

POLITECNICO DI MILANO

Scuola di Ingegneria Industriale e dell'Informazione
Dipartimento di Elettronica, Informazione e Bioingegneria

Tesi di Laurea Magistrale in
INGEGNERIA BIOMEDICA



**Valutazione di un indice di eterogeneità della ripolarizzazione ventricolare attraverso
Body Surface Potential Mapping**

Relatore: Prof. Luca T. Mainardi

Correlatore: Prof. Josè Millet Roig

Tesi di laurea di:

Paola De Marco Matr.787109

Irene Rossi Matr. 800631

Anno Accademico 2013/2014

Ringraziamenti

Ringraziamo il professor L.T.Mainardi per la disponibilità mostrata durante i mesi di lavoro e il sostegno fornitoci durante il periodo di tesi presso la Universitat Politècnica de València.

Un ringraziamento va anche ai professori José Millet Roige e Paco Castells, per l'ospitalità offertaci durante il soggiorno a Valencia.

Un Grazie particolare va alle nostre famiglie, che ci hanno sempre sostenute.

Abstract

Introduction

Spatial dispersion of ventricular repolarization is a property of the human heart and it is responsible for the genesis of the T-wave on the ECG. An amplification of such dispersion favors the development of ventricular tachycardia and fibrillation. Therefore, being able to assess repolarization heterogeneity from the ECG would be of clinical value for the prognosis of ventricular life-threatening arrhythmia and cardiovascular side effects of drugs.

This is possible by using a biophysical model of the phenomenon, in which the T-waves on the different leads derive from a projection of a main waveform, called Dominant T Wave (DTW), and of its derivatives, weighted by scalars. In matrix form:

$$\Psi \approx w_1 T_d + w_2 \dot{T}_d \quad (1)$$

where Ψ represents the matrix of the T waves on different leads, T_d is a vector obtained after sampling the DTW with inverted sign, \dot{T}_d the DTW first derivative and w_1 and w_2 are two scalars called lead factors.

We used a recently developed index, that estimates the dispersion of ventricular repolarization, calculated through the ratio of the standard deviations of the leads factors measured across successive beats on the i leads:

$$Vindex = \frac{std[w_2(i)]}{std[w_1(i)]} \approx s_\vartheta \quad (2)$$

In this work the index has been calculated on the ECG signals to test the estimation of the dispersion of ventricular repolarization and to evaluate the differences between 12 and 64 leads.

In addition to the analysis of simulated data the index was tested on patients with the Early Repolarization Syndrome (ER) that was considered a benign disease, but recent studies have shown that it can cause arrhythmias that can lead to heart attack. The ECGs of patients with ER was detected with the BSPM system (64 channels), because a greater number of electrodes than the standard 12 leads should ensure that the V-index applied to these signals is less sensitive to noise that interfere with the ECG recordings.

Materials and methods

In order to compare the V-index we used simulated and real ECG signals, the real signal came from BSPM system given by ITACA laboratory in UPV. The 8 leads (pseudo 12 leads) were obtained from the real signals. Figure 1 represents the map of the positions of 64 electrodes and the highlighted points A29, B3, B11, B17, B21, B24 match respectively the precordial leads V1, V2, V3, V4, V5, V6. The bipolar derivations I and II were obtained through a linear combination of the derivations A15 (RA), B14 (LA) and B22 (LL).

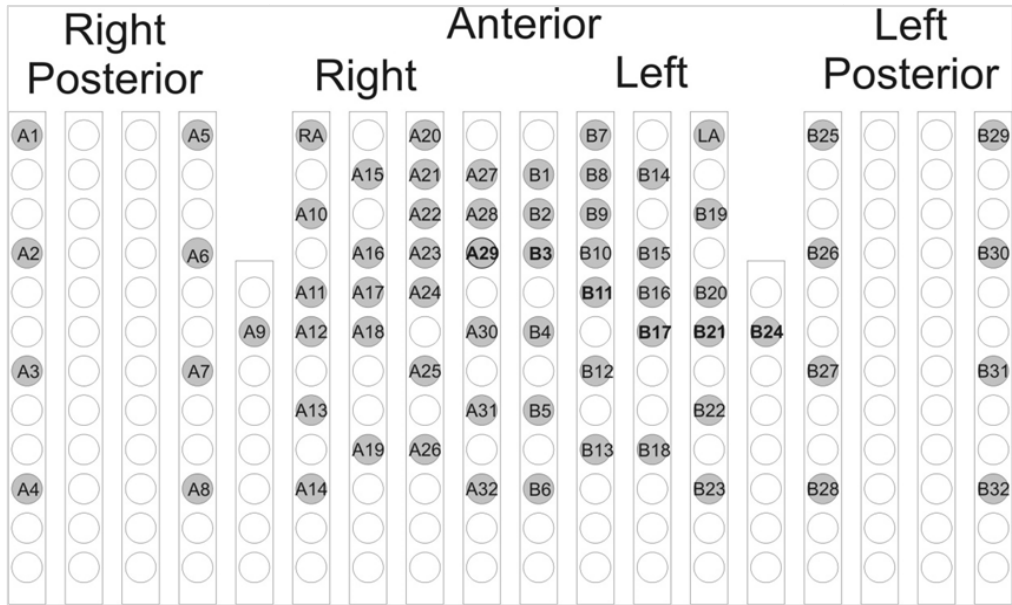


Figure 1. Scheme of electrodes placement, the highlighted points represent positions V1 to V6.

Tests with simulated ECG

Simulated ECGs were obtained with a Matlab (The MathWorks, Natick, MA) transposition of a software called ECGSIM, which discretizes the myocardial surface in zones, in which the myocytes are lumped together sharing the same transmembrane potential (TMP), and defines the conductor volume model through relevant conductivity interfaces, measured with MRI (magnetic resonance imaging).

The simulations were performed for the 12 and 64 leads, using the WCT transfer matrix, obtained from a healthy male individual and multiplying it by the transmembrane potential. The electrical activity of the nodes have been combined to provide the positions of the 8 independent leads (V1-V6, I and II, pseudo 12 leads).

For the 64 leads simulation, like the 12 leads one, the electrical activity of the nodes has been combined to obtain the positions of the 64 leads. Unlike the 12 leads, whose transfer matrix was already inserted in the T waves simulation code, the matrix of 64 was obtained by manually selecting the points on the mesh (Figure 2) and reconstituting the matrix WCT for 64 leads.

To simulate the T-waves, the standard deviation of repolarization times (RT), s_{θ} , was increased from 20ms to 60ms with a constant increase of 10ms and the σ_{φ} was increased from 1 to 4ms with a constant increase of 1ms.

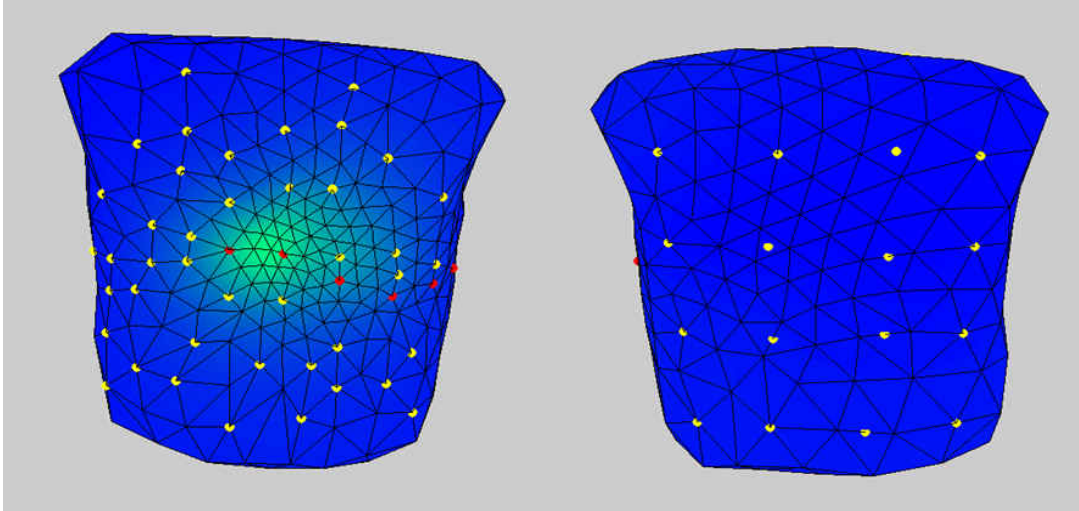


Figure 2. Location of the 64 selected electrodes on the torso of an healthy adult. In red the precordial leads.

Other simulations were performed adding a noise to the signal. The added noise is a pseudo-physiological noise with a spectrum similar to an EMG. The choice of this type of noise allows to obtain results with more realistic conditions, in fact, the electrocardiographic signals detected by real subjects always contain a part of the overlaid noise due to muscular or respiratory signals, contact between the electrodes and the skin and noises caused by the electric network. The noise was extracted from "MIT-BIH Noise Stress Test Database" in Physionet, which contains 30 minutes of electromyography signal with an amplitude of 30uV peak-to-peak. To increase the robustness of the results we performed simulations with different noise levels: 30, 60, 120 and 180uV peak-to-peak. These noises were added to the simulated waves for 12 and 64 leads, and then we calculated the V-index.

Tests with real ECG

The data-set on which we worked includes 7 patients with early repolarization syndrome and 10 controls.

On all available recordings, was applied an algorithm implemented in Matlab (MathWorks, Natick, MA), which allowed to filter the signals and to extract the T waves, necessary for the calculation of the V-index. The algorithm can be schematized in three parts:

- Pre-processing BSPM data;
- Extraction of parameter, RR intervals and T wave limits, and creation of AT matrix;
- Calculation of the V-index.

The algorithm is described in detail in *Chapter 6*.

In figure 3 you can see an example of the average of the T-wave for each one of the 64 leads in the case of the control N1.

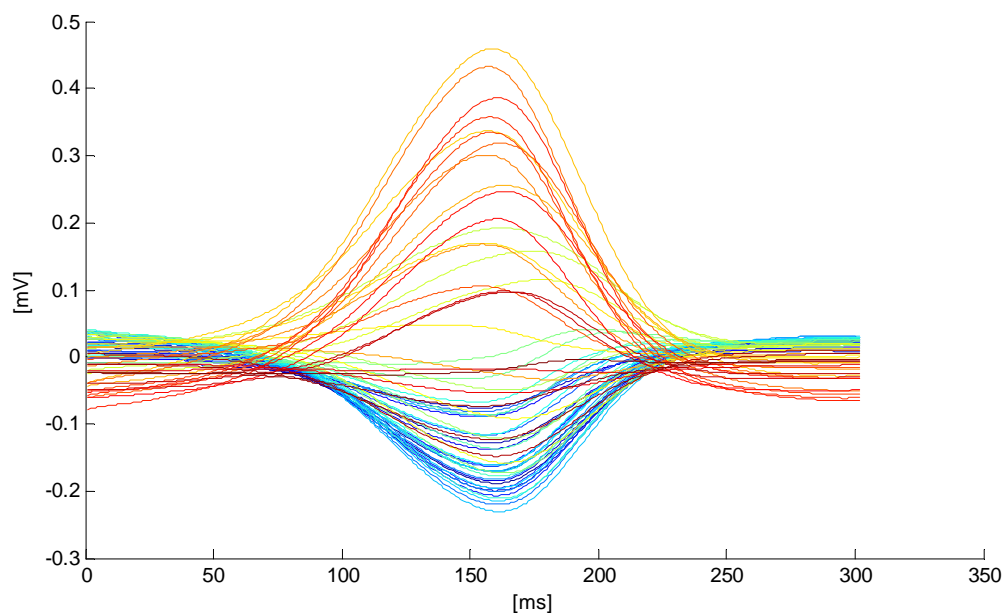


Figure 3. T wave for 64 leads.

Results on simulated ECG signals

The following figure shows the average values of the V-index resulting from the simulations performed with times of repolarization ranging from 20ms to 60ms and with the addition of different noise levels.

There is a great difference in the values between 12 and 64 leads: with 12 leads the V-index reaches values greater than the V-index calculated with 64 leads. Without noise the V-index for 12 leads reaches up to 50ms, unlike the 64 leads, where the maximum value reached is 38ms (Figure 4).

In presence of noise and with the increase of the noise itself from 30uV to 180uV, the V-index values decreased for both sets of leads.

It is also possible to see how the curves of the 64 leads with each level of noise shows a linear characteristic compared with the 12 leads ones, while showing an increase in the bias, greater distance from the true value of the V-index. This is why we searched a set of leads that allows to obtain both linear characteristic and reduction of the bias. We realized a pseudo-genetic algorithm, developed on the basis of genetic algorithms, discussed in detail in *Chapter 5*.

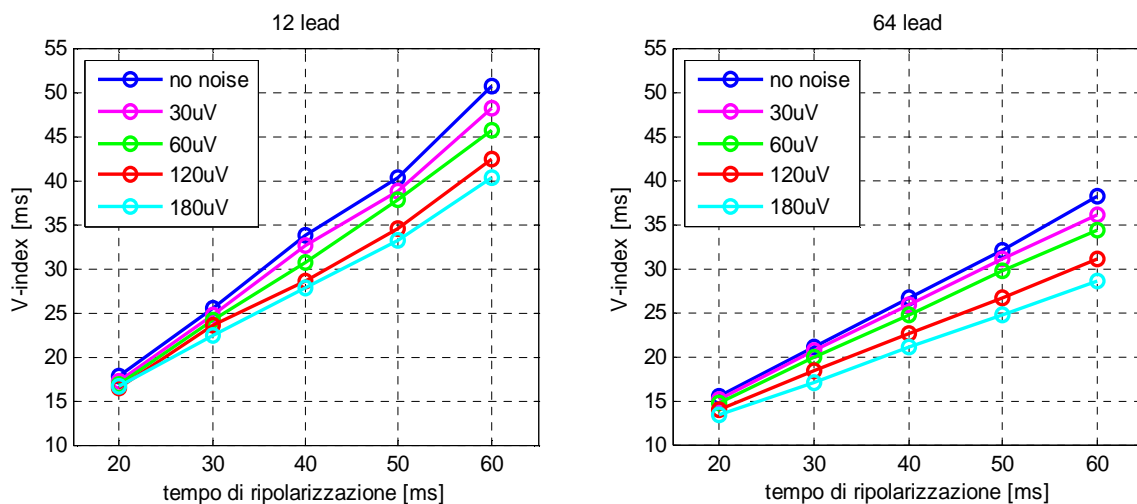


Figure 4. V-index for 12 and 64 leads for different time of repolarization and for different levels of noise.

Results on real ECG signals

Table 1 shows the values of the average of the V-index for patients with ER for the three sets of leads and there aren't a large variation between the 3 values.

In Table 2 we see the values of the average V-index for the control patients for the three sets of leads.

Leads	Mean V-Index [ms]
8	20,57
SELECTED	21,03
64	22,73

Table 1. Values of the average of the V-index for patients with ER.

Leads	Mean V-Index [ms]
8	23,38
SELECTED	24,05
64	24,21

Table 2. Values of the average V-index for the control patients.

We can see that the average of the V-index for the three different sets, ranging from 23,38 to 24,21ms for control patients, and from 20,57 to 22,73ms for the ER patients, has a low variability. In both cases, however, the V-index never exceeds 22,73ms for subjects with ER and 24,21 for the controls, so considering that the values of V-index are less than 30 ms, we can consider healthy all the analyzed subjects. This is due to the fact that the subjects with ER in question probably are young, and this makes it impossible to predict whether they will develop pathologies related to alterations in the wave T. In fact in the analyzed data-set there aren't significant alterations in T wave related to the ER, because, as the ECG varies according to age, sex, ethnicity and fitness level, it would be very important for a full analysis to have a wider data-set.

Conclusion

The results obtained with real and simulated ECGs brought to the conclusion that with the simulated data, the 64 leads showed a good linearity and a standard deviation less than the 12 leads ECG, but at the same time a greater distancing from the true value of the V-index, thus involving the need to reduce the bias.

Through the use of the pseudo-genetic algorithm described in *Section 5.2*, we selected a sub-set of leads. The electrodes thus identified, are placed far from the common sites of detection, but close to the ventricles, allowing to better observe the ventricular behaviour compared to an observation made using the standard positions of the electrocardiogram with 12 leads.

The selected set, while presenting a higher standard deviation compared to the 64 one, is closer to the true value of the V-index, up to 40ms of RT, allowing to obtain a good linearity and a low polarization.

Figure 5 shows the average V-index calculated for each value of RT, and the corresponding standard deviation for 12 and 64 leads and for the selected leads. The black line represents the interpolation of the true value of the V-index with each value of RT.

