

**POLITECNICO DI MILANO**  
**Facoltà di Ingegneria dei Sistemi**  
Corso di Laurea Specialistica in Ingegneria Biomedica



**ANALISI BEAT-TO-BEAT DELL'INTERVALLO QT**  
**DURANTE TRATTAMENTO DIALITICO**

Relatore: **Prof. Sergio CERUTTI**  
Correlatore: **Ing. Manuela FERRARIO**

Tesi di laurea di:  
**Luca SORRENTINO**  
Matr. 765185

Anno Accademico 2011/2012

*A te, Nonna, che stai sempre  
dietro la mia sedia,  
senza farti vedere.*

*Per quello che vali e significhi, per me, EL.*

*Per i sacrifici fatti nella  
mia Famiglia.*

*Ad Elisa, Roberta e Stefano, in nome di  
veri amici.*

*Un ringraziamento anche al Professor Cerutti e  
all'ing. Ferrario per la cura e la dedizione rivolta  
al presente lavoro.*

# Indice

<i>Sommario</i>	pag.1
<i>Summary</i>	pag.5
 <i>Capitolo 1. Introduzione</i>	
1.1 Insufficienza renale ed aritmogeneità	pag.9
1.2 L'intervallo QT e la ripolarizzazione ventricolare	pag.12
1.2.1 Flussi ionici intra/extracellulari e LQTS	pag.15
1.2.2 Entità e cause dell'allungamento dell'intervallo QT	pag.17
1.2.3 La dispersione dell'intervallo QT	pag.19
1.2.4 La dinamica dell'intervallo QT	pag.21
1.3 Il trattamento dialitico	pag.23
1.3.1 L'emodialisi	pag.25
1.3.2 La dialisi peritoneale	pag.26

1.3.3 L'emodiafiltrazione	pag.27
1.3.4 La risposta cardiovascolare alla riduzione del volume ematico	pag.27
1.3.5 Trattamento dialitico ed elettroliti del bagno di dialisi	pag.29
1.4 Intervallo QT in dialisi. Review di letteratura	pag.31
1.5 Obiettivo dello studio	pag.33

***Capitolo 2. Identificazione automatica dell'intervallo QT  
e metodi di analisi della relazione QT-RR***

2.1 Protocollo sperimentale	pag.34
2.2 Identificazione automatica dell'intervallo QT	pag.38
2.2.1 Identificazione automatica del tratto QT: algoritmi implementati e confrontati	pag.40
2.3 Analisi dei tracciati ECG Holter	pag.45
2.3.1 Metodi basati sull'area della distribuzione QT-RR	pag.48
2.4 Studio della relazione QT-RR	pag.52
2.5 Analisi statistica	pag.62

***Capitolo 3. Risultati***

3.1 Prestazioni dei metodi di identificazione automatica dell'intervallo QT	pag.63
3.2 Analisi degli indici di ripolarizzazione	pag.68
3.3 Analisi della variabilità della relazione QT-RR: indici basati sulle aree	pag.71
3.4 Analisi della dinamica del QT	pag.75

## ***Capitolo 4. Discussioni e conclusioni***

4.1 Scelta dell'algoritmo per l'identificazione automatica dell'intervallo QT	pag.84
4.2 Indici della variabilità della relazione QT-RR	pag.85
4.3 Analisi della dinamica dell'intervallo QT	pag.86
4.4 Conclusioni	pag.88

<b><i>Lista dei simboli</i></b>	pag.89
---------------------------------	--------

<b><i>Lista degli indici</i></b>	pag.91
----------------------------------	--------

<b><i>Bibliografia</i></b>	pag.93
----------------------------	--------

<b><i>Appendice</i></b>	pag.100
-------------------------	---------

# Sommario

Nel mondo, si documenta che più di un milione e mezzo di persone siano affette da patologia renale cronica di ultimo stadio (End Stage Renal Disease, ESRD). Più di mezzo milione di Americani sono colpiti da ESRD, a venti milioni è stata diagnosticata una patologia renale cronica (Chronic Kidney Disease, CKD) e venti milioni sono soggetti classificati a rischio (Gussak et al., 2007). La popolazione affetta da ESRD è caratterizzata da uno dei più alti tassi di mortalità anche tenendo conto dell'età, del sesso, della razza e delle comorbidità.

Dove lo stadio di compromissione delle funzionalità renali non lascia più margine di trattamento farmacologico, il trapianto e il trattamento dialitico rimangono le ultime frontiere per la sopravvivenza del paziente. Il trapianto non è sempre attuabile per motivi quali l'assenza di un donatore compatibile o in quanto le comorbidità riconducibili al soggetto dializzato, come l'ipertrofia del ventricolo sinistro, cardiomiopatie uremiche-metaboliche e neuropatie autonome (per fattori sia diabetici che cardiaci), aumentano il rischio di decesso intra-operatorio e di rigetto.

Si riporta che tra i pazienti sottoposti a dialisi, l'incidenza di patologie cardiovascolari (Cardiovascular Disease CVD) è trenta volte più alta che nella popolazione generale, e

che il rischio di morte per fattori aritmogeni sia il più alto tra qualsiasi altro tipo di popolazione.

In questo lavoro di tesi ci si è focalizzati sulla prevenzione dell'evento aritmico ed in particolare sulla stratificazione del rischio aritmogenico.

In particolare, il presente lavoro di tesi si propone di analizzare la variabilità della relazione QT-RR in una popolazione di pazienti ESRD sottoposti a trattamento dialitico. I pazienti sono stati sottoposti ad una registrazione ECG Holter a 3 canali a partire da qualche minuto antecedente l'inizio del trattamento per le 24 ore successive.

La novità del presente lavoro consiste nella possibilità di effettuare un'analisi battito-battito dell'intervallo QT e valutare possibili variazioni durante il trattamento dialitico, e quindi non solo a valle della dialisi. In particolare gli obiettivi del lavoro sono i seguenti:

- scelta dell'algoritmo per l'identificazione automatica degli intervalli QT e analisi degli indici tradizionali quali  $QT_{apex}$ ,  $QT_{end}$  ed i rispettivi valori corretti in due gruppi di pazienti, in relazione all'insorgere di aritmie significative a fine dialisi
- studio e analisi di indici per la caratterizzazione della relazione QT-RR. Sono stati anche proposti indici basati sulle aree che quantifichino la dispersione dei valori in diverse epoche: primi 30 minuti di dialisi, ultimi 30 minuti e nell'ora successiva.

Nel seguito viene brevemente descritta la struttura della tesi.

**Nel Capitolo 1** si descrivono le caratteristiche del paziente con insufficienza renale terminale, le comorbidità tipiche e l'incidenza del rischio aritmogenico. La trattazione parte dal funzionamento dei canali ionici, passa per la descrizione delle correnti ioniche e si completa nella descrizione della depolarizzazione della singola cellula cardiaca. L'attività elettrica risultante in questo processo è sintetizzata nel tratto QT del tracciato ECG.

Si descrive brevemente il trattamento dialitico, le tipologie di trattamento che vengono praticate (emodialisi e dialisi peritoneale) e la risposta del sistema cardiocircolatorio alle variazioni di fluidi e di elettroliti indotte.

Si riporta infine una sintesi dei maggiori studi di letteratura relativi alle variazioni dell'intervallo QT in dialisi.

**Nel Capitolo 2** vengono trattati i metodi implementati nello studio. Nella prima parte vengono descritti: il protocollo sperimentale, le registrazioni ECG Holter estratte da pazienti dializzati e le caratteristiche della popolazione. In relazione ad un criterio basato sulla percentuale di battiti aritmici, i soggetti vengono divisi in due gruppi: AR (aritmici) e NAR (non aritmici). Entrambi i gruppi di pazienti non presentano aritmie significative all'inizio del trattamento dialitico, il gruppo AR conclude la dialisi con aritmie significative (>15% dei battiti), mentre il gruppo NAR non presenta alterazioni importanti del ritmo cardiaco.

In questo studio sono state considerate tre epoche che corrispondono ai primi 30 minuti del trattamento dialitico (F1), agli ultimi 30 minuti (F2) e all'ora successiva (F3).

Vengono quindi descritti: due metodi di ricerca, battito dopo battito, del QT (che sono stati poi confrontati), gli indici di ripolarizzazione basati sul concetto di area sottesa ai percentili delle distribuzioni dei valori di QT ed i metodi esplorativi della dinamica di adattamento del QT alla frequenza cardiaca.

**Nel Capitolo 3** vengono riportati i risultati relativi al confronto tra le due metodologie di identificazione dei punti fiduciali del tratto QT. Si riportano i valori degli indici tradizionali, ovvero la durata di  $QT_{apex}$ ,  $QT_{end}$  e dei rispettivi valori corretti, e sono riportati anche i valori degli intervalli RR mediati sulle tre epoche e per ciascuna popolazione.

Si riportano inoltre i risultati ottenuti con i nuovi indici, che hanno evidenziato un trend significativo di variazione tra le diverse fasi di dialisi, in particolare un aumento della dispersione dei valori del QT.



Infine, vengono presentati i risultati dell'analisi esplorativa dell'adattamento del QT all'RR.

**Nel Capitolo 4** vengono discussi i risultati del lavoro. L'analisi degli indici proposti, basati sul concetto di area, e degli indici di ripolarizzazione ha evidenziato la presenza di variazioni significative tra le diverse fasi del trattamento.

In particolare, gli indici relativi alla dispersione dei valori QT-RR hanno fornito risultati che confermano la loro efficacia nell'identificare le variazioni della dispersione nei valori degli intervalli QT-RR. Si ipotizza quindi che a fine dialisi e nell'ora successiva si abbia una maggiore dispersione dei valori di durata dell'intervallo QT, ossia a parità di range di valori RR si hanno diversi possibili valori di QT, a causa di squilibri elettrolitici (Severi et al., 2010). Tali indici potrebbero essere usati in futuro per avere una quantificazione della dispersione dei valori dell'intervallo QT e poter confrontare, per esempio, la risposta del paziente a diversi trattamenti o per monitorare lo stato elettrolitico del paziente a fine dialisi.

I trend riportati dagli indici QT mostrano comunque che la dialisi tende ad avere come effetto un allungamento dell'intervallo QT, in accordo alla letteratura.

L'analisi esplorativa di possibili indici che spieghino la relazione tra intervallo QT e RR, in particolare il suo adattamento a variazioni di frequenza cardiaca, è risultata poco promettente. La maggiore criticità delle analisi riportate è rappresentata dall'elevata dispersione dei valori ottenuti, sia tra i pazienti che per i singoli soggetti.

L'argomento è di grande interesse a causa dell'elevata incidenza di aritmie nel corso della dialisi e nuove tecnologie disponibili, quali magliette sensorizzate che possono permettere una registrazione continua dell'attività ECG del paziente, aprono nuove possibilità di monitoraggio.

# Summary

In the world, more than 1.5 million people suffers from End Stage Renal Disease (ESRD). More than half million Americans are affected by ESRD, 20 million Americans was diagnosed with a Chronic Kidney Disease (CKD) and other 20 million are classified at risk (Gussak et al, 2007). The ESRD population is characterized by the highest mortality rate in relation of age, sex, race and comorbidity.

When drug treatments are no more sufficient to restore kidney function, transplantation and dialysis are the last frontiers for the survival of the patient. The transplantation is not always possible for reasons such as the lack of a compatible donor or because of comorbidities, as left ventricular hypertrophy, uremic-metabolic cardiomyopathy and autonomic neuropathies (due to diabetic or cardiac reasons) that increase the risk of intra-operative death and organ rejection.

It is reported that among patients undergoing dialysis, the incidence of Cardiovascular Disease (CVD) is thirty times higher than in the general population, and the risk of death for arrhythmogenic factors is the highest among any other type of population.

In this work we focused on preventing arrhythmic events and in particular on patient stratification of arrhythmogenic risk.

This work analyzes the variability of the QT-RR relationship in a population of ESRD patients undergoing dialysis treatment. The patients were recorded by an ECG Holter with 3 channels, from a few minutes before the start of the treatment until the 24 hours after.

The novelty of this work is the ability to analyze a beat-to-beat QT interval series and evaluate possible changes during dialysis treatment, and not only during the period after the treatment. In particular, the objectives of the work are:

- to select and evaluate an algorithm for the automatic identification of the QT interval and to analyze the traditional indices such  $QT_{\text{apex}}$ ,  $QT_{\text{end}}$  and their correct values in two groups of patients, in relation to the occurrence of significant arrhythmias after the dialysis
- to study and to analyze the indices for the characterization of the QT-RR relationship. It has also been proposed indices, based on the areas, that quantify the dispersion of values in different periods: the first 30 minutes of dialysis, the last 30 minutes and one hour after.

The structure of the thesis will be presented in the next paragraphs.

**Chapter 1** describes the characteristics of ESRD patients, the common comorbidities and the arrhythmogenic risk. The functioning of ion channels, the ionic currents and the depolarization of the single cardiac cell are illustrated. The resultant electrical activity of this process is represented by the QT interval of the ECG.

This section describes also the dialysis treatment, the types of treatment that are practiced (hemodialysis and peritoneal dialysis) and the induced response of the cardiovascular system caused by the variations in fluids and electrolytes.

A review of the major studies of literature relating to changes in the QT interval on dialysis is presented.

**Chapter 2** describes the methods implemented in the study. In the first part the experimental protocol, the Holter ECG recordings recorded from dialyzed patients and the characteristics of the population are reported. In relation to a criterion based on the percentage of arrhythmic beats, the subjects are divided into two groups: AR (arrhythmic group) and NAR (non-arrhythmic group). Both groups of patients have no significant arrhythmias at the beginning of dialysis, the group AR concludes with significant arrhythmias (i.e. > 15% of beats), whereas NAR group doesn't show significant abnormalities in cardiac rhythm.

In this study, we considered three periods that correspond to the first 30 minutes of dialysis treatment (F1), the last 30 minutes (F2) and next hour (F3).

Two beat-to-beat methods for the identification of QT interval are illustrated. The indices of repolarization based on the concept of area under the distribution of QT percentiles are explained and the innovative methods to analyze the adaptation of QT to heart rate changes are presented.

**Chapter 3** presents the results of the comparison between the two QT identification methods. The values of traditional indices, such as duration of  $QT_{apex}$ ,  $QT_{end}$  and their correct values, and the values of RR intervals averaged over the three periods and for each population, are reported.

The results obtained with the new indices showed a significant trend of variation between the different phases of dialysis, in particular an increase in the dispersion of the values of QT.

Finally, the slopes relating to the adaptation of the QT interval to RR changes are showed.

**In Chapter 4** the results of the work are discussed. The analysis of the indices proposed, based on the concept of area, and the indices of repolarization, showed the presence of significant variations during the hemodialysis treatment.

In particular, the indices related to the dispersion of the QT-RR values have provided results that proved their effectiveness in identifying variations induced by the dialysis. Indeed, at the end of dialysis and the successive hour, a higher dispersion of QT interval values is reported, i.e. for the same RR values very different values of QT are obtained. This phenomenon may be caused by the electrolyte imbalance, which is reported in literature (Severi et al., 2010). These indices can be used in the future in order to have a quantification of the dispersion of the values of the QT interval and to compare the patient response to various treatments or to monitor the electrolytic imbalance of the patient at the end of dialysis.

The values reported by QT indices, however, show an increase of the depolarization duration in agreement with the literature.

The explorative analysis of indexes that explain the relationship between QT and RR interval, i.e. the QT adaptation to changes in heart rate, is not promising. The most critical issue is represented by the high dispersion of the values obtained, inter and intra subjects.

This topic is very interesting because of the high incidence of arrhythmias during dialysis. Moreover new technologies such as wearable sensors that allow a continuous ECG recording pave the way of new possibilities for monitoring the patients undergoing a dialysis treatment.

# *CAPITOLO 1*

## **Introduzione**

### **1.1 Insufficienza renale ed aritmogeneità**

Nel mondo, si documenta che più di un milione e mezzo di persone sia affetta da patologia renale cronica di ultimo stadio (End Stage Renal Disease, ESRD). Più di mezzo milione di Americani sono colpiti da ESRD, a venti milioni è stata diagnosticata una patologia renale cronica (Chronic Kidney Disease, CKD) e venti milioni sono soggetti classificati a rischio (Gussak et al., 2007). La popolazione affetta da ESRD è caratterizzata da uno dei più alti tassi di mortalità anche tenendo conto dell'età, del sesso, della razza e delle comorbidità (vedi Tabella 1.1). Si riporta che tra i pazienti sottoposti a dialisi, l'incidenza di patologie cardiovascolari ed il rischio di morte per fattori aritmogenici (Cardiovascular Disease, CVD) è molto più alto rispetto alla popolazione generale. Diversi studi in letteratura si pongono come obiettivo lo studio e l'identificazione di diversi fattori di rischio per la prevenzione e la stratificazione dei

pazienti rispetto morte improvvisa, in particolare di tipo cardiovascolare (Sudden Cardiac Death, SCD).

**Tabella 1.1** Tasso di trapianti di rene per milione di popolazione suddivisi per donatori deceduti o ancora in vita e per regione geografica. Tratto da Harmon Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:1146.

Location	DD Tx <sup>b</sup>	LD Tx <sup>b</sup>	Tot Tx <sup>b</sup>
Europe	30.7 (22 to 48)	4.9 (0.5 to 19)	35.6 (31 to 50)
North America	31.9 (19 to 33)	21.2 (14 to 22)	53.1 (33 to 55)
Latin America	7 (4 to 36)	5.2 (0.9 to 7.2)	12.2 (5 to 37)
Middle East	4 (4 to 13)	9.7	13.7 (14 to 22)
Australia/NewZealand	17.4	12	29.4

<sup>a</sup>DD, deceased donor; LD, living donor; Tot, total; Tx, transplant.  
<sup>b</sup>Mean transplants per million base population per year (range).

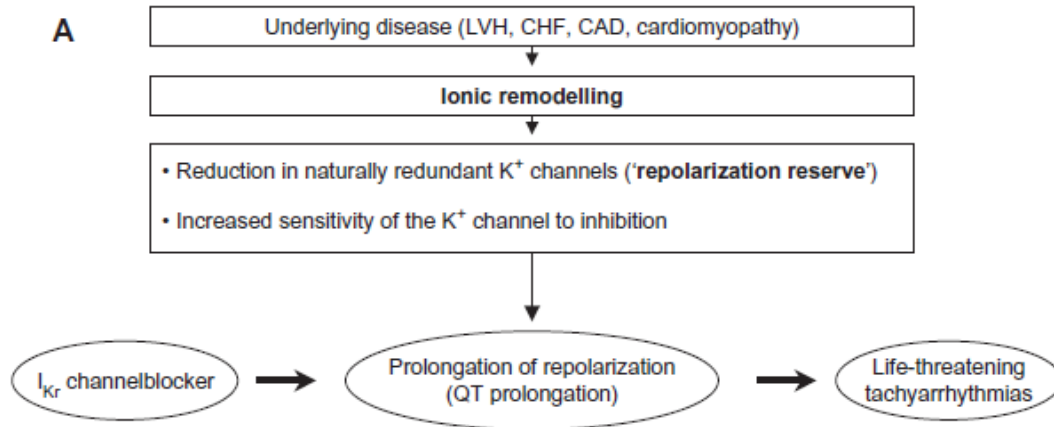
I pazienti affetti da patologia renale hanno un maggior rischio di complicazioni di tipo cardiovascolare tra cui: coronopatia (Coronary Artery Disease, CAD), ipertrofia ventricolare sinistra (Left Ventricular Hypertrophy, LVH), scompenso cardiaco (Congestive Heart Failure, CHF), cardiomiopatia uremica e metabolica, neuropatie autonome dovute a diabete o patologie cardiache (Gussak et al., 2007).

CVD, CAD, LVH e CHF inducono un forte rimodellamento degli ioni implicati nei processi cardiaci e provocano, così, lo sviluppo di canalopatie cardiache che aumentano il rischio di SCD. Queste patologie si manifestano nell'allungamento del tempo di ripolarizzazione dei ventricoli e quindi nel rischio di aritmia.

I fattori di rischio in nefrologia sono: l'incorretta eliminazione di sostanze da parte del rene mal funzionante, disturbi dell'equilibrio elettrolitico, eventi neurologici acuti (ictus), il diabete mellito e uno stato di nutrizione alterato (anoressia, alcolismo, diete errate).

Il trattamento dialitico (hemodialysis, HD) che ha come obiettivo quello di sostituire l'attività renale in pazienti ESRD, può produrre l'allungamento del tempo di ripolarizzazione dei ventricoli. È ritenuto che questo allungamento sia da attribuirsi ai flussi di potassio indotti dalla HD (vedi Figura 1.1).

Il meccanismo aritmogenico sotteso al trattamento dialitico si basa dunque su una transiente ipopotassemia intracellulare. In particolare, la rapida riduzione della concentrazione di potassio intracellulare potrebbe esser causata da una forte variazione della cinetica del potassio indotta da una HD aggressiva (Gussak et al., 2007).

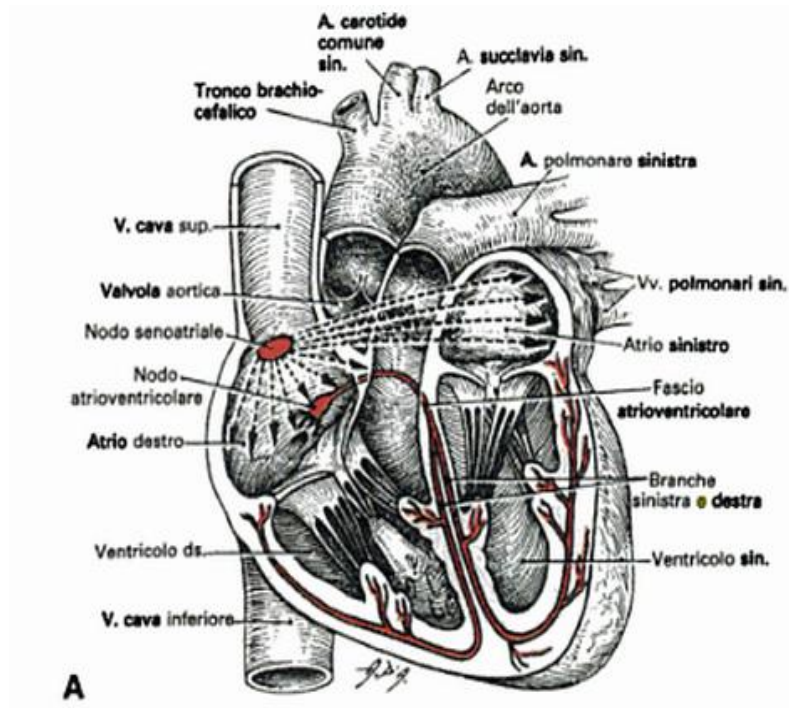


**Figura 1.1** Meccanismo di sviluppo di canalopatie e dell'aritmogeneità (Gussak et al., 2007).



## 1.2 L'intervallo QT e la ripolarizzazione ventricolare

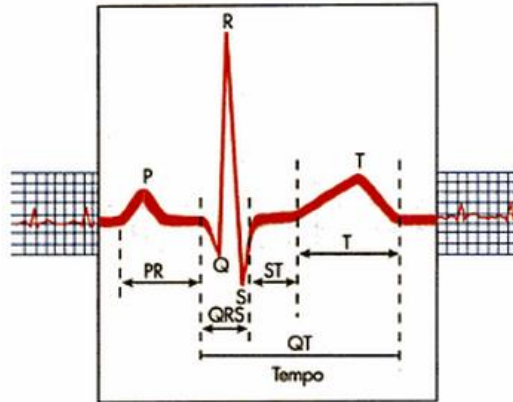
L'intervallo QT riflette il tempo trascorso fra l'inizio della depolarizzazione della prima cellula miocardica ventricolare e la fine della ripolarizzazione dell'ultima cellula.



**Figura 1.2** Rappresentazione del cuore e del sistema di conduzione del potenziale elettrico (Crepaldi G. & Baritussio A., 2005).

Variazioni della morfologia e della durata dell'onda T possono essere sintomi di patologie ventricolari congenite o acquisite predisponenti all'insorgenza di aritmie cardiache che, se sostenute, possono portare a morte improvvisa (Marti V. et al., 1992).

La maggior parte degli studi in letteratura analizzano la durata dell'intervallo QT manualmente, per un numero limitato di battiti su tracciati ECG stampati su carta millimetrata (Figura 1.3).



**Figura 1.3** Deflessioni significative e intervalli di un tipico elettrocardiogramma (Berne & Levy, 2006).

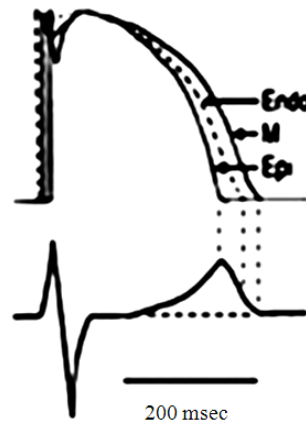
L'analisi automatica di un tracciato ECG Holter permette invece di studiare le variazioni dell'intervallo QT su un numero molto più elevato di battiti. I limiti dell'identificazione automatica dipendono da fattori tecnologici quali: la selezione ed il numero delle derivazioni, la bassa frequenza di campionamento (tipicamente fino a 250Hz), il ridotto rapporto segnale/rumore e lo scostamento dalla linea isoelettrica.

Analizzare l'intervallo QT significa caratterizzare i punti fiduciali che lo definiscono: il QRS-onset, cioè l'inizio del cosiddetto complesso QRS associato alla depolarizzazione dei ventricoli e l'onda T. L'onda T è il risultato dei gradienti di ripolarizzazione ventricolare; la durata e la forma dell'onda T dipendono dall'eterogeneità temporale e morfologica dei potenziali d'azione delle cellule ventricolari (vedi Figura 1.4).

Tre tipi di cellule si possono distinguere nel miocardio ventricolare: epicardiche, M ed endocardiche, aventi potenziali d'azione differenti e che influenzano la morfologia dell'onda T (vedi Figura 1.4).

In particolare, il picco o apice dell'onda T ( $T_{\text{apex}}$ ) rappresenta la fine della fase di ripolarizzazione delle cellule dell'epicardio (le prime cellule ventricolari a ripolarizzarsi), mentre la fine dell'onda T ( $T_{\text{end}}$ ) è identificata con la parte terminale del potenziale d'azione delle cellule M, le quali sono le ultime a ripolarizzarsi.

Le cellule M regolano la dispersione transmurale di ripolarizzazione, misurabile dal tracciato ECG tramite l'intervallo temporale tra  $T_{apex}$  e  $T_{end}$ , e influenzano in modo preponderante la durata del potenziale d'azione (Sicuri et al., 1991).



**Figura 1.4.** Morfologia dei potenziali d'azione cellulari dei tre tipi di cellule ventricolari (Berne & Levy, 2006).

In conclusione, la morfologia dell'onda T è influenzata da:

- l'andamento delle correnti ioniche attraverso la parete ventricolare (Gima et al., 2002)
- le concentrazioni ioniche extra e/o intracellulari
- il grado di accoppiamento tra cellule miocardiche coinvolte (conduttanza) (Gima et al., 2002)
- la temperatura dell'ambiente cellulare (Yan et al., 1996)
- il livello di ossigeno presente (Gima et al., 2002).

Le durate degli intervalli  $QT_{apex}$  e  $QT_{end}$  risultano funzione della lunghezza del battito cardiaco precedente in quanto legati alla durata del potenziale d'azione delle cellule dell'epicardio ed al tempo di attivazione delle cellule M. Il  $QT_{apex}$  rappresenta quindi la massima differenza di gradiente di tensione fra le cellule M e l'epicardio. Il  $QT_{end}$  rappresenta invece la ripolarizzazione completa di tutte le cellule M.

