Therrien Judith, Pantely George A. Springer. 2007

54 D. Dursunoğlu, H. Evrengül e E. Semiz, [Mitral valve prolapse syndrome: orthostatic hypotension and physiopathology of its clinical symptomathologies], in Anadolu Kardiyol Derg, vol. 3, n. 1, marzo 2003, pp. 60-4

55 Giornale dell'American College of Cardiology vol. 2012 dell'American College of Cardiology Foundation. Pubblicato da Elsevier Inc Demostene G. Katritsis, MD, Wojciech Zareba, MD.

56 Yap, LB, Arshad, W., Jain, A.; Kurbaan, AS; Garvie, NW (2005). "Significato della depressione ST durante sforzo treadmill e adenosina imaging di perfusione miocardica dell'infusione". L'International Journal of Cardiovascular Imaging 21 (2-3): 253-258

57 EKG Interpretive skills, su meddean.luc.edu, Loyola University Chicago Stritch School of Medicine, 2010

58 Strumentazione globale USA, Produzione di dispositivi Holter (2019) <http://www.globalinstrumentation.com>.

59 Welch Allyn Advancing Frontline Care, <http://www.welchallyn.com>