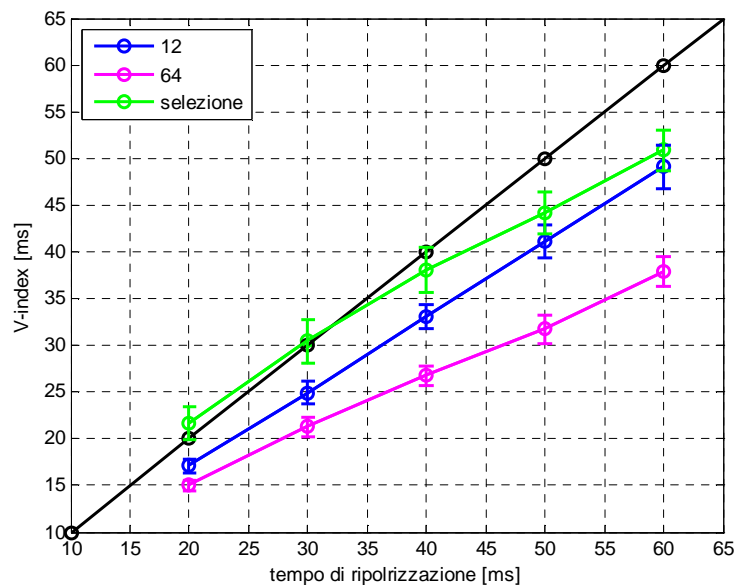


Figure 5. Average V-index calculated for each value of RT, and the corresponding standard deviation for 12 and 64 leads and for the selected leads. The black line represents the interpolation of the true value.

Using the simulated data it was then possible to verify the effectiveness of the BSPM in the estimation of the dispersion of ventricular repolarization, especially using a subset of leads that allowed the observation of the ventricles and to highlight anomalies in its behaviour. Instead, with the analysis of the real ECGs, there were no large variations in the average V-index between 3 leads set (12, 64, lead selected), both for control patients and for subjects with ER. In both cases the V-index reaches values lower than 30 ms (the limit value between the condition of healthy subject to pathological subject), which leads to consider healthy all of the subjects analyzed, result probably due to the few available data. What we can observe from the analysis of the available data (figure 6) is a lesser variability in the values of the V-index, both for controls and subjects with ER, with the 64 leads compared to 12, which confirms the lower standard deviation found in the 64 leads with the analysis of simulated data.

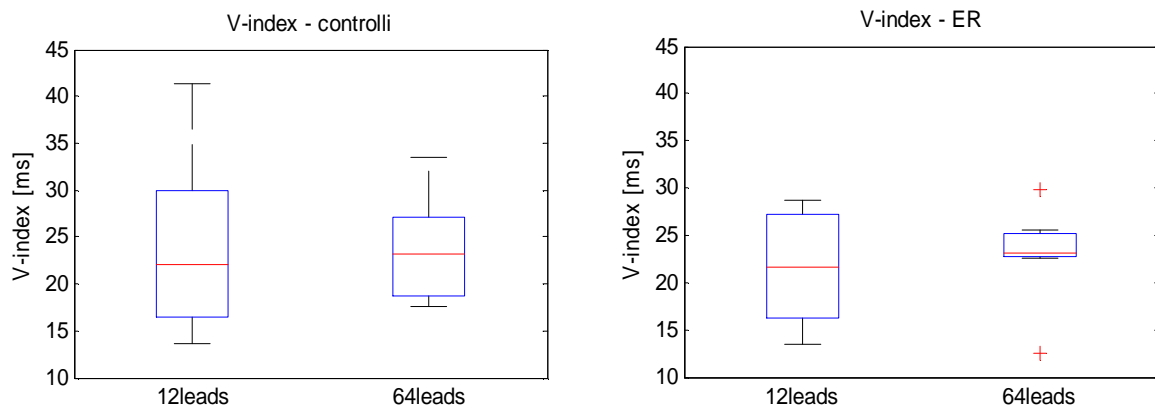


Figure 6. Comparison between the values of the control and ER for 12 and 64 leads.

Sommario

Introduzione

La dispersione spaziale della ripolarizzazione ventricolare è una proprietà del cuore umano ed è responsabile della genesi dell'onda T sull'ECG. Un'amplificazione di tale dispersione favorisce lo sviluppo di tachicardia e fibrillazione ventricolare. Pertanto, essere in grado di valutare l'eterogeneità della ripolarizzazione ventricolare dall' ECG è di valore clinico per la prognosi del pericolo di vita dovuto alla genesi di aritmia ventricolare e per valutare effetti collaterali cardiovascolari derivanti dall'assunzione di farmaci.

Ciò è possibile utilizzando un modello biofisico del fenomeno, secondo il quale le onde T registrate sulle diverse derivazioni elettrocardiografiche derivano dalla proiezione di un'onda principale chiamata “Dominant T-Wave” (DTW) e delle sue derivate, opportunamente pesate per degli scalari, in forma matriciale:

$$\Psi \approx w_1 T_d + w_2 \dot{T}_d \quad (1)$$

dove Ψ rappresenta la matrice delle onde T sulle differenti derivazioni, T_d è il vettore che contiene le DTW campionate con segno invertito, \dot{T}_d la derivata prima della DTW e w_1 e w_2 gli scalari chiamati “leads factor”.

Il V-index, un indice recentemente introdotto, stima la dispersione della ripolarizzazione ventricolare, s_ϑ , calcolata attraverso il rapporto delle deviazioni standard dei “leads factor”, valutati su battiti successivi della derivazione i-esima:

$$Vindex = \frac{std[w_2(i)]}{std[w_1(i)]} \approx s_\vartheta \quad (2)$$

In questo lavoro l'indice è stato applicato ai segnali ECG con l'obiettivo di testare la capacità dell'indice di stimare la dispersione della ripolarizzazione ventricolare e valutare le differenze tra le 12 derivazioni e le 64.

Oltre all'analisi di dati simulati l'indice è stato testato su pazienti con la sindrome della ripolarizzazione ventricolare precoce (ER), considerata una malattia benigna fino a pochi anni fa, ma recenti studi hanno dimostrato che può essere causa di aritmie che possono portare a infarto cardiaco. Gli ECG di pazienti con sindrome ER sono stati rilevati con il sistema BSPM a 64 canali, in quanto un numero superiore di elettrodi rispetto alle standard 12 derivazioni dovrebbe far sì che il V-index applicato a questi segnali, sia meno sensibile ai rumori che interferiscono con le registrazioni elettrocardiografiche.

Materiali e Metodi

Per poter confrontare il V-index sono stati utilizzati segnali ECG simulati e reali, questi ultimi provenienti da registrazioni BSPM a 64 derivazioni, forniteci dal laboratorio di ITACA della UPV. Dai segnali a 64 canali sono state ricavate le 8 derivazioni (pseudo 12 derivazioni), avendo come riferimento la mappa delle posizioni dei 64 elettrodi sul torace del paziente rappresentata in figura 1, dove sono evidenziate le derivazioni A29, B3, B11, B17, B21, B24 che corrispondono rispettivamente alle derivazioni precordiali V1, V2, V3, V4, V5, V6. Sono state ricavate anche le derivazioni bipolari I, II, attraverso una combinazione lineare delle derivazioni A15 (RA), B14 (LA) e B22 (LL).

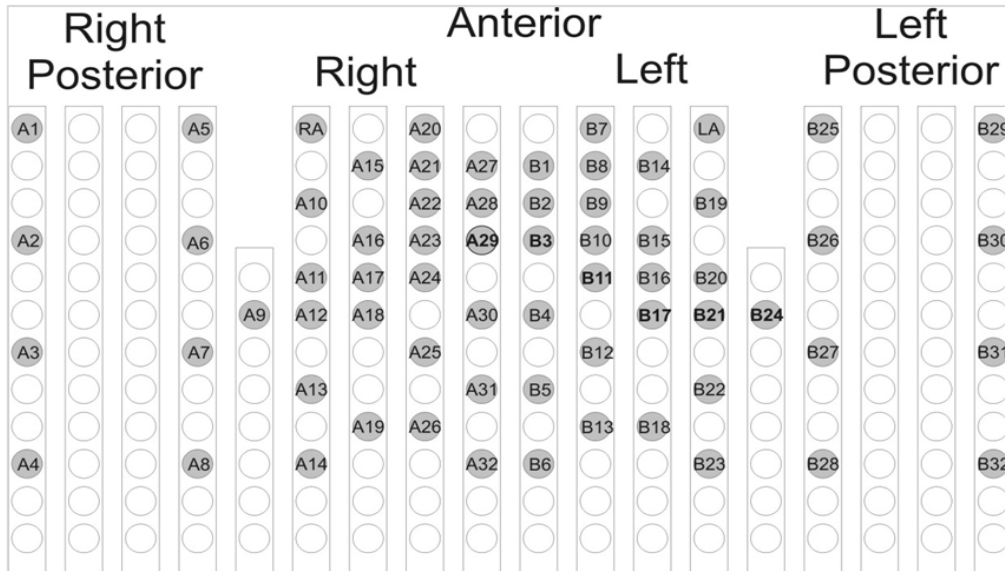


Figura1. Schema di posizionamento degli elettrodi, in grassetto sono indicate le posizioni da V1 a V6

Test con ECG simulati

I segnali ECG simulati sono stati ottenuti grazie a una trasposizione in Matlab (The MathWorks, Natick, MA) di un software, chiamato ECGSIM, che discretizza la superficie del miocardio in zone, nelle quali i miociti condividono lo stesso potenziale di membrana, e modella il volume conduttore per mezzo di interfacce le cui proprietà di conduttività sono state ricavate tramite MRI (imaging a risonanza magnetica).

Le simulazioni sono state effettuate per i 12 e 64 leads, utilizzando la matrice di trasferimento WCT, ottenuta da un individuo maschio in buona salute e moltiplicandola per il potenziale transmembrana. L'attività elettrica dei nodi è stata combinata per fornire le posizioni degli 8 leads indipendenti (V1-V6, I e II, pseudo 12 derivazioni).

Per la simulazione delle 64, come per le 12 derivazioni è stata combinata l'attività elettrica dei nodi per ottenere le posizioni dei 64 leads. A differenza delle 12 derivazioni, la cui matrice di trasferimento era già inserita nel codice di simulazione delle onde T, la matrice delle 64 è stata ricavata selezionando manualmente i punti sulla mesh (figura 2) e ricostituendo la matrice WCT per i 64 leads.

Per simulare le onde T la deviazione standard del tempo di ripolarizzazione (RT), s_{θ} , è stata aumentata di 10 ms da 20 a 60 ms e la σ_{φ} viene incrementata di 1ms da 1 a 4ms.

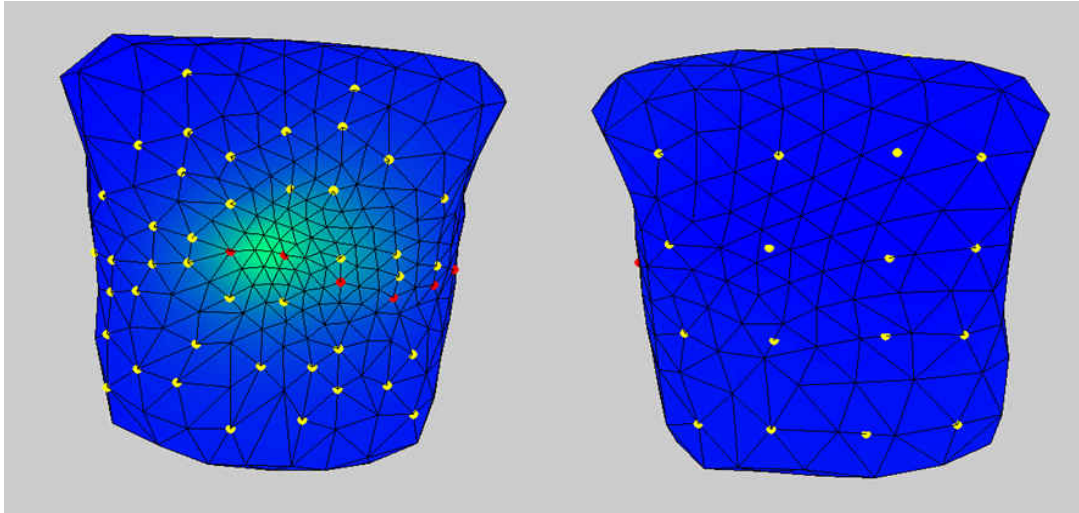


Figura 2. Posizione dei 64 elettrodi selezionati sul torso di un soggetto adulto in buona salute. In rosso sono evidenziate le derivazioni precordiali.

Altre simulazioni sono state effettuate aggiungendo un rumore al segnale. Il rumore aggiunto è un rumore pseudo-fisiologico con uno spettro simile a un EMG. La scelta di questo tipo di rumore permette di ottenere risultati in condizioni più realistiche, infatti i segnali elettrocardiografici rilevati da soggetti reali contengono sempre una parte di rumore sovrapposto dovuto ad artefatti muscolari, respiratori, contatto tra elettrodo e pelle e rumori dovuti alla rete elettrica. Il segnale di disturbo utilizzato è stato estratto da un database, “MIT-BIH Noise Stress Test Database” in Physionet e contiene 30 minuti di segnale elettromiografico di ampiezza 30uV picco-picco. Per aumentare la robustezza dei risultati sono state effettuate simulazioni con diversi livelli di rumore, 30, 60, 120 e 180uV picco-picco. Questi disturbi sono stati sommati alle onde simulate per 12 e 64 derivazioni e successivamente è stato calcolato il V-index.

Test con ECG reali

Il data-set su cui si è lavorato comprende 7 pazienti con Early Repolarization Sindrome e 10 controlli.

Su tutte le registrazioni disponibili, è stato applicato un algoritmo implementato in Matlab (The MathWorks, Natick, MA), che ha permesso di filtrare i segnali e di estrarre le onde T, necessarie per il calcolo del V-index. L'algoritmo può essere schematizzato in tre parti:

- pre-elaborazione dei dati BSPM;
- estrazione delle caratteristiche di interesse, intervalli RR e limiti dell'onda T, e creazione della matrice AT;
- calcolo del V-index.

Le diverse fasi sono descritte nel dettaglio nel *Capitolo 6*.

In figura 3 è possibile vedere un'esempio della media delle onde T per le 64 derivazioni nel caso del controllo N1.

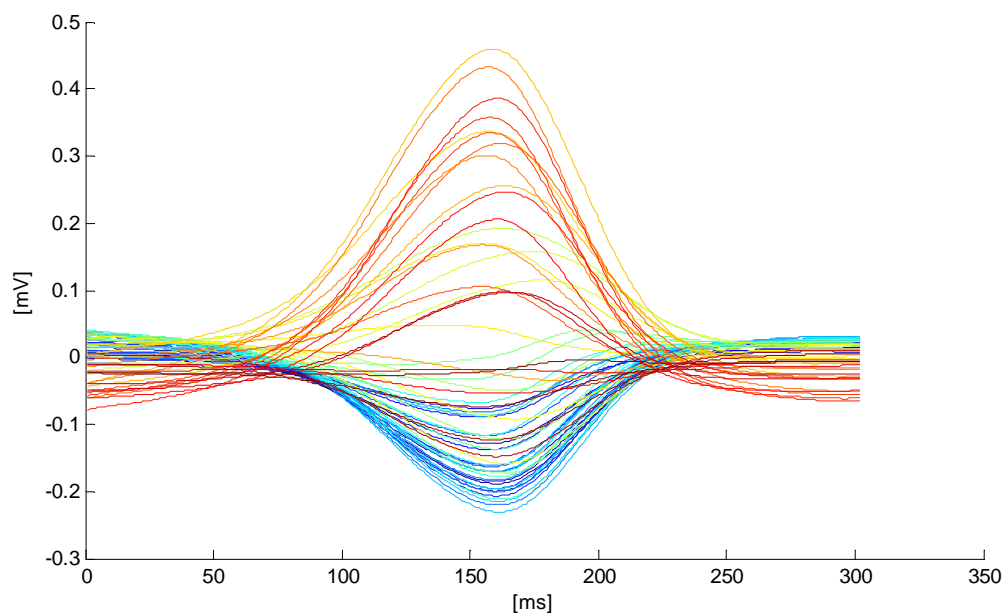


Figura 3. Onde T per i 64 leads.

Risultati su segnali ECG simulati

Nelle figure seguenti sono rappresentate le medie dei valori del V-index risultanti dalle simulazioni eseguite con tempi di ripolarizzazione che vanno da 20ms a 60ms e con l'aggiunta di diversi livelli di rumore.

Si può notare una grande differenza nei valori del V-index tra le 12 e le 64 derivazioni: con le 12 derivazioni il V-index raggiunge valori più vicini a quelli attesi rispetto alle 64, in assenza di rumore, per le 12 leads il V-index arriva fino a 50ms, a differenza delle 64 derivazioni dove il valore massimo raggiunto è di 38ms (Figura 4).