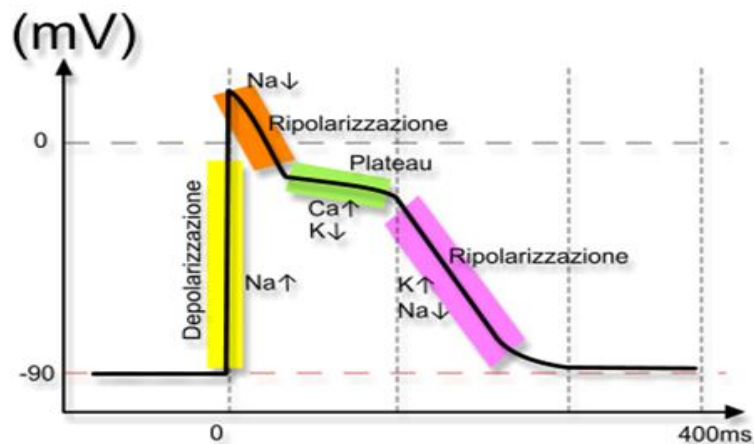
## 1.2.1 Flussi ionici intra/extracellulari e LQTS

I canali ionici si dividono in due categorie: quelli attivati da un mediatore chimico (ligando-dipendenti) e quelli attivati da variazioni del potenziale di membrana (voltage dipendenti), che svolgono un ruolo fondamentale nell'attività elettrica di cellule nervose e muscolari.

I canali ionici voltage dipendenti sono strutture costituite da diverse unità peptidiche e sono caratterizzati da tre fasi funzionali:

- la fase di riposo
- la fase di attivazione o di apertura del canale
- la fase di inattivazione.

Il passaggio dall'inattivazione alla fase di riposo è legato alle variazioni del potenziale di membrana. Mutazioni di un peptide possono dar luogo ad un complesso-canale con alterazioni funzionali di una o più fasi del ciclo.



**Figura 1.5** Tipica morfologia del potenziale d'azione delle cellule ventricolari.

Come nelle fibre muscolari, il potenziale di membrana è di circa -90 mV, l'ampiezza del potenziale d'azione è di circa 105 mV ed il picco del potenziale è situato a circa +20 mV (Figura 1.5).

Possono essere descritte così le cinque fasi del potenziale d'azione delle cellule cardiache:

- la fase 0 di depolarizzazione rapida, dovuta all'ingresso degli ioni sodio, che è favorita dall'apertura dei canali specifici per il sodio
- la fase 1 di ripolarizzazione precoce dovuta a una corrente transitoria in uscita di potassio e ad un aumento della permeabilità del cloro
- la fase 2 di plateau, in cui l'ingresso del calcio è bilanciato dalla fuoriuscita di potassio
- la fase 3 di ripolarizzazione finale, dove la continua fuoriuscita di ioni potassio, dopo la chiusura dei canali del calcio, rende il potenziale di membrana negativo
- la fase 4, infine, in cui si verifica il ripristino delle concentrazioni ioniche di riposo mediante le tre principali pompe ioniche: sodio, la K-ATPasi e quella sodio/calcio.

Le correnti di membrana sono regolate dal grado di eccitabilità della cellula: qualsiasi fattore, dunque, aumenti il numero di canali del sodio e del calcio disponibili o riduca la loro soglia di attivazione, tenderà ad aumentare l'eccitabilità; l'aumento della conduttanza del potassio, a riposo, invece la ridurrà.

Nei pazienti affetti da sindrome del QT lungo (long QT syndrome, LQTS), le alterazioni dei canali ionici provocano anomalie dell'attività elettrica dei ventricoli: i canali ionici possono non funzionare correttamente oppure possono essere in numero insufficiente. Questa patologia ereditaria è provocata da geni mutati, in particolare quelli che regolano i canali ionici.

Il prolungamento della fase di ripolarizzazione rende possibile l'insorgenza di un potenziale d'azione precoce che, se sostenuto dall'attivazione dei canali del calcio tempo dipendenti, può dar luogo ad aritmie come la torsione di punta (Torsades de Pointes, TdP) e che possono evolvere in fibrillazione ventricolare e SCD.

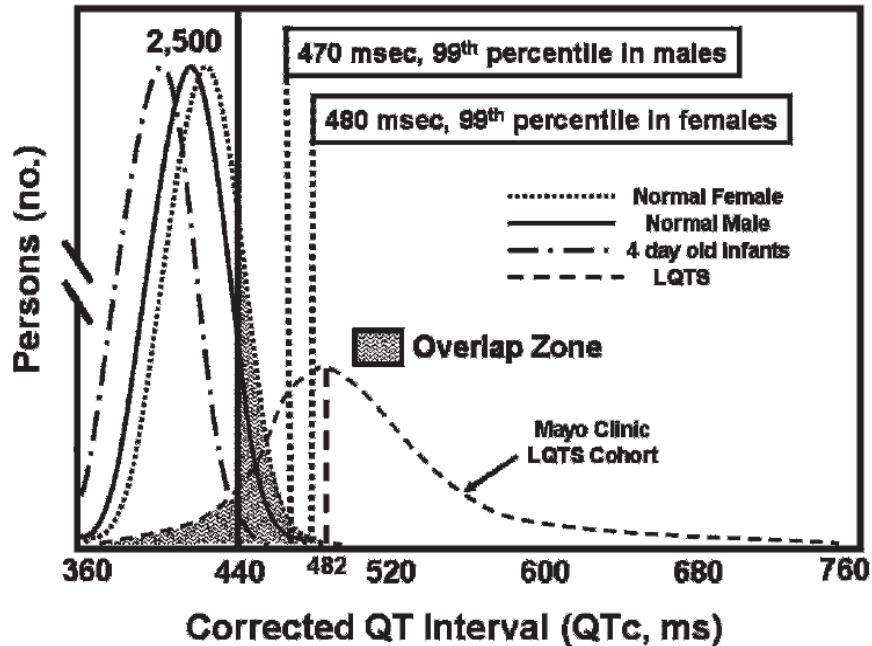
Sono stati identificati sette tipi di LQTS ereditaria di cui i tipi più comuni sono tre. La LQTS di tipo uno e due è interessata da un flusso di ioni potassio anormale attraverso i canali ionici e in condizioni di esercizio o di forte emozione può accadere che il cuore inizi a battere in maniera incontrollata e non riesca più a soddisfare una gittata di sangue sufficiente per il corretto funzionamento sistemico.

La LQTS di tipo tre invece è causata da un flusso anomalo degli ioni sodio e si manifesta in particolare con episodi di fibrillazione ventricolare.

### **1.2.2 Entità e cause dell'allungamento dell'intervallo QT**

L'intervallo QT corretto è definito come  $QT_c = QT/RR^{0.5}$ , ovvero la durata dell'intervallo QT viene corretta secondo la formula proposta dal fisiologo inglese Bazett dove l'intervallo RR si riferisce all'intervallo di tempo tra il picco R del battito corrente e quello del battito precedente. L'intervallo  $QT_c$  è considerato fisiologico, in relazione ad una registrazione ECG a 12 derivazioni, se ha durata compresa tra 350 e 440 msec.

Da studi condotti da Johnson et al., pubblicati nel 2012, ben il 15% della popolazione reclutata nel trial sperimentale presentava intervalli di QT corretto con valori al limite di soglia ed il 25-35% della stessa popolazione, affetta da mutazione causante LQTS, si caratterizzava con un  $QT_c$  inferiore a 440 msec; questi ultimi furono denominati “portatori silenti” (vedi Figura 1.6).



**Figura 1.6** Distribuzione dei valori corretti del QT, per pazienti con e senza LQTS. (Johnson et al., 2012).

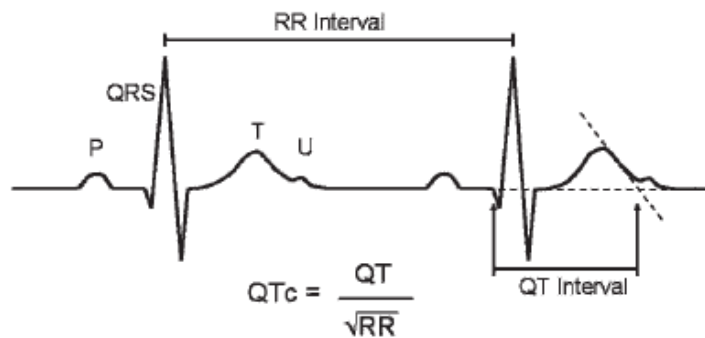
Numerose metodologie di correzione sono state introdotte nel tempo ma, la più utilizzata storicamente è stata quella introdotta da Bazett negli anni venti. Quest'ultima dal punto di vista clinico è stata di grande utilità, ma sottostima e sovrastima la durata della depolarizzazione per i valori minimi e massimi, rispettivamente.

La misura dell'intervallo QT può essere inficiata da una serie di fattori come la LVH, presenza di zone infartuate o ischemiche e anomalie elettrolitiche, come ipopotassemia e ipocalcemia, che producono depolarizzazione precoce anche in assenza di canalopatie specifiche.

Tra le cause di allungamento dell'intervallo QT vi è l'assunzione di farmaci appartenenti alle categorie degli antiaritmici, antipsicotici, antidepressivi e sui quali sono stati condotti molte sperimentazioni.

L'identificazione dell'onda T, e quindi del corretto valore dell'intervallo QT, è una procedura delicata soprattutto se fatta in modo automatico. Uno dei fattori che influenzano l'erronea stima è la presenza dell'onda U. L'onda U, di fatto, deve essere

distinta dalla T e la sua inclusione provoca mediamente un errore di misura compreso tra 80-200 msec che porta all'identificazione di falsi positivi. La rilevazione della morfologia dell'onda T, invece, è influenzata sia dalla derivazione scelta che dal posizionamento degli elettrodi di registrazione. Per questa ragione, per minimizzare in modo utile gli errori di misura, molti specialisti raccomandano un metodo in cui si considera come  $T_{end}$ , l'intersezione della tangente dell'onda T, nel suo massimo punto di pendenza, con la linea di base (Figura 1.7).



**Figura 1.7** Rappresentazione schematica del metodo della tangente per la definizione del  $T_{end}$  (Johnson et al., 2012).

### 1.2.3 La dispersione dell'intervallo QT

Campbell et al. (1994) propose la dispersione dell'intervallo QT ( $QT_d$ ), data dalla differenza tra il valore massimo del QT e il valore minimo del QT per un ciclo cardiaco, registrata nelle dodici derivazioni di un ECG di base, come indice della dispersione dei periodi di ripolarizzazione delle diverse aree del miocardio, ovvero come una stima indiretta della disomogeneità spazio-temporale nella ripolarizzazione.

Ormai è stato dimostrato da diversi studi che un aumento locale della dispersione dell'attività elettrica è associata ad aritmie ventricolari. Nel lavoro di Timio et al. (2000) hanno mostrato come l'allungamento del QT è associato al trattamento dialitico e agli squilibri elettrolitici intradialitici, e quindi all'aumento del rischio di aritmia. Al termine



dell'emodialisi è risultato, infatti, un aumento significativo della dispersione, pari a  $\Delta QT_c = +82 \pm 54$  msec ( $p < 0.01$ ). In particolare gli autori hanno suggerito una possibile associazione tra l'ipopotassemia e l'insorgenza di aritmie in HD, proponendo quindi la dispersione del QT come un utile indicatore nella stratificazione prognostica delle disfunzioni cardiache durante emodialisi.

Studi successivi hanno però riportato risultati abbastanza contrastanti rispetto alla capacità predittiva dell'indice  $QT_d$ . La dispersione del QT,  $QT_d$ , è un indice indiretto e grossolano delle anomalie della ripolarizzazione ventricolare (Braschi et al., 2009). comunemente usato in ambito clinico.

In conclusione, resta utile riportare alcuni dati quantitativi, estratti dal più famoso studio clinico, lo Strong Heart Study (Elisa T et al., 1990), nel quale QT e  $QT_d$  risultarono predittivi sia di mortalità che di mortalità cardiovascolare. In particolare:

- un intervallo  $QT_c$  maggiore di 460 msec era associato a un rischio di morte due volte maggiore e di morte cardiovascolare 2.1 volte maggiore
- un valore di  $QT_d$  maggiore di 58 msec era associato a un rischio di morte cardiovascolare di 3.4 volte maggiore.

## 1.2.4 La dinamica dell'intervallo QT

L'adattamento della durata del tratto QT alle variazioni della durata del ciclo cardiaco non è immediata, infatti, ad un'improvvisa variazione della durata dell'intervallo RR, non corrisponde una contemporanea modifica dell'intervallo QT. Questo fenomeno legato all'inerzia del sistema, in letteratura, viene descritto con il nome di isteresi ed è direttamente correlato alla velocità di adattamento del muscolo cardiaco (Zareba et al., 2005).

La dinamica della ripolarizzazione può essere analizzata anche mediante un'analisi battito-battito (beat-to-beat) della durata dell'intervallo QT. Nel lavoro di Zareba et al. (2005) si propone lo studio della relazione QT-RR e della variabilità stessa del QT, per l'analisi della vulnerabilità del miocardio.

In particolare, per ciascun individuo è possibile individuare una specifica relazione QT-RR, descritta mediante una semplice slope, che può identificare una propensione di tale soggetto ad aritmie (Malik et al., 2002).

Le variazioni del QT, a seguito delle fluttuazioni del ritmo cardiaco (heart rate, HR), sono caratterizzate da una fase di adattamento rapida e una fase di adattamento lenta. Franz et al. (1988) mostrarono che dopo una fase di rapida variazione della frequenza cardiaca, la fase di adattamento rapido compariva tra i 30 e 60 secondi successivi, quella lenta nei 2 minuti successivi, in modalità differenti tra i soggetti. La velocità di ripolarizzazione cresce all'aumentare del ritmo cardiaco in modo più rapido rispetto alla sua diminuzione, in caso di riduzione dell'HR. La differenza tra queste due condizioni è conosciuta come isteresi della ripolarizzazione.

L'analisi del singolo intervallo RR, precedente al QT misurato, non è sufficiente a determinare la dinamica stessa dell'intervallo QT: molti battiti, spesso diversi minuti di cicli di intervalli RR, influenzano la durata dell'intervallo QT corrente.

In base a questo fenomeno, in letteratura è stato proposto di analizzare la relazione QT-RR a seguito dell'applicazione di una media mobile sfruttando dai 30 ai 60 battiti successivi al corrente. Tuttavia pochi studi clinici hanno utilizzato questo tipo di

approccio. Tra questi, lo studio di Chevalier et al. (2003) ha mostrato come la pendenza dell'interpolante i valori sul piano QT RR, valutata dai nove ai quattordici giorni dopo l'evento aritmico, ha capacità predittiva di mortalità sia generica che cardiovascolare. Pendenze maggiori di 0.18 sono state associate con un doppio rischio di mortalità, e l'eccessivo accorciamento del QT associato alla riduzione della durata dell'intervallo RR e/o l'eccessivo allungamento del QT associato all'allungamento dell'intervallo RR sono stati associati a significativi eventi aritmici.

Il lavoro di Homs et al. (1997) mostrò che il numero di battiti con un QT<sub>c</sub> maggiore di 500 msec, nelle 24 ore, è significativamente maggiore in pazienti post infartuati con tachi-aritmia ventricolare rispetto ad un gruppo di controllo (Tabella 1.2).

**Tabella 1.2** Analisi automatica del QT<sub>c</sub> in pazienti post-infartuati con e senza tachi-aritmia ventricolare (Homs et al., 1997).

	VT Group (n = 14)	No VT Group (n = 28)	P value
Total of beats automatically analyzed	682,960	1,276,498	-
Mean QT <sub>c</sub> interval (ms)	425 ± 20	405 ± 17	<0.01
Mean QT interval (ms)	376 ± 33	373 ± 30	NS
Mean RR interval (ms)	780 ± 80	830 ± 114	NS
Total number of peaks of QT <sub>c</sub> >500 ms	11,112 (1.62%)	823 (0.06%)	<0.005
Patients with peaks of QT <sub>c</sub> >500 ms	7 (50%)	2 (7%)	<0.005
Patients with grouped peaks (clusters) of QT <sub>c</sub> >500 ms	4 (28%)	None	<0.02

### **1.3 Il trattamento dialitico**

I reni sono incaricati dell'eliminazione di urea e altre sostanze quali sali minerali e prodotti finali del metabolismo. Oltre a ciò i reni producono ormoni, regolano la pressione arteriosa ed intervengono nella produzione di vitamina D e dei globuli rossi. I reni sono attraversati quotidianamente da 1.500 litri di sangue, da cui filtrano 180 litri di pre-urina come primo stadio di un processo che, a seguito di vari riassorbimenti, porta all'eliminazione di 1-1.5 litri di urina al giorno.

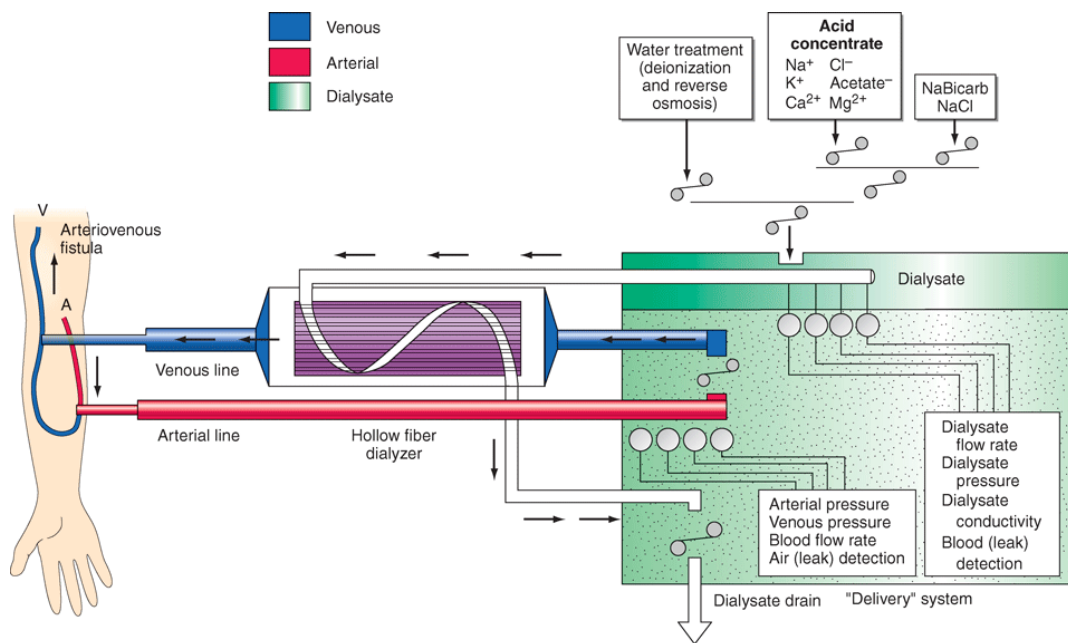
Quando i reni si ammalano le funzioni descritte vengono compromesse e si parla allora di insufficienza renale che può essere acuta o cronica. L'insufficienza renale acuta è uno stato transitorio e spesso curabile con opportuni farmaci e trattamenti dialitici; l'insufficienza renale cronica risulta invece irreversibile.

I motivi che portano all'insufficienza renale sono molteplici tra cui infezioni, il diabete, calcolosi, l'avvelenamento per farmaci, tossicodipendenze e cause ereditarie come il rene policistico. Un notevole fattore di rischio resta però l'ipertensione. Se la malattia renale si sviluppa fino allo stadio finale, prendendo il nome di uremia, il trapianto (non sempre attuabile per comorbidità aggiunte che interessano spesso il quadro clinico) o la dialisi non restano che le due uniche opportunità di sopravvivenza per il paziente.

Il numero complessivo di persone che si sottopongono alla dialisi, nel mondo, è stimato a più di un milione. Essendo un trattamento molto costoso e che richiede ambulatori o cliniche adatte, i paesi in via di sviluppo non riescono a fornire un servizio adeguato. Il 70% dei dializzati risiede in Europa, Giappone e Stati Uniti d'America, con una crescita annua del 5%. In Italia, in particolare, i pazienti in dialisi sono circa 38.000 e quelli in dialisi peritoneale circa 4.000. L'emodialisi può essere eseguita anche a casa propria a patto di non avere patologie gravi e di un supporto medico/logistico adeguato ([www.kidney.org](http://www.kidney.org)).

La dialisi è basata sul principio della diffusione del soluto attraverso una membrana semi permeabile, dove il sangue fluisce da una parte all'altra mentre il liquido di dialisi verso il lato opposto (Figura 1.8). Quando la concentrazione del soluto indesiderato,

come il sodio, il potassio, o l'urea, è alta nel sangue, ma bassa o assente nella soluzione di dialisi, il risultante gradiente di concentrazione promuove la diffusione di questi soluti dal sangue verso la soluzione di dialisi. Il livello di concentrazione di minerali come il sodio e il cloro invece, è simile tra le due parti della membrana e quindi non essendoci un gradiente di concentrazione, il tasso di diffusione nelle due direzioni sarà quindi, circa, lo stesso. Per lo ione bicarbonato, la soluzione di dialisi ne è riccamente composta per facilitare il passaggio verso il sangue e neutralizzare così le acidosi spesso presenti in pazienti uremici.



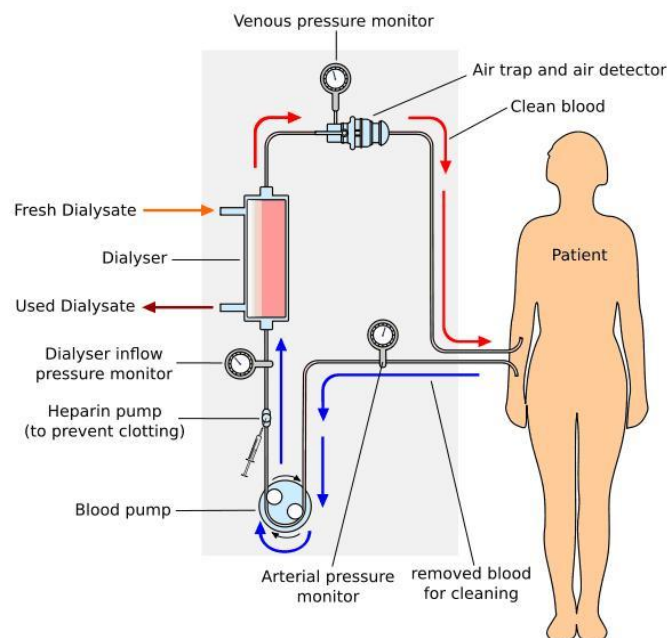
**Figura 1.8** Schematizzazione delle parti principali della macchina di dialisi e della composizione del dialisato.

### 1.3.1 L'emodialisi

L'emodialisi utilizza sia la diffusione sia l'ultrafiltrazione dei soluti attraverso una membrana semi-permeabile. La macchina della dialisi è composta da tre parti principali: il dializzatore, l'interfaccia di controllo e le connessioni idrauliche.

L'ultrafiltrazione viene ottenuta aumentando la pressione idrostatica che agisce sulla membrana del dializzatore. Questo effetto è ottenuto applicando una pressione negativa al compartimento del dializzatore così che il gradiente di pressione induca l'acqua ed i soluti disciolti a passare dal sangue al liquido di dialisi e produrre una rimozione delle sostanze più efficace.

Il sangue del paziente è pompato verso il dializzatore dove viene esposto alla membrana del filtro e la soluzione di dialisi è pompata all'interno delle fibre del filtro, controcorrente rispetto alla direzione del sangue. Questa strategia permette di mantenere il massimo gradiente di concentrazione attraverso la membrana e aumenta l'efficienza del processo (Figura 1.9).

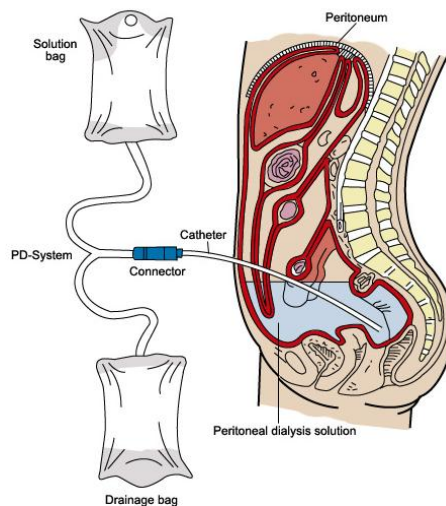


**Figura 1.9** Principio dell'emodialisi.

### 1.3.2 La dialisi peritoneale

La dialisi peritoneale è un trattamento depurativo intracorporeo che sfrutta il peritoneo, un tessuto molto vascolarizzato, dalla superficie di circa  $1\text{m}^2$ , che avvolge l'intera superficie dell'intestino. Sfruttando il suo alto flusso capillare di  $70\text{ ml/min}$ , per mezzo di un catetere impiantato nell'addome del paziente, si fa confluire nel peritoneo una certa quantità di un liquido per la dialisi. Il trasferimento di soluti fra sangue e soluzione si realizza per diffusione, mentre la rimozione dell'acqua grazie ad un processo osmotico.

La quantità ed il tempo di stazionamento della soluzione nel peritoneo variano molto a seconda del paziente e della metodica di dialisi peritoneale che può essere di tipo manuale o automatizzata. Nel primo caso (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis CAPD) il paziente o un supporto infermieristico collega e scollega le sacche che vengono utilizzate e quindi eliminate; di solito si realizzano quattro scambi al giorno, di volume variabile tra 2 e 2.5 litri e con tempo di stazionamento di 4 ore. Mediante la seconda metodologia (APD, Automated Peritoneal Dialysis) un apparecchio aspira da una riserva di soluzione dialitica e riempie la sacca di carico e gestisce in modo automatico l'infusione e lo scarico della soluzione dialitica (Figura 1.10).



**Figura 1.10** Principio della dialisi peritoneale.

### **1.3.3 L'emodiafiltrazione**

L'ultrafiltrazione si basa sul principio della diffusione e permette una rimozione delle sostanze di scarto dell'organismo in base al peso molecolare delle molecole stesse. Le molecole più piccole, si muovono rapidamente e dunque la probabilità che attraversino la membrana semipermeabile è alta; quelle più grandi sono rimosse in maniera meno efficace perché si muovono più lentamente.

L'emofiltrazione sfrutta la porosità della membrana del filtro. Si applica un gradiente di pressione a cavallo della membrana, l'acqua può così muoversi da una parte all'altra trascinando le sostanze disciolte, in modo che anche le molecole più grosse possano essere trasportate più efficientemente.

Poiché il tasso di rimozione di acqua e soluti è molto rapido, viene infusa a valle del filtro una soluzione isotonica per evitare lo svuotamento eccessivo del paziente.