In presenza di rumore e all'aumentare del rumore stesso da 30uV a 180uV, si nota una diminuzione nei valori del V-index per entrambi i set di derivazioni.

Tuttavia è possibile notare come le curve dei 64 leads per tutti i livelli di rumore, presentano un andamento lineare molto più marcato rispetto alle 12 derivazioni, e allo stesso tempo presentano un aumento nella polarizzazione.

Da qui la necessità di cercare un set di leads che permetta di ottenere una buona linearità e una bassa polarizzazione. È stato quindi realizzato un algoritmo pseudo-genetico, sviluppato sulla base della teoria degli algoritmi genetici, descritto nel dettaglio nel *Capitolo 5*.

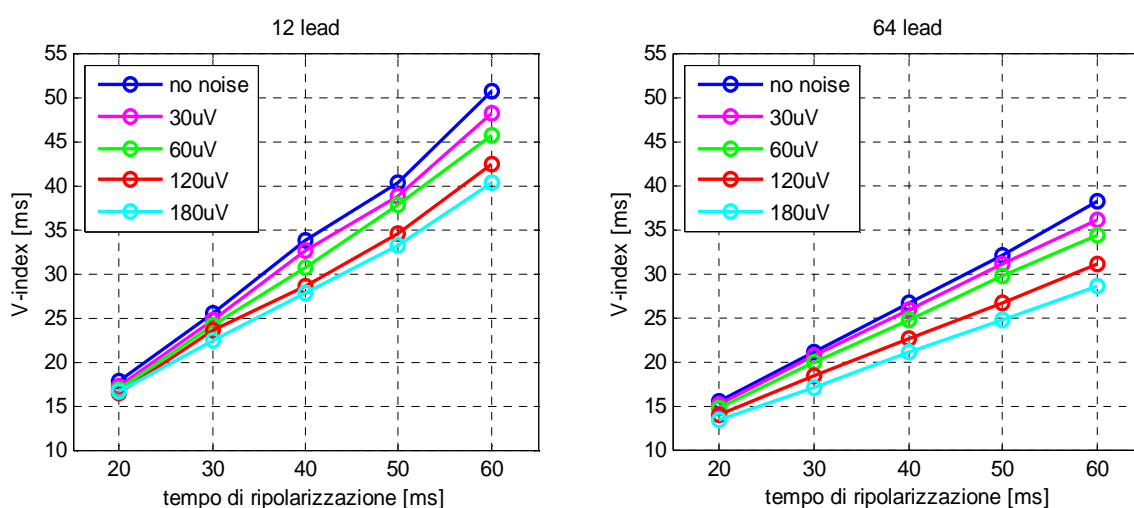


Figura 4. V-index per 12e le 64 derivazioni al variare del tempo di ripolarizzazione per diversi livelli di rumore.

Risultati su segnali ECG reali

In tabella 1 sono indicate le medie dei valori del V-index per i pazienti con ER al variare dei set di derivazioni a disposizione, non si notano grandi variazioni del V-index tra i 3 set. Nella tabella 2 si osservano le medie dei valori del V-index al variare dei set di derivazioni selezionate per i controlli.

Derivazioni	V-Index medio[ms]
8	20,57
SELEZIONATE	21,03
64	22,73

Tabella 1. Valori medi del V-index per i soggetti con ER

Derivazioni	V-Index medio[ms]
8	23,38
SELEZIONATE	24,05
64	24,21

Tabella 2. Valori medi del V-index per i controlli.

Si osserva come il V-index per i tre diversi set, va da 23,38 a 24,21 ms per i controlli, e da 20,57 a 22,73ms per i soggetti con ER, si nota quindi una bassa variabilità tra le due popolazioni. In entrambi i casi però, il V-index raggiunge valori che non superano i 22,73ms per i soggetti con ER e i 24,21 per i controlli, quindi, osservando che sono inferiori a 30ms, è possibile considerare sani tutti i soggetti analizzati.

Questo è dovuto al fatto che i soggetti con ER in esame, probabilmente sono di giovane età, e ciò comporta l'impossibilità di prevedere se svilupperanno patologie correlate ad alterazioni nell'onda T. La ER è una condizione patologica che provoca alterazioni nell'onda T dell' ECG, ma vista la variabilità di quest'ultima in relazione all'età, al sesso,

all'etnia e al livello di allenamento dei soggetti in esame, avere a disposizione un data-set più ampio sarebbe di notevole importanza per effettuare un'analisi completa.

Conclusioni

I risultati ottenuti sui tracciati ECG reali e simulati hanno permesso di trarre le seguenti conclusioni. Per quanto concerne i dati simulati, le 64 derivazioni hanno mostrato una buona linearità e una deviazione standard minore rispetto alle 12 derivazioni, ma allo stesso tempo un allontanamento maggiore dal valore vero del V-index, comportando così la necessità di ridurre il bias.

Attraverso l'utilizzo dell'algoritmo pseudo-genetico descritto nel *paragrafo 5.2*, si è andati a selezionare un sotto-set di lead. Gli elettrodi così individuati, sono posti lontani dai comuni siti di rilevamento, ma vicini ai ventricoli, permettendo così, di osservare al meglio il comportamento ventricolare rispetto a un'osservazione effettuata utilizzando le posizioni standard dell'elettrocardiogramma a 12 leads.

Il set selezionato pur presentando una deviazione standard maggiore rispetto alle 64, si avvicina maggiormente al valore vero del V-index, fino a 40 ms di RT, permettendo di ottenere una buona linearità e una bassa polarizzazione.

Nella figura 5 è rappresentato il V-index medio valutato per ogni valore di RT e la corrispondente deviazione standard per le 12, le 64 derivazioni e per le derivazioni selezionate, in nero è rappresentata la retta che interpola il valor vero del V-index per ogni valore di RT.

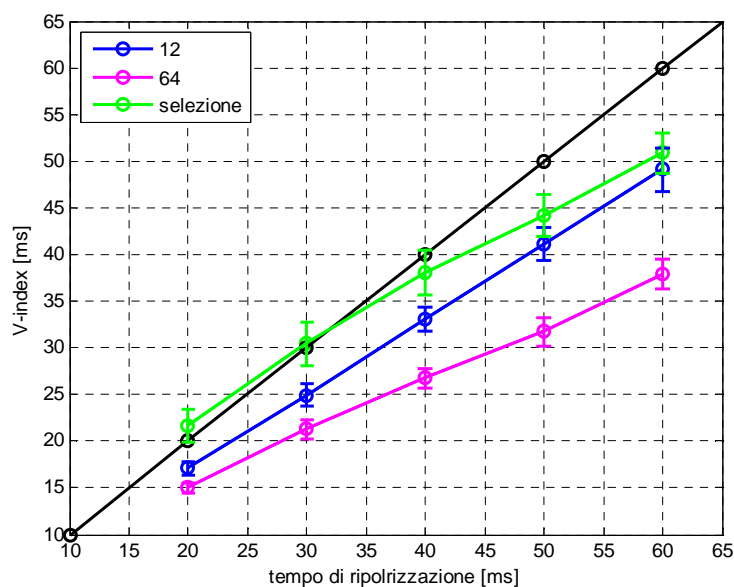


Figura 5. V-index medio valutato per ogni valore di RT, e la corrispondente deviazione standard per le 12 e 64 derivazioni e per le derivazioni selezionate. In nero la retta che interpola il valor vero del V-index.

Dai dati simulati è stato quindi possibile verificare l'efficacia della BSPM nella stima della dispersione della ripolarizzazione ventricolare, in particolar modo utilizzando un sottoinsieme di lead che permettono di osservare i ventricoli in modo da evidenziarne anomalie nel comportamento.

Per quanto riguarda l'analisi degli ECG reali invece, non si notano grandi variazioni nel V-index medio tra i 3 set di derivazioni (12, 64, lead selezionati), sia per i controlli che per i soggetti con ER. In entrambi i casi il V-index raggiunge valori inferiori a 30 ms (valore limite per la soglia di passaggio dalla condizione di soggetto sano a quella di soggetto patologico), il che porta a considerare sani tutti i soggetti analizzati, risultato dovuto probabilmente ai pochi dati disponibili. Quello che si osserva dall'analisi dei dati a disposizione (figura 6) è una minore variabilità nei valori del V-index, sia per i controlli che per i soggetti con ER, con le 64 derivazioni rispetto alle 12, il che conferma la minore deviazione standard riscontrata nelle 64 derivazioni con l'analisi dei dati simulati.

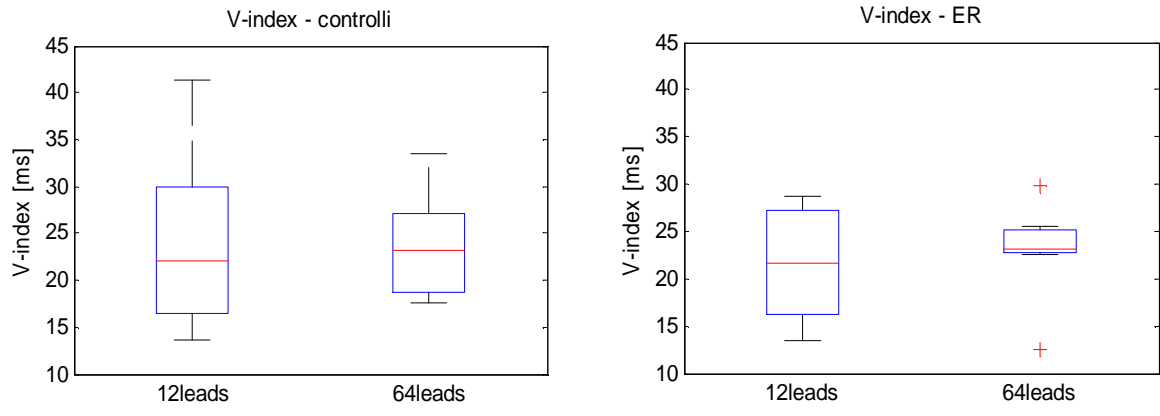


Figura 6. Confronto tra i valori dei controlli e dei soggetti con ER per le 12 e le 64 derivazioni.

Sumario

Introducción

La dispersión espacial de la repolarización ventricular es una propiedad del corazón humano y es responsable de la génesis de la onda T en el ECG. Una amplificación de esta dispersión favorece el desarrollo de la taquicardia y fibrilación ventricular. Por lo tanto, evaluar la heterogeneidad de la repolarización ventricular por el ECG es de valor clínico para el pronóstico del peligro de vida debido a la génesis de la arritmia ventricular, y para evaluar los efectos secundarios cardiovasculares debidos a la asunción de los fármacos. Esto es posible mediante el uso de un modelo biofísico del fenómeno, según el cual las ondas T grabadas por las diferentes derivaciones electrocardiográficas, derivan desde la proyección de la onda principal llamada Dominant T-Wave (DTW) y sus derivadas, ponderada por escalares adecuadamente :

$$\Psi \approx w_1 T_d + w_2 \dot{T}_d \quad (1)$$

Para obtener esto, ha sido utilizado un índice introducido de reciente, que hace una estimación de la dispersión de la repolarización ventricular, calculada a través la relación de las desviaciones estándar de los leads factor, evaluada sobre latidos posteriores de la derivación i:

$$Vindex = \frac{std[w_2(i)]}{std[w_1(i)]} \approx s_{\vartheta} \quad (2)$$

In este trabajo, el índice ha sido aplicado a la síndrome de la repolarización Ventricular temprano (ER), que ha sido considerada una patología benigna hasta hoy, pero estudios recientes han demostrado que puede causar arritmias que pueden conducir al infarto cardiaco.

Para ello, han sido utilizados ECG de pacientes con síndrome ER, grabados por el sistema de BSPM con 64 canales, como un mayor número de electrodos respecto a la estándar 12 derivaciones, debe asegurar que el V-index aplicado a estas señales, sea menos sensible al ruido. Por lo tanto ha sido aplicado el V-index a la señales ECG, con el objetivo de probar la capacidad del índice de hacer una estimación de la dispersión de la repolarización ventricular y evaluar las diferencias entre las 12 y la 64 derivaciones.

Materiales y métodos

Para poder comparar el V-index calculado por los dos sistemas de registracion, han sido utilizados senales ECG simulatos y reales, los ultimos provienen desde registración BSPM con 64 derivaciones. Por las señales real disponibles, han sido obtenidas las 8 derivaciones (pseudo 12 derivaciones), teniendo como referencia la mapa de las posiciones de los 64 electrodos sobre el tórax del paciente, donde se ponen en resaltó las derivaciones A29, B3, B11, B17, B21, B24 que corresponden respectivamente a las derivaciones precordiales V1, V2, V3, V4, V5, V6 (Figura1). Se han obtenidos tambien las derivaciones bipolares I,II, a través de una combinación lineal de las derivaciones A15 (RA), B14 (LA) e B22 (LL).

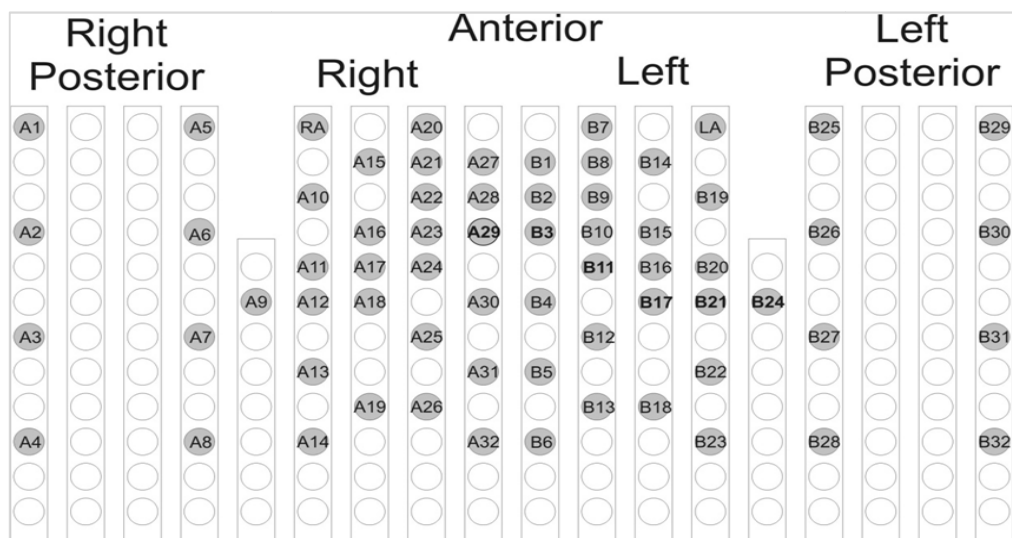


Figura 1. Esquema de colocación de electrodos, se resaltan en negra las posiciones desde V1 hasta V6.

Prueba con ECG simulados

Los señales ECG simulados han sido obtenidos gracias a una trasposición en Matlab (The MathWorks, Natick, MA) de un software, llamado ECGsim, que hace una discretización de la superficie del miocardio en áreas (en las cuales los miocitos comparten el mismo potencial de membrana) y hace una modelización del volumen conductor mediante interfaces cuyas propiedades de conductividad han sido obtenidas por MRI. Para hacer una simulación de las ondas T la desviación estándar de la RT, s_{θ} , ha sido aumentada de 10 ms desde 20 hasta 60 ms y la σ_{ϕ} ha sido incrementada de 1 ms desde 1 hasta 4 ms. Las simulaciones han sido realizadas por las ondas T y por las 12 y 64 derivaciones, utilizando la matriz de transferencia WCT, obtenida por un hombre en buen estado de salud y multiplicado por el potencial transmembrana. La actividad eléctrica de los nodos ha sido combinada para obtener la posición de las 8 derivaciones independientes (V1-V6, I e II). Por la simulación de las 64 derivaciones, como por las 12 derivaciones, ha sido combinada la actividad eléctrica de los nodos para obtener las posiciones de las 64 derivaciones. La figura 2 muestra los nodos seleccionados para 64 derivaciones.