### **1.3.4 La risposta cardiovascolare alla riduzione del volume ematico**

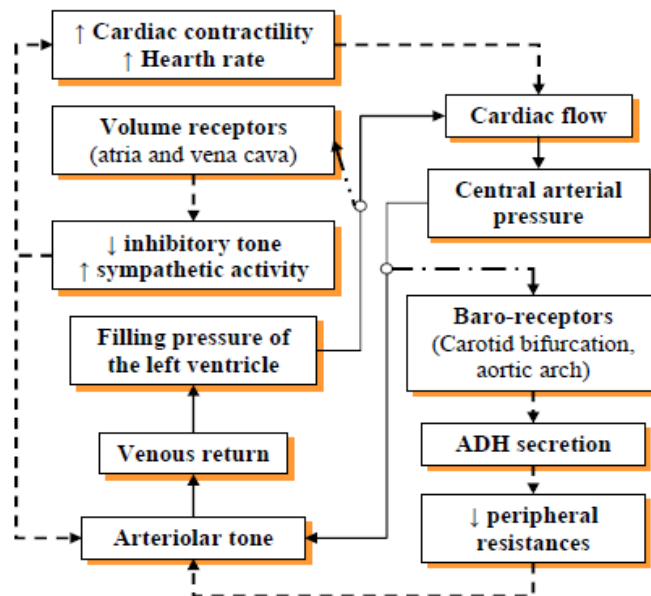
Il paziente uremico accumula fluidi e l'entità di tale accumulo dipende dal regime dietetico del paziente e dalla funzione renale residua. Durante la dialisi questi fluidi accumulati sono rimossi mediante l'ultrafiltrazione e ciò può provocare affaticamento, dolori al petto, crampi alle gambe e ipotensione. Nell'organismo umano la pressione arteriosa è regolata dal sistema nervoso autonomo.

I barocettori, situati nelle cavità atriali e nella vena cava, sono sensibili alle variazioni indotte dal sistema venoso centrale. Quelli invece situati sulle biforcazioni carotidee e sull'arco aortico sono sensibili alle variazioni indotte dal sistema arterioso centrale. Entrambe le tipologie di recettori, in condizioni di riposo, esercitano un effetto inibitorio modulando l'attività del sistema nervoso simpatico e delle resistenze vascolari.



L'organismo risponde per compensare la diminuzione del volume ematico attraverso tre meccanismi principali (vedi Figura 1.11):

- aumento del ritorno venoso ed il riempimento della cavità cardiaca attraverso le modifiche delle complianze
- aumento della frequenza cardiaca e della contrattilità delle fibre miocardiche per aumentare la gittata cardiaca
- aumento della resistenza vascolare, per aumentare la pressione.



**Figura 1.11** Il meccanismo messo in atto dal sistema cardio-circolatorio in risposta alla diminuzione del volume di sangue indotto da ultrafiltrazione durante la dialisi.

Il fluido contenente i prodotti di scarto viene rimosso mediante l'ultrafiltrazione (UF) dal compartimento intravascolare, riducendo la pressione capillare. Il successivo trasferimento di fluido dall'interstizio al compartimento vascolare è detto ricambio plasmatico (plasma refilling, PR).

Un'alterazione di questi meccanismi di controllo può portare a eventi ipotensivi.

### **1.3.5 Trattamento dialitico ed elettroliti del bagno di dialisi**

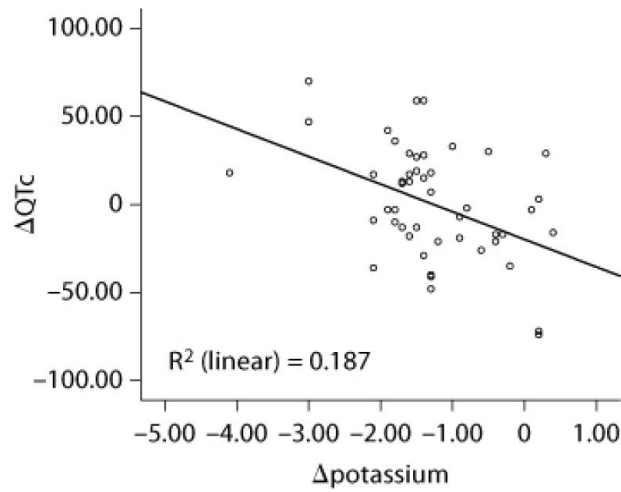
La procedura dialitica in sé aumenta il rischio aritmogeno in quanto induce modificazioni delle concentrazioni di elettroliti intra e extracellulari. Nella popolazione dialitica, l'incidenza di aritmie è riportata con un tasso variabile dal 17 al 76% (Tonelli et al., 2006). Tra le alterazioni più comuni possono essere ricordate l'iperpotassemia e l'ipercalcemia.

L'iperpotassemia è in grado di innescare riduzioni del potenziale cellulare di riposo, che, in condizioni estreme può portarsi al di sotto del potenziale di soglia, impedendo la normale ripolarizzazione cellulare dopo ogni singola depolarizzazione.

L'ipercalcemia, secondo una serie di studi che si sono occupati dell'allungamento del QT, facilita i flussi transmembrana del calcio e questo, in presenza di fattori scatenanti come l'attivazione simpatica, determina la possibile incidenza di gravi aritmie quali tachicardie ventricolari e torsioni di punta.

Un altro fattore pro-aritmico è rappresentato dalla rapida rimozione di potassio in corso di trattamento. Il contenuto corporeo di potassio e la sua concentrazione nell'interstizio extracellulare sono un elemento essenziale nel mantenimento del potenziale elettrico di membrana a riposo, il cosiddetto REMP. Il REMP è dipendente strettamente dal rapporto delle concentrazioni di potassio intra ed extracellulare ( $K_i/K_e$ ).

Inoltre il potassio è coinvolto nella morfologia del potenziale d'azione (AP) in quanto determina la durata della fase di ripolarizzazione attraverso tre correnti che si attivano durante la fase 3 del potenziale d'azione. Modifiche, dunque, al rapporto  $K_i/K_e$  tendono a prolungare complessivamente il potenziale d'azione per effetto dell'allungamento della fase di ripolarizzazione tardiva (vedi Figura 1.12).



**Figura 1.12** Grafico di dispersione delle variazioni del QT<sub>c</sub> in funzione delle variazioni di potassio sierico (Alabd et al., 2011).

L'alternativa all'aumento del rischio aritmogeno dovuto a rapida rimozione intradialitica di potassio (Severi et al., 2006; Santoro et al., 2005), è rappresentata da un modello di rimozione del potassio guidata attraverso la regolazione della concentrazione di potassio nel bagno di dialisi. Questo modello prevede una certa variabilità nella concentrazione del potassio con la possibilità di impostare valori iniziali e finali di concentrazioni in modo da determinare, soprattutto nelle prime ore di trattamento, un maggior gradiente di concentrazione sangue-dialisato e che si riduce al proseguire della dialisi.

## 1.4 Intervallo QT in dialisi. Review di letteratura

Lo studio del rischio aritmico in pazienti sottoposti a trattamento dialitico è un argomento molto attuale in ambito scientifico, molti lavori hanno dimostrato come l'allungamento del QT durante la dialisi è associato ad un maggiore rischio aritmico.

Gli studi clinici che hanno trattato questo problema hanno utilizzato diversi indici dello stato di ripolarizzazione ventricolare, prima e dopo il trattamento dialitico, che si riconducono sempre ai punti fiduciarci definiti nel tratto QT:

- indici classici come il QT, QT<sub>apex</sub>, QT<sub>end</sub> (Severi et al., 2006), QT corretto<sub>apex/end</sub>, QT<sub>d</sub> (Howse et al., 2002) e QT<sub>max</sub> (Savelieva et al., 1998) (vedi Tabella 1.3)

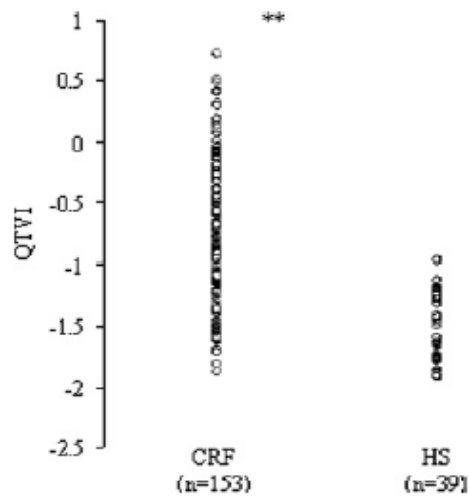
**Tabella 1.3** Esempio di indici estratti da pazienti dializzati (tracciato ECG), prima e dopo HD (Lorincz et al., 1999).

Subgroup	No. of Patients	QT <sub>max</sub> Interval (ms)		QT Dispersion (ms)	
		Pre-HD	Post-HD	Pre-HD	Post-HD
IHD	9	451.4 ± 26.5	468.1 ± 34.0	60.29 ± 16.87 <sup>b</sup>	89.14 ± 12.73
No IHD	25	449.5 ± 45.7	466.1 ± 46.0	47.25 ± 6.61	75.75 ± 5.90
BB	8	444.6 ± 41.8	469.1 ± 32.0	57.00 ± 20.00	87.29 ± 10.36
No BB	26	451.7 ± 41.6	465.9 ± 45.9	56.59 ± 14.77	84.86 ± 13.53
HYP	29	447.8 ± 38.1	462.4 ± 40.2	55.88 ± 16.32	86.04 ± 13.57
No HYP	5	461.2 ± 57.1	488.0 ± 52.2	61.75 ± 12.55	81.75 ± 3.5
PTH <40 pmol/L	25	447.4 ± 39.0	458.9 ± 43.1	55.90 ± 15.45	83.25 ± 9.7
PTH >40 pmol/L	9	456.1 ± 47.1	484.8 ± 37.2	58.44 ± 17.34	90.33 ± 17.4
Male	21	456.0 ± 36.9	468.3 ± 46.7	57.87 ± 16.40	83.79 ± 12.21
Female	13	439.7 ± 47.3	463.8 ± 36.1	54.50 ± 15.16	88.60 ± 13.68

<sup>a</sup> HD, hemodialysis; IHD, ischemic heart disease; BB, beta blocker therapy; HYP, hypertension; PTH, parathyroid hormone level.

<sup>b</sup> P = 0.011, IHD *versus* no IHD (pre-HD).

- l'area sottesa alla forma d'onda del tracciato ECG, in particolar modo dell'onda T (Merri et al., 1989)
- indici di variabilità dell'intervallo QT e dell'intervallo RR, come ad esempio il  $QTVI = \log_{10} [(QT_v/QT_m^2)/(RR_v/RR_m^2)]$  (Johansson et al., 2004), dove il pedice 'm' e 'v' indicano rispettivamente la media e la varianza all'interno di un intervallo temporale definito (vedi Figura 1.13).



**Figura 1.13** Grafico di dispersione dei valori di QTVI valutati per una popolazione di controllo di soggetti sani (HS) e una popolazione di soggetti affetti da CRF (Johansson et al., 2004).

Uno dei limiti riscontrati nei lavori di letteratura sul QT in dialisi è la durata delle registrazioni. Spesso, infatti, vengono considerati spezzoni brevi, da qualche centinaia di battiti ad un massimo di dieci minuti di registrazione del segnale. Infatti, tali studi considerano registrazioni ECG di tipo diagnostico e l'analisi dell'intervallo QT viene effettuata attraverso l'annotazione manuale da parte di un cardiologo. Dall'altro lato, limitare l'analisi a una variazione prima e dopo la dialisi, non permette di caratterizzare la variabilità del QT in risposta al trattamento dialitico .

## 1.5 Obiettivo dello studio

Il presente lavoro di tesi si propone di analizzare la variabilità della relazione QT-RR in una popolazione di pazienti ESRD sottoposti a trattamento dialitico. I pazienti sono stati sottoposti ad una registrazione ECG Holter a 3 canali a partire da qualche minuto antecedente l'inizio del trattamento per le 24 ore successive.

La novità del presente lavoro consiste nella possibilità di effettuare un'analisi battito-battito dell'intervallo QT e valutare possibili variazioni durante il trattamento dialitico, non solo a valle della dialisi. In particolare gli obiettivi del lavoro sono i seguenti:

- scelta dell'algoritmo per l'identificazione automatica degli intervalli QT e analisi degli indici tradizionali quali  $QT_{apex}$ ,  $QT_{end}$  e i rispettivi valori corretti in due gruppi di pazienti, in relazione all'insorgere di aritmie significative a fine dialisi
- studio e analisi di indici per la caratterizzazione della relazione QT-RR. Sono stati proposti indici basati sulle aree che quantifichino la dispersione dei valori in diverse epoche: primi 30 minuti di dialisi, ultimi 30 minuti e nell'ora successiva.

## *CAPITOLO 2*

# **Identificazione automatica dell'intervallo QT e metodi di analisi della relazione QT-RR**

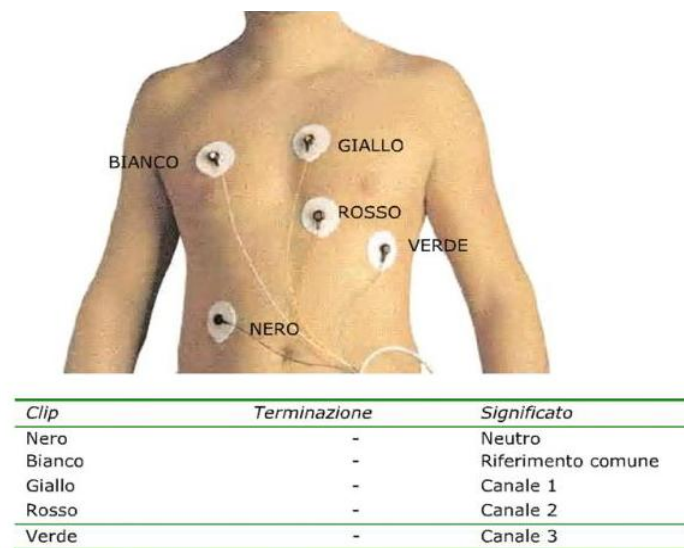
### **2.1 Protocollo sperimentale**

I segnali analizzati appartengono ad un database di registrazioni ECG Holter acquisiti presso l'unità di dialisi dell'ospedale San Bortolo di Vicenza. I tracciati sono stati acquisiti a partire da qualche minuto prima dell'inizio del trattamento dialitico fino alle 24 ore successive mediante ECG Holter (Clickholter, Cardioline). La frequenza di campionamento è di 250 Hz e sono state usate tre derivazioni (Figure 2.1 e 2.2).



**Figura 2.1** Il dispositivo di registrazione ECG Holter Clickholter (Cardioline).

Nel presente studio è stato utilizzato il canale che corrisponde alla derivazione precordiale V3; a tale derivazione si farà riferimento nei paragrafi successivi.



**Figura 2.2** Schema di applicazione degli elettrodi.

La banca dati è costituita da circa 80 registrazioni di pazienti in trattamento emodialitico da almeno 6 mesi e con età maggiore di 18 anni. Sono stati esclusi i soggetti con una frequenza di trattamento superiore alle 3 volte per settimana e che avevano subito ricoveri in ospedale o terapie con antibiotici nelle otto settimane precedenti.



Sono state escluse nel presente studio le registrazioni che presentavano rilevanti aritmie per tutta la durata del trattamento, dal momento che il ritmo sinusale è un prerequisito essenziale per la stima della variabilità del QT.

Per ciascuna registrazione, si hanno a disposizione i tracciati ECG dei tre canali e la serie degli istanti di accadimento dei picchi R estratti automaticamente mediante il software Cubeholter (et medical device SpA). Per ciascun battito identificato il software fornisce una classificazione automatica in base alla morfologia del complesso QRS (normale o atipico) e in base al ritmo (sinusale o aritmico e se aritmico fornisce anche il tipo di aritmia, ad es. ectopico sopraventricolare, tachicardico, etc.).

Sono state selezionate le registrazioni ECG che non presentavano significative aritmie nei primi 30 minuti di dialisi, proprio per studiare un'eventuale relazione tra l'insorgere di aritmie successive al trattamento e le possibili variazioni della durata dell'intervallo QT.

Le registrazioni selezionate sono state poi suddivise in due gruppi:

- pazienti aritmici (gruppo AR): 9 pazienti che, dopo i primi trenta minuti di dialisi in cui non presentavano aritmie, sviluppano eventi aritmici significativi (aritmie > 15 %)
- pazienti non aritmici (gruppo NAR): 17 pazienti che non presentavano eventi aritmici rilevanti nelle 24 ore e nelle ore di dialisi in particolare.

L'intervallo di registrazione è stato suddiviso in epoche da cinque minuti: un'epoca con almeno l'85% di battiti sinusali è considerata fisiologica, mentre è considerata marcata da aritmie se il numero di battiti sinusali risulta inferiore.

La tabella 2.1 riporta i dati dei pazienti inclusi nelle analisi del presente lavoro di tesi.

**Tabella 2.1** Comorbidità e farmaci assunti dai pazienti inclusi nello studio per i due gruppi considerati.

	<b>NAR</b>	<b>AR</b>
<b>Sesso[F / M]</b>	6 / 11	6 / 3
<b>Età (m ± sd)</b>	61 ± 17	68 ± 8
<b>Vintage (m ± sd)</b>	5 ± 3	9 ± 5
<b>Diabete</b>	6	1
<b>LVH</b>	12	6
<b>PVD</b>	10	2
<b>CHF</b>	1	3
<b>CAD</b>	4	4
<b>Ipertensione</b>	17	9
<b>Beta Bloccanti</b>	3	3
<b>Calcio Antagonisti</b>	9	4

In tabella 2.2 sono stati riportati i dati riguardanti gli esami di laboratorio dei pazienti in un intervallo di tempo vicino alla registrazione Holter, generalmente in un intorno di tempo che varia da 1 a 2 settimane.

In tabella 2.3 sono invece riportati i valori relativi al bagno di dialisi. I due gruppi di pazienti non mostrano differenze significative.

**Tabella 2.2** Dati degli esami di laboratorio (prelievi ematici) espressi come media ± deviazione standard.

	<b>NAR</b>	<b>AR</b>
<b>Na<sup>+</sup></b>	136 ± 3	138 ± 2.7
<b>K<sup>+</sup></b>	5 ± 0.73	5 ± 0.91

**Tabella 2.3** Caratteristiche del bagno di dialisi.

	<b>NAR</b>	<b>AR</b>
<b>Na<sup>+</sup> [136 mE/L / 140 mE/L]</b>	4 / 13	1 / 8
<b>K<sup>+</sup> [2 mE/L / 3 mE/L]</b>	14 / 3	7 / 2
<b>Ca<sup>++</sup> [1.25 mE/L / 1.5mE/L]</b>	0 / 17	1/ 8

## 2.2 Identificazione automatica dell'intervallo QT

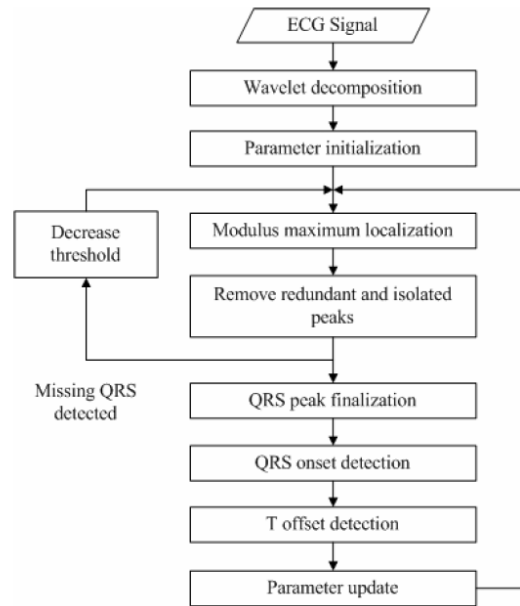
Il *gold standard* per l'individuazione dei punti fiduciali del tratto QT sul tracciato ECG è l'identificazione manuale da parte di un cardiologo esperto. Tuttavia tale metodo può essere applicato solo su spezzoni di tracciato brevi dell'ordine di pochi minuti e quindi su pochi battiti. Avendo invece a disposizione tracciati di ore, come registrazioni ECG Holter, è necessario un metodo automatico.

L'identificazione automatica del segmento QT è un argomento di ricerca di grande interesse ed è stato oggetto nel 2006 di una competizione, la "PhysionNet/Computers in Cardiology Challenge" volta ad incoraggiare tutti i ricercatori partecipanti a presentare un algoritmo di stima del QT.

I dati utilizzati sono stati estratti da 549 registrazioni del PTB Diagnostic ECG Database, disponibile online (<http://www.physionet.org>). A partire dagli algoritmi proposti in questa competizione si sono considerati gli algoritmi con le performance migliori che utilizzano un riconoscimento battito-battito su singola derivazione.

Da un'analisi dei lavori di letteratura, è emersa una molteplicità di algoritmi, quindi per completezza, si riporta nei paragrafi successivi il metodo che ha fornito la maggior accuratezza nella competizione sopracitata, ma che è stato escluso dal nostro lavoro per la complessità e il tempo elevato di elaborazione .

Questo metodo proposto da Chen et al. (2006) utilizza la trasformata wavelet: grazie alla scelta di un'opportuna *wavelet madre* correlata morfologicamente con il picco R, è possibile, mediante l'applicazione di una serie di regole sui coefficienti ad una data scala di analisi, in un primo tempo, definire l'istante di accadimento dei picchi R per poi descrivere tutti gli altri punti fiduciali, su altre scale di analisi e tenendo come riferimento la posizione del picco R identificato (Figura 2.3).



**Figura 2.3** Flow chart della struttura dell'algoritmo basata su analisi wavelet (Chen et al., 2006).

I vantaggi di questo metodo sono:

- la piena automatizzazione, a partire dal riconoscimento dello stesso picco R
- è un'analisi beat-to-beat
- l'utilizzo di un metodo adattativo che battito dopo battito produce una modifica ai suoi parametri interni, in relazione alla forma d'onda corrente
- l'approccio innovativo rispetto a quasi tutti gli altri metodi che producono riconoscimenti attraverso una serie di regole, non sempre applicabili.

I limiti principali sono invece:

- il peso computazionale legato all'aggiornamento dei parametri, che rende l'algoritmo molto lento nel caso di registrazioni ECG di diverse ore
- la scelta critica della wavelet madre da cui dipende tutta la sensibilità del metodo in quanto, andando contro a registrazioni in cui si attende la presenza di aritmie, non è possibile condensare nei coefficienti di analisi wavelet tutta

l'informazione necessaria a descrivere le più svariate casistiche di ripolarizzazione.

### **2.2.1 Identificazione automatica del tratto QT: algoritmi implementati e confrontati**

In questo studio due diversi algoritmi di ricerca del tratto QT sono stati implementati e confrontati adattandoli alle registrazioni a nostra disposizione. I metodi sono stati proposti originariamente per un segnale ECG campionato a 1000 Hz, quindi in questo lavoro sono state apportate delle modifiche per poter analizzare registrazioni ECG Holter campionate a 250 Hz.

**Pre-elaborazione dei segnali.** Note le principali fonti di rumore sul segnale come gli artefatti dei muscoli scheletrici, il movimento corporeo, l'oscillazione della linea di base e l'impedenza degli elettrodi, è stato utilizzato un filtro di Butterworth passabanda del secondo ordine con frequenze di taglio comprese tra 1 Hz e 60 Hz.

Successivamente è necessario identificare i battiti con complessi QRS fisiologici e sinusali. Il riconoscimento dei picchi R e la classificazione automatica dei battiti è stata effettuata attraverso un software (Cubeholter, et medical S.p.a.). Tuttavia, per eliminare possibili battiti ectopici, non identificati, sono state applicate una serie di regole proposte nel lavoro di Chesnokov et al. (2006), descritto nel seguito. Detti RR1, RR2 e RR3 tre intervalli RR consecutivi, l'intervallo RR2 è classificato come fisiologico se soddisfa le seguenti regole:

*$1.15*RR2 < RR1$  e  $1.15*RR2 < RR3$  oppure*

*$|RR1-RR2| < 0.3$  e  $RR1 < 0.8$  e  $RR2 < 0.8$  e  $RR3 > 2.4*(RR1+RR2)$  oppure* (2.1).

*$|RR1-RR2| < 0.3$  e  $RR1 < 0.8$  e  $RR2 < 0.8$  e  $RR3 > 2.4*(RR2+RR3)$*

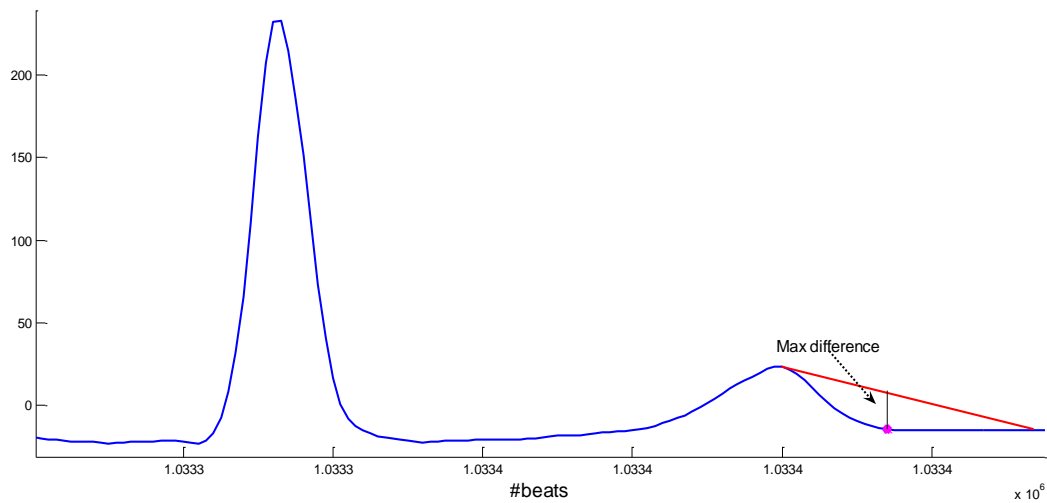
**Metodo 1.** Il primo metodo è stato adattato a partire dell'algoritmo di Hayn et al. (2006) e di Schneider et al. (2006). L'identificazione del punto Q è ottenuta mediante i seguenti passaggi:

- calcolo di una finestra di 160 msec attorno alla posizione di ciascun picco R: 60 msec precedenti e 100 msec successivi al picco R corrente
- suddivisione della finestra individuata in quattro porzioni di 40 msec ciascuna su cui viene calcolato il massimo e il minimo del segnale ECG e la differenza tra il massimo e il minimo della forma d'onda stessa
- i valori calcolati sono confrontati con una soglia ed il primo valore al di sopra, immediatamente precedente il picco R, viene identificato come punto Q, ovvero l'inizio del complesso QRS.

L'identificazione del  $T_{apex}$  è ottenuta ricercando l'istante temporale, in cui ricade il massimo della forma d'onda ECG, in una finestra compresa tra due istanti di tempo predefiniti, 112 msec ( $T_1$ ) e 420 msec ( $T_2$ ) successivi al picco R del battito corrente.

Si definisce una finestra temporale definita da un punto  $X_2$ , situato a 220 msec dopo il  $T_{apex}$ , e si costruisce una retta congiungendo l'apice dell'onda T ( $T_{apex}$ ) e il punto  $X_2$ . Viene poi calcolata la differenza tra la retta e la forma d'onda ECG, il punto  $T_{end}$  viene identificato come l'istante temporale corrispondente alla massima differenza (Figura 2.4).

Se uno dei punti fiduciali utili alla definizione del QT, non può essere rilevato, il battito corrente verrà considerato inutilizzabile per le analisi successive.



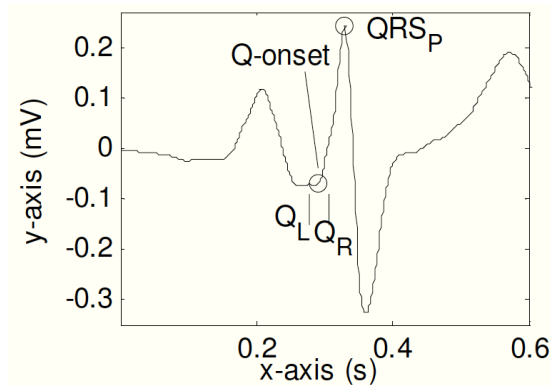
**Figura 2.4** Ricerca del  $T_{end}$  (Schneider et al., 2006).

**Metodo 2.** Il secondo metodo è stato proposto da Christov et al. (2006). Questo algoritmo è completamente automatico e procede al riconoscimento dei punti fiduciali attraverso la verifica di una serie di regole.

La ricerca del punto Q si basa su questi passi:

- definizione di una finestra di 120 msec precedenti il picco R da cui, trovati massimo ( $QRS_{max}$ ) e minimo ( $QRS_{min}$ ), viene calcolato un parametro di riferimento  $CRIT = 0.02 * (QRS_{max} - QRS_{min})$
- si cerca l'isoelettrica all'interno del segmento individuato e si suddivide tale segmento in sottospezioni di 20 msec. Calcolate le differenze tra i campioni adiacenti in ogni sottospezzione, si ricerca lo spezzone di 20 msec che abbia i campioni adiacenti con una differenza minore o pari al valore critico CRIT e tale che la differenza tra gli ultimi due campioni del sottospezzione sia inferiore a  $4 * CRIT$
- il primo campione del sottospezzione di 20 msec così identificato viene indicato con  $Q_L$

- viene individuato un secondo punto di riferimento definito come  $Q_R$ . La sua ricerca varia a seconda se dopo il punto  $Q_L$  si ritrova un picco o una pendenza. Viene considerato un picco se, analizzati tre campioni distanti 10 msec, le differenze hanno lo stesso segno e sono maggiori di  $3*CRIT$ . Viene considerata una pendenza se analizzati un gruppo di 9 campioni distanti 2 msec, 8 delle nove differenze hanno lo stesso segno e sono maggiori di  $4*CRIT$ . In entrambi i casi il punto  $Q_R$  viene identificato come il baricentro dei campioni considerati.
- il punto medio tra  $Q_L$  e  $Q_R$  è definito come il punto Q (Figura 2.5).



**Figura 2.5** La ricerca automatica del  $QRS_{onset}$  (Christov et al., 2006).

La ricerca del  $T_{end}$  è preceduta dall'identificazione di un punto J, cioè l'inizio dell'onda T, e di una funzione *Wings*:

- il punto J è calcolato applicando la medesima metodologia descritta per il punto  $Q_R$  ma prendendo come riferimento, questa volta, l'istante di accadimento del picco R; si analizza poi la finestra successiva ad esso
- all'interno di una finestra che va dal punto J a 320 msec successivi viene valutato il massimo della forma d'onda ricavando il  $T_{apex}$  e si calcola il  $QT_{apex}$  corretto secondo la formulazione di Bazett:  $QTc_{apex} = QT_{apex} / RR^{0.5}$
- all'interno dell'intervallo [J , J+ $QTc_{apex}$ -100 msec] viene definita la funzione *Wings* W:

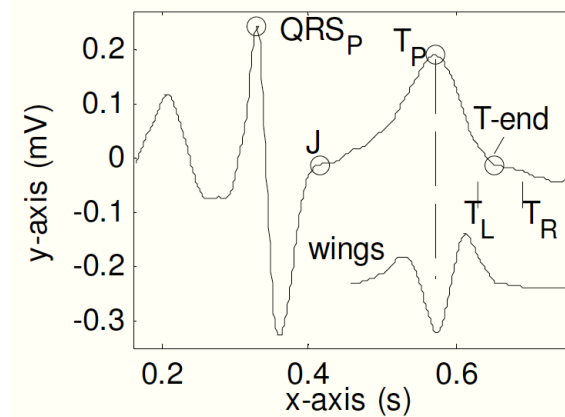


$$\begin{aligned} W_1 &= D_{i-40ms} - D_i \\ W_2 &= D_i - D_{i+40ms} \\ W &= W_1 \times W_2 \end{aligned} \quad (2.2).$$

il minimo di questa funzione corrisponde al picco dell'onda T.

- si definisce ora l'intervallo  $[T_{apex}, T_{apex} + 0.2 * QT_{c_{apex}}]$  e si identifica il punto di massima pendenza dell'onda T, SS, in corrispondenza del valore massimo della funzione *Wings* all'interno di tale intervallo
- come per il punto Q, sono descritti due punti  $T_R$  e  $T_L$ , dove  $T_R$  è il minimo assoluto della funzione in  $[SS, SS + 0.2 * QT_{c_{apex}}]$ ,  $T_L$  invece è il campione in cui l'ampiezza dell'onda T è più vicina al valore  $0.8(T_{apex} - T_R)$
- il punto  $T_{end}$  è identificato come il punto con il minimo angolo tra campioni compresi tra  $T_R$  e  $T_L$  (Figura 2.6).

Per adeguare l'algoritmo alla frequenza di campionamento di 250Hz, si sono adattati il numero di campioni per rispettare la durata temporale delle finestre considerate.



**Figura 2.6** Esempio di ricerca automatica del  $T_{end}$  (Christov et al., 2006).

## 2.3 Analisi dei tracciati ECG Holter

In letteratura sono riportati molti studi che affrontano l'analisi del QT in diverse situazioni patologiche e spesso si usano indici medi che descrivono una variazione rispetto ad una fase precedente la condizione di controllo sperimentale, come può essere nel caso del trattamento dialitico.

La novità del presente lavoro consiste nella possibilità di effettuare un'analisi battito-battito dell'intervallo QT e di valutare possibili variazioni durante il trattamento dialitico, non solo a valle della dialisi.

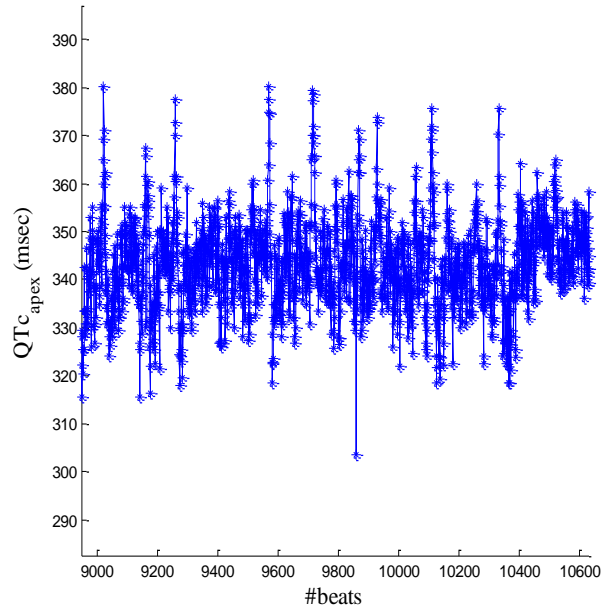
Si sono scelte tre diverse fasi del periodo dialitico:

- i primi 30 minuti del trattamento
- gli ultimi 30 minuti
- l'ora successiva alla somministrazione del trattamento.

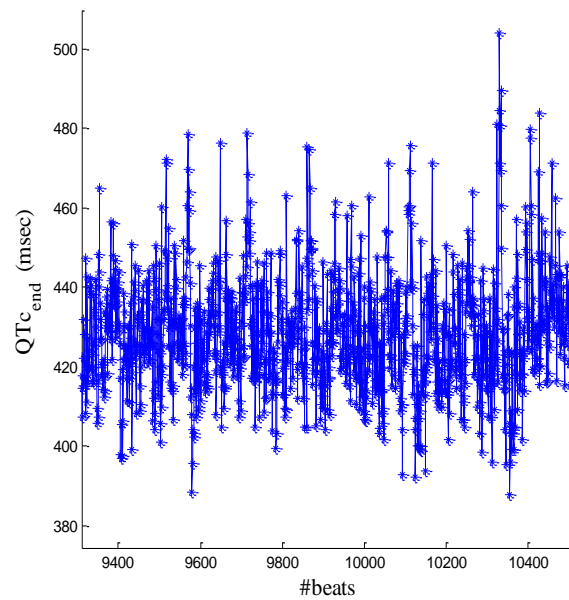
Le tre diverse epoche di analisi saranno indicate nel testo come F1 (primi 30 minuti), F2 (ultimi 30 minuti) e F3 (ora successiva).

**Indici di ripolarizzazione ventricolare mediati.** Per ciascun soggetto appartenente ai due gruppi considerati, è stata condotta un'analisi del  $QT_{apex}$ , del  $QT_{end}$ , del  $QTc_{apex}$ , del  $QTc_{end}$  e dei valori RR all'interno delle tre fasi descritte. Si sono calcolati i valori medi, le deviazioni standard e i percentili ( $5^\circ$ ,  $25^\circ$ ,  $50^\circ$ ,  $75^\circ$  e  $95^\circ$ ) delle distribuzioni campionarie.

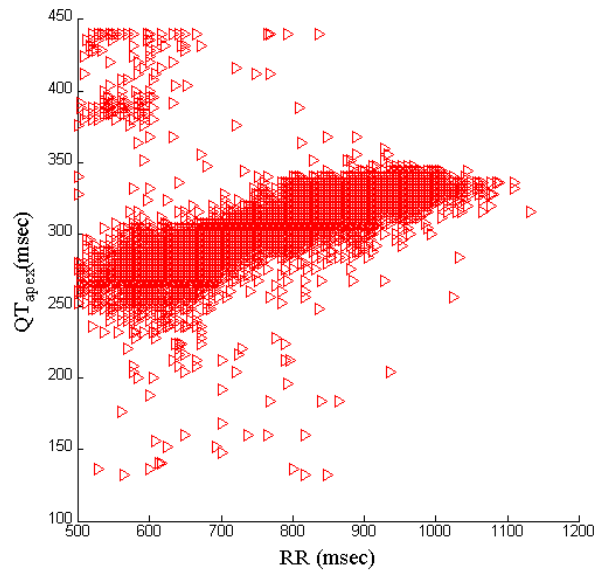
In Figura 2.7 e 2.8 si riportano degli esempi di serie di valori di  $QTc_{apex}$  e  $QTc_{end}$  estratte durante il trattamento dialitico di un soggetto. In Figura 2.9 e 2.10 si riportano delle distribuzioni delle coppie di valori di  $QT_{apex}$  e RR, e di  $QT_{end}$  e RR.



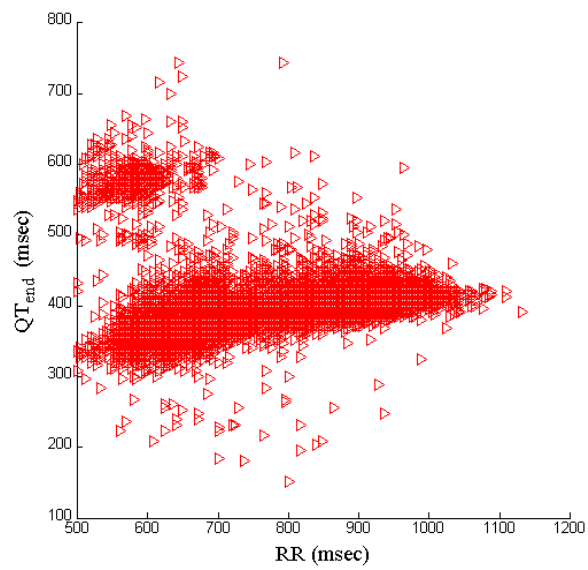
**Figura 2.7** Esempio di andamento della serie QTc<sub>apex</sub> durante trattamento dialitico.



**Figura 2.8** Esempio di andamento della serie QTc<sub>end</sub> durante trattamento dialitico.

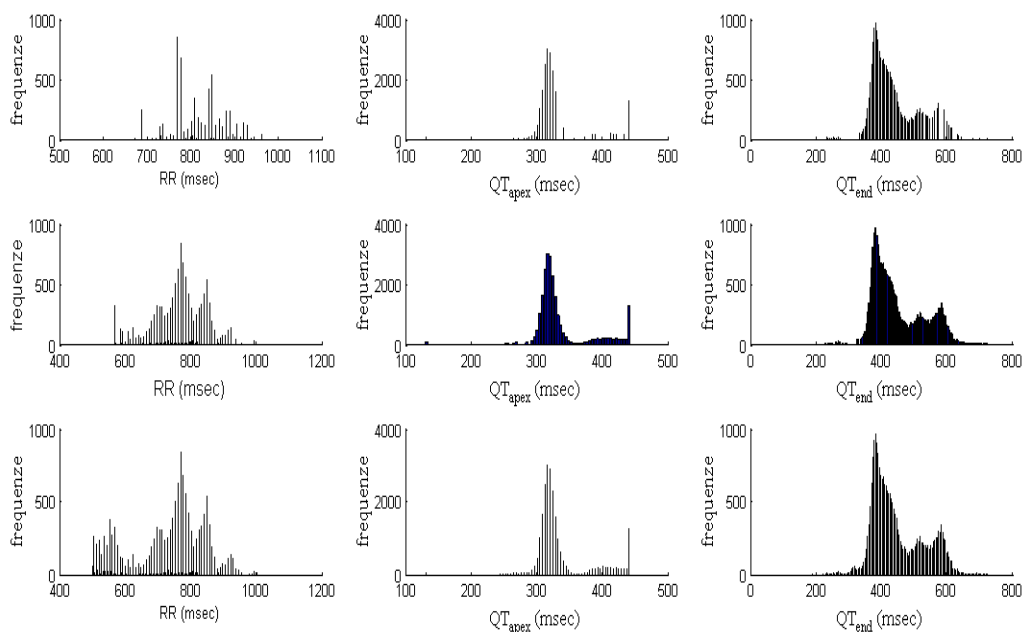


**Figura 2.9** Esempio di distribuzione delle coppie di valori QT<sub>apex</sub> e RR.



**Figura 2.10** Esempio di distribuzione delle coppie di valori QT<sub>end</sub> e RR.

Gli istogrammi delle distribuzioni campionarie dei rispettivi valori di ripolarizzazione e degli RR rispettivamente in F1, F2 e F3 (Figura 2.11).



**Figura 2.11** Esempio di distribuzioni campionarie dei principali indici di ripolarizzazione nelle tre fasi d'analisi. Dall'alto verso il basso i grafici si riferiscono rispettivamente alle tre fasi (F1, F2, F3).

Gli intervalli QT sono stati calcolati solo su cicli classificati come sinusali e sono stati esclusi dalle analisi successive gli intervalli QT associati ad intervalli RR con valori al di fuori dell'intervallo compreso tra i 500 msec e i 1200 msec.

### 2.3.1 Metodi basati sull'area della distribuzione dei valori QT-RR

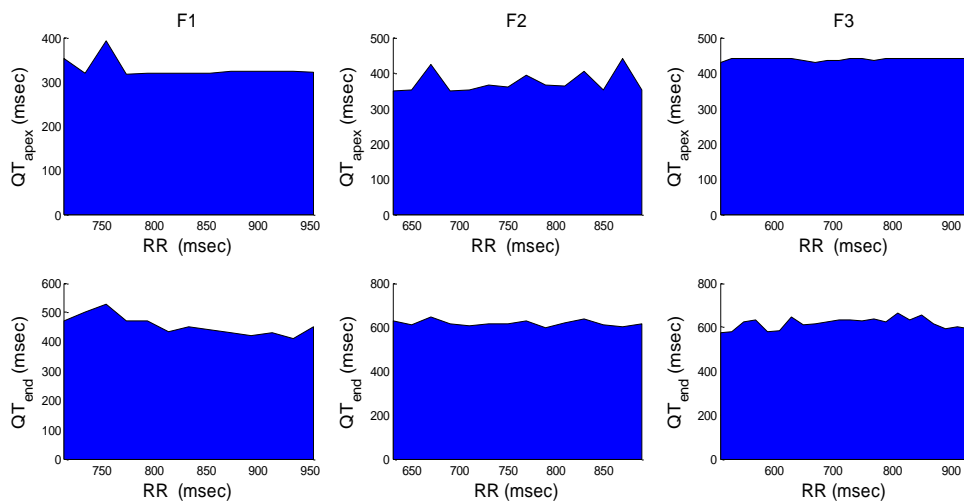
Sulla base di una approfondita analisi di letteratura e dei metodi applicati nei diversi studi clinici, sono stati proposti in questo lavoro nuovi indici che possono dare delle

indicazioni circa la variabilità o dispersione dei possibili valori di QT e RR rispetto le diverse fasi del trattamento dialitico e/o i diversi gruppi di pazienti.

Per ciascun soggetto dello studio e per ciascuna fase di analisi, è stato suddiviso il range di valori di RR (500 msec ÷ 1200 msec) in intervalli di 20 msec e per ciascun intervallo o *bin* sono stati valutati i rispettivi valori di  $QT_{apex}$  e  $QT_{end}$ . Per ciascun bin sono stati calcolati il 25°, 75° e 95° percentile della distribuzione dei valori di QT ad esso associati. La scelta di utilizzare 20 msec per gli intervalli soddisfa il compromesso tra una buona risoluzione e il rischio di avere intervalli senza valori di QT ad esso relativi.

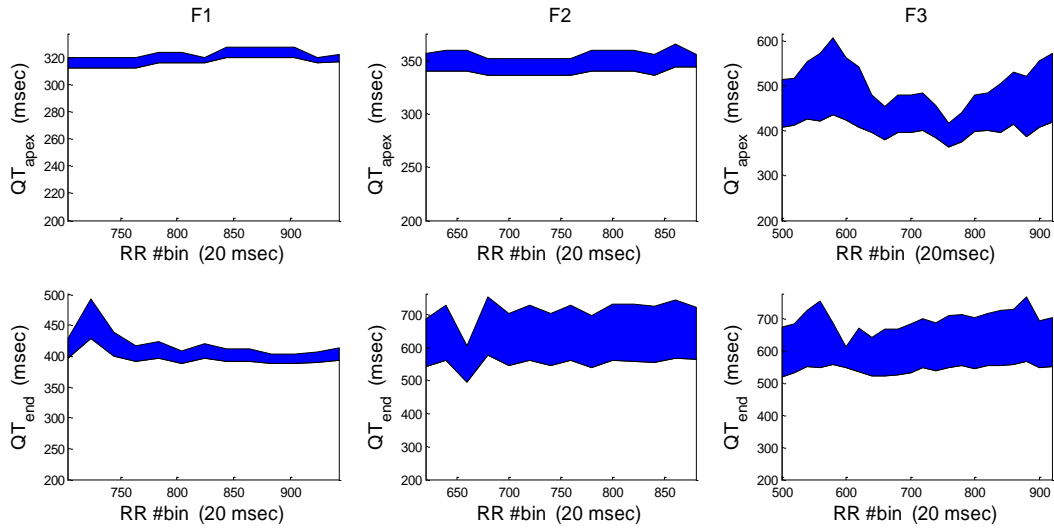
La prima area definita come  $A^{95}$ , è calcolata come l'area sottesa dalla serie dei 95° percentili. Tale area viene calcolata sia per gli indici  $QT_{apex}$  e  $QT_{end}$ , sia per ciascuna fase di dialisi. Un esempio è riportato in figura 2.12.

In particolare, si utilizzerà nel seguito della trattazione la seguente nomenclatura: i pedici si riferiscono all'indice preso in esame, gli apici ai percentili delle distribuzioni ed i numeri tra parentesi quadre si riferiscono alla fase di dialisi. Ad esempio  $A^{95}[1]_{apex}$  si riferisce alla fase F1 della dialisi, ossia la prima mezzora di trattamento, in relazione al  $QT_{apex}$ .



**Figura 2.12** Esempio di distribuzioni dei 95° percentili per un soggetto. Dall'alto al basso si hanno i valori relativi a  $QT_{apex}$  e  $QT_{end}$ , mentre da sinistra a destra si hanno i grafici relativi alle tre fasi di dialisi. L'area colorata viene quantificata dagli indici  $A_{apex}^{95}$  e  $A_{end}^{95}$ .

Il secondo indice proposto è l'area compresa tra la serie di 25° e 75° percentili e definito come  $A^{25/75}$ . Tale area viene calcolata sia per gli indici  $QT_{apex}$  e  $QT_{end}$  sia per ciascuna fase di dialisi. Un esempio è riportato in Figura 2.13.

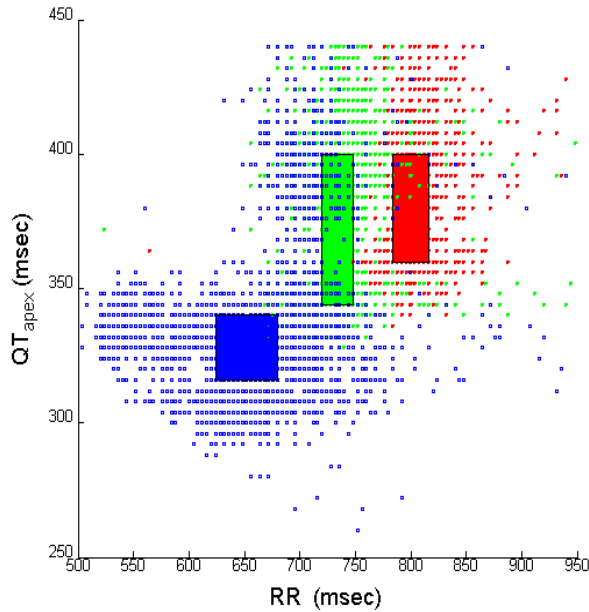


**Figura 2.13** Esempio di distribuzioni dei 25° e 75° percentili per un soggetto. Dall'alto al basso si hanno i valori relativi a  $QT_{apex}$  e  $QT_{end}$ , mentre da sinistra a destra si hanno i grafici relativi alle tre fasi di dialisi. L'area colorata in blu viene quantificata dagli indici  $A_{apex}^{75/25}$  e di  $A_{end}^{75/25}$ .

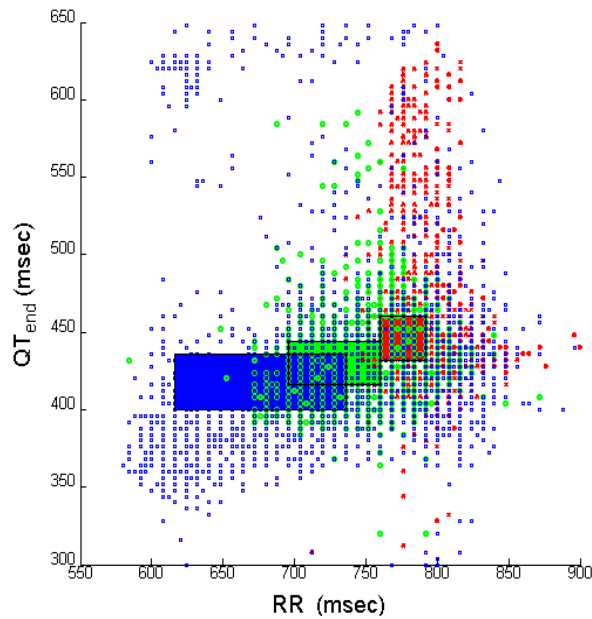
Il terzo indice proposto si basa sempre sulla definizione del percentile ma, in questo caso, non viene adottata nessuna suddivisione in sotto-intervalli. Vengono calcolati il 25° e 75° percentile della distribuzione dei valori di QT e RR ad essi associati e viene calcolata l'area (Figure 2.14 e 2.15) secondo le seguenti formule:

$$A_{apex}^{QT/RR} = (75^\circ QT_{apex} - 25^\circ QT_{apex}) \times (75^\circ RR - 25^\circ RR) \quad (2.3).$$

$$A_{end}^{QT/RR} = (75^\circ QT_{end} - 25^\circ QT_{end}) \times (75^\circ RR - 25^\circ RR) \quad (2.4).$$



**Figura 2.14** Distribuzioni dei valori di  $QT_{apex}$  e dei valori RR ad esso associati, per un soggetto. Le aree in rosso, in verde e in blu si riferiscono rispettivamente alle fasi F1, F2 e F3. Tali aree sono quantificate dagli indici  $A[1]_{apex}^{QT/RR}$ ,  $A[2]_{apex}^{QT/RR}$ ,  $A[3]_{apex}^{QT/RR}$ .



**Figura 2.15** Distribuzioni dei valori di  $QT_{end}$  e dei valori RR ad esso associati, per un soggetto. Le aree in rosso, in verde e in blu si riferiscono rispettivamente alle fasi F1, F2 e F3. Tali aree sono quantificate dagli indici  $A[1]_{end}^{QT/RR}$ ,  $A[2]_{end}^{QT/RR}$ , and  $A[3]_{end}^{QT/RR}$ .



## 2.4 Studio della relazione QT-RR

La relazione QT-RR è paziente specifica e l'applicazione di trend generali di popolazione, per correggere il QT al variare dell'intervallo RR (cioè QT corretto, QTc) può produrre risultati approssimativi ed errati quando sono valutati su un singolo soggetto. La relazione QT-RR è inoltre resa complessa da un adattamento a variazioni di RR. Come già esposto nell'introduzione, le variazioni di QT al variare del ciclo cardiaco, non sono istantanee.

**Metodi principali proposti in letteratura.** Pueyo et al. (2004), ha modellizzato la lunghezza effettiva del ciclo cardiaco associato a ciascuna osservazione del QT, utilizzando come segnale proprio quello di un Holter in una registrazione di 24 ore, come una somma pesata di intervalli RR per i 150 battiti precedenti l'evento di ripolarizzazione osservato (2.5).

$$\overline{RR}_i = \sum_{j=-N+1}^0 w_j RR_{i+j} \quad (2.5).$$

Il metodo consiste nella risoluzione di un sistema di equazioni dove il peso di ciascun battito precedente è sconosciuto. Sono stati presentati diversi modelli per pesare l'effetto dei battiti precedenti, ossia sono state proposte diverse funzioni  $QT_i = f(RR)$  e su un gruppo di dati campione si stima il residuo medio, descritto come:

$$r = \sqrt{\sum_{i=1}^{N_T} \frac{1}{N_T} (QT_i - QT'_i)^2} \quad (2.6).$$

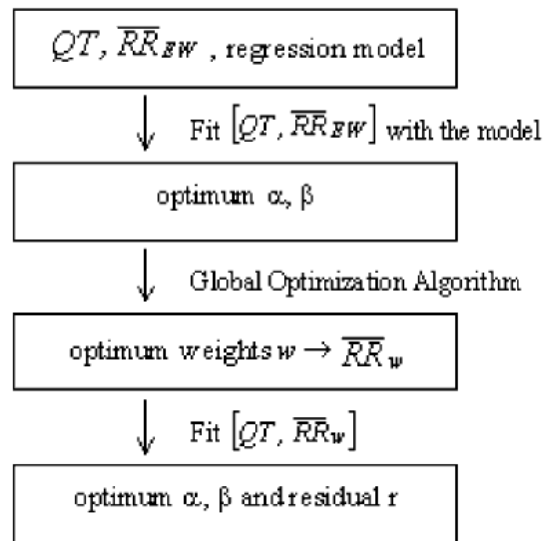


Figura 2.16 Flow chart dell'algoritmo (Pueyo et al., 2004).

Tabella 2.4 Modelli della relazione QT-RR, proposti in letteratura (Pueyo et al., 2004).