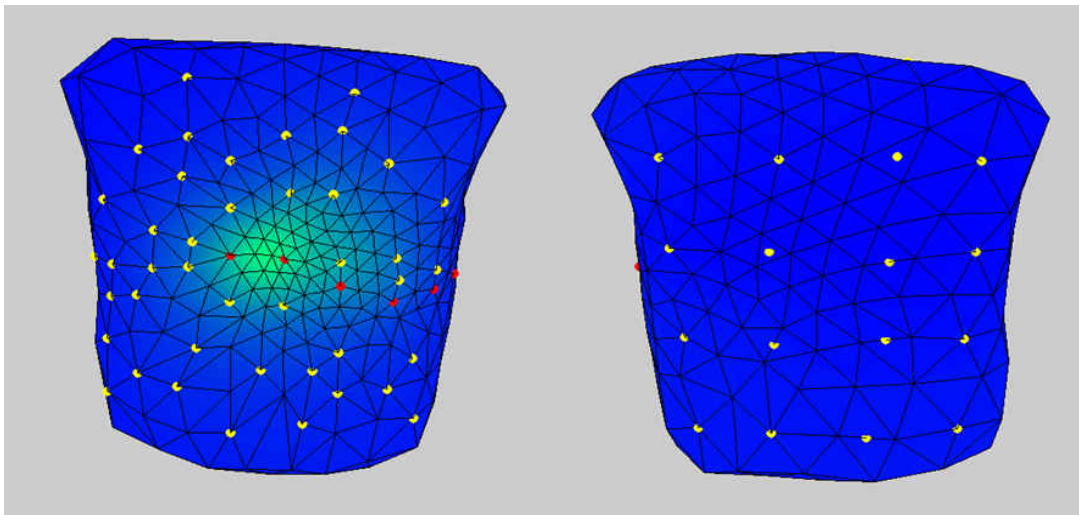


Figura 2. Posición de los 64 electrodos seleccionados sobre el torso de un hombre en buen estado de salud. En rojo se destacan las derivaciones precordiales.

Se realizaron otras simulaciones añadiendo ruido a la señal. El ruido agregado es un ruido pseudo fisiológico con un espectro similar a lo de un EMG.

La elección de este tipo de ruido permite de obtener resultados en condiciones más realista, de hecho, las señales electrocardiográficas detectadas por los sujetos reales, contienen siempre una parte de ruido superpuesto debido al artefacto muscular, respiratorio, al contacto entre el electrodo y la piel y ruidos debido a la red eléctrica.

La señal de perturbación utilizada y extraída desde un data base “MIT-BIH Noise Stress Test Database” in Physionet, contiene 30 minutos de señal electromiográfica con amplitud pico-pico de 30uV. Para aumentar la robustez de los resultados han sido realizadas simulaciones con diferentes niveles de ruido, 30, 60, 120 y 180uV pico-pico. Estos artefactos se han añadido a las ondas simuladas para las 12 y 64 derivaciones, y más tarde ha sido calculado el V-index.

Pruebas con ECG reales

El data-set sobre el cual se ha trabajado incluye 7 pacientes con Early Repolarization Síndrome y 10 controles.

Sobre todas las registración, ha sido aplicado el mismo algoritmo implementado en Matlab, (The MathWorks, Natick, MA), que puede ser esquematizado en tres partes:

- pre-elaboración de los datos BSPM;
- extracción de la derivación V6 y selección de los intervalos RR sobre la derivación seleccionada y creación de la matriz AT;
- cálculo del V-index.

Las diferentes etapas se describe en detalle en el *Capítulo 6*.

En la figura 3 se puede ver un ejemplo de cómo la media de las ondas T de cada leads por las 64 derivaciones, ha sido representada en el caso del control N1.

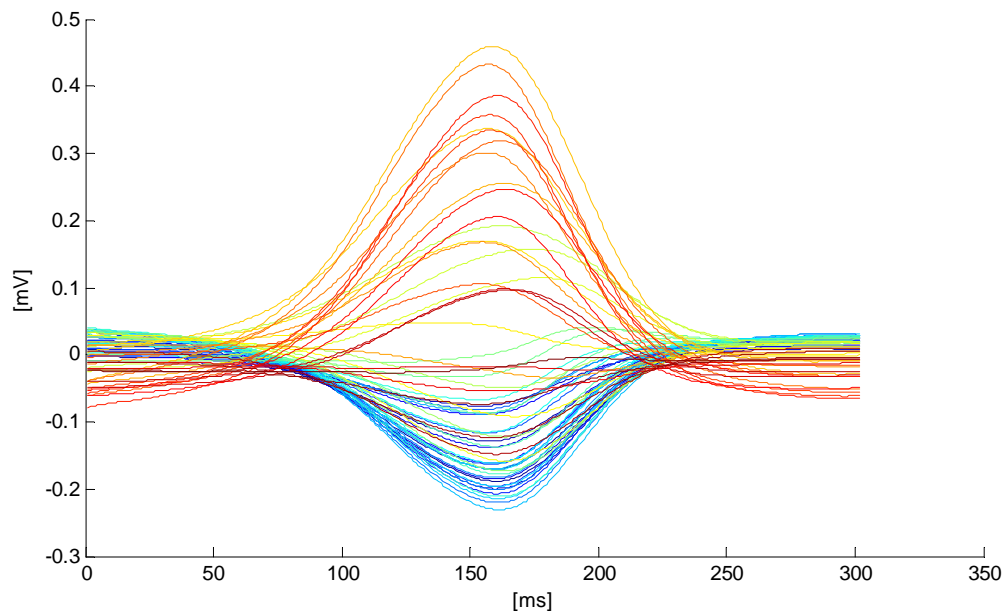


Figura 3. Ondas T por las 64 derivaciones.

Resultados por señales ECG simulados

En los gráficos siguientes se muestran los valores promedios del V-index resultantes por las simulaciones realizadas con tiempos de repolarización que van desde 20 ms hasta 60ms y con la superposición de 4 diferentes niveles de ruido. Se observa una grande diferencia de los valores del V-index entre las 12 y las 64 derivaciones: por las 12 derivaciones el V-index alcanza valores mayores respecto a las 64. En ausencia de ruido, el V-index por las 12 derivaciones alcanza hasta 50 ms, a diferencia de las 64 derivaciones donde el valor máximo alcanzado es de 38ms (Figura 4).

En presencia de ruido y al aumentar del ruido desde 30uV hasta 180uV, se puede observar una disminución en los valores de V-index para ambos los set de los leads.

También se puede notar cómo las curvas de las 64 derivaciones, para todos los niveles de ruido, tiene una tendencia lineal con una baja polarización en comparación con las 12 derivaciones, mientras presenta un incremento en el bias (mayor distancia dal valor verdadero del V-index). De ahí la necesidad de buscar un set de derivaciones que permite

de obtener tanto una baja polarización cuanto una reducción en el bias, a través de un algoritmo pseudo-genético que es descrito en detalle en el *Capítulo 5*.

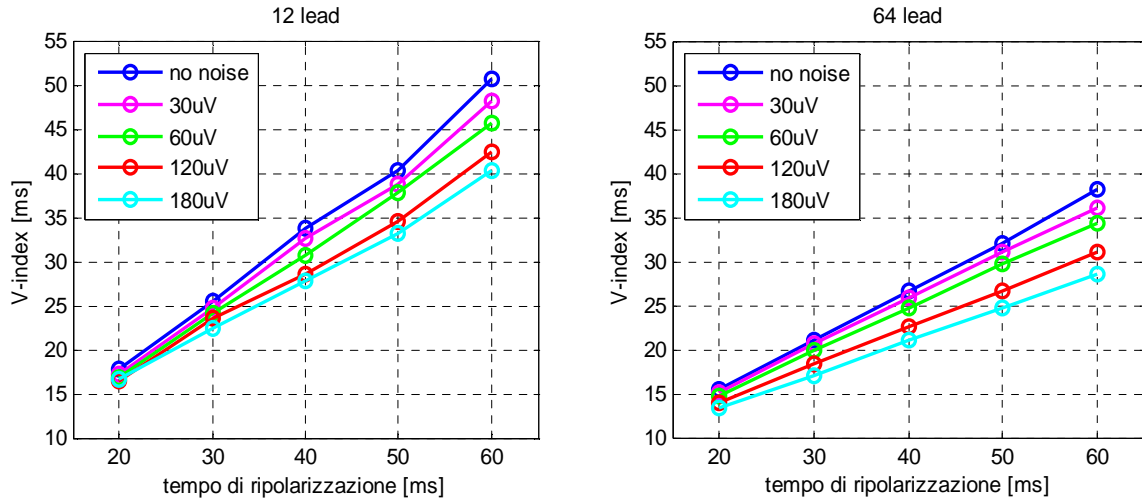


Figura 4. V-index por las 12 y las 64 derivaciones por el aumento del tiempo de repolarización por diferente nivel de ruido.

Resultados por las señales ECG reales

En la tabla 1 se muestran los valores del V-index promedio para los pacientes con ER al variar de los set de derivaciones disponibles. Se observa como no hay grandes variaciones en el V-index promedio entre los 3set.

En la tabla 2 se muestran los valores del V-index promedio, al variar de los set de derivaciones seleccionadas, para los controles.

Derivaciones	V-Index promedio[ms]
8	20,57
SELEZIONATE	21,03
64	22,73

Tabla1. V-index promedio para los sujetos con ER

Derivaciones	V-Index promedio[ms]
8	23,38
SELEZIONATE	24,05
64	24,21

Tabla 2. V-index promedio para los controles.

Se observa como el V-index en promedio para los tre diferentes set, van desde 23,38 hasta 24,21 ms para los controles, y desde 20,57 hasta 22,73 ms por los pacientes con ER, entonces se observa una baja variabilidad. En ambos casos, sin embargo, el V-index llega a valores que no superan 22,73 ms para los pacientes con ER, y 24,21 ms para los controles, entonces valores de V-index inferior a a 30 ms, lo que lleva a considerar todos los sujetos analizados como sanos. Esto es debido al hecho que los sujetos con ER en cuestión, probablemente son de joven edad y esto se traduce en la imposibilidad de predecir si van a desarrollar patologías relacionadas con alteraciones en la onda T, de hecho en los data-set analizados no se manifiestan alteraciones significativas en la onda T relacionada con la ER, ya que, como el ECG varía según la edad, sexo, etnia, deportes y niveles de condición física, tener disponible un set de datos más amplio, sería de considerable importancia para un análisis más completo.

Conclusiones

Los resultados obtenidos sobre el ECG real y simulados nos han permitido de extraer las siguientes conclusiones.

Respecto a los datos simulados, las 64 derivaciones mostraron una buena linealidad y una desviación estándar menor que el ECG de 12 derivaciones, pero al mismo tiempo un mayor distancia desde el verdadero valor de la V-index, lo que implica la necesidad de reducir el bias.

A través del uso del algoritmo pseudo-genético descrito en la *sección 5.2*, hemos seleccionado un sub-set de derivaciones. Los electrodos así identificados, se colocan lejos desde los lugares comunes de detección, pero cerca de los ventrículos, por lo tanto, para

observar mejor el comportamiento ventricular en comparación con una observación hecha utilizando las posiciones estándar de el electrocardiograma a 12 derivaciones.

El set seleccionado aunque tenga una desviación estándar superior respecto a las 64, está más cercano al verdadero valor del V-index, hasta 40 ms de RT, lo que permite de obtener una buena linealidad y una polarización baja.

La figura 5 muestra el V-index medio evaluado para cada valor de RT, y la desviación estándar correspondiente para las 64 y 12 derivaciones y por las derivaciones seleccionadas, en negro se representa la línea que interpola el valor verdadero del V-index para cada valor de RT.

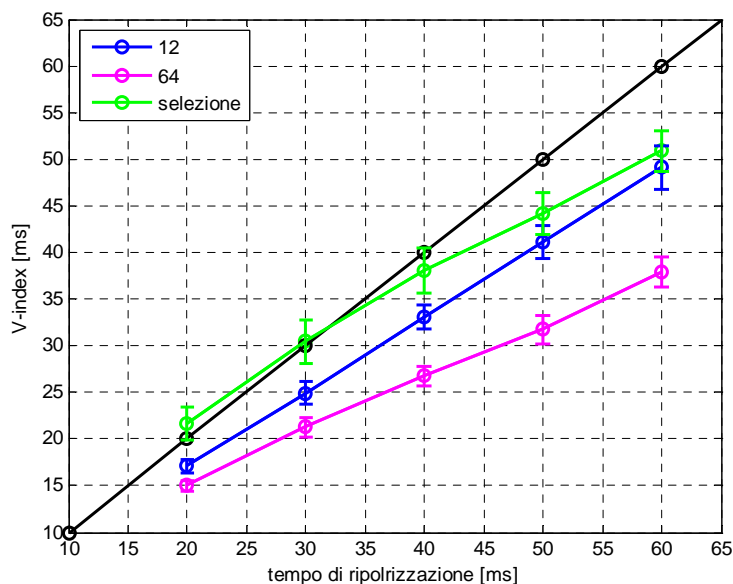


Figura 5. V-index medio evaluado para cada valor de RT, y la desviación estándar correspondiente para las 64 y 12 derivaciones y por las derivaciones seleccionadas, en negro se representa la línea que interpola el valor verdadero del V-index para cada valor de RT.

En cuanto al análisis del ECG reales en vez, no se ve grandes variaciones en el V-index medio entre los 3 set de derivaciones (12, 64, derivación seleccionada), tanto para los controles como para los sujetos con ER. En ambos casos, el V-index alcanza valores inferiores a 30 ms (el valor límite del umbral del pasaje desde la condición de sujeto sano hasta la de sujeto patológico), lo que lleva a considerar todos los sujetos analizados como sanos, resultado probablemente debido a los pocos datos disponibles. Lo que se observa a partir desde el análisis de los datos disponibles (figura 6) es una menor variabilidad en los valores de el V-index de los controles, para las 64 derivaciones en comparación con las 12, y lo mismo se

puede ver por los sujetos con ER (figura 6), lo que confirma la menor desviación estándar para las 64 derivaciones que se encuentra con la análisis de los datos simulados.

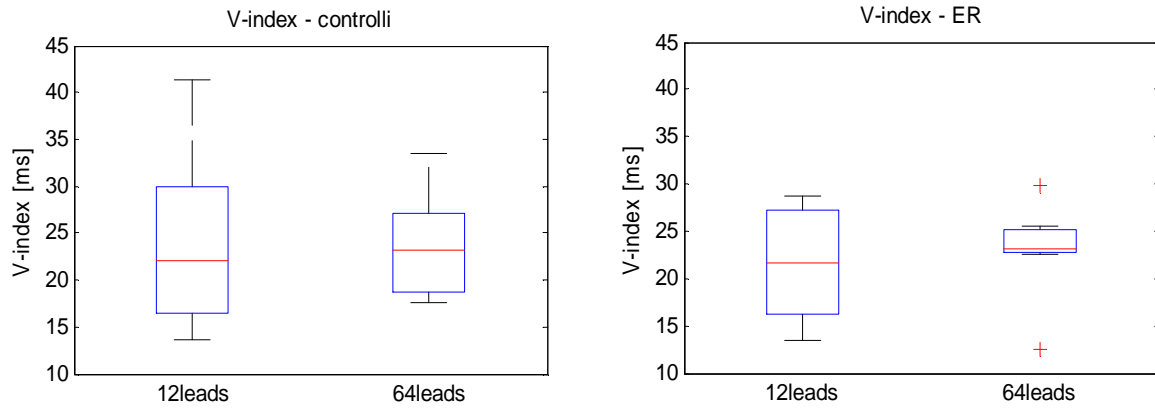


Figura 6. Comparación entre los valores de el V-index para las 12 y 64 derivaciones para los controles y para ER.