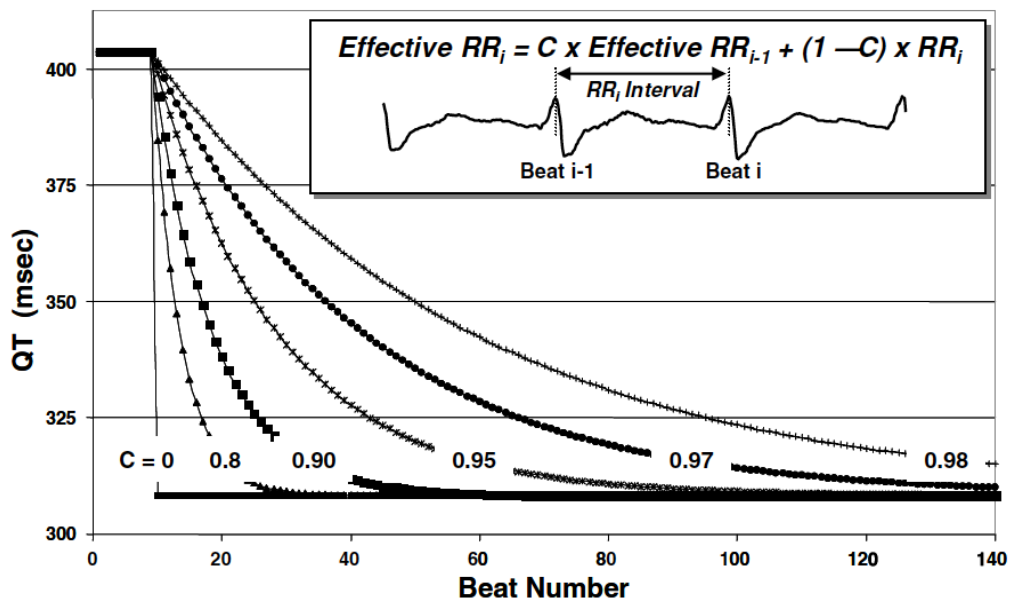
Linear (Lin)	$QT = \beta + \alpha RR$
Hyperbolic (Hyp)	$QT = \beta + \alpha RR^{-1}$
Parabolic (log/log) (Par)	$QT = \beta + (RR)^\alpha$
Logarithmic (Log)	$QT = \beta + \alpha \ln(RR)$
Shifted logarithmic (Shlog)	$QT = \ln(\beta + \alpha RR)$
Exponential (Exp)	$QT = \beta + e^{-RR}$
Arcus tangent (Atan)	$QT = \beta + \alpha arctag(RR)$
Hyperbolic tangent (Htan)	$QT = \beta + \alpha tgh(RR)$
Arcus hyperbolic sine (Ahs)	$QT = \beta + \alpha arcsinh(RR)$
Arcus hyperbolic cosine (Ahc)	$QT = \beta + \alpha arccosh(RR+1)$

Nella figura 2.16 sono sintetizzati i passaggi dell'algoritmo descritto nel lavoro di Pueyo et al. (2004):

- individuata la regressione per modellizzare la serie RR, per tutti i modelli di relazione QT-RR (Tabella 2.4), sono state ricercate le coppie  $[\alpha, \beta]$  che minimizzano il residuo rispetto i dati osservati
- scelte le coppie ottime, si cercano per ciascun modello i pesi  $w_i$  ottimi
- calcolati i pesi ottimi, per ciascun modello, vengono ricalcolate le coppie  $[\alpha, \beta]$  e viene scelto, per un soggetto specifico, la relazione QT-RR che minimizza il residuo rispetto i dati osservati.

Nel lavoro di Hadley et al. (2011) viene invece ipotizzato che la ripolarizzazione si adatta, in maniera *paziente specifica*, battito dopo battito.

Anche in questo caso viene ricercato un intervallo RR 'effettivo' (Effective RR, ERR), definito come una somma pesata tra l'intervallo effettivo RR precedente ed il più recente intervallo RR, una sorta di modello autoregressivo (vedi Figura 2.17).

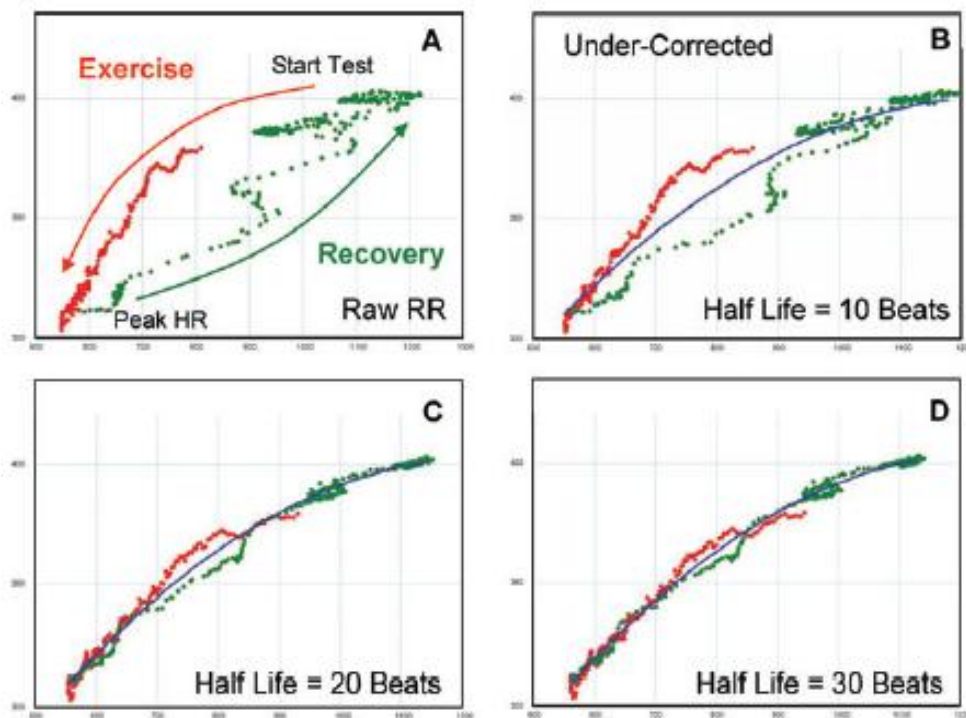


**Figura 2.17** Modello dell'adattamento del QT ad una variazione a scalino della frequenza cardiaca (Hadley et al., 2011).

Il parametro C controlla quanto velocemente l'RR effettivo si adatta alle variazioni della frequenza cardiaca: quando il parametro C aumenta, la rispettiva curva dell'RR effettivo ( $ERR_i$ ) si allunga e quindi il QT si adatta più lentamente. Il caso limite in cui  $C=1$ , è quello in cui l'RR effettivo coincide con l'RR misurato.

Nella figura 2.18 viene mostrato il meccanismo di adattamento del QT nei confronti dell'RR effettivo, in un soggetto sottoposto ad un esercizio di corsa libera su tapis roulant durante un classico protocollo di esercizio/recupero.

È possibile notare come il metodo apporti una correzione dell'isteresi presente nel primo grafico (Figura 18.A) ed, all'aumentare del valore di C si produca una sovrapposizione tra la fase di esercizio e quella di riposo (Figura 18.B, Figura 18.C e Figura 18.D).



**Figura 2.18** Esempio di isteresi QT-RR osservata: la figura A mostra i dati registrati e non corretti, le figure B,C,D introducono il meccanismo di correzione basato sul parametro C, indicato come 'half-life'(Hadley et al., 2011).

Il limite di questo modello risiede nel fatto che non è in grado di modellizzare le transizioni osservate nelle varie fasi del protocollo. In tale studio è stato quindi proposto un termine aggiuntivo all'equazione del modello base:

$$EffectiveRR_i = C \times EffectiveRR_{i-1} + (1-C) \times [(RR_i + W \times PredictedRR_i)/(1+W)] \quad (2.7).$$

Il problema si riduce all'identificazione, mediante un semplice metodo di ottimizzazione di 3 parametri:

- C, il tasso di decadimento di un certo intervallo RR,  $[0 \leq C \leq 1]$
- L, il tasso di decadimento dei precedenti ERR nella predizione del trend lineare,  $[0 < L < 1]$
- W, il peso medio della relazione tra gli RR osservati e gli ERR ( $W \geq 0$ ).

Entrambi questi due lavori descritti propongono una stima dell'adattamento della durata del QT al variare dell'intervallo RR, ipotizzando una fase rapida che avviene dopo pochi battiti e una lenta che compare su una scala temporale più lunga.

Nello studio di Cabasson et al. (2012), si introduce un modello basato su un processo autoregressivo a bassa complessità. La relazione tra RT e TR, corrispondente a quella tra QT e TQ a meno di una costante, è riscritta, da semplici relazioni:

$$RT(n+1) = RR(n+1) - TR(n+1) \quad (2.8).$$

Sulla base di queste assunzioni e dallo studio della 'curva di restituzione' che lega l'intervallo  $RT_{n+1}$  all'intervallo  $TR_n$  si propone un modello dell'adattamento rapido mediante un filtro passa-alto (2.9) e della fase di adattamento lento con un filtro passa-basso (2.10):

$$RT(z) = \frac{a}{a+z} RR(z) \quad (2.9).$$

$$RT(z) = \frac{1}{z-c} RR(z) \quad (2.10).$$

I diversi parametri sono ricercati minimizzando per le due equazioni il residuo tra l'RT stimato e quello osservato all'interno un range di valori di  $a$ , pari a  $[-0.9, 0.9]$ , mentre per  $c$ , pari a  $[0.9, 0.999]$ .

Dai lavori di letteratura emerge che

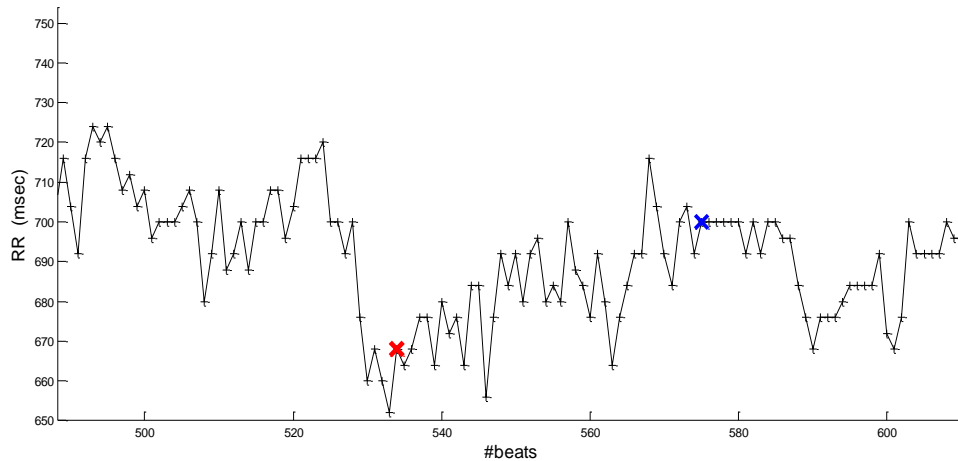
- un modello analitico dell'adattamento dell'intervallo QT alle variazioni della durata del ciclo cardiaco deve prendere in considerazione che il fenomeno è costituito da una fase lenta e una fase rapida
- esiste un fenomeno di isteresi generata da un ritardo dell'adattamento del QT ad una precedente variazione significativa dell'RR.

Le condizioni sperimentali in cui si svolgono i diversi studi clinici sono controllate ed inoltre le popolazioni sottoposte ad indagini presentano quadri clinici non complessi.

Le registrazioni, a disposizione di questo studio, non permettono da una parte di ottenere le stesse condizioni di controllo che possono essere verificate in un esperimento di esercizio e recupero, mentre dall'altra le molteplici comorbidità dei pazienti considerati possono influenzare le variazioni di QT e le risposte adattative.

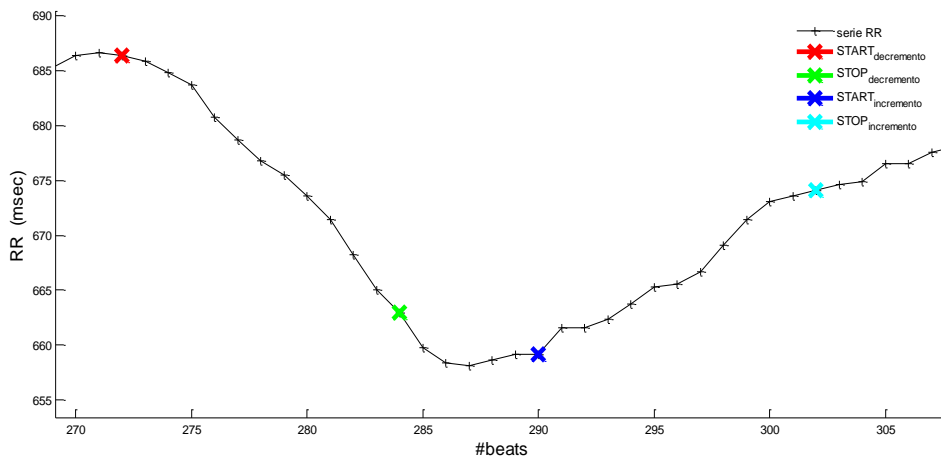
I metodi di analisi implementati prendono spunto in particolare dal lavoro di Hadley et al. (2011). Si sono cercati dunque spezzoni di segnale caratterizzati da un incremento e decremento della serie RR per lo studio della dinamica di adattamento dell'intervallo QT, durante il trattamento dialitico.

**Il metodo manuale.** Il primo metodo implementato consiste nella selezione manuale di un transitorio di crescita ed un transitorio di decrescita dell'intervallo RR. Si sono considerati spezzoni di segnale con una variazione di almeno 50 msec. Dal momento che la serie RR presenta oscillazioni battito-battito per l'individuazione di sottospezzoni si è utilizzato un processo di media mobile (Figura 2.19, Figura 2.20).



**Figura 2.19** Descrizione di un singolo transitorio di incremento della serie RR non filtrata. Con il marker rosso e quello blu vengono indicati rispettivamente l'inizio e la fine del transitorio sulla serie RR.

Solitamente gli studi in letteratura tendono a mediare la serie RR mediante una finestra scorrevole di 15 campioni, nell'ipotesi che le dinamiche di interesse non vengano distorte da questa operazione (Figura 2.20).



**Figura 2.20** Descrizione del periodo di incremento e di decremento sulla serie RR filtrata.

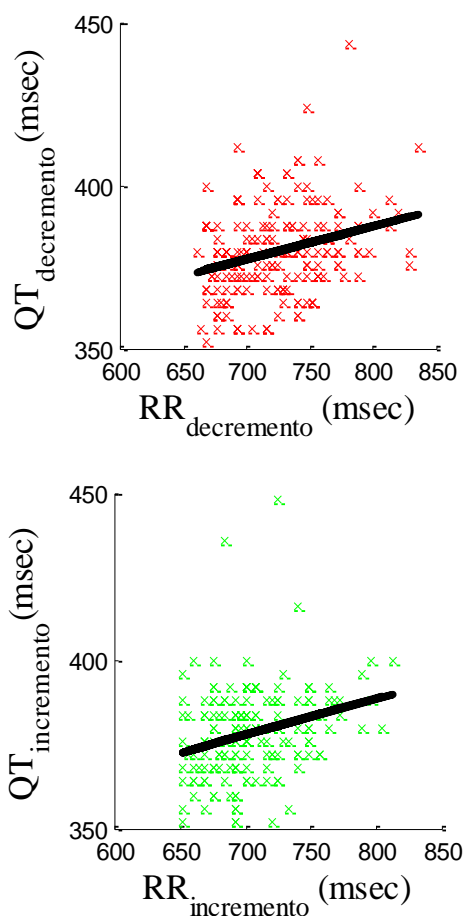
Per ogni sottospezzione individuato si ottengono le coppie RR e i rispettivi QT per analizzare:

- l'andamento del  $QT_{\text{end}}$  confrontato con quello dell'RR
- la regressione lineare a partire dalle distribuzioni  $QT_{\text{end}}$ -RR nella fase di incremento e decremento.

Le pendenze delle regressioni lineari è utilizzata come indicatore della dinamica della ripolarizzazione durante la fase di incremento e di decremento dell'RR.



**Il metodo automatico.** Il metodo automatico consiste nell'individuare spezzoni della serie RR di almeno 3 battiti consecutivi RR che abbiano un incremento di almeno 2 msec e meno di 20 msec, oppure almeno 3 battiti consecutivi RR che abbiano un decremento di almeno 2 msec e meno di 20 msec. Associando a tali valori di RR i corrispondenti QT è possibile, per i due transitori, ottenere una rappresentazione della distribuzione  $QT_{end-RR}$ , la cui retta di regressione lineare fornisce, mediante la sua pendenza, un'indicazione della dinamica di adattamento del QT all'RR (Figura 2.21).



**Figura 2.21** Esempio di analisi della dinamica di adattamento QT mediante il metodo automatico di identificazione delle sequenze monotone crescenti e decrescenti, per un soggetto.

L'applicazione della media mobile alla serie RR è accompagnata da analogo filtraggio sulla serie  $QT_{end}$  relativa. Questo trattamento del dato però riduce il contenuto informativo relativo all'adattamento rapido ma, trattandosi di condizioni sperimentali

non controllate, si è cercato un compromesso tra la ricerca di spezzoni adeguati e l'esigenza di avere un numero sufficiente di battiti.

Per verificare la significatività della relazione tra la serie QT e la serie RR, è stata implementata anche un'analisi di correlazione. In questo modo è possibile valutare come la pendenza descritta rappresenti effettivamente la relazione dinamica tra QT e RR.

## **2.5 Analisi statistica**

Gli indici proposti sono stati analizzati statisticamente mediante test ANOVA ad una via per misure ripetute per la ricerca di un trend significativo all'interno delle tre fasi di analisi. Per p-value  $<0.05$  è stato poi condotto un Post-Hoc-Comparison mediante un t-test accoppiato con la correzione di Bonferroni, cioè secondo la formula p-value nominale / numero di confronti, in questo caso  $0.05/3$ .

I dati categorici di laboratorio, dei bagni di dialisi e di comorbidità dei pazienti, sono stati valutati mediante il Fisher Exact Test tra i due gruppi di pazienti.

Tra i due gruppi di pazienti gli indici sono stati confrontati con il t-test

.

## *CAPITOLO 3*

### **Risultati**

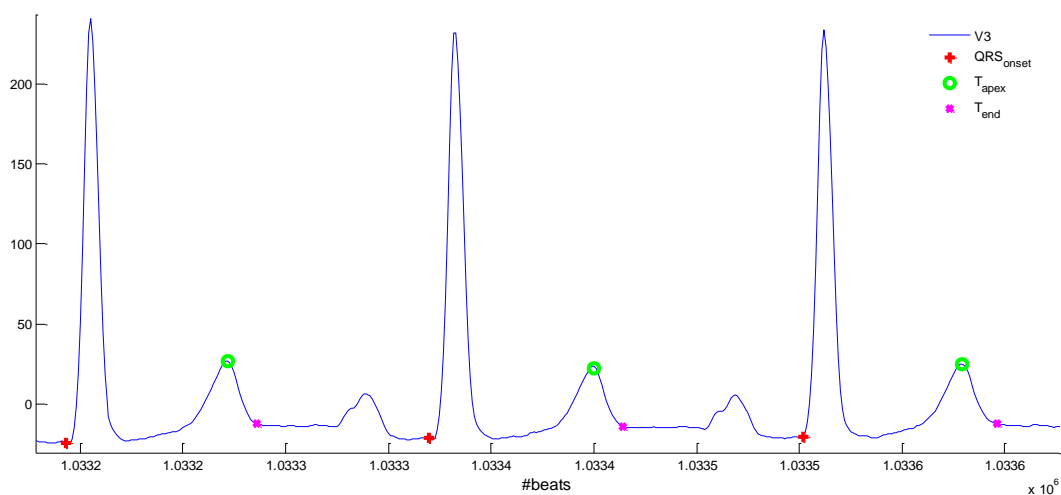
#### **3.1 Prestazioni dei metodi di identificazione automatica dell'intervallo QT**

Nella figura 3.1 vengono riportati 3 cicli cardiaci esemplificativi su cui è stato applicato il primo metodo di identificazione del tratto QT. È possibile notare come:

- l'inizio della depolarizzazione sia identificata, anche a valle di piccole oscillazioni della linea di base, esattamente all'inizio della deflessione che segna l'inizio dell'onda Q seguita dalla fase di crescita che vede il suo massimo nel picco R

- il  $T_{\text{apex}}$  sia esattamente sempre identificato come massimo del complesso d'onda T (grazie alla definizione di un intervallo prefissato che permette di tenere conto di un allungamento anormale della fase di ripolarizzazione)
- il  $T_{\text{end}}$  cade alla base dell'onda T.

Il metodo dunque può essere giudicato idoneo e robusto per le analisi successive.

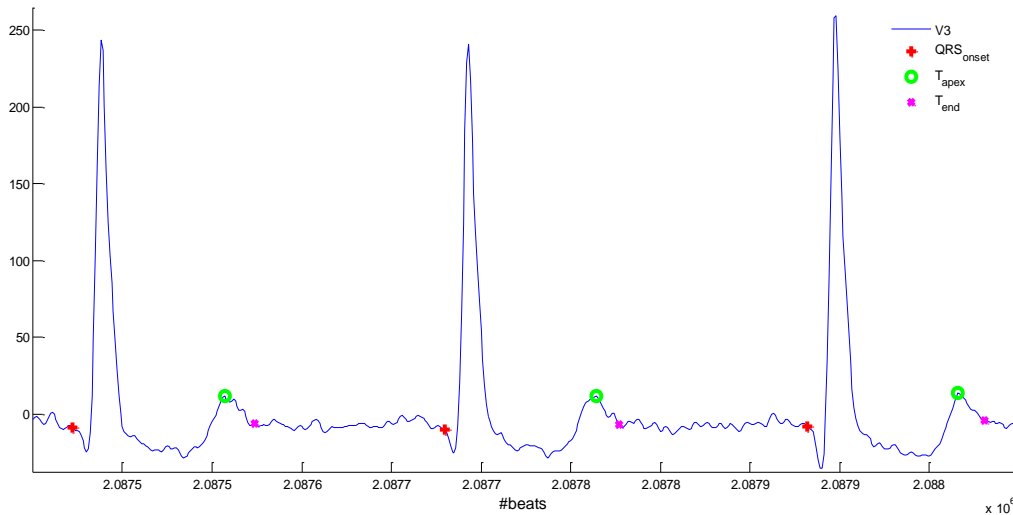


**Figura 3.1** Riconoscimenti dei punti fiduciali del primo metodo di ricerca del QT.

Nella figura 3.2 vengono riportati 3 cicli cardiaci esemplificativi su cui il secondo metodo di ricerca del QT opera il riconoscimento dei punti fiduciali. Si noti come:

- il punto identificato come l'inizio della depolarizzazione tenda leggermente ad anticipare la deflessione dell'onda Q, creando una lieve sovrastima dell'intervallo QT
- il  $T_{\text{apex}}$ , come nel primo metodo, si riferisce esattamente al picco dell'onda T

- il  $T_{\text{end}}$  presenti una criticità nel momento in cui esistono oscillazioni a media frequenza sulla fine dell'onda T, per cui si verifica di fatto una sottostima della lunghezza dell'intervallo QT.

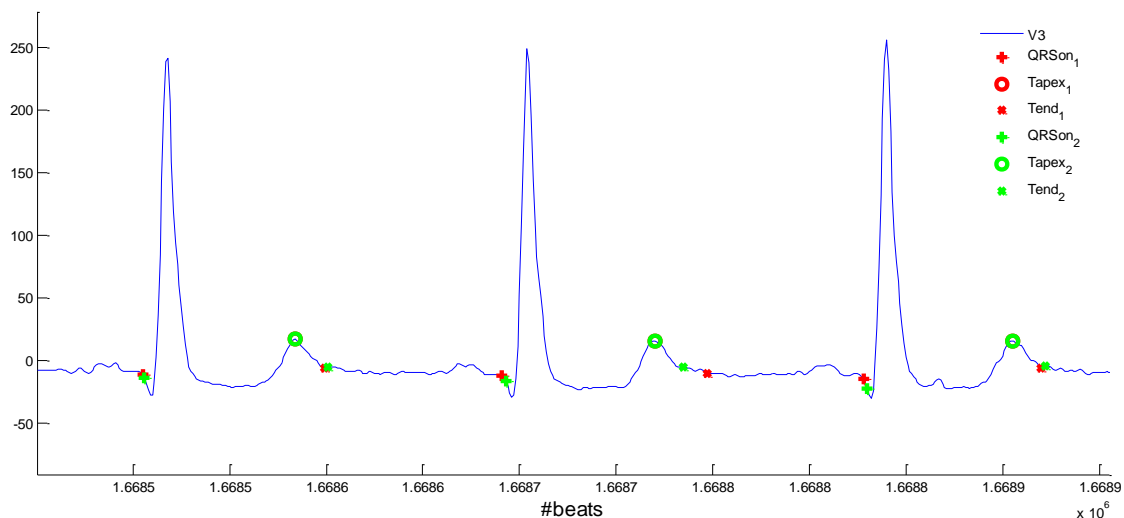


**Figura 3.2** Riconoscimenti dei punti fiduciali del secondo metodo di ricerca del QT.

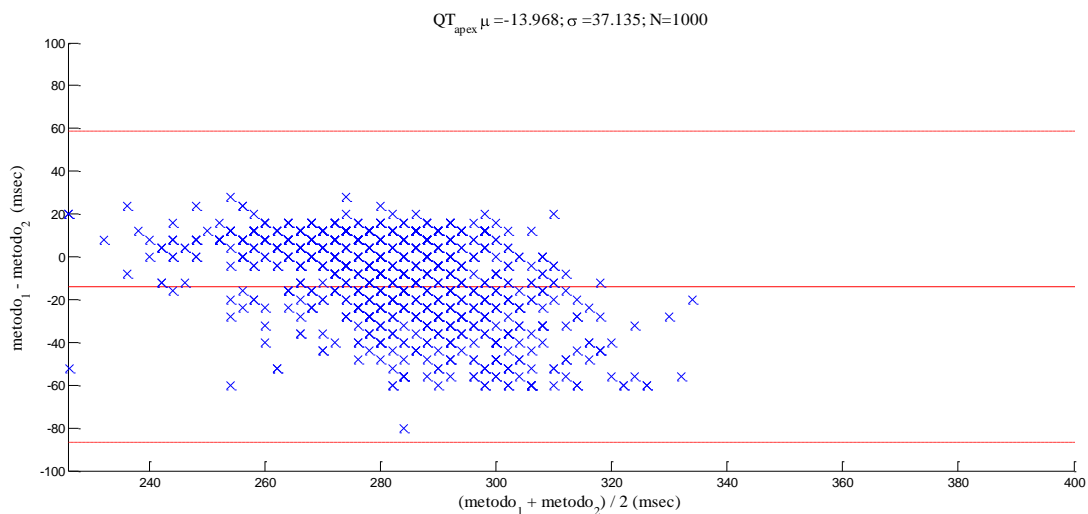
Questo metodo dunque, talvolta, tende a sovrastimare ed altre volte a sottostimare la lunghezza del tratto QT in funzione dell'andamento della forma d'onda. Questo fenomeno dipende essenzialmente dal fatto che l'algoritmo è stato adattato ad una forma d'onda campionata a più bassa frequenza (250 Hz) rispetto alla frequenza per cui è stato progettato (1000 Hz). Questo ha comportato in fase di implementazione delle modifiche che hanno pesato sulla sensibilità dei diversi parametri che rientrano nelle definizioni dei diversi punti fiduciali introdotti.

Questa procedura riporta un altro limite, in quanto, non potendo contare su un'adeguata frequenza di campionamento, la funzione *Wing* non riesce sempre a identificare i punti intermedi, necessari per la definizione del  $T_{\text{end}}$ . Il risultato è stato un numero inferiore di intervalli QT riconosciuti rispetto al metodo precedente.

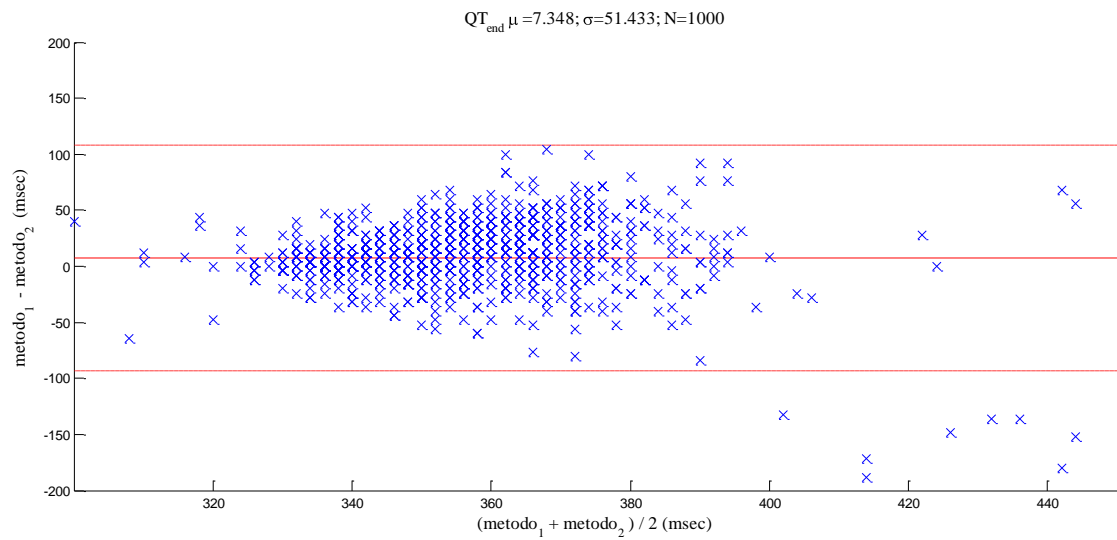
Le analisi Bland Altman mostrano effettivamente una differenza ampia tra i due metodi, sia per la stima del  $QT_{\text{apex}}$  che del  $QT_{\text{end}}$ .



**Figura 3.3** Riconoscimenti dei punti fiduciali dei due metodi messi a confronto su tre cicli cardiaci. Con i pedici si indicano rispettivamente il metodo di ricerca 1 (in rosso) e 2 (in verde).



**Figura 3.4** Bland Altman riferito al confronto dei due metodi in relazione al  $QT_{apex}$ . La linea continua rappresenta la media delle differenze ( $\mu$ ) mentre le linee tratteggiate rappresentano l'intervallo di confidenza ( $\mu \pm 1.96\sigma$ ).



**Figura 3.5** Bland Altman riferito al confronto dei due metodi in relazione al  $QT_{end}$ . La linea continua rappresenta la media delle differenze ( $\mu$ ) mentre le linee tratteggiate rappresentano l'intervallo di confidenza ( $\mu \pm 1.96\sigma$ ).



## 3.2 Analisi degli indici di ripolarizzazione

La tabella 3.1 riporta i valori degli indici  $QT_{apex}$ ,  $QT_{end}$  ed i corrispettivi corretti per ciascun gruppo di pazienti (aritmici AR e non aritmici NAR) e per ciascuna fase di dialisi (prima mezzora F1, ultima mezzora F2 e ora successiva F3).

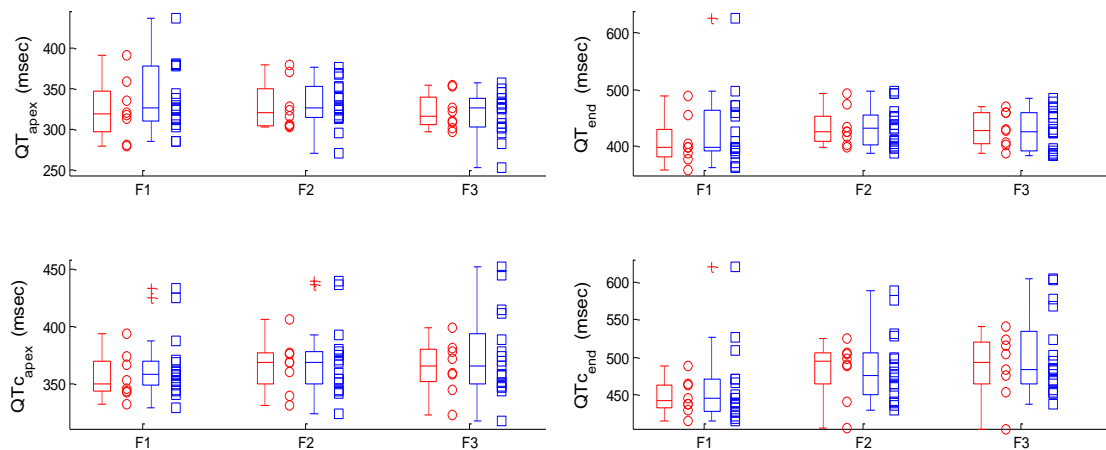
**Tabella 3.1** Indici di ripolarizzazione nelle tre fasi di dialisi riportati come mediana (25°, 75° percentile). Nell'ultima colonna è riportato il p-value del test ANOVA ad una via per misure ripetute.

	<i>F1</i>	<i>F2</i>	<i>F3</i>	<i>p</i>
<b>RR</b>				
AR	841 (713 , 954)	808 (694 , 952)	769 (694 , 918)	
NAR	836 (782 , 955)	794 (729 , 880) <sup>a</sup>	730 (646 , 781) <sup>bc</sup>	<0.01
<b><math>QT_{apex}</math></b>				
AR	319 (296 , 347)	320 (304 , 350)	316 (305 , 340)	n.s
NAR	326 (310 , 378)	326 (314 , 352) <sup>a</sup>	326 (303 , 339) <sup>bc</sup>	<0.05
<b><math>QT_{end}</math></b>				
AR	397 (381 , 428)	425 (408 , 452)	427 (403 , 459)	n.s
NAR	398 (390 , 462)	431 (402 , 454)	425 (391 , 459)	n.s
<b><math>QTc_{apex}</math></b>				
AR	349 (343 , 370)	368 (350 , 376)	365 (351 , 380 )	n.s
NAR	358 (348 , 369 )	369 (349 , 378)	365 (350 , 394)	n.s
<b><math>QTc_{end}</math></b>				
AR	441 (433 , 463)	494 (464 , 505)	493 (464 , 519)	n.s
NAR	444 (428 , 471)	474 (449 , 506) <sup>a</sup>	483 (465 , 534) <sup>bc</sup>	<0.01

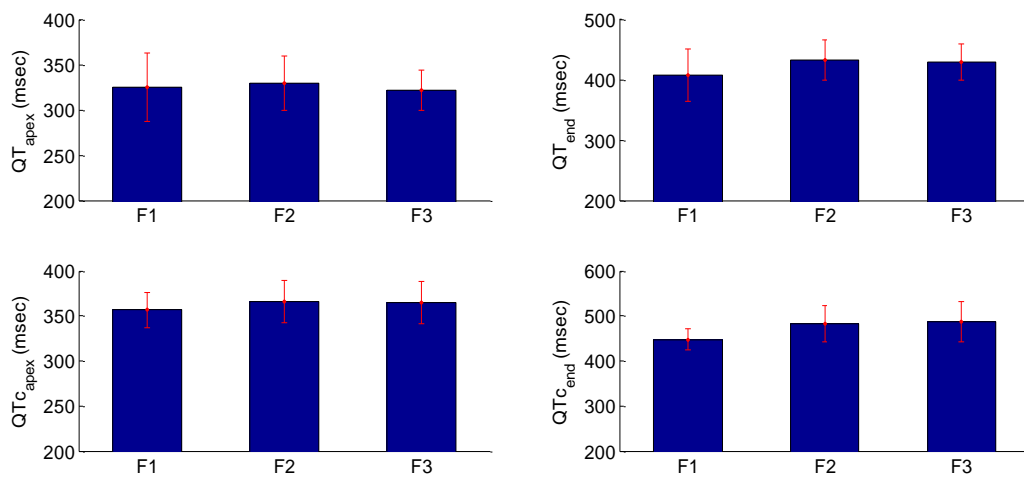
<sup>a, b, c</sup> p-value <0.05 Post Hoc Comparisons relativi ai confronti F1vs F2, F1 vs F3, F2 vs F3 rispettivamente.

La tabella 3.1 mostra un generale incremento dell'intervallo QT, soprattutto per il gruppo AR, ma non si sono ottenute variazioni significative. Nel gruppo dei pazienti non aritmici (NAR), invece, si è ottenuta una diminuzione significativa di  $QT_{apex}$  e un incremento significativo di  $QTc_{end}$  a fine dialisi (epoca F2) e nel periodo post dialisi (epoca F3). Per quanto riguarda l'intervallo RR si nota una diminuzione significativa nel gruppo NAR nelle due epoche successive a quella iniziale, prima mezzora di dialisi. Il gruppo AR mostra un trend decrescente degli intervalli RR anche se non significativo.

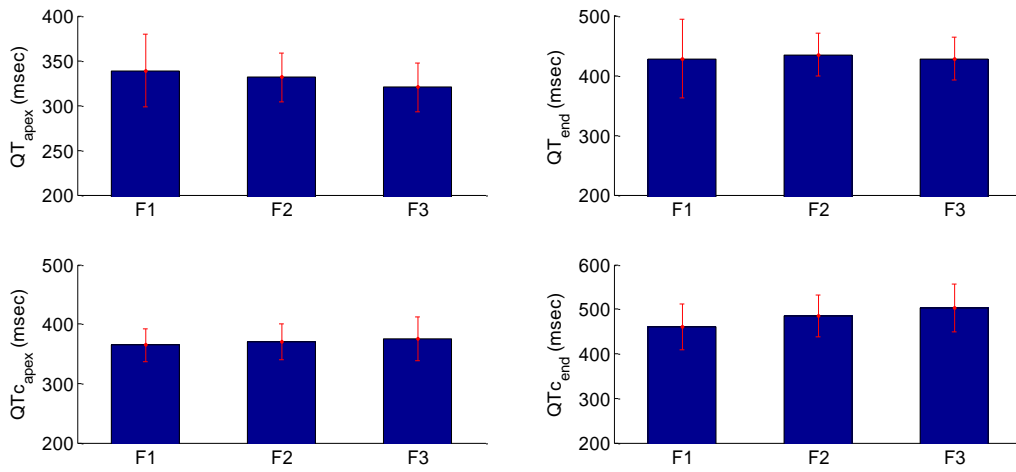
Nessuna differenza significativa è risultata dai confronti tra i pazienti dei gruppi AR e NAR.



**Figura 3.6** Box-plot degli indici analizzati per ciascuna delle 3 fasi della HD, a fianco si riportano i valori dei singoli soggetti. In rosso si rappresenta il gruppo AR, in blu il gruppo NAR.



**Figura 3.7** Medie e deviazioni standard dei valori dei quattro indici analizzati, nelle tre fasi della dialisi per il gruppo AR.



**Figura 3.8** Medie e deviazioni standard dei valori dei quattro indici analizzati, nelle tre fasi della dialisi per il gruppo NAR.

### 3.3 Analisi della variabilità della relazione QT-RR: indici basati sulle aree

Sebbene in letteratura sono proposte tutte le analisi relative alla fine dell'onda T ( $T_{end}$ ), si è deciso di proseguire la descrizione riportando i risultati ottenuti sia considerando il  $T_{end}$  che il  $T_{apex}$ .

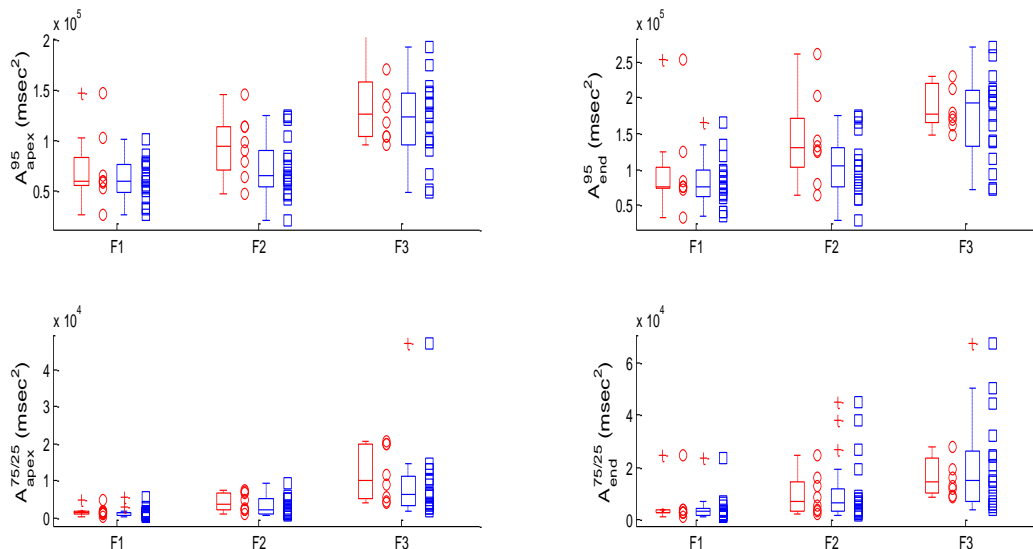
**Tabella 3.2** Indici basati sul concetto di area che quantificano la dispersione della relazione QT-RR nelle tre fasi di dialisi (F1,F2, F3) riportati come mediana (25°, 75° percentile). Nell'ultima colonna è riportato il p-value del test ANOVA ad una via per misure ripetute.

	<i>F1</i>	<i>F2</i>	<i>F3</i>	<i>p</i>
$A_{apex}^{95}$				
AR	59078 (55800 , 83600)	93752 (71062 , 112986)	125520 (103536 , 157658) <sup>b</sup>	<0.01
NAR	59356 (48263 , 76564)	64276 (53852 , 89208)	123212 (95770 , 146872) <sup>bc</sup>	<0.01
$A_{apex}^{75/25}$				
AR	1440 (1040 , 1750)	3610 (2080 , 6800)	10280 (4990 , 19900) <sup>bc</sup>	<0.01
NAR	1360 (745 , 1530)	2260 (1120 , 5020) <sup>a</sup>	6440 (3455 , 11190) <sup>bc</sup>	<0.01
$A_{end}^{95}$				
AR	76478 (73474 , 103832)	129492 (102918 , 170944)	176290 (164970 , 221022) <sup>b</sup>	<0.01
NAR	76080 (62785 , 98352)	105044 (76544 , 129918)	192356 (132084 , 209770) <sup>bc</sup>	<0.01
$A_{end}^{75/25}$				
AR	2840 (2570 , 3790)	6790 (3310 , 14290)	14480 (10350 , 23500.00) <sup>b</sup>	<0.05
NAR	2920.00 (1535 , 4145)	6240 (3290 , 11720) <sup>a</sup>	14920 (6810 , 26375.00) <sup>bc</sup>	<0.01
$A_{apex}^{QT/RR}$				
AR	456.00 (240 , 800)	992 (768 , 1848)	40172 (28256 , 44590.00) <sup>bc</sup>	<0.01
NAR	288.00 (160 , 576)	512 (344 , 1280) <sup>a</sup>	37072 (17052 , 46415.00) <sup>bc</sup>	<0.01
$A_{end}^{QT/RR}$				
AR	1088.00 (896 , 1384)	3168 (1400 , 5352)	82392 (28949 , 89850) <sup>bc</sup>	<0.01
NAR	896.00 (576 , 1824)	2496 (1184 , 4240) <sup>a</sup>	51240 (38451 , 73626) <sup>bc</sup>	<0.01

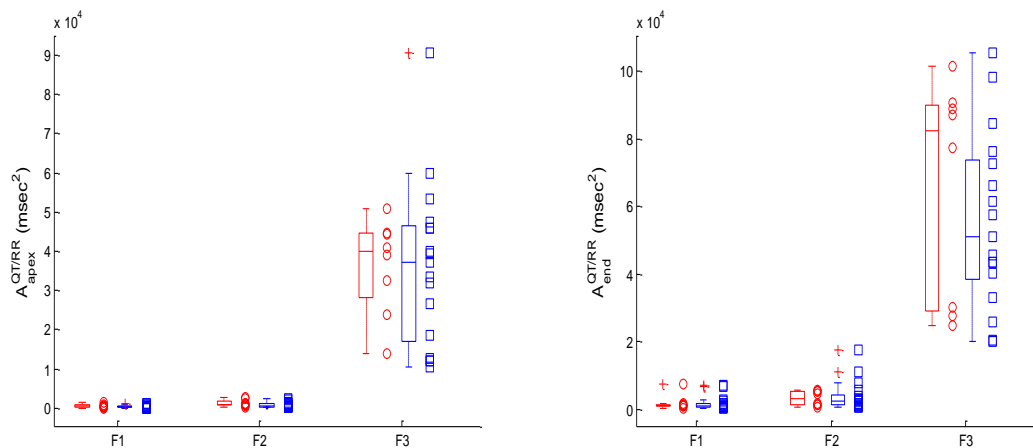
<sup>a, b, c</sup> p-value <0.05 Post Hoc Comparisons relativi ai confronti F1 vs F2, F1 vs F3, F2 vs F3 rispettivamente.

La tabella 3.2 riporta i valori calcolati ed i risultati delle analisi statistiche. Dalle analisi emerge che l'area per tutti gli indici considerati aumenta soprattutto nell'epoca F3, cioè

nell'ora successiva alla dialisi, rispetto ai valori iniziali ottenuti nell'epoca F1 (prima mezzora di dialisi).



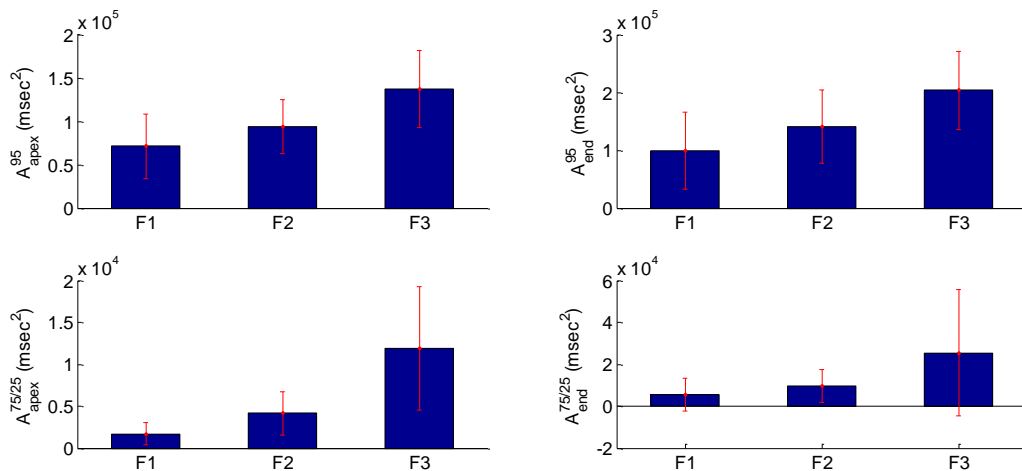
**Figura 3.9** Box-plot dei valori degli indici  $A^{95}$  e  $A^{75/25}$  ottenuti sia per  $QT_{apex}$  che per  $QT_{end}$ , per ciascuna delle 3 fasi della dialisi. In rosso il gruppo AR, in blu il gruppo NAR. Si noti l'incremento dell'indice nell'epoca F3 rispetto all'epoca iniziale F1.



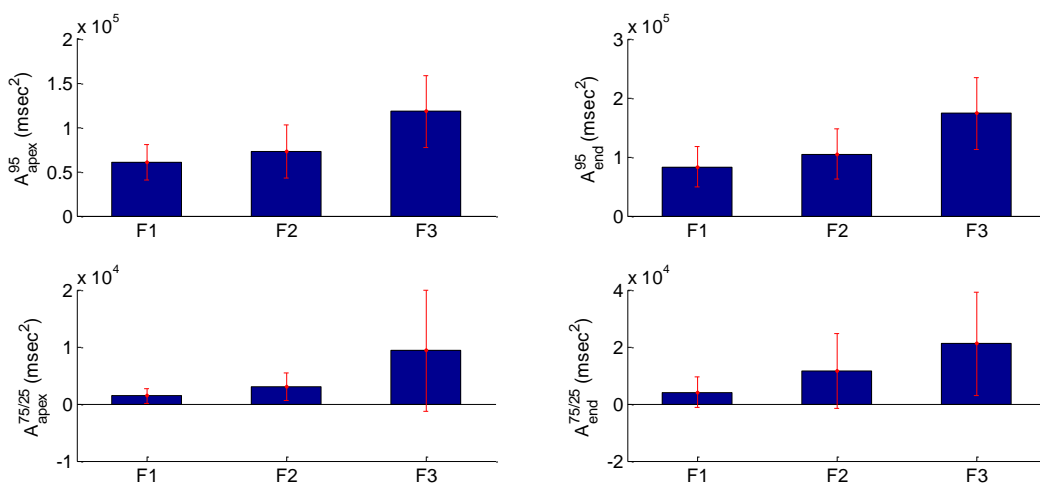
**Figura 3.10** Box-plot dei valori dell'indice  $A^{QT/RR}$  ottenuti sia per  $QT_{apex}$  che per  $QT_{end}$ , per ciascuna delle 3 fasi della dialisi. In rosso il gruppo AR, in blu il gruppo NAR. Si noti l'incremento dell'indice nell'epoca F3 rispetto all'epoca iniziale F1.

Le Figure 3.9 e 3.10 mostrano l'alta variabilità tra i soggetti all'interno dei due gruppi di pazienti. Non sono evidenti significative differenze tra le due popolazioni, probabilmente a causa di tale dispersione o per la ridotta numerosità del gruppo AR.

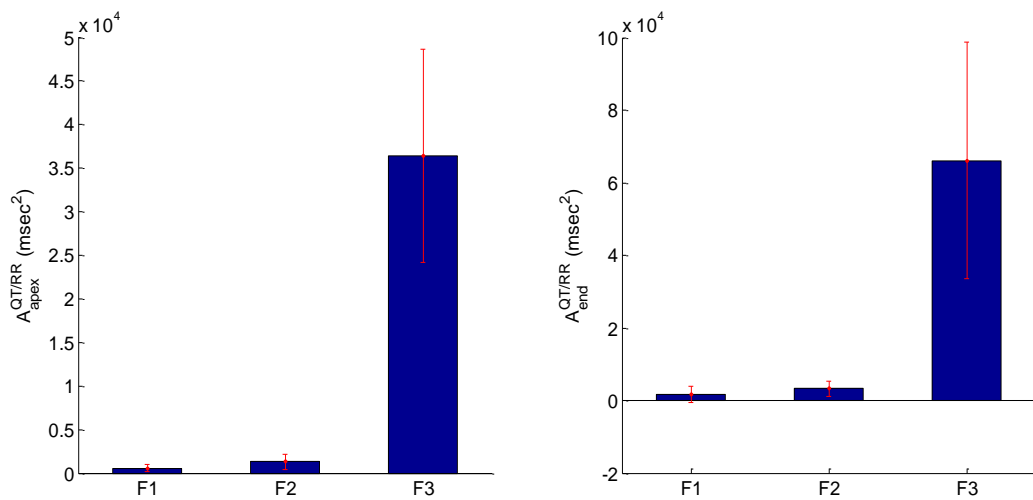
Ad ogni modo, in tutti i due gruppi risulta evidente l'aumento delle aree nell'epoca F3 rispetto al periodo iniziale F1, ovvero un incremento della dispersione dei valori degli intervalli QT e RR.



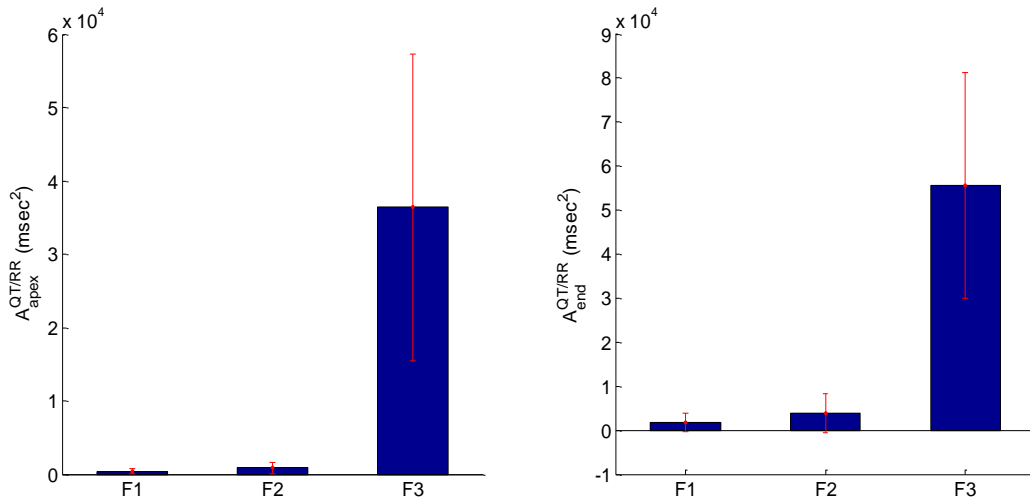
**Figura 3.11** Medie e deviazioni standard dei valori di  $A^{95}$  e  $A^{75/25}$  sia per il  $QT_{apex}$  che per il  $QT_{end}$ , nelle tre fasi di dialisi per il gruppo AR.



**Figura 3.12** Medie e deviazioni standard dei valori di  $A^{95}$  e  $A^{75/25}$  sia per il  $QT_{apex}$  che per il  $QT_{end}$ , nelle tre fasi di dialisi per il gruppo NAR.



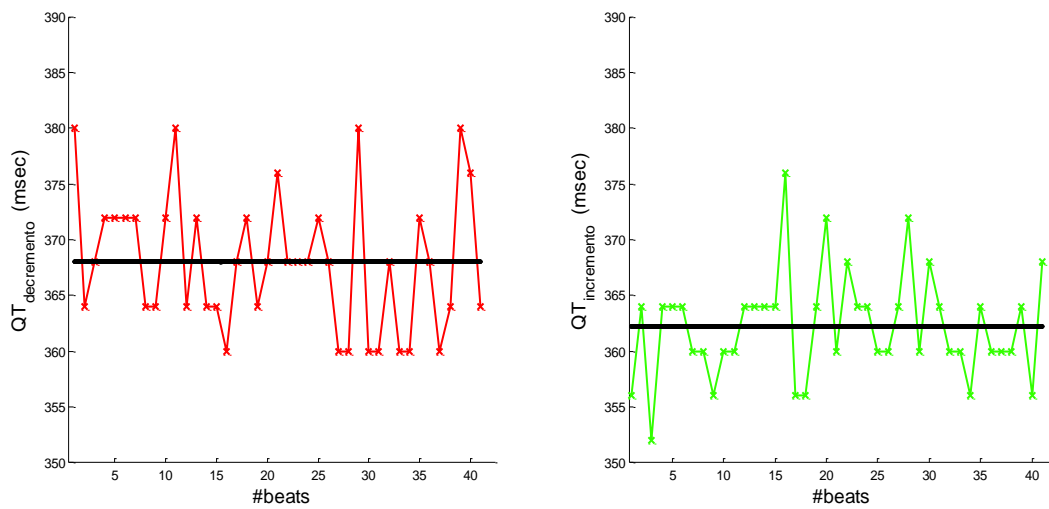
**Figura 3.13** Medie e deviazioni standard dei valori dell'indice  $A^{QT/RR}$  sia per il  $QT_{apex}$  che per il  $QT_{end}$  nelle tre fasi della dialisi per il gruppo AR.