Indice

Abstract	iv
Sommario	xiii
Sumario	xxiii
Indice	xxxii
Indice delle figure.....	xxxv
Indice delle tabelle.....	xxxviii
Indice dei grafici.....	xxxix
Acronimi.....	xli
Introduzione.....	1
1.L'elettrofisiologia cardiaca e il cuore	1
1.1.Il cuore e il sistema cardiovascolare	2
1.2.Propagazione del potenziale d'azione.....	4
1.3.Generazione del battito	7
L'elettrocardiogramma e la Body Surface Potential Mapping	11
2.L'Elettrocardiogramma (ECG).....	11
2.1.Il tracciato ECG	11
2.3.Sistema standard a 12 derivazioni	16
2.3.Body Surface Mapping	19
Ripolarizzazione ventricolare e V-index	23

3. Ripolazzazione ventricolare	23
3.1. Morfologia dell'onda T.....	24
3.2. T-Wave Dominant	27
3.3. Fisiopatologia ed epidemiologia.....	35
3.3.1. Early Repolarization Syndrome	38
3.4. V-Index	39
Sistema di acquisizione BSPM.....	45
4. Protocollo sperimentale	45
4.1. Sistema di acquisizione BSPM.....	46
4.1.1. Elettrodi per le 12 derivazioni.....	48
Test con ECG simulati.....	50
5.1. Dati simulati.....	50
5.1.1. Simulazioni con aggiunta di rumore	51
5.2. Algoritmo pseudo-genetico	53
5.3. Risultati dei dati simulati	56
5.3.1. V-index per le 12 e 64 derivazioni con aggiunta di rumore	56
5.3.2. V-index per le 12 e per le 64 derivazioni in assenza di rumore.....	61
5.3.3. Risultati dell'algoritmo pseudo-genetico.....	62
Analisi di ECG reali	66
6.1. Data-set dei pazienti	66
6.2. Algoritmo di analisi per dati reali	68
6.2.1. Pre-elaborazione dei dati.....	70
6.2.2. Estrazione delle caratteristiche di interesse	73
6.2.3. Calcolo del V-index	76
6.3. Risultati	77
6.3.1. Vindex per i controlli: 12 leads, leads selezionati e 64 leads	77

6.3.2.V-index per soggetti con ER: 12 leads, leads selezionati e 64 leads ..	79
6.3.3. Confronto tra controlli e soggetti con ER per le 12 leads, leads selezionati e 64 leads.	81
Conclusioni e sviluppi futuri	86
7.1.Conclusioni.....	86
7.2.Sviluppi futuri.....	90
Bibliografia.....	91

Indice delle figure

Figura 1. Anatomia del cuore.	2
Figura 2. Piccola e grande circolazione.....	4
Figura 3. Potenziali cardiaci: a sinistra cellule del miocardio, a destra cellule pacemaker.....	5
Figura 4. Ciclo cardiaco:la genesi del battito. a: il sistema di conduzione del cuore. b: depolarizzazione del nodo SA. c: l'attività elettrica raggiunge rapidamente il nodo AV tramite le fibre internodali. d: la depolarizzazione si propaga più lentamente verso l'atrio. La conduzione rallenta nel nodo AV. e: la depolarizzazione si sposta rapidamente attraverso il sistema di conduzione verso l'apice cardiaco. f: l'onda di depolarizzazione si propaga dall'apice verso la base.....	8
Figura 5. ECG in relazione alle curve del potenziale cellulare dei miociti.....	9
Figura 6. A,B,C: pressione nell'aorta, nel ventricolo sinistro e nell'atrio sinistro. D:variazioni di volume ventricolare. E: l'elettrocardiogramma. F: fonocardiogramma.	10
Figura 7. Tracciato elettrocardiografico.	13
Figura 8. Genesi del battito. ECG in relazione alle diverse fasi del ciclo cardiaco.	16
Figura 9. Derivazioni di Einthoven.	17
Figura 10. Derivazioni unipolari.	18
Figura 11. Sezione trasversa del torace e assi del derivazioni precordiali.	19
Figura 12. Una possibile configurazione di elettrodi.	20
Figura 13. A: mappa del QRS, immagine del QRS completo. B: mappa del tratto ST e dell'onda T completa. C: mappa del tratto ST, a partire dal punto J fino all'inizio dell'onda T. D: mappa del tratto ST, da 60 ms dopo il punto J.	21
Figura 14. Onda T. Asimmetrica, ossia costituita da due branche che si riuniscono in un vertice lievemente arrotondato.	24
Figura 15. Marcatori di durata indicati nelle derivazioni V1 e V4. Da sinistra verso destra: complesso QRS, nel mezzo l'intervallo QT; a : durata del picco, b: durata del successivo punto di flesso, c: intersezione tra la tangente e la linea di base $t=b$. La correzione lineare della linea di base	

è stata applicata dai dati dall'inizio del QRS fino all'inizio della seguente onda P.	25
Figura 16. Effetto della dispersione del tempo di ripolarizzazione sulla potenza della TW come osservato nelle simulazioni basate sul modello della sorgente EDL. A sinistra derivazione V1.a destra derivazione V4.....	27
Figura 17. Insieme di 64 registrazioni simultanee di forme d'onda QRST di un soggetto sano. I segnali sono riportati sovrapposti per sottolineare le somiglianze generali tra le forme d'onda ST-T.	28
Figura 18. Linea continua: versione stilizzata di un potenziale transmembrana;Linea di base spostata in zero. Linea tratteggiata: Derivata della curva discendente della linea continua, con il segno invertito.	31
Figura 19. Forma dell'onda T dominante stimate da 64 forme d'onda QRST di un soggetto sano. Linea continua: media ponderata dei segnali al di là del punto J. Linea tratteggiata: estrapolazione fino a $t = 0$. Linee verticali tratteggiate, da sinistra a destra,indicano i punti temporali utilizzati nella estrapolazione: TJ, t_1 , t_2 , t_3 e T_{apex}	33
Figura 20. Onde DTW. Linea continue = onde di tre soggetti sani; linee tratteggiate = tre casi con infarto dei miocardio.....	34
Figura 21. Onda T nelle 12 derivazioni.....	35
Figura 22. a: onde T normale; b: onda T piatta; c: onda T invertita; d: onda T alta ed appuntita; e,f: onde T bifasiche.	36
Figura 23. A sinistra: ST sopraslivellato e onda T positiva con morfologia “a sella” . a destra: ST sopraslivellato “convesso o a cupola” (coved) con T negativa.	38
Figura 24. Elementi che costituiscono il sistema BSPM: sistema di supporto degli elettrodi ActiveOne, unità di ricezione e trasmissione, PC.....	47
Figura 25. Schema di posizionamento degli elettrodi per la configurazione 1.	47
Figura 26. Supporto per gli elettrodi.	48
Figura 27.Schema di posizionamento degli elettrodi, in grassetto le posizioni da V1 a V6.	49
Figura 28. Posizione degli elettrodi selezionati.....	51
Figura 29. Spettro del rumore utilizzato nelle simulazioni.	52
Figura 30. Schema a blocchi dell' algoritmo pseudo-genetico.	56
Figura 31. Istogramma delle frequenze dei leads selezionati dall' algoritmo in verde quelli che superano la soglia delle 40 volte.....	63
Figura 32. Posizione e nome dei leads selezionati.	64

Figura 33. Schema riassuntivo dell'algoritmo utilizzato.....	69
Figura 34. Segnale ottenuto dal sistema BSPM. In alto: Leads V6 con rumore sovrapposto. In basso: spettro del leads V6.	71
Figura 35. In alto: segnale dopo il filtraggio con il notch. In alto: Leads V6 con rumore sovrapposto. In basso: spettro del leads V6.....	71
Figura 36. In alto: segnale dopo il filtraggio con il passa banda. In alto: Leads V6 con rumore sovrapposto. In basso: spettro del leads V6.	72
Figura 37. In alto: segnale dopo il filtraggio con il passa alto. In alto: Leads V6 con rumore sovrapposto. In basso: spettro del leads V6.	73
Figura 38. Selezione manuale dei punti t1 e t2.....	74
Figura 39. Tacogramma. Le linee rosse indicano la soglia a +/- 15 msec.....	76
Figura 40. Onde T per i 64 leads.	77

Indice delle tabelle

Tabella 1. Durata e ampiezze delle onde.....	15
Tabella 2. Statistica degli indicatori della durata della fine della ripolarizzazione a, b, c (specificati in Figura 17) osservati sulle derivazioni V1, V4; sistema a 64 derivazioni e la funzione STD(t). Per le 64 derivazioni sono indicati il valore minimo, massimo e la media. Il tempo t=0 è preso per indicare l'inizio del complesso QRS.	26
Tabella 3. Valori di media e differenza tra le media e il valore reale di ripolarizzazione dove $\Delta = \text{valore reale} - \text{valore medio} $	65
Tabella 4. Pazienti sani.....	67
Tabella 5. Pazienti patologici	67
Tabella 6. Valori medi del V-index per i soggetti con ER.	83
Tabella 7. Valori medi del V-index per i controlli.	84

Indice dei grafici

Grafico 1. V-index per 12 leads al variare del tempo di ripolarizzazione per diversi livelli di rumore.	57
Grafico 2. V-index per 64 leads al variare del tempo di ripolarizzazione per diversi livelli di rumore.	58
Grafico 3. V-index per tempo di ripolarizzazione di 20 ms al variare del livello di rumore aggiunto per le 12 e le 64 derivazioni.	59
Grafico 4. V-index per tempo di ripolarizzazione di 30 ms al variare del livello di rumore aggiunto per le 12 e le 64 derivazioni.	59
Grafico 5. V-index per tempo di ripolarizzazione di 40 ms al variare del livello di rumore aggiunto per le 12 e le 64 derivazioni.	60
Grafico 6. V-index per tempo di ripolarizzazione di 50 ms al variare del livello di rumore aggiunto per le 12 e le 64 derivazioni.	60
Grafico 7. V-index per tempo di ripolarizzazione di 60 ms al variare del livello di rumore aggiunto per le 12 e le 64 derivazioni.	61
Grafico 8. Media del V-index valutata per ogni valore di ripolarizzazione e la corrispondente deviazione standard per le 12 e le 64 leads.	62
Grafico 9. Media del V-index valutata per ogni valore di ripolarizzazione e la corrispondente deviazione standard per le 12 e le 64 leads e per i leads selezionati.	65
Grafico 10. V-index calcolato per le 12 derivazioni per i controlli.	78
Grafico 11. V-index calcolato per leads selezionati dall' algoritmo pseudo-genetico per i controlli.	78
Grafico 12. V-index calcolato per le 64 derivazioni per i controlli.	79
Grafico 13. V-index calcolato per le 12 derivazioni per i soggetti con ER.	80
Grafico 14. V-index calcolato i leads selezionati dall' algoritmo pseudo-genetico per i soggetti con ER.	80
Grafico 15. V-index calcolato per le 64 derivazioni per i soggetti con ER.	81
Grafico 16. Confronto tra controlli e soggetti con ER per le 12 leads.	82
Grafico 17. Confronto tra controlli e soggetti con ER per i leads selezionati dall' algoritmo pseudo-genetico.	82
Grafico 18. Confronto tra controlli e soggetti con ER per le 64 leads.	83

Grafico 19. V-index medio, valutato per ogni valore RT, e la deviazione standard per le 12, le 64 derivazioni e per le derivazioni selezionate, in nero è rappresentata la retta che interpola il valore vero del V-index.....	88
Grafico 20. Confronto tra i valori dei controlli per le 12 e le 64 derivazioni.....	89
Grafico 21. Confronto tra i valori dei soggetti con ER per le 12 e le 64 derivazioni.	89

Acronimi

ABS	Sindrome di Brugada Asintomatica
ADP	Durata del Potenziale D Azione
AV	Nodo Atrio Ventricolare
BS	Sindrome di Brugada
BSM	Body Surface Mapping
BSPM	Body Surface Potential Mapping
DTW	Dominat T Wave
ECG	Elettrocardiogramma
EDL	Doppio Strato Equivalente
ER	Early Repolarization Syndrome
MI	Infarto del Miocardio
PCA	Analisi delle Componenti Principali
RT	Tempo di Ripolarizzazione
SA	Nodo Seno Atriale
SVD	Decomposizione ai Valori Singoli
TMP	Potenziale Transmembrana
TW	Onda T
WCT	Terminale Centrale di Wilson
ZM	Media Zero

Capitolo 1

Introduzione

1.L'elettrofisiologia cardiaca e il cuore

Per elettrofisiologia si intende una branca della fisiologia che studia i rapporti esistenti tra elettricità e materia vivente. Sono oggetto di studio dell'elettrofisiologia i fenomeni elettrici che hanno origine e sede nelle cellule e nei tessuti animali o vegetali, nonché la diversa reattività delle strutture viventi all'azione della corrente elettrica.

Gli sviluppi tecnologici nel campo dell'elettronica e informatica stanno permettendo lo sviluppo di nuovi strumenti in tutti i settori scientifici.

La medicina è uno dei settori che ha notevolmente beneficiato dell'introduzione di nuove tecniche diagnostiche e terapeutiche che hanno portato ad un miglioramento della qualità della vita negli ultimi anni. In particolare la cardiologia è uno dei settori in cui cura e diagnosi hanno beneficiato maggiormente degli sviluppi degli ultimi decenni.

L'introduzione dell'elettrocardiogramma (ECG) ha permesso la diagnosi di molte patologie cardiache attraverso una misura non invasiva del potenziale elettrico generato dalle cellule del miocardio misurato sulla superficie del corpo. Per capire un ECG si deve comprendere il ciclo di depolarizzazione e ripolarizzazione di una singola cella, come l'attività elettrica si propaghi e come l'attività di tutte le cellule del cuore produca un potenziale misurabile sulla superficie del corpo.

1.1. Il cuore e il sistema cardiovascolare

Il cuore umano è un muscolo cavo situato nella cavità toracica in una zona centrale chiamata mediastino e ha la funzione di raccogliere e pompare continuamente il sangue nelle arterie al fine di trasportare ossigeno e sostanze nutritive ai tessuti e rimuovere anidride carbonica e cataboliti dai tessuti.

Le sue dimensioni sono simili a quelle del pugno umano e il suo peso, in un individuo adulto, si aggira intorno ai 250-300 grammi.

Macroscopicamente è formato da quattro cavità: atrio destro, atrio sinistro, ventricolo destro e ventricolo sinistro. Le quattro cavità sono collegate tra loro da opportune valvole che permettono il passaggio del sangue in un'unica direzione dagli atri ai ventricoli attraverso la valvola mitrale o bicuspidata situata tra atrio e ventricolo sinistro e attraverso la valvola tricuspide situata tra atrio e ventricolo destro.

Dai ventricoli si diramano le arterie, aorta e polmonare, inoltre sono presenti altre due valvole, la valvola polmonare e la valvola aortica che regolano il passaggio del sangue dai ventricoli ai due vasi. Nell'atrio destro arrivano tre vene, la vena cava superiore, la vena cava inferiore e il seno coronario, che portano nel cuore il sangue venoso proveniente da tutto il corpo e dalle coronarie. Nell'atrio sinistro confluiscono, invece, le vene polmonari, che trasportano il sangue ossigenato di ritorno dai polmoni [1] (Figura 1).

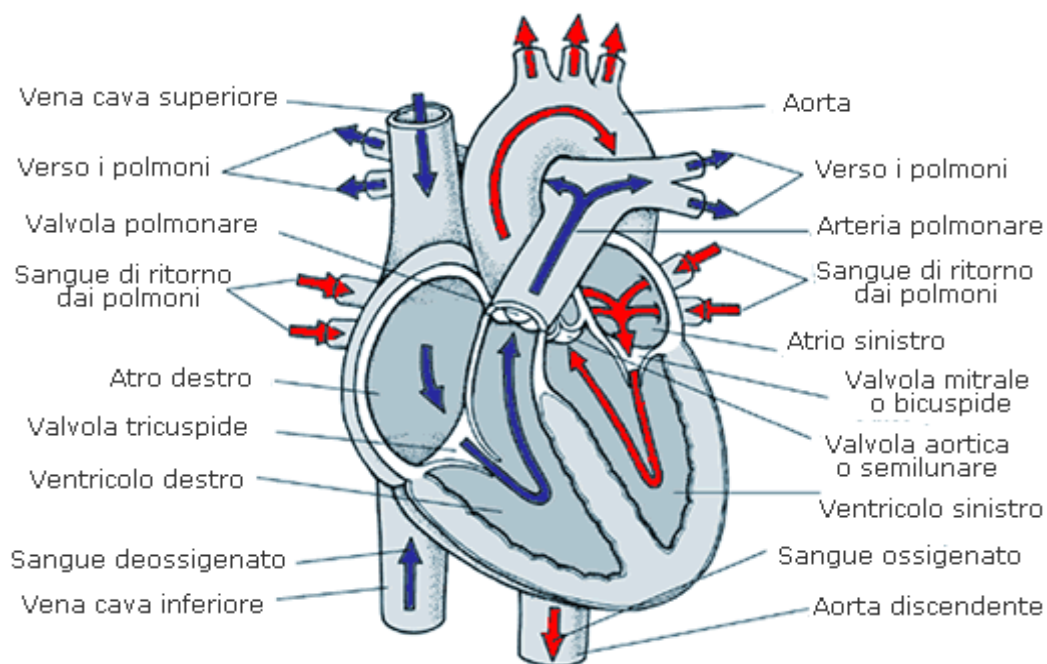


Figura 1. Anatomia del cuore.

Il cuore è rivestito esteriormente da una membrana sierosa, chiamata pericardio, che lo fissa inferiormente al centro frenico del diaframma e lo avvolge, isolandolo e proteggendolo dagli organi vicini. Sulla parete esterna del cuore si possono riconoscere delle linee, dette solchi, che segnano i confini tra atri e ventricoli (il solco coronario o atrioventricolare), tra i due atri (i solchi interatriali) e tra i due ventricoli (i solchi longitudinali).

La superficie interna della camere cardiache è rivestita da una membrana detta endocardio, questa insieme al epicardio e al miocardio (muscolo cardiaco) formano la parete del cuore.

Una persona adulta ha circa 5 litri di sangue che circolano nel proprio corpo in circa 1 minuto. La circolazione sanguigna è sostenuta dalla continua contrazione (sistole) e dal continuo rilassamento (diastole) del tessuto cardiaco durante i battiti.