**Figura 3.14** Medie e deviazioni standard dei valori dell'indice  $A^{QT/RR}$  sia per il  $QT_{apex}$  che per il  $QT_{end}$  nelle tre fasi della dialisi per il gruppo NAR.

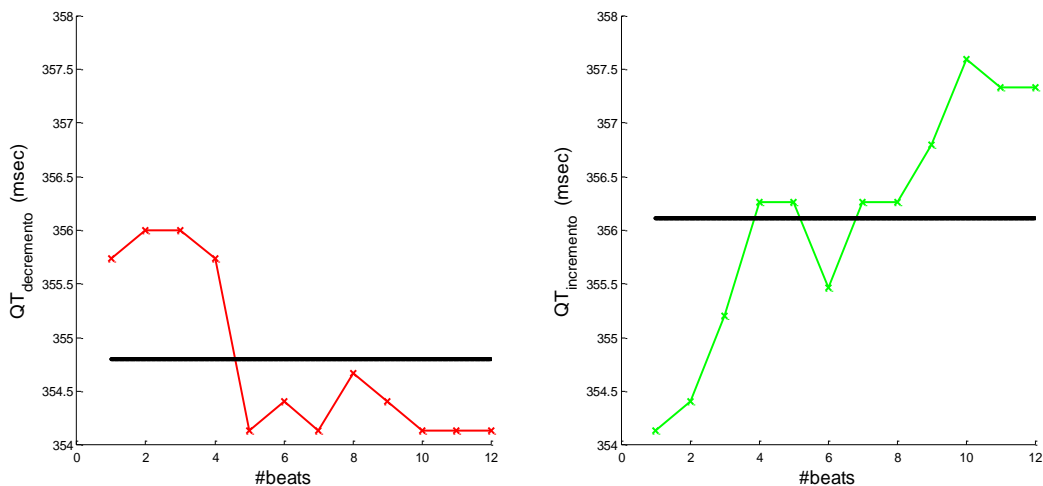
### 3.4 Analisi della dinamica del QT

**Il metodo manuale.** Nelle figure 3.15 e 3.16 si riportano, a titolo di esempio, una serie di intervalli QT associati ai transitori di RR rispettivamente di crescita e di decrescita. Nel primo caso si utilizza la serie RR non filtrata, mentre nel secondo caso la serie RR viene filtrata con un filtro a media mobile. Le figure 3.17 e 3.18 rappresentano invece la retta di regressione della distribuzione di valori QT-RR, in entrambi i casi.

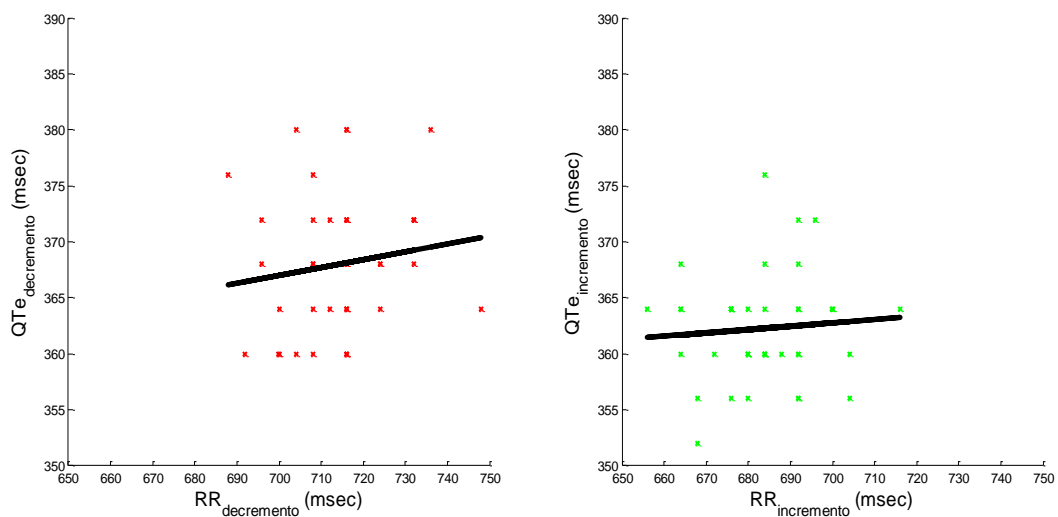


**Figura 3.15** Andamento delle serie  $QT_{end}$  corrispondenti alle serie di decrescita e crescita dell'RR non filtrate, estratte mediante procedura manuale. La linea nera rappresenta la media dei valori rappresentati.

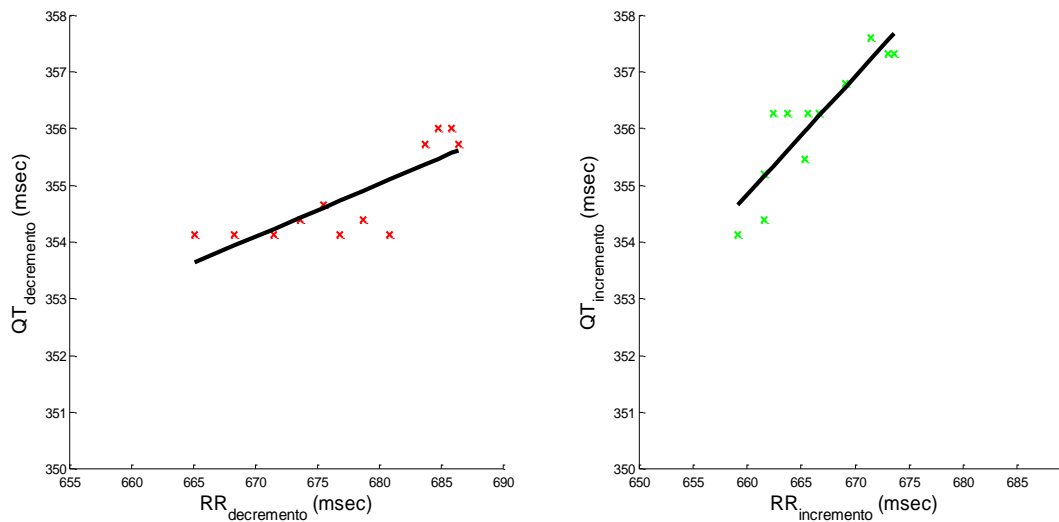




**Figura 3.16** Andamento delle serie  $QT_{end}$  corrispondenti alle serie di decrescita e crescita dell'RR filtrate mediante media mobile, estratte mediante procedura manuale. La linea nera rappresenta la media dei valori rappresentati.



**Figura 3.17** Distribuzioni dei valori  $QT_{end}$ -RR originali nel transitorio di decremento ed incremento dell'intervallo RR, e relative regressioni lineari per il calcolo delle pendenze.



**Figura 3.18** Distribuzioni dei valori di  $QT_{end-RR}$  filtrati mediante media mobile, nel transitorio di decremento ed incremento dell'intervallo RR, e relative regressioni lineari per il calcolo delle pendenze.

Nell'esempio riportato si può notare come, utilizzando un filtro a media mobile, le serie siano sporcate meno da oscillazioni e le relazioni QT-RR risultino maggiormente correlate (Tabella 3.3 e 3.4).

Tuttavia il metodo manuale è risultato essere troppo influenzato dalla scelta dei segmenti e quindi non sono state riportate le analisi statistiche per le due popolazioni

**Tabella 3.3** Coefficiente lineare, coefficiente di correlazione e p-value relativi alla distribuzione  $QT_{end-RR_{decremento}}$ , sia per la serie RR non filtrata che per quella filtrata.

	<b>Coefficiente lineare</b>	<b>Coeff. di correlazione</b>	<b>p</b>
<b>RR non filtrata</b>	0.071	0.142	0.374
<b>RR filtrata</b>	0.093	0.812	0.001

**Tabella 3.4** Coefficiente lineare, coefficiente di correlazione e p-value relativi alla distribuzione  $QT_{end-RR_{incremento}}$ , sia per la serie RR non filtrata che per quella filtrata.

	<b>Coefficiente lineare</b>	<b>Coeff. di correlazione</b>	<b>p</b>
<b>RR non filtrata</b>	0.030	0.079	0.626
<b>RR filtrata</b>	0.210	0.894	0.0001

**Il metodo automatico.** I risultati qui esposti si riferiscono ad un sottogruppo di pazienti dei due gruppi considerati. Ciò è dovuto al fatto che il metodo automatico di identificazione dei sottospazzoni ha prodotto un numero inferiore a 20 di coppie di valori QT e RR che potessero essere analizzate, per ciascuna fase di dialisi.

La tabella 3.5 mostra i valori ottenuti dei coefficienti di regressione. Non sono risultate variazioni significative tra le varie epoche di dialisi e nemmeno differenze significative tra i due gruppi di pazienti

**Tabella 3.5** Coefficienti di regressione lineare calcolati nei due gruppi di soggetti nelle 3 fasi di dialisi durante i transitori di incremento e decremento della serie RR. I valori sono espressi come media  $\pm$  deviazione standard.

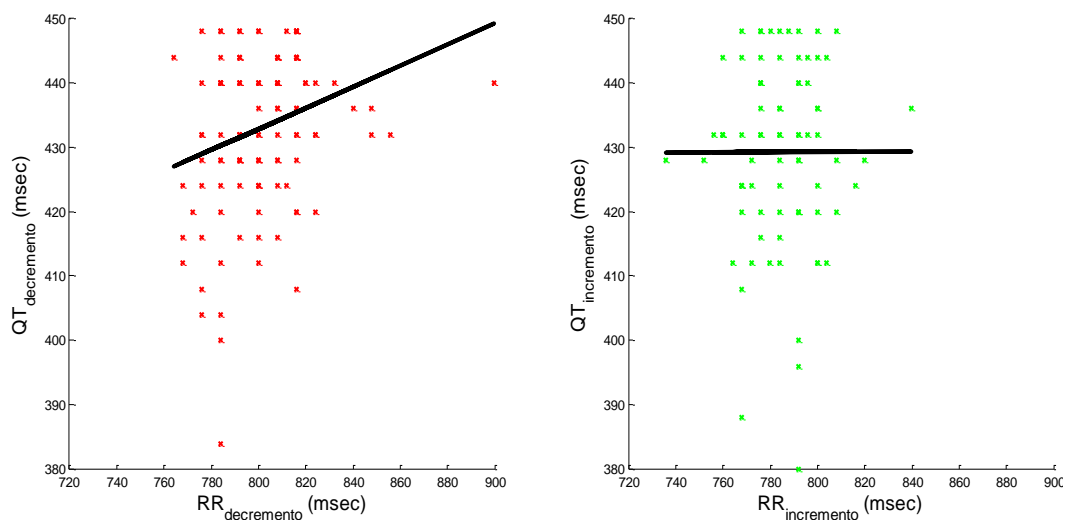
	AR	NAR
<b># soggetti</b>	5	10
<b>F1</b> decremento	0.098 $\pm$ 0.080	0.072 $\pm$ 0.085
<b>F1</b> incremento	0.129 $\pm$ 0.082	0.114 $\pm$ 0.102
<b>F2</b> decremento	-0.282 $\pm$ 0.741	0.030 $\pm$ 0.073
<b>F2</b> incremento	0.002 $\pm$ 0.146	0.040 $\pm$ 0.078
<b>F3</b> decremento	-0.278 $\pm$ 0.521	0.128 $\pm$ 0.127
<b>F3</b> incremento	0.017 $\pm$ 0.187	0.103 $\pm$ 0.147

Se si considerano solo i coefficienti lineari delle rette di regressione aventi coefficienti di correlazione associati a p-value significativi (p-value<0.05), la numerosità dei soggetti analizzabili diminuisce ed i risultati riportati in tabella 3.6 mostrano innanzitutto che nella fase F2 si ha una drastica riduzione di pazienti in entrambi i gruppi.

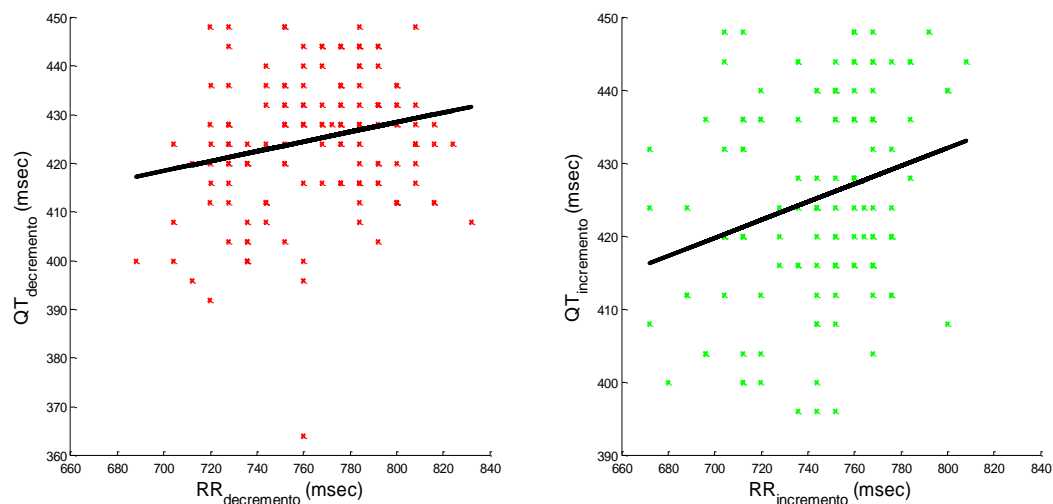
**Tabella 3.6** Coefficienti di regressione lineare calcolati nei due gruppi di soggetti nelle 3 fasi di dialisi durante i transitori di incremento e decremento della serie RR. I valori sono espressi come media  $\pm$  deviazione standard. Solo i coefficienti associati ad analisi di correlazione significativa sono stati considerati, il numero di pazienti esaminati per ciascun indice è indicato tra parentesi.

	AR	NAR
<b>F1</b> decremento (2/7)	0.156 $\pm$ 0.015	0.109 $\pm$ 0.070
<b>F1</b> incremento (2/8)	0.206 $\pm$ 0.069	0.114 $\pm$ 0.102
<b>F2</b> decremento (1/4)	-1.6 $\pm$ 0	0.084 $\pm$ 0.038
<b>F2</b> incremento (2/4)	0.001 $\pm$ 0.227	0.091 $\pm$ 0.047
<b>F3</b> decremento (2/8)	0.080 $\pm$ 0.082	0.168 $\pm$ 0.106
<b>F3</b> incremento (1/8)	0.105 $\pm$ 0	0.121 $\pm$ 0.156

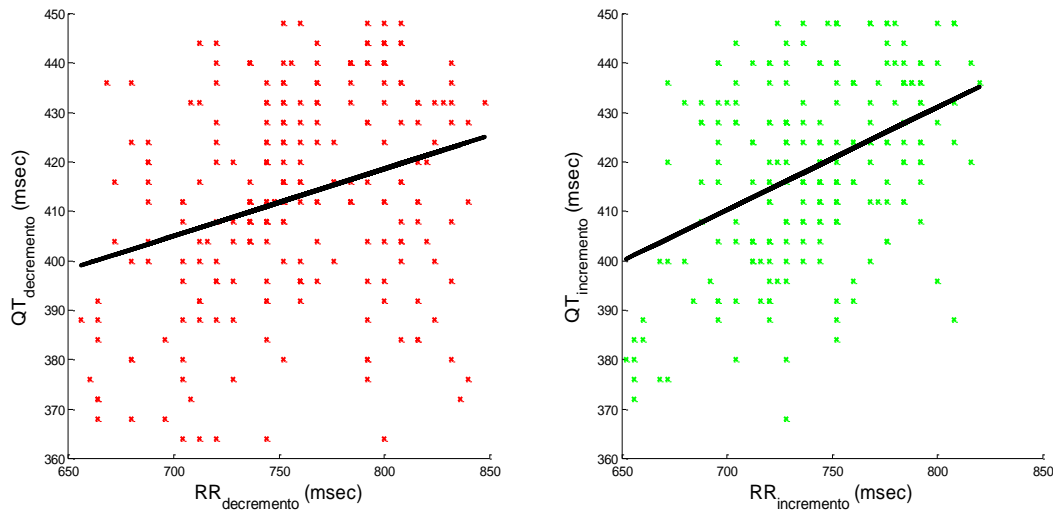
Nelle figure 3.19, 3.20 e 3.21 viene mostrato un esempio di dispersione di valori in un soggetto appartenente al gruppo NAR. Si noti che l'alta dispersione dei valori rende complessa l'individuazione di una chiara relazione tra QT e RR e che un modello lineare sia poco adatto nel rappresentare il trend risultante.



**Figura 3.19** Grafico di dispersione dei valori di  $QT_{end}$ -RR, per un soggetto, per il transitorio di decremento e di incremento dell'intervallo RR, nella fase F1. La retta rappresenta la regressione lineare.

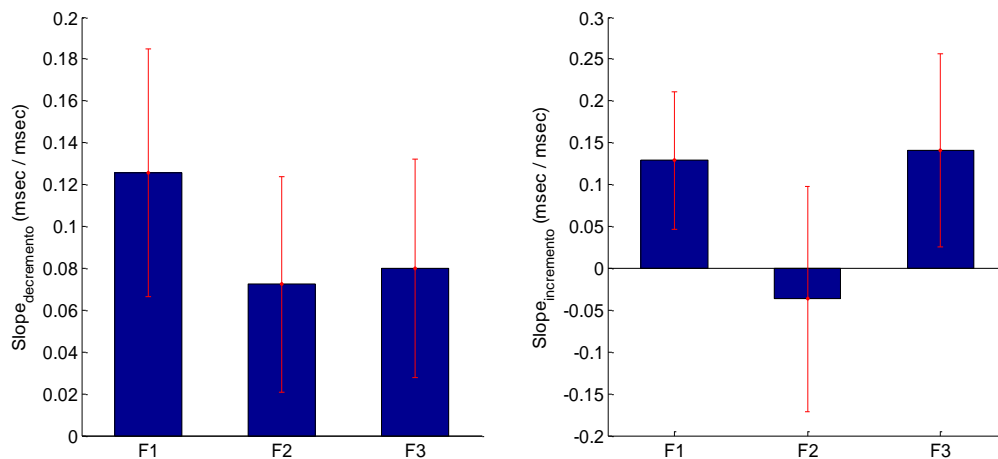


**Figura 3.20** Grafico di dispersione dei valori di  $QT_{end}$ -RR, per un soggetto, per il transitorio di decremento e di incremento dell'intervallo RR, nella fase F2. La retta rappresenta la regressione lineare.

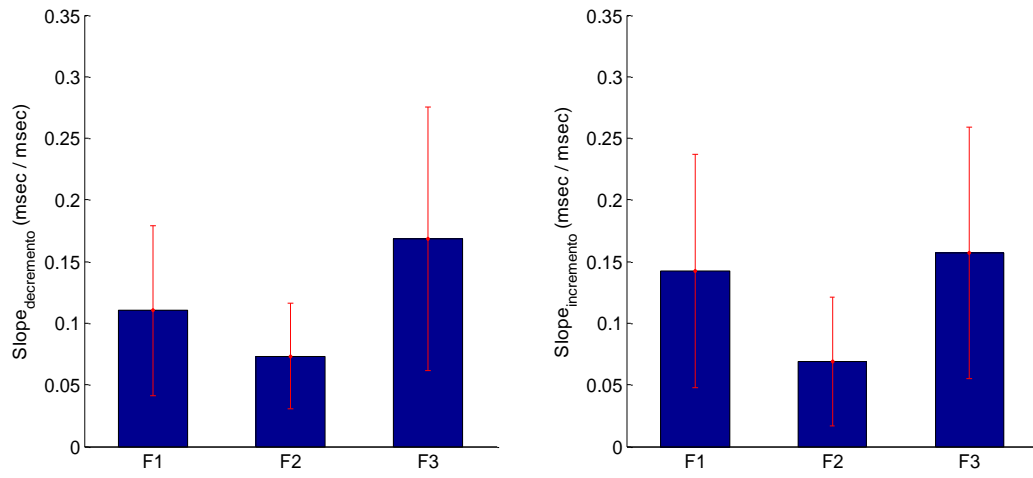


**Figura 3.21** Grafico di dispersione dei valori di  $QT_{end}-RR$ , per un soggetto, per il transitorio di decremento e di incremento del RR, nella fase F3. La retta rappresenta la regressione lineare.

Le figure 3.22 e 3.23 mostrano invece i valori medi dei valori dei coefficienti di regressione nelle tre fasi, mostrati in tabella 3.5. Sembrerebbe che si verifichi un aumento dei valori dei coefficienti ma, a causa dell'elevata dispersione, non è risultato significativo statisticamente.



**Figura 3.22** Medie e deviazioni standard dei valori dei coefficienti lineari per il gruppo AR, nelle tre fasi di dialisi e per entrambi i transitori di variazione dell'intervallo RR.



**Figura 3.23** Medie e deviazioni standard dei valori dei coefficienti lineari per il gruppo NAR, nelle tre fasi di dialisi e per entrambi i transitori di variazione dell'intervallo RR.

## CAPITOLO 4

### Discussioni e conclusioni

L'insorgenza di aritmie durante il trattamento dialitico e nelle ore successive ad esso rappresenta una dei più pericolosi sintomi che, nel paziente dializzato, possono portare alla fibrillazione ventricolare ed alla morte. Fino ad ora, gli studi di letteratura hanno proposto di adattare il trattamento dialitico al singolo paziente. Si è parlato di trattamento a *profiling* variabile intendendo dunque una terapia in grado di adattarsi alle variazioni elettrolitiche monitorate *real time* sul soggetto, rispondendo e prevenendo qualsiasi forma di sbilanciamento nell'equilibrio dei principali ioni implicati nel processo di depolarizzazione delle membrane delle cellule cardiache. La complessità del problema non permette di definire una stretta relazione causa-effetto tra le variabili descrittive dell'intero sistema cardio-renale. In questo studio si è cercato di trattare l'analisi del QT in relazione alle variazioni dell'RR, introducendo così degli indici che mirano a descrivere la variabilità della relazione QT-RR durante il trattamento dialitico,

in particolare durante tre fasi ben precise che corrispondono ai primi 30 minuti del trattamento dialitico, agli ultimi 30 minuti e all'ora successiva.

Descrivere questa forma di variabilità significa cercare di monitorare, ad un livello di analisi indipendente dalla complessa rete di cause, la risposta dell'organismo agli effetti indotti dal trattamento dialitico al fine di poter identificare se vi siano periodi in cui il paziente sia soggetto ad un maggiore rischio di aritmie e se la predisposizione al rischio aritmico possa variare nel corso del trattamento.

La novità del presente lavoro consiste soprattutto nella possibilità di effettuare un'analisi battito-battito dell'intervallo QT e di valutare possibili variazioni durante il trattamento dialitico, non solo a valle della dialisi, come nella maggior parte dei lavori di letteratura.

In questo lavoro inoltre sono stati confrontati due gruppi di pazienti in base alle relative registrazioni ECG Holter:

- pazienti aritmici (gruppo AR): 9 pazienti che, dopo i primi trenta minuti di dialisi in cui non presentavano aritmie, sviluppano eventi aritmici significativi (aritmie > 15 %)
- pazienti non aritmici (gruppo NAR): 17 pazienti che non presentavano eventi aritmici rilevanti nelle 24 ore e nelle ore di dialisi, in particolare.



## 4.1 Scelta dell'algoritmo per l'identificazione automatica dell'intervallo QT

Per un'identificazione automatica dell'intervallo QT sono stati scelti due possibili algoritmi che sono stati poi implementati e analizzati. Il primo metodo rappresenta un adattamento ai lavori proposti da Hayn et al. (2006) e da Schneider et al. (2006), il secondo metodo, invece, è stato proposto da Christov et al. (2006). Dal confronto (vedi Figura 3.3) è emerso che:

- l'accuratezza nell'individuazione dell'apice dell'onda T è simile in entrambi i metodi
- il primo metodo è in grado di individuare con maggiore precisione l'istante di inizio della deflessione dell'onda Q, mentre il secondo metodo tende ad anticipare il punto  $QRS_{onset}$
- il secondo metodo è influenzato da oscillazioni sulla linea di base che possono inficiare l'identificazione della fine dell'onda T
- il secondo metodo esclude dall'analisi un maggior numero di cicli cardiaci per le condizioni troppo restrittive per l'identificazione dei punti fiduciali.

Sulla base dei risultati dell'analisi di Bland Altman (Figura 3.4), è possibile notare come il secondo metodo tenda a sovrastimare la durata del tratto  $QT_{apex}$  a causa di un'identificazione anticipata dell'inizio della fase di depolarizzazione. L'analisi Bland Altman dell'intervallo  $QT_{end}$ , (Figura 3.5), invece, mostra una buona simmetria anche se si rileva un'alta dispersione dei valori. La distribuzione dei dati appare molto più uniforme nel suo complesso e nel pieno rispetto dei valori fisiologici riscontrati in letteratura in relazione al  $QT_{end}$ .

Il primo metodo è stato scelto per estrarre le serie degli intervalli QT per le analisi successive sia per le sue prestazioni sia per la semplicità delle regole, non troppo restrittive, che non necessitano un numero di campioni elevati e quindi una frequenza di campionamento maggiore rispetto ai 250 Hz dei segnali a disposizione.

## 4.2 Indici della variabilità della relazione QT-RR

**Analisi degli indici classici di ripolarizzazione.** L'analisi degli indici relativi alla ripolarizzazione,  $QT_{end}$ , e  $QTc_{end}$ , ha mostrato un generale trend crescente (Tabella 3.1), cioè un prolungamento della durata della ripolarizzazione in entrambi i gruppi di pazienti, ma è risultato significativo solo per il gruppo dei non aritmici (NAR) e solo per l'indice  $QTc_{end}$ . Interessante è il risultato ottenuto con l'indice  $QT_{apex}$  nel gruppo NAR, infatti si è ottenuta una diminuzione significativa dell'indice passando dall'epoca F1 all'epoca F2 e F3. Questo risultato può essere spiegato con la diminuzione significativa dell'intervallo RR e quindi con un adattamento della durata del  $QT_{apex}$  alla variazione della frequenza cardiaca. Infatti, l'indice corretto  $QTc_{apex}$  non ha riportato alcuna variazione significativa.

L'assenza di differenze significative tra i due gruppi può essere spiegata dal fatto che i pazienti affetti da ESRD rappresentano una popolazione molto eterogenea (Alabd et al., 2011) ed un insieme molto complesso di fattori determina la risposta del QT alla dialisi.

**Analisi degli indici proposti basati sul concetto di area.** Gli indici proposti si basano sul concetto di area, cioè di dispersione di valori. Il trattamento dialitico induce sicuramente delle variazioni sulla frequenza cardiaca e sulle sue oscillazioni, e le variazioni elettrolitiche inducono a loro volta variazioni della durata del tratto QT. A parità dunque di durata dell'intervallo RR, il tratto QT si ipotizza che possa assumere durate differenti a seconda della fase della dialisi e dell'osmolarità di potassio e calcio, in quel momento. Sebbene gli indici proposti,  $A^{95}$ ,  $A^{75/25}$  e  $A^{QT/RR}$ , non abbiano fornito differenze significative tra i due gruppi di pazienti, le analisi hanno mostrato una variazione significativa tra le varie fasi di dialisi. In particolare, un aumento significativo della dispersione in entrambi i gruppi nell'ultima mezzora e nell'ora successiva alla dialisi rispetto i valori iniziali ottenuti nella prima mezzora di trattamento (Figura 3.9 e 3.10). Tali risultati confermano le ipotesi di partenza e quindi l'efficacia di questi indici nell'identificare le variazioni della dispersione nei valori degli intervalli QT-RR, in modo particolare per gli indici relativi al  $QT_{end}$ .

### 4.3 Analisi della dinamica dell'intervallo QT

In questo lavoro di tesi si è voluto investigare come la relazione tra QT e RR potesse essere quantificata e monitorata durante la dialisi. In particolare, ci si è focalizzati sul fenomeno dell'isteresi e dell'adattamento dell'intervallo QT ad incrementi e decrementi dell'intervallo RR.

**Il metodo manuale.** I risultati mostrano come l'applicazione del filtro a media mobile sulla serie RR permetta di identificare gli effetti di un adattamento dell'intervallo QT, in particolare un trend decrescente in risposta ad un decremento dell'RR e un trend crescente in relazione all'incremento della serie RR (Figura 3.16).

Senza il filtro a media mobile, le oscillazioni fisiologiche nella serie RR e nelle serie QT non permettono di evidenziare questi trend (Figura 3.15) e ciò viene confermato statisticamente dalla non significativa correlazione tra la serie RR non filtrata e il QT relativo, a differenza del caso in cui le serie vengono filtrate.

Questo metodo è stato implementato in modo esplorativo con l'obiettivo di proporre un parametro, ovvero la pendenza della relazione QT-RR, come descrittore della dinamica di ripolarizzazione in condizioni che volevano riprodurre le cosiddette fasi di esercizio/recupero, ovvero incremento/decremento della frequenza cardiaca che, in pratica clinica, vengono comunemente indotte con un treadmill.

I limiti di questo metodo sono ovviamente legati all'individuazione manuale degli spezzoni che non permettono di avere una definizione univoca del tratto da selezionare.

**Il metodo automatico.** L'identificazione automatica dei trend di crescita e decrescita degli intervalli RR ha fornito coefficienti di regressione lineare che non sono risultati essere significativamente diversi tra le varie fasi di dialisi né tra i due gruppi di pazienti. Introducendo il vincolo di correlazione significativa tra i valori di QT e RR si è ridotto drasticamente il numero di soggetti analizzabili, soprattutto nella fase F2 (ultima mezzora di dialisi).

Questi risultati evidenziano come il limite principale di questi metodi risieda nell'utilizzare un modello lineare per la relazione QT e RR. Inoltre, l'alta dispersione

dei valori nel piano QT-RR, rende difficile individuare una chiara relazione (vedi Figure 3.19, 3.20 e 3.21).

Questa indagine esplorativa sulla possibilità di investigare l'adattamento dell'intervallo QT alle variazioni di frequenza cardiaca non ha prodotto risultati promettenti e ciò può essere spiegato dal fatto che il trattamento dialitico non è una condizione paragonabile al protocollo clinico comunemente usato di esercizio e recupero, ossia le variazioni indotte dalla dialisi sull'intervallo RR non sono paragonabili in termini di range di valori e/o in termini di velocità di transizione.

## 4.4 Conclusioni

L'analisi degli indici proposti, basati sul concetto di area, e gli indici di ripolarizzazione ha evidenziato la presenza di variazioni significative tra le diverse fasi del trattamento.

In particolare, gli indici relativi alla dispersione dei valori QT-RR hanno fornito risultati che confermano la loro efficacia nell'identificare le variazioni della dispersione nei valori degli intervalli QT-RR. Si ipotizza quindi che a fine dialisi e nell'ora successiva si abbia una maggiore dispersione di valori di durata dell'intervallo QT, ossia a parità di range di valori RR si hanno diversi possibili valori di QT, come mostrato in figura 2.13, dovuta agli squilibri elettrolitici (Severi et al., 2010).

I trend riportati dagli indici QT mostrano comunque che la dialisi tende ad avere come effetto un allungamento dell'intervallo QT, in accordo alla letteratura.

L'analisi esplorativa invece di possibili indici che spieghino la relazione tra intervallo QT e RR, in particolare il suo adattamento a variazioni di frequenza cardiaca, sono risultate poco promettenti. La maggiore criticità delle analisi riportate è rappresentata dall'elevata dispersione dei valori ottenuti, sia tra i pazienti che per i singoli soggetti.

Il trattamento dialitico non è una condizione paragonabile al protocollo clinico comunemente usato di esercizio e recupero, ossia le variazioni indotte dalla dialisi sull'intervallo RR non sono paragonabili in termini di range di valori e/o in termini di velocità di transizione.

In questo studio si sono utilizzati valori di laboratorio dei principali elettroliti che non sono stati raccolti il giorno stesso della registrazione Holter. Studi futuri dovrebbero prevedere un'analisi più accurata dello stato di ripolarizzazione ventricolare, attraverso l'analisi di concentrazione di elettroliti prelevati nel corso del trattamento dialitico. Questa informazione permetterebbe di poter studiare gli effetti di variazioni elettrolitiche connesse a variazioni dell'intervallo QT.

Uno sviluppo futuro potrebbe essere l'elaborazione di un modello semplificato, ma robusto, che cerchi di descrivere come le variazioni dei fluidi e degli elettroliti producano a loro volta variazioni del QT e di proporre un ulteriore modello che, in base a questa informazione estratta, suggerisca un legame tra QT e RR, che possa essere utilizzato per predire eventi aritmici o per individuare i pazienti a rischio.

## Lista dei simboli

AFB	Biofiltrazione senza acetato
AP	Action Potential
APD	Automated Peritoneal Dialysis
AR	Gruppo di soggetti classificato come aritmici
CAD	Coronary Artery Disease
CAPD	Continuos Ambulatorial Peritoneal Dialysis
CHF	Congestive Heart Failure
CKD	Chronic Kidney Disease
CRF	Chronic renal failure
CVD	Cardiovascular disease

ERR	Effective RR
ESDR	End Stage Renal Disease
HD	Hemodialysis
HR	Heart Rate
HS	Health Subjects
LQTS	Long QT Syndrome
LVH	Left Ventricular Hypertrophy
NAR	Gruppo di soggetti classificato come non aritmici
PR	Plasma Refilling
REMP	Rest Electric Membrane Potential
SCD	Sudden Cardiac Death
TdP	Torsioni di Punta
UF	Ultrafiltrazione
V3	Derivazione ECG Holter da cui è estratto il segnale

## Lista degli indici

F1	Primi 30 minuti di dialisi
F2	Ultimi 30 minuti di dialisi
F3	Ora successiva alla dialisi
RR	Intervallo tra due picchi R consecutivi
T <sub>apex</sub>	Picco dell'onda T
T <sub>end</sub>	Fine dell'onda T
QRS <sub>onset</sub>	Punto di inizio della depolarizzazione ventricolare
QT <sub>apex</sub>	Lunghezza dell'intervallo tra il QRS <sub>onset</sub> e il picco dell'onda T
QT <sub>end</sub>	Lunghezza dell'intervallo tra il QRS <sub>onset</sub> e la fine dell'onda T
QTc	Intervallo QT corretto secondo Bazett
QTc <sub>apex</sub>	Intervallo QT <sub>apex</sub> corretto secondo Bazett
QTc <sub>end</sub>	Intervallo QT <sub>end</sub> corretto secondo Bazett



$QT_d$	QT dispersion
$QTVI$	QT Variability Index
$A[1]_{apex}^{75/25}$	Area compresa tra il 75° e il 25°percentile della distribuzione dei valori $QT_{apex}$ relativi all'epoca F1
$A[1]_{apex}^{95}$	Area sottesa al 95°percentile della distribuzione dei valori $QT_{apex}$ relativi all'epoca F1
$A[1]_{apex}^{QT/RR}$	Area definita tra il 75° ed il 25° percentile della distribuzione $QT_{apex}$ -RR relativa all'epoca F1
$A[1]_{end}^{75/25}$	Area compresa tra il 75° e il 25°percentile della distribuzione dei valori $QT_{end}$ relativi all'epoca F1
$A[1]_{end}^{95}$	Area sottesa al 95°percentile della distribuzione dei valori $QT_{end}$ relativi all'epoca F1
$A[1]_{end}^{QT/RR}$	Area definita tra il 75° ed il 25° percentile della distribuzione $QT_{end}$ -RR relativa all'epoca F1

## Bibliografia

Alabd M.A., El-Hammady W., Shawky A., Nammass W., El-Tayeb M., “QT Interval and QT Dispersion in Patients Undergoing Hemodialysis: Revisiting the Old Theory”, *Nephron Extra*, 1:1-8, (2011)

Antzelevitch C., Shimizu W., Yan G.X., Sicouri S., “Cellular basis for QT dispersion”, *J Electrocardiol*, 30 (Suppl.), 168, (1996)

Antzelevitch C., Sicuri S., Litovsky “Heterogeneity within the ventricular wall: electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial and M cells” *Circ Res*, 69: 1427-1449, (1991)

Bortolan G., “Algorithmic testing for QT interval measurement”, *Computers in Cardiology*, 33: 365-368, (2006)

Braschi A., Francavilla V.C., Abrignani M.G., Lombardo R., Colivicchi., Francavilla G., “Usefulness of QT dispersion in clinical practice”, *Monaldi Arch Chest Dis*, 72: 118-129,(2006)

Cabasson A., Meste O., Vesin J.M., “Estimation and Modelling of QT-interval Adaptation to Heart Rate Changes”, IEEE transactions on biomedical engineering, vol.59, no.4, April 2012

Campbell R.W., Higham P.D., “QT Dispersion”, Br Heart J., 71(6): 508-510, (1994)

Chen X., Xie W., Dong L., Tin Z.K., Sankaranarayanan M., “Reliable Automated QT Interval Measurement for Clinical Evaluation”, Computers in Cardiology, 33: 373-376, (2006)

Chevalier P., Burri H., Adeleine P., Kirkorian G., Lopez M., Leizorovicz A., Andre-Fouet X., Chapon P., Rubel P., and Touboul P., “QT dynamicity and sudden death after myocardial infarction: results of a long-term follow-up study”, J Cardivasc Electrophysiol, 14: 227–233, (2003)

Christov I., Simova I., “Q-onset and T-end delineation: assessment of the performance of an automated method with the use of a reference database”, Physiological Measurement, 28: 213-221, (2007)

Chudacek V., Huptych M., Novak D., Lhotska L., “Automated QT Interval Measurement Using Rule-Based Gradient Method”, Computers in Cardiology, 33: 349-351, (2006)

Crepaldi G., Baritussio A., Trattato di medicina interna, 2005, Piccin

Elisa T., Thomas K., Fabsitz R., Cowan L.D., Le N.A., Oopik A.J., Cucchiara A.J., Savage P.J., Howard B.V., “THE STRONG HEART STUDY, A STUDY OF CARDIOVASCULAR DISEASE IN AMERICAN INDIANS: DESIGN AND METHODS”, American Journal of Epidemiology Volume 132, Issue 6, pp. 1141-1155, (1990)

Fossa A.A., Zhou M., “Assessing QT prolongation and electrocardiography restitution using a beat-to-beat method”, Cardiology Journal, Vol.17, no.3, pp.230-243, (2010)

Franz M.R., Swerdlow C.D., Liem L.B., Schaefer J., “Cycle length dependence of human action potential duration in vivo: effects of single extrastimuli, sudden sustained rate acceleration and deceleration, and different steady-state frequencies”, *J Clin Invest*, 82: 972–979, (1988)

Gima K., Rudy Y. “Ionic current basis of electrocardiographic waveforms: a model study”, *Circ Res*, 90: 889-896, (2002)

Goldenberg I., Moss A.J., Zareba W., “QT interval: How to measure it and what is normal”, *J Cardiovasc Electrophysiol*, 17: 333-336, (2006)

Gussak I., Gussak H.M., “Sudden cardiac death in nephrology: focus on acquired long QT syndrome”, *Nephrol Dial Transplant*, 22: 12-14, (2007)

Guyton A.C., Hall J.E., *Fisiologia Medica (II edizione)*, 2002, EdiSes

Hadley D.M., Froelicher V.F., Wang P.J., “A Novel Method for Patient-Specific QTc-Modeling QT-RR Hysteresis”, *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 16(1): 3-12, (2011)

Hayn D., Kollmann A., Schreier G., “Automated QT Interval Measurement from Multilead ECG Signals”, *Computers in Cardiology*, 33: 381-384, (2006)

Howse M., Sastry S., Bell G.M., “Changes in the corrected QT interval and corrected QT dispersion during haemodialysis”, *Postgrad Med J*, 78: 273-275, (2002)

Jensen B.T., Larroude C.E., Rasmussen L.P., Holstein-Rathlou N.H., Hojgaard M.V., Agner E., Kanters J., “Beat -to-Beat QT Dynamics in Healthy Subjects”, *A.N.E.*, 9(1): 3-11, (2004)

Johansson M., Gao S.A., Friberg P., Annerstedt M., Bergstrom G., Carlstroms J., Ivarsson T., Jensen G., Ljungman S., Mathillas O., Nielsen F.D., Strombom U., “Elevated temporal QT variability index in patients with chronic renal failure”, *Clinical Science*, 107: 583-588, (2004)

Johnson J.N., Ackerman M.J., “QTc: how long is too long?”, *Br J Sports Med*, 43: 657-662, (2012)

Langley P., Smith F.E., King S.T., Zheng D., Haigh A.J., Murray A., “Fully Automated Computers Measurement of QT Interval from the 12-Lead Electrocardiogram”, *Computers in Cardiology*, 33: 345-348, (2006)

Levi M.N., Koeppen B.M., Stanton B.A., *Principi di Fisiologia (IV edizione)*, 2006

Li C., Zheng C., Tai C., “Detection of ECG Characteristic Points Using Wavelet Transforms”, *IEEE transactions on biomedical engineering*, vol.42, no.1, January 1995

Lorincz I., Matyus J., Zilahi Z., Kun C., Karanyi Z., Kakun G., “QT Dispersion in Patients with End-Stage Renal Failure and during Hemodialysis”, *J Am Soc Nephrol*, 10: 1297-1302, (1999)

Malik M., Acar B., Gang Y., Yap Y.G., Hnatkova K., Camm A.J., “QT dispersion does not represent electrocardiographic interlead heterogeneity of ventricular repolarisation”, *J Cardiovasc Electrophysiol*, 11: 835–843, (2006)

Malik M., Hnatkova K., Novotny T., Schmidt G., “Subject-specific profiles of QT/RR hysteresis”, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 295: H2356-H2363, (2008)

Martini B., Nava A., Thiene G., “Ventricular fibrillation without apparent heart disease: description of six cases”, *Am Heart J*, 118: 1203-9, (1989)

Merri M., Benhorin J., Alberti M., Locati E., Moss A.J., “Electrocardiographic Quantitation of Ventricular Repolarization”, *Circulation*, 80: 1301-1308, (1989)

Montalescot G., Collet J.P., “Preserving cardiac function in the hypertensive patient: why renal parameters hold the key”, *European Heart Journal*, 26: 2616-2622, (2006)

Morris S.T.W., Galiatsou E., Stewart G.A., Rodger R.S.C., Jardine A.G., “QT Dispersion Before and After Hemodialysis”, *J Am Soc Nephrol*, 160-163, (1999)

Pueyo E., Malik M., Laguna P., “Beat-to-beat Adaptation of QT Interval to Heart Rate”, *Engineering in Medicine and Biology*, 27<sup>th</sup> Annual Conference, Shanghai, China, September 1-4 (2005)

Pueyo E., Smetana P., Caminal P., Bayes de Luna A., Malik M., Laguna P., “Characterization of QT Interval Adaptation to RR Interval Changes and Its Use as a Risk-Stratifier of Arrhythmic Mortality in Amiodrone-Treated Survivors of Acute Myocardial Infarction”, *IEEE transactions on biomedical engineering*, vol.51, no.9, September 2004

Ritz E., Wanner C., “The Challenge of Sudden Death in Dialysis Patients”, *Clin J Am Soc Nephrol*, 3: 920-929, (2008)

Santoro A., Mancini E., Gaggi R., “Electrophysiological response to dialysis: the role of dialysate potassium content and profiling”, *Contrib Nephrol*, 149: 295-305, (2005)

Savelieva I., Yi G., Guo X., Hnatkova K., Malik M., “Agreement and Reproducibility of Automatic Versus Manual Measurement of QT Interval and QT Dispersion”, *Am J Cardiol*, 81: 471-477, (1998)

Schneider R., Bauer A., Barthel P., Schmidt G., “Challenge 2006: QT Interval measurement”, *Computers in Cardiology*, 33:325-328, (2006)

Severi S., Cavalcanti S., Mancini E., Santoro A., “Heart rate response to hemodialysis-induced changes in potassium and calcium levels”, *J Nephrol*, 14: 488-96, (2001)

Severi S., Ciandrini A., Grandi E., Cavalcanti S., Bini S., Badiali F., Gattiani A., Cagnoli L., “Cardiac response to hemodialysis with different cardiovascular tolerance: Heart rate variability and QT interval analysis”, *Hemodialysis International*, 10: 287-293, (2006)

Severi S., Grandi E., Pes C., Badiali F., Grandi F., Santoro A., “Calcium and potassium changes during haemodialysis alter ventricular repolarization duration: in vivo and in silico analysis”, *Nephrol Dial Transplant*, 23: 1378-1386, (2008)

Severi S., Pogliani D., Fantini G., Fabbrini P., Viganò M.R., Galbiati E., Bonforte G., Vincenti A., Stella A., Genovesi S.. “Alterations of atrial electrophysiology induced by electrolyte variations: combined computational and P-wave analysis”, *Europace*, 12(6): 842-9, (2010)

Stewart G.A., Gansevoort R.T., Mark P.B., Rooney E., McDonagh T., Dargie H.J., Stuart R., Rodger C., Jardine A.G., “Electrocardiographic abnormalities and uremic cardiomyopathy”, *Kidney International*, Vol.67, pp.217-226, (2005)

Timio M., Bagliani G., Locati E.H., Schiaroli M., Venanzi S., Verdura C., Timio F., Saronio P., “Dispersione dell’intervallo QT: nuovo fattore di rischio aritmogeno nei pazienti in emodialisi”, *Giornale Italiano di Nefrologia*, Anno 17, n.4, pp. 364-368, (2000)

Tonelli M., Wiebe N., Culeton B., House A., Rabbat C., Fok M., McAlister F., Garg AX., “Chronic Kidney Disease and Mortality Risk: A Systematic Review”, *J Am Soc Nephrol*, 17(7): 2034-47. Epub, (2006)

U.S Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, “Guidance for Industry: Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs”, October 2005

Xue J.Q., “QT Interval Measurement: What Can We Really Expect?”, *Computers in Cardiology*, 33: 385-388, (2006)

Zareba W., Bayes de Luna A., “QT Dynamics and Variability”, *A.N.E.*, 10(2): 256-262, (2005)

Zong W., Moody G.B., Jiang D., “A Robust Open-source Algorithm to Detect Onset and Duration of QRS Complexes”, *Computers in Cardiology*, 30: 737-740, (2003)



# Appendice

**Tabella I** Dati relativi al gruppo NAR.

#	ID	Start_HD	Durata_HD [min]	Sesso	Età	Vintage
1	1440	9.03	238	F	61	6
2	1519	14.33	218	M	60	9
3	1499	14.58	229	M	28	9
4	3718	15.23	236	F	51	2
5	313	15.16	236	M	77	9
6	900	8.46	234	M	76	6
7	1718	15.23	235	M	86	0
8	1739	10.47	227	F	78	4
9	4221	8.55	232	F	35	2
10	819	9.04	245	M	80	6
11	552	14.52	257	M	62	6
12	1868	8.17	254	M	33	12
13	1311	8.36	212	F	46	9
14	1529	14.44	242	M	60	12
15	1186	8.32	243	F	75	5
16	4309	14.57	236	M	63	2
17	5053	14.36	241	M	70	1

**Tabella II** Comorbidità e farmaci assunti relativi al gruppo NAR.

ID	Diabete	LVH	PVD	CHF	CAD	Ipertensione	Beta Bloccanti	Calcio Antagonisti
1440	0	1	1	0	0	1	0	0
1519	0	1	1	0	0	1	1	1
1499	0	1	0	0	0	1	0	1
3718	0	0	0	0	0	1	0	0
313	0	1	0	0	0	1	1	0
900	1	1	1	0	0	1	0	0
1718	0	0	1	0	1	1	0	1
1739	1	1	1	0	1	1	0	1
4221	0	1	0	0	0	1	0	1
819	1	1	1	0	0	1	0	1
552	0	1	1	1	1	1	0	0
1868	0	1	0	0	0	1	0	0
1311	0	0	0	0	0	1	1	0
1529	0	1	0	0	0	1	0	1
1186	1	0	1	0	0	1	0	1
4309	1	0	1	0	0	1	0	0
5053	1	1	1	0	1	1	0	1

**Tabella III** Dati relativi al gruppo AR.

#	ID	Start_HD	Durata_HD [min]	Sesso	Età	Vintage
1	143	15.09	239	M	65	5
2	1336	8.29	239	F	68	10
3	1515	15.08	245	F	75	11
4	1500	15.13	234	M	75	8
5	5404	8.56	237	F	49	1
6	1498	15.09	200	F	80	22
7	1338	15.00	236	M	71	8
8	1526	8.32	226	F	72	9
9	1219	8.41	242	F	64	8

**Tabella IV** Comorbidità e farmaci relativi al gruppo AR.

<b>ID</b>	<b>Diabete</b>	<b>LVH</b>	<b>PVD</b>	<b>CHF</b>	<b>CAD</b>	<b>Ipertensione</b>	<b>Beta Bloccanti</b>	<b>Calcio Antagonisti</b>
143	1	0	0	0	0	1	1	1
1336	0	1	0	1	1	1	0	0
1515	0	1	1	1	1	1	1	1
1500	0	0	1	1	1	1	1	0
5405	0	0	0	0	0	1	0	0
1498	0	1	0	0	0	1	0	1
1338	0	1	0	0	1	1	0	1
1526	0	1	0	0	0	1	0	0
1219	0	1	0	0	0	1	0	0

**Tabella V** Esami di laboratorio relativi al gruppo NAR (dati espressi come mE/L).

<b>ID</b>	<b>Na<sup>+</sup></b>	<b>K<sup>+</sup></b>
1440	139	5,5
1519	135	5,9
1499	136	5,1
3718	135	5,6
313	136	5,5
900	139	4
1718	137	5,2
1739	139	5,9
4221	144	5,9
819	139	6
552	138	4,1
1868	127	5,7
1311	137	5,5
1529	135	4
1186	135	5,6
4309	140	4,5
5053	137	4,2

**Tabella VI** Esami di laboratorio relativi al gruppo AR (dati espressi come mE/L).

<b>ID</b>	<b>Na<sup>+</sup></b>	<b>K<sup>+</sup></b>
143	141	4,4
1336	135	6,3
1515	141	4,3
1500	141	5
5404	137	6,2
1498	139	5,4
1338	141	6,3
1526	137	6,1
1219	134	2,9

**Tabella VII** Lista dei soggetti su cui è stata condotta l'analisi della relazione QT-RR a partire dai due gruppi originali.

<b>#</b>	<b>ID<sub>AR</sub></b>	<b>ID<sub>NAR</sub></b>
1	1336	5053
2	5404	4309
3	1526	1499
4	1219	3718
5	143	1868
6	/	1186
7	/	1311
8	/	900
9	/	4221
10	/	819

**Tabella VIII** Analisi della relazione dinamica QT-RR nel gruppo AR mediante metodo automatico.

ID	F1			F1			F2			F2			F3			F3		
	DECRESCITA RR			CRESCITA RR			DECRESCITA RR			CRESCITA RR			DECRESCITA RR			CRESCITA RR		
	SLOPE	CORR	p	SLOPE	CORR	p	SLOPE	CORR	p	SLOPE	CORR	p	SLOPE	CORR	p	SLOPE	CORR	p
1336	-0,012	-0,021	0,8082	0,084	0,150	0,0932	0,006	0,008	0,9476	-0,162	-0,333	0,0472	0,062	0,070	0,5992	0,027	0,037	0,8120
5404	0,038	0,223	0,3072	0,039	0,248	0,2121	0,042	0,256	0,4482	0,159	0,752	0,0846	0,039	0,177	0,3027	-0,096	-0,361	0,1546
1526	0,153	0,148	0,0047	0,110	0,127	0,1086	0,013	0,011	0,9866	-0,119	-0,830	0,1699	-0,571	-0,419	0,7245	-0,218	-0,257	0,4207
1219	0,145	0,344	<0,0001	0,255	0,518	<0,0001	-1,600	-0,735	0,0005	0,140	0,140	0,5796	0,139	0,294	0,0030	0,105	0,264	0,0562
143	0,167	0,222	0,0009	0,157	0,236	0,0030	0,132	0,105	0,4324	-0,006	-0,005	0,9720	0,022	-0,348	0,0241	0,270	0,219	0,1347

**Tabella IX** Analisi della relazione dinamica QT-RR nel gruppo NAR mediante metodo automatico.

ID	F1			F1			F2			F2			F3			F3		
	DECRESCITA RR			CRESCITA RR			DECRESCITA RR			CRESCITA RR			DECRESCITA RR			CRESCITA RR		
	SLOPE	CORR	p	SLOPE	CORR	p	SLOPE	CORR	p	SLOPE	CORR	p	SLOPE	CORR	p	SLOPE	CORR	p
5053	0,163	0,267	0,0019	0,002	0,002	0,9834	0,100	0,223	0,0031	0,123	0,259	0,0019	0,136	0,294	<0,0001	0,208	0,427	<0,0001
4309	0,181	0,450	<0,0001	0,268	0,605	<0,0001	0,090	0,154	0,1202	0,120	0,276	<0,0001	0,139	0,531	<0,0001	0,108	0,470	<0,0001
1499	0,076	0,467	<0,0001	0,048	0,222	0,0095	0,090	0,237	0,0780	-0,032	-0,133	0,4310	-0,053	-0,092	0,3879	-0,175	-0,218	0,0769
3718	0,029	0,131	0,0366	0,093	0,382	<0,0001	0,029	0,122	0,1339	0,017	0,087	0,2861	0,098	0,297	<0,0001	0,140	0,401	<0,0001
1868	0,038	0,086	0,4203	0,115	0,250	0,0339	0,015	0,022	0,7963	0,010	0,015	0,8805	-0,011	-0,018	0,8499	-0,046	-0,082	0,4989
1186	0,195	0,149	0,0104	0,303	0,240	0,0043	-0,128	-0,111	0,2677	-0,119	-0,100	0,2593	0,269	0,397	<0,0001	0,383	0,502	<0,0001
1311	0,021	0,051	0,3313	0,058	0,135	0,0021	0,012	0,042	0,3430	0,035	0,110	0,0398	0,073	0,174	<0,0001	0,050	0,123	0,0011
900	0,010	0,017	0,8490	0,003	0,005	0,9607	0,119	0,340	<0,0001	0,061	0,194	<0,0001	0,143	0,451	<0,0001	0,152	0,575	<0,0001
4221	0,089	0,292	<0,0001	0,098	0,319	<0,0001	-0,006	-0,017	0,7533	0,043	0,109	0,0445	0,101	0,287	<0,0001	0,109	0,267	0,0001
819	-0,071	-0,125	0,3601	0,154	0,230	0,0827	-0,013	-0,023	0,7703	0,142	0,225	0,0094	0,389	0,376	<0,0001	0,108	0,090	0,3562