Nella circolazione sanguigna si possono distinguere due circoli: il piccolo circolo o circolo polmonare, che coinvolge la parte destra del cuore e i polmoni e ha il compito di eliminare dal sangue l'anidride carbonica e ossigenarlo, e il grande circolo o circolo sistemico, che collega il cuore a tutti i vasi del corpo e porta il sangue ossigenato a tutti gli organi e tessuti.

L'energia per far circolare il sangue è data dalla contrazione cardiaca ovvero dalla sistole che spinge il sangue dal cuore alle arterie. Terminata la sistole avviene la diastole, ovvero il cuore si rilassa dando tempo al cuore di riempirsi nuovamente di sangue in arrivo dalle vene.

Tutte le vene del corpo confluiscono nelle due principali, la vena cava superiore e la vena cava inferiore, che si immettono nell'atrio destro. Passando attraverso la valvola tricuspide il sangue venoso arriva al ventricolo destro dove, durante la contrazione ventricolare viene mandato all'arteria polmonare. L'arteria polmonare si divide in arteria polmonare destra e arteria polmonare sinistra le quali conducono ai due polmoni. Il sangue venoso arriva ai capillari polmonari a contatto con gli alveoli polmonari, luogo in cui avviene lo scambio dei gas grazie a una differenza di pressioni parziali di O_2 e di CO_2 tra polmoni e sangue, viene ceduta anidride carbonica e assorbito ossigeno. Il sangue, ora ossigenato, confluisce nella vena polmonare che si immette nell'atrio sinistro del cuore. Attraversando la valvola mitrale giunge al ventricolo, dove la contrazione ventricolare lo spinge nell'aorta. Dall'arteria aortica si diramano le coronarie, che alimentano il cuore stesso, e le arterie che

portano il sangue in tutto il corpo. Seguendo le diramazioni delle arterie il sangue ossigenato arriva alla fitta rete dei capillari dove cede l'O₂ alle cellule e si carica della CO₂ prodotta da queste. Dal letto capillare si ritorna alle vene che confluiscono nelle vene cave e il ciclo riparte (Figura 2).

Per il corretto funzionamento cardiaco è importante che atri e ventricoli siano sincronizzati tra loro [2].

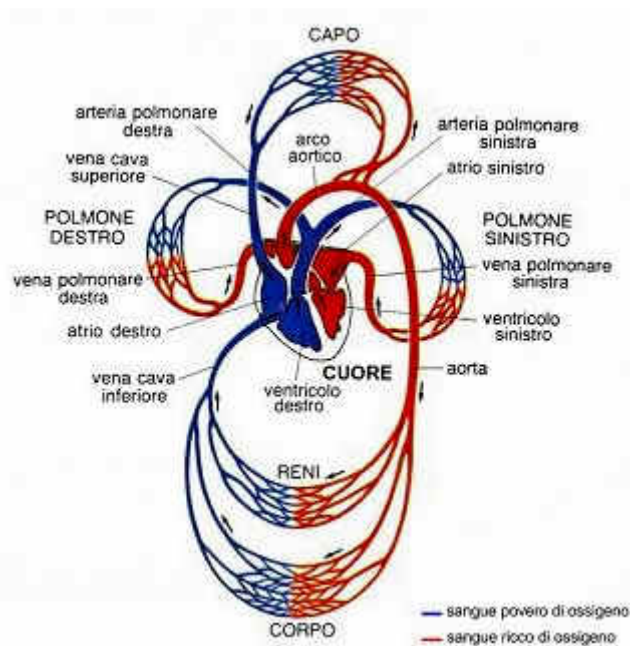


Figura 2. Piccola e grande circolazione.

1.2. Propagazione del potenziale d'azione

Durante il ciclo cardiaco, il comportamento meccanico del cuore è governato dalle interazioni elettriche delle singole cellule che subiscono variazioni nel potenziale elettrico transmembranale quando vengono stimolate con un opportuno potenziale d'azione, innescando così fenomeni di depolarizzazione e ripolarizzazione.

Il sistema di conduzione del cuore è composto da cellule miocardiche strutturate in maniera sinciziale, le varie cellule muscolari sono collegate in continuità tra di loro in modo da formare una maglia. Questa struttura consente il rapido trasferimento degli impulsi da una fibra all'altra in modo da armonizzare e accelerare le capacità contrattili miocardiche.

Nel cuore si sviluppano due tipi di potenziale d'azione: uno generato dalle cellule del nodo seno-atriale (SA) e del nodo atrio-ventricolare (AV), cellule pacemaker e uno generato dalle fibre cardiache. Le fibre cardiache devono comportarsi in maniera simile alle fibre muscolari ma devono assicurare un alto rendimento della pompa cardiaca, mentre le cellule pacemaker si comportano in maniera diversa da qualsiasi altra fibra, perché devono assicurare la generazione del potenziale d'azione.

Il potenziale di riposo della membrana cellulare del miocardio è circa di -80mV -90mV , la membrana cellulare che racchiude la cellula è permeabile ad un certo numero dei ioni (sodio Na^+ , potassio K^+ e calcio Ca^{++}) che la attraversano in corrispondenza di canali attivabili sia per mezzo di un potenziale sufficientemente elevato (cioè che superi una soglia fisiologica caratteristica), sia dall'effetto dei recettori [3].

Si ha un potenziale di azione quando il potenziale di membrana sale da un valore fortemente negativo ad uno leggermente positivo di circa $+20\text{mV}$; poi, dopo uno spike iniziale, la membrana resta depolarizzata per circa 0,2 secondi nella muscolatura atriale e per 0,3 secondi in quella ventricolare, mostrando un plateau alla fine del quale si ha una brusca ripolarizzazione. La presenza di questo "plateau" nel potenziale di azione fa sì che la contrazione muscolare duri da 20 a 50 volte più a lungo nel muscolo cardiaco che nel muscolo scheletrico. Questo allungamento impedisce che durante la maggior parte della contrazione cardiaca le fibre muscolari possano nuovamente eccitarsi, rendendo così impossibile una contrazione tetanica.

Il potenziale d'azione, rappresentato in figura 3, è caratterizzato da cinque fasi:

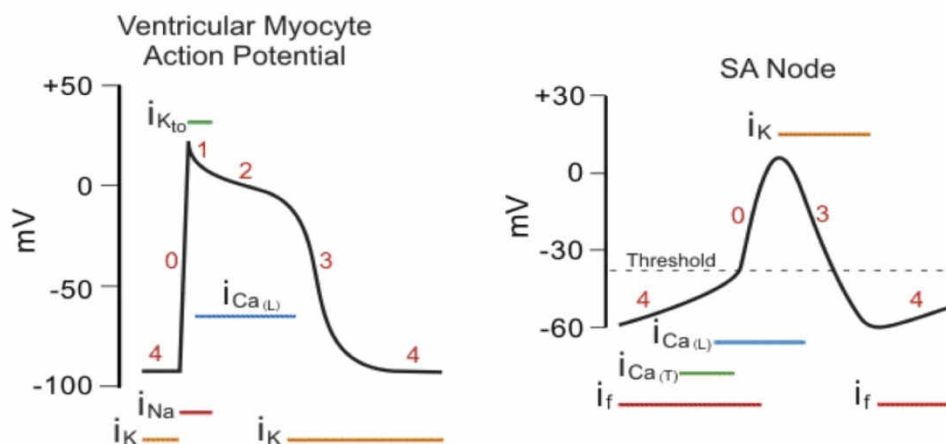


Figura 3. Potenziali cardiaci: a sinistra cellule del miocardio, a destra cellule pacemaker.

La fase 0 di depolarizzazione rapida è dovuta quasi esclusivamente all'ingresso di ioni Na^+ , grazie all'apertura di specifici canali per il sodio. L'ingresso di sodio rende il potenziale meno negativo, permettendo una continua apertura di nuovi canali per il sodio, aumentando così il flusso (potenziale rigenerativo) fino ad un valore di -40mV , in cui tutti i canali del sodio si aprono rendendo l'interno della cellula positivo e l'esterno negativo.

Nella fase 1 di ripolarizzazione precoce, si ha breve ripolarizzazione parziale dovuta all'apertura dei canali del potassio e ad un aumento della permeabilità al Ca^{++} .

La fase 2 di plateau si genera soprattutto per effetto di un flusso di cariche positive entranti dovute a Ca^{++} e Na^+ che vanno a bilanciare il movimento delle cariche positive uscenti legate all'effetto del K^+ .

La fase 3 di ripolarizzazione finale si ha quando i canali del Ca^{++} si chiudono e continua la fuoriuscita di K^+ , in questo modo l'interno della cellula diventa negativo, mentre l'esterno diviene positivo.

Nella fase 4 di ripristino si ha il ripristino delle concentrazioni ioniche ai valori di riposo.

La particolarità delle "cellule pacemaker" è quella di non avere un vero e proprio potenziale di riposo, esse sono in grado di autoeccitarsi. Tra un potenziale d'azione ed un altro si registra una progressiva depolarizzazione della cellula partendo da un valore di circa -65 mV ; la depolarizzazione prosegue verso lo zero, come se dovesse raggiungere un potenziale di riposo, ma prima che si possa stabilizzare raggiunge il potenziale soglia -20mV , dopo il quale parte il picco del potenziale d'azione (Figura 3). Le cellule pacemaker sono caratterizzate da: generazione spontanea dell'impulso, mancanza di potenziale di riposo, alto valore del potenziale di membrana e maggior frequenza nell'insorgenza dei potenziali d'azione.

A differenza delle altre cellule cardiache la loro fase di lenta depolarizzazione (fase 4) è dovuta all'ingresso degli ioni Na^+ che sfrutta canali diversi dal consueto, che vengono chiamati funny. È possibile regolare la frequenza di sparo agendo proprio su questa fase, variando la velocità di depolarizzazione o la soglia di sparo.

Un miocita che è stato depolarizzato non sarà più disponibile per un nuovo potenziale d'azione fino a che esso non si sia ripolarizzato parzialmente: l'intervallo fra il potenziale d'azione e il momento in cui il miocita è disponibile per un nuovo potenziale è definito

Periodo Refrattario Assoluto. Di norma il periodo refrattario del miocardio ventricolare è di 0,25-0,30 secondi, tempo che corrisponde alla durata del potenziale di azione. Nel miocardio atriale il periodo refrattario dura meno che nel ventricolo (circa 0,15 secondi), perciò la frequenza delle contrazioni negli atri può essere molto più elevata che nei ventricoli. La completa eccitabilità non viene ristabilita fino a quando non si ha completa ripolarizzazione del miocita, questo intervallo che segue il periodo refrattario assoluto è chiamato Periodo Refrattario Relativo. Questo periodo è indispensabile per il corretto funzionamento del cuore [4].

1.3. Generazione del battito

Il ciclo cardiaco di depolarizzazione-ripolarizzazione delle cellule del miocardio è alla base della genesi del battito cardiaco.

Durante un normale battito, il segnale elettrico ha origine nel nodo seno-atriale, localizzato in alto a destra dell'atrio destro, vicino allo sbocco della vena cava superiore. Il nodo SA è formato da particolari tipi di cellule che si comportano come pacemaker naturale per il cuore, capaci di generare spontaneamente un potenziale d'azione a una determinata frequenza sfruttando la loro proprietà di automatismo.

L'automatismo è la proprietà di particolari cellule cardiache di generare degli impulsi elettrici, cioè dei potenziali di azione propagabili da una cellula ad un'altra. Quando viene generato un potenziale d'azione, si propaga alle cellule circostanti fino alla completa depolarizzazione della cellula, sfruttando la speciale proprietà delle cellule miocardiche di diffondere direttamente il fronte d'onda.

In figura 4 è rappresentato il ciclo cardiaco in tutte le sue fasi di generazione di un battito.

Una volta che il potenziale si è generato nel nodo SA, l'onda di potenziale si propaga attraverso le cellule per tutti gli atri, generando la prima contrazione cardiaca che spinge il sangue nei ventricoli. Per riempire i ventricoli ci vuole tempo: è importante che ci sia un ritardo tra la contrazione atriale e quella ventricolare.

Gli atri e i ventricoli sono elettricamente separati e la connessione avviene attraverso il nodo atrio-ventricolare che permette di ottenere il ritardo desiderato rallentando la velocità di conduzione. Anche il nodo AV è formato da cellule in grado di generare potenziale d'azione. Dal nodo AV il fronte d'onda si propaga attraverso il fascio di His e i due fasci della branca destra e sinistra situati nel setto intraventricolare, che servono i ventricoli

destro e sinistro. Infine il segnale arriva all'apice del cuore e alle fibre del Purkinje che trasmettono l'impulso elettrico al muscolo ventricolare. Il risultato è la contrazione dei due ventricoli che permettono al sangue di passare nella piccola e grande circolazione attraverso le arterie, aortica e polmonare.

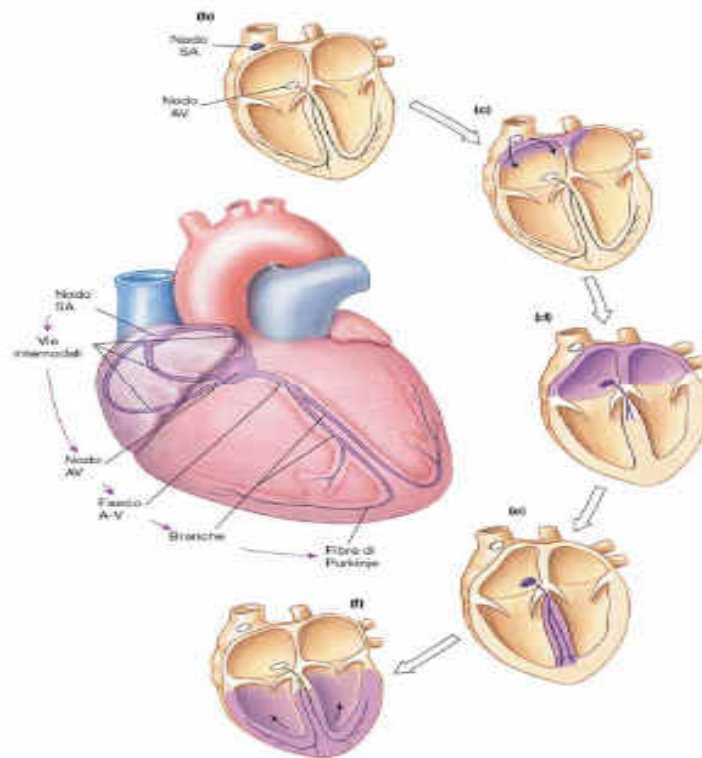


Figura 4. Ciclo cardiaco: la genesi del battito. a: il sistema di conduzione del cuore. b: depolarizzazione del nodo SA. c: l'attività elettrica raggiunge rapidamente il nodo AV tramite le fibre internodali. d: la depolarizzazione si propaga più lentamente verso l'atrio. La conduzione rallenta nel nodo AV. e: la depolarizzazione si sposta rapidamente attraverso il sistema di conduzione verso l'apice cardiaco. f: l'onda di depolarizzazione si propaga dall'apice verso la base.

Avvenuta la depolarizzazione del miocardio ventricolare si verifica un periodo di plateau, in cui non si propaga nessun potenziale d'azione, in seguito le singole cellule iniziano a ripolarizzarsi e un altro fronte d'onda attraversa il cuore [5].

In figura 5 si può osservare il meccanismo di conduzione del ciclo cardiaco in relazione al potenziale d'azione per ciascuna tipologia di fibra e la loro sequenza di attivazione.

Si nota che la durata del potenziale d'azione nelle fibre ventricolari non è costante e si nota che è maggiore nelle fibre eccitate per prime, quindi l'effetto risultante è che le ultime fibre a essere attivate sono poi le prime a ripolarizzarsi. In questa figura è mostrata anche la

corrispondenza tra l'attivazione dei vari componenti del sistema di conduzione e l'andamento dell'ECG.

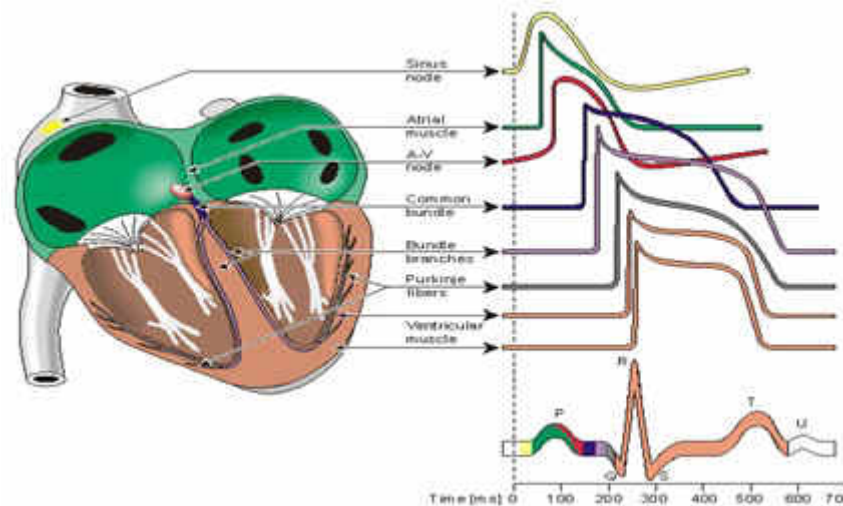


Figura 5. ECG in relazione alle curve del potenziale cellulare dei miociti.

Nel primo centro di automatismo, il nodo SA, la frequenza di insorgenza spontanea del potenziale d'azione, più alta che in tutte le altre cellule automatiche del miocardio, è di circa 70 battiti al minuto. Il secondo centro di automatismo, nodo AV, ha una frequenza spontanea di circa 40 battiti al minuto. Se il nodo del seno cessa di funzionare, il nodo atrio-ventricolare può subentrare e il cuore può battere alla frequenza del nodo AV.

In condizioni normali la frequenza del nodo SA determina il ritmo del battito cardiaco (ritmo sinusale), che tuttavia può essere modificato dall'azione dei fasci nervosi del sistema simpatico e parasimpatico che innervano il muscolo cardiaco. Il sistema simpatico, attivato in momenti di stress, tende ad accelerare la frequenza e la forza delle contrazioni e ad esaltare l'eccitabilità del cuore, mentre, gli stimoli provenienti dal sistema parasimpatico (o vagale), operano in senso contrario al sistema simpatico.

La frequenza del cuore è il risultato dell'equilibrio dinamico fra i due sistemi.

La figura 6 illustra i differenti eventi che si verificano durante il ciclo cardiaco. Le tre curve in alto mostrano rispettivamente le modifiche di pressione nell'aorta, nel ventricolo sinistro e nell'atrio sinistro. La quarta curva del diagramma descrive le variazioni del volume ventricolare, la quinta l'elettrocardiogramma, mentre il sesto tracciato è la registrazione dei toni cardiaci o fonocardiogramma.

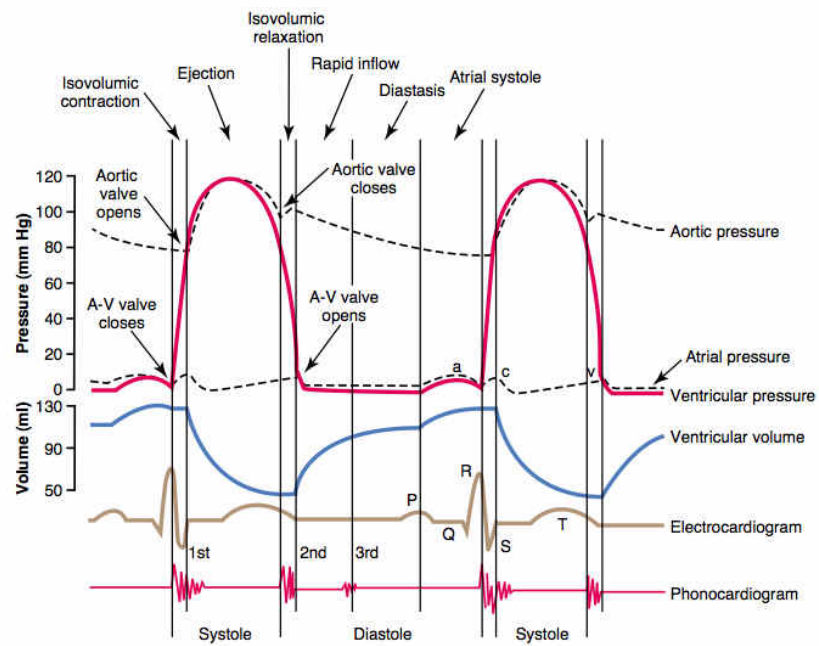


Figura 6. A,B,C: pressione nell'aorta, nel ventricolo sinistro e nell'atrio sinistro. D:variazioni di volume ventricolare. E: l'elettrocardiogramma. F: fonocardiogramma.

Capitolo 2

L'elettrocardiogramma e la Body Surface Potential Mapping

2.L'Elettrocardiogramma (ECG)

L'attività elettrica delle cellule cardiache determina un flusso di correnti all'interno del cuore che si manifesta con una variazione della differenza di potenziale che si propaga attraverso il cuore e i tessuti che lo circondano ed una piccola parte si diffonde fino alla superficie del corpo e può essere misurata con opportuni apparati sperimentali.

L'andamento nel tempo di tali differenze di potenziale costituisce l'elettrocardiogramma (ECG), che rappresenta la registrazione e la riproduzione grafica dell'attività elettrica del cuore nelle varie fasi del ciclo cardiaco.

2.1.Il tracciato ECG

Il risultato dell'attività elettrica del cuore è misurabile attraverso la differenza di potenziale, rilevata da una coppia di elettrodi posti sulla superficie del torace. Nel linguaggio clinico, la coppia di elettrodi e il segnale da essi ottenuto è chiamata derivazione.

Il tracciato ECG è dato dal contributo dei segnali elettrici che rappresentano l'attività elettrica di ogni singola fibra miocardica. Adottando il modello del dipolo, non è più

necessario conoscere in ogni istante la distribuzione del campo elettrico generato dall'attività elettrica cardiaca, ma è sufficiente determinare il momento del dipolo elettrico che genera il campo elettrico in quell'istante, ossia il vettore diretto dal polo negativo al polo positivo la cui ampiezza è il prodotto della corrente per la distanza.

In ogni istante, durante la propagazione dell'impulso attraverso il cuore, il vettore dipolo varia direzione, verso e modulo e pertanto, a livello di ogni singola derivazione elettrocardiografica, vengono registrate le diverse fasi dell'attività elettrica cardiaca sotto forma di onde.

Per costruire il tracciato ECG è quindi necessario conoscere:

- Intensità, direzione e verso del Vettore Cardiaco Istantaneo nei diversi momenti dell'attività cardiaca.
- Posizione e arrangiamento degli elettrodi di registrazione (che cambiano nelle diverse derivazioni).

La morfologia del segnale elettrocardiografico dipende:

- dai generatori cardiaci,
- dalle caratteristiche del mezzo conduttore,
- dalla derivazione utilizzata.

Si possono distinguere le diverse onde le quali corrispondono alle diverse fasi del ciclo cardiaco (Figura 7):

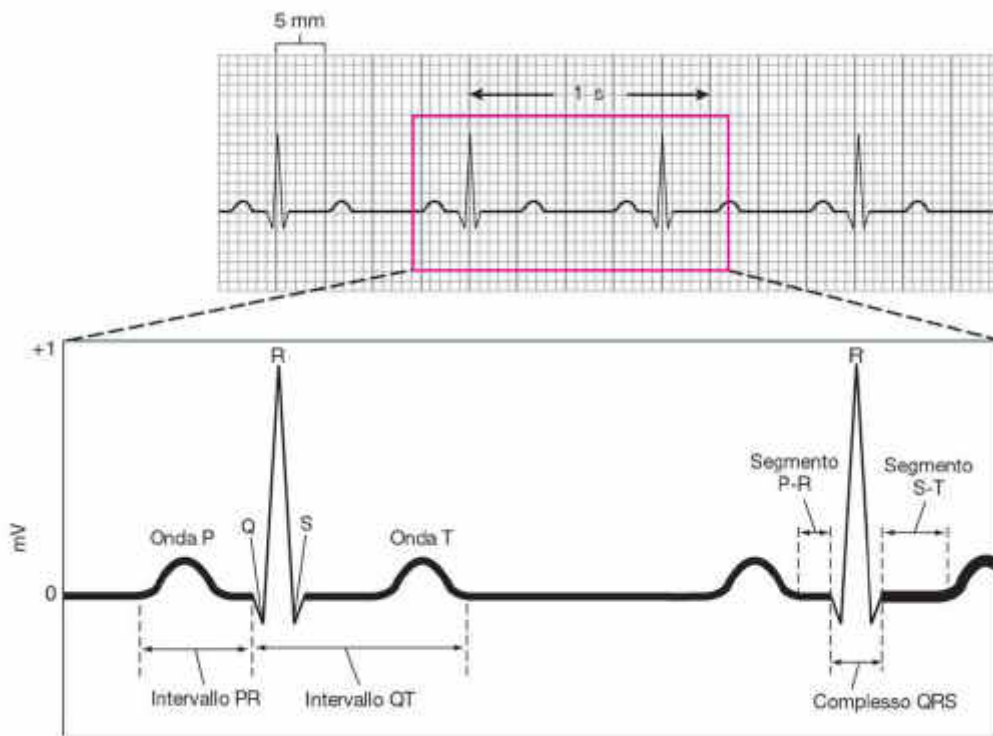


Figura 7. Tracciato elettrocardiografico.

- **L'onda P:** corrisponde alla depolarizzazione degli atri. L'impulso parte dal nodo SA e si propaga ad entrambi gli atri, inducendo la contrazione atriale. Fisiologicamente ha una durata compresa tra 0,06s e 0,10s. La differenza di potenziale misurata è compresa tra 0,1mV e 0,3mV. Dopo il processo di depolarizzazione si verifica il processo di ripolarizzazione atriale che fa tornare le cellule muscolari al loro stato iniziale. L'onda di ripolarizzazione atriale non compare sul tracciato elettrocardiografico in quanto è nascosta dal complesso QRS.
- **Intervallo P-R:** rappresenta il ritardo di conduzione atrio-ventricolare, cioè il passaggio dello stimolo dagli atri ai ventricoli. Viene misurato dall'inizio dell'onda P all'inizio dell'onda Q, ed è il tempo necessario per la depolarizzazione atriale fino all'inizio della depolarizzazione ventricolare. Ha una durata fisiologica compresa tra 0,12s e 0,20s e varia in relazione alla frequenza cardiaca.
- **Il complesso QRS:** corrisponde alla depolarizzazione ventricolare. L'impulso arriva al nodo atrio-ventricolare, passa al fascio di His, alla branca destra e alla branca sinistra e quindi alle fibre di Purkinje. E' composta da 3 onde: l'onda Q, è negativa e di piccole dimensioni e corrisponde alla depolarizzazione del setto interventricolare; l'onda R è

un picco molto alto positivo in corrisponde alla depolarizzazione dell'apice del ventricolo sinistro e l'onda S è un'onda negativa di piccole dimensioni e corrisponde alla depolarizzazione delle regioni basale e posteriore del ventricolo sinistro. Il QRS complessivo ha una durata tra i 0,06s e 0,11s e si misura dall'inizio del complesso QRS fino al suo punto finale, detto punto J.

- Il tratto S-T: rappresenta il periodo in cui le cellule ventricolari sono tutte depolarizzate e pertanto non sono rilevabili movimenti elettrici, normalmente è isoelettrico. Dal punto di vista meccanico rappresenta il livello di irrorazione sanguigna del miocardio. Il segmento ST è compreso tra il punto J e l'inizio dell'onda T. Fisiologicamente non deve essere al di sopra o al di sotto della linea isoelettrica più di 1 mm. Alterazioni del tratto ST sono indice di possibili patologia quali ischemia o infarto.
- Intervallo Q-T: indica il tempo di depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare. Si misura dall'inizio del complesso QRS alla fine dell'onda T. La sua durata è in funzione della frequenza cardiaca, tanto più è elevata la frequenza cardiaca, tanto minore sarà la durata dell'intervallo QT. I limiti fisiologici sono considerati tra 0,47s e 0,45s, una durata maggiore di questo intervallo (QT lungo) indica una possibile suscettibilità a certi disturbi del ritmo.
- L'onda T: corrisponde alla ripolarizzazione dei ventricoli. Segue sempre il complesso QRS. La comparsa di un'onda T negativa con QRS positivo deve fare sospettare qualche patologia. Fisiologicamente ha una forma arrotondata e asimmetrica e un'ampiezza compresa tra 0,2mV e 0,3mV. Questa onda è di speciale interesse in questa tesi e maggiori dettagli sono forniti in seguito.
- L'onda U: è generata da fattori meccanici relativi al rilassamento del miocardio. Generalmente nel tracciato elettrocardiografico è assente.
- Intervallo R-R: rappresenta la distanza tra due picchi R e fornisce informazioni sulla frequenza cardiaca.

In tabella 1 sono riassunti i tempi e le ampiezze delle diverse onde.

EVENTO	DURATA [s]	AMPIEZZA [mV]	SIGNIFICATO
ONDA P	0.07-0.12	0.2-0.4	Depolarizzazione atriale
COMPLESSO QRS	0.06-0.10	1-2	Depolarizzazione ventricolare
ONDA T	0.18-0.20	0.4-0.5	Ripolarizzazione ventricolare
INTERVALLO P-R	0.12-0.20		Tempo di conduzione atrio-ventricolare
INTERVALLO Q-T	0.40-0.42		Tempo di depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare
INTERVALLO S-T	0.30-0.34		Tempo dalla fine della depolarizzazione all'inizio della ripolarizzazione ventricolare
INTERVALLO R-R	0.8-0.9		Durata ciclo cardiaco

Tabella 1. Durata e ampiezze delle onde.

Nella figura 8 è rappresentato l'ECG in relazione alle diverse fasi del ciclo cardiaco. L'onda P è prodotta dalla propagazione della depolarizzazione attraverso gli atri (Figura 8a), che precede la contrazione del miocardio atriale, la quale provoca una lieve ascesa nella curva della pressione atriale immediatamente dopo l'onda P (Figura 8b). Approssimativamente 0,16 secondi dopo l'inizio dell'onda P, compaiono le onde Q, R, S che sono manifestazione della depolarizzazione dei ventricoli (Figura 8c, 8d, 8e, 8f). Questo evento dà l'avvio alla contrazione del miocardio ventricolare, per cui la pressione ventricolare comincia ad elevarsi, come illustrato nella figura. Quindi il complesso QRS comincia in anticipo rispetto all'inizio della sistole ventricolare. Infine, nell'elettrocardiogramma si osserva l'onda di ripolarizzazione ventricolare, l'onda T. Questa rappresenta lo stadio della ripolarizzazione della muscolatura ventricolare (Figura 8g, 8h), nel momento in cui il miocardio ventricolare comincia a rilassarsi. Pertanto l'onda T si verifica poco prima della fine della contrazione ventricolare [6,7].

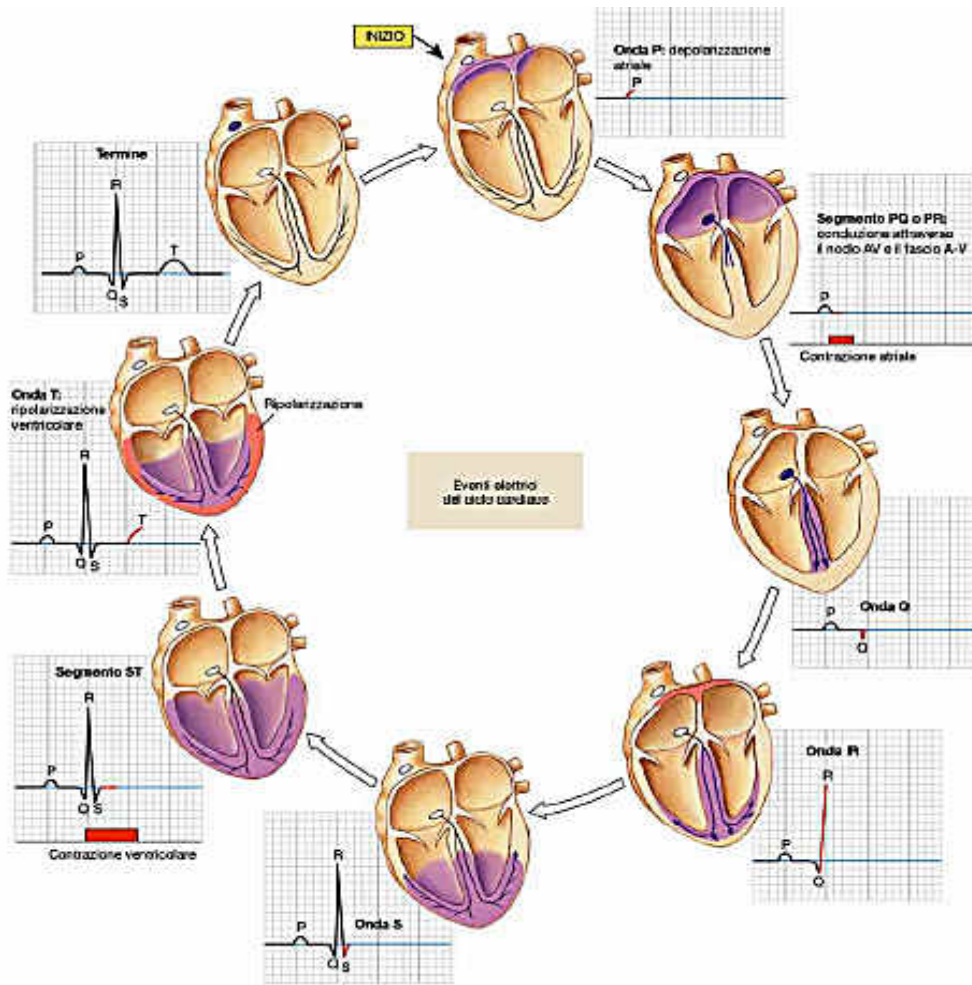


Figura 8. Genesi del battito. ECG in relazione alle diverse fasi del ciclo cardiaco.

2.3. Sistema standard a 12 derivazioni

L'elettrocardiogramma tradizionale comprende 12 derivazioni. Ciascuna di esse descrive lo stesso fenomeno (i processi di depolarizzazione e di ripolarizzazione del cuore) visto da diversi punti di osservazione. La presenza di più derivazioni serve a ricostruire rapidamente l'andamento dei fenomeni elettrici del cuore. Ogni derivazione contiene le stesse onde (P, Q, R, S, T, U) nella stessa sequenza, ma la polarità (positiva o negativa), l'ampiezza e la durata delle deflessioni saranno più o meno diverse nelle differenti derivazioni. Tuttavia, mettendo insieme le informazioni che le 12 derivazioni offrono, è possibile visualizzare l'intera sequenza degli eventi elettrici del cuore, e discriminare la normalità dalla patologia [10].

Si possono distinguere le seguenti derivazioni [11]:

- 3 bipolari periferiche (derivazioni di Einthoven), singolarmente indicate come I, II, III;
- 3 unipolari aumentate (derivazioni di Goldberger), singolarmente indicate come aVL , aVR , aVF ;
- 6 unipolari precordiali, singolarmente indicate come $V1$, $V2$, $V3$, $V4$, $V5$ e $V6$.

Derivazioni bipolari: la Legge di Einthoven stabilisce che conoscendo due derivazioni è possibile derivare matematicamente la terza. (triangolo di Einthoven, figura 9).

$$V_{II} = V_I + V_{III} \quad (1)$$

Dalle definizioni si può notare come la derivazione I fornisca informazione sull'attività lungo l'asse laterale del corpo (destra-sinistra), mentre II e III siano relative all'attività lungo l'asse verticale (superiore-inferiore).

$$V_I = V_{LA} - V_{RA} \quad (2)$$

Braccio Destro (RA) "elettrodo-"
Braccio Sinistro (LA) "elettrodo+"

$$V_{II} = V_{LL} - V_{RA} \quad (3)$$

Braccio Destro (RA) "elettrodo-"
Gamba Sinistra (LL) "elettrodo+"

$$V_{III} = V_{LL} - V_{LA} \quad (4)$$

Braccio Sinistro (LA) "elettrodo-"
Gamba Sinistra (LL) "elettrodo+"

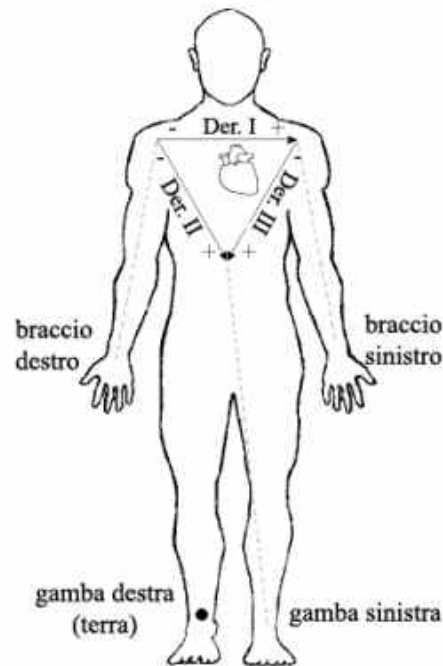


Figura 9. Derivazioni di Einthoven.

Derivazioni unipolari aumentate (o periferiche): le derivazioni unipolari periferiche aVL , aVR e aVF sono le tre differenze di potenziale tra ogni elettrodo ed il centro stella (WCT), ottenuto collegando con resistenze di valore uguale gli altri due elettrodi (Figura 10).

Derivazione aVR : registra gli eventi elettrici degli atri e delle cavità ventricolari.

Derivazione aVL : registra gli eventi elettrici del lato superiore sinistro del cuore.

Derivazione aVF : registra gli eventi elettrici della superficie inferiore del cuore.

$$aVF = V_{LL} - \frac{V_{RA} + V_{LA}}{2} \quad (5)$$

$$aVR = V_{RA} - \frac{V_{LL} + V_{LA}}{2} \quad (6)$$

$$aVL = V_{LA} - \frac{V_{RA} + V_{LL}}{2} \quad (7)$$

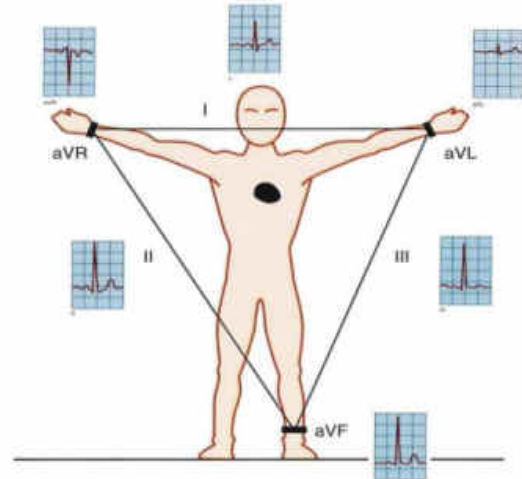


Figura 10. Derivazioni unipolari.

Derivazioni precordiali: le derivazioni precordiali, proposte per la prima volta da F.L. Wilson (1911), prevedono che l'elettrodo posto in posizione precordiale (elettrodo attivo) venga abbinato con un terminale (terminale centrale di Wilson) risultante dal collegamento, attraverso una conveniente resistenza, dei fili provenienti dai tre elettrodi posti sugli arti. Il proposito di Wilson era quello di costituire un elettrodo pressoché indifferente all'attività elettrica cardiaca e che potesse quindi funzionare come elettrodo di riferimento. Il numero delle derivazioni precordiali che si potrebbero ottenere è naturalmente enorme, ma, per uniformità di procedure, sono stati definiti sei punti di esplorazione [11]. Queste derivazioni toraciche vengono indicate con le sigle $V1$, $V2$, $V3$, $V4$, $V5$ e $V6$ (Figura 11).

Data la loro disposizione, esse rappresentano la proiezione del vettore cardiaco sul piano orizzontale individuato nel torso all'altezza del cuore. Le prime tre ($V1$, $V2$, $V3$) colgono l'attività dei lati anteriore-posteriore del corpo, mentre le seconde tre ($V4$, $V5$, $V6$) forniscono informazioni sull'attività lungo l'asse laterale (lati destro-sinistro).

$$V1 = v_1 - \frac{V_{LL} + V_{LA} + V_{RA}}{3} \quad (8)$$

$$V2 = v_2 - \frac{V_{LL} + V_{LA} + V_{RA}}{3} \quad (9)$$

$$V3 = v_3 - \frac{V_{LL} + V_{LA} + V_{RA}}{3} \quad (10)$$

$$V4 = v_4 - \frac{V_{LL} + V_{LA} + V_{RA}}{3} \quad (11)$$

$$V5 = v_5 - \frac{V_{LL} + V_{LA} + V_{RA}}{3} \quad (12)$$

$$V6 = v_6 - \frac{V_{LL} + V_{LA} + V_{RA}}{3} \quad (13)$$

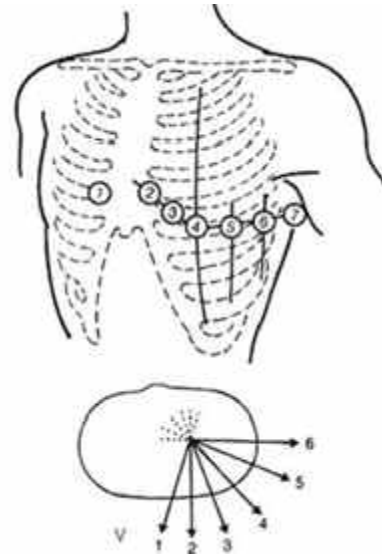


Figura 11. Sezione trasversale del torace e assi del derivazioni precordiali.

2.3. Body Surface Mapping

La Body Surface Mapping (BSM), o Body Surface Potential Mapping (BSPM), utilizza 64 o più elettrodi per registrare e misurare l'attività cardiaca su una porzione molto più ampia del busto rispetto alle 12 derivazioni tradizionali, che registrano solo da 9 siti, e permette di ottenere un quadro a tre dimensioni degli effetti complessivi delle correnti elettriche dal cuore sulla superficie del corpo.

Attualmente, il principale fattore limitante per l'avvio clinico di questa tecnologia è la complessità della registrazione e dell'analisi che richiede più cavi, strumentazione sofisticata e personale dedicato. Inoltre l'esame visivo e l'articolata analisi non consentono di dedurre facilmente la sequenza di eccitazione e ripolarizzazione nel cuore con un sufficiente grado di certezza e di dettaglio. Queste limitazioni possono essere parzialmente superate da procedure inverse che ricostruiscono il potenziale cardiaco, le mappe isopotenziali e ECG dalle misure di superficie. Molti studi hanno dimostrato che la BSM contiene più informazioni diagnostiche e prognostiche rispetto alla ECG a 12 derivazioni [12].

Le problematiche di protocollo non ne permettono un uso comune: non c'è accordo nel numero e nella posizione degli elettrodi, ed ogni gruppo di ricerca utilizza la propria configurazione. Gli elettrodi sono posizionati sul torace anteriore e posteriore dal livello dello sterno fino a sotto le costole. Comunemente sono messi più elettrodi nella parte

anteriore che sul dorso posteriore perché potenzialità più elevate e più ripidi gradienti di potenziale si trovano principalmente sulla parete anteriore che sulla parete toracica posteriore (Figura 12). La maggior parte degli autori sostiene che c'è grande ridondanza nelle registrazioni BSPM e i siti ottimali non sono unici, cioè esistono diversi set di siti ottimali ugualmente performanti [13,14,15].

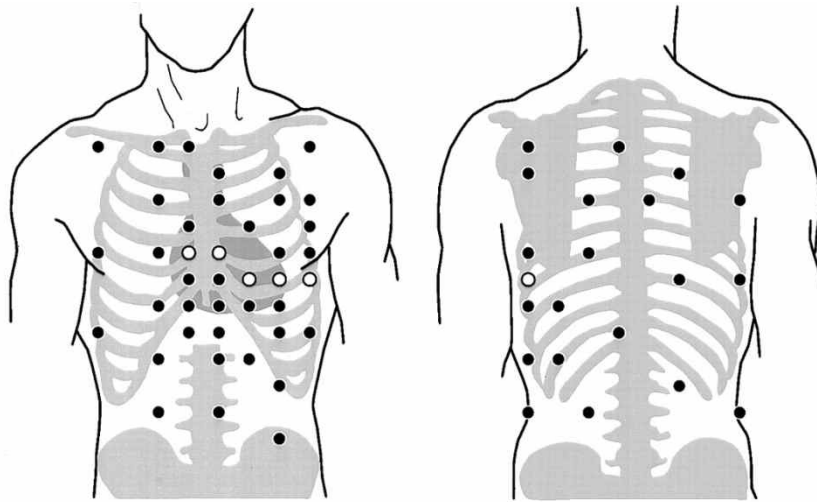


Figura 12. Una possibile configurazione di elettrodi.

Il formato più comune per la visualizzazione di informazioni elettriche di superficie corporea è la mappa equipotenziale, dove il potenziale elettrico in qualsiasi posizione della superficie è rappresentato, in un dato istante di tempo, in base a una scala di colori. Inoltre, mappe isointegrali di QRS, ST-T o forme d'onda QRST sono stati ampiamente utilizzate in quanto riassumono in una sola mappa le informazioni contenute in decine di mappe istantanee. Tra mappe integrali, la mappa integrale QRST ha la proprietà di esprimere la distribuzione superficiale del gradiente ventricolare (Figura 13) [16].

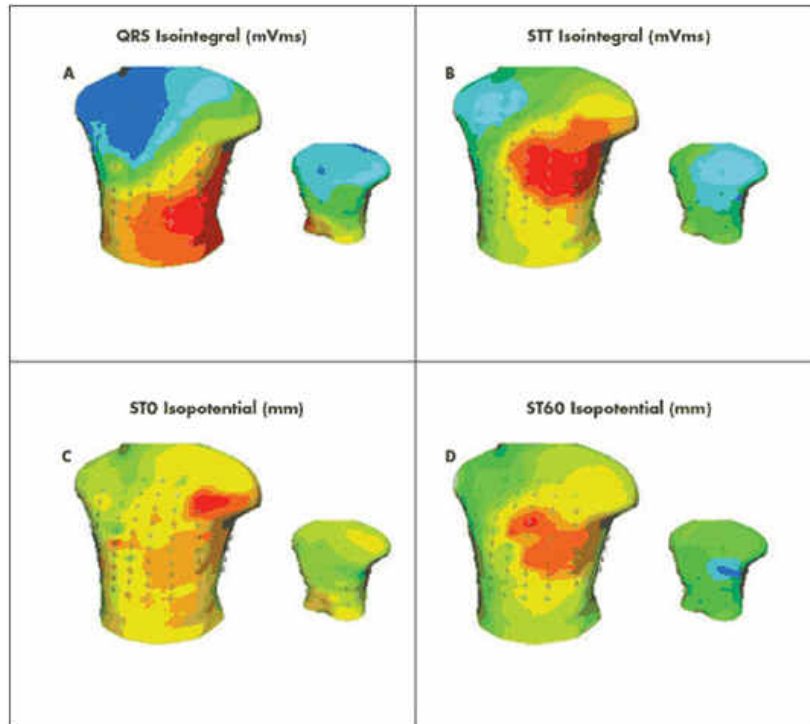


Figura 13. A: mappa del QRS, immagine del QRS completo. B: mappa del tratto ST e dell'onda T completa. C: mappa del tratto ST, a partire dal punto J fino all'inizio dell'onda T. D: mappa del tratto ST, da 60 ms dopo il punto J.

Tra gli studi effettuati tramite la BSM la maggior parte riguarda la diagnosi di infarto miocardico. I maggiori problemi nella diagnosi tradizionali che utilizza le classiche derivazioni elettrocardiografiche sono la localizzazione dei siti di infarto e avere una chiara e completa visione del complesso QRS e dell'onda T. Inoltre è spesso difficile valutare le distorsioni di forma e praticamente impossibile apprezzare distorsioni temporali che si verificano in un complesso QRS. Il lavoro di Flowers et al. [17] si è focalizzato sulla importanza di utilizzare la BSM per mettere in evidenza e visualizzare al meglio il complesso QRS e gli istanti che precedono l'onda T.

La BSM delle zone QRST riflette le proprietà di ripolarizzazione ventricolare e le patologie associate possono essere evidenziate da un'analisi con questo metodo.

I risultati dello studio condotto da M.S. Guillem et al. mostrano che dopo l'infarto miocardico la BSPM rileva onde Q anomale e sovraslivellamento del tratto ST non osservabili con un ECG convenzionale. Questa perdita di informazioni è particolarmente importante in un infarto miocardico della zona inferiore in quanto la zona toracica che presenta queste lesioni è solitamente non esplorata. Inoltre, le informazioni elettriche dalla

superficie del tronco possono essere correlate con la gravità del danno miocardico anche se la quantità di casi studiati non è abbastanza grande per confermarlo [18].

Le mappe QRST possono essere sfruttate anche come metodo non invasivo per valutare l'efficacia di terapie farmacologiche, come mostrato in diversi studi. Nello studio effettuato da L. Brent Mitchell et al, le mappe prima e dopo la somministrazione del farmaco in pazienti con tachicardie ventricolari risultavano differenti in pazienti in cui il farmaco era efficace [19]. Il lavoro svolto da Menown et al. per la valutazione non invasiva della riperfusione dopo terapia fibrinolitica per infarto miocardico acuto e lo studio di Slavicek sugli effetti degli antidepressivi che possono dare effetti collaterali influenti sul sistema cardiaco, mostrano che la BSM permette di ottenere risposte di efficacia farmacologica più utili rispetto alle derivazioni tradizionali. La BSM è in grado di rilevare cambiamenti locali nella ripolarizzazione e depolarizzazione cardiaca molto meglio che nel classico ECG [20,21].

La Body Surface Mapping è stata particolarmente utile nella comprensione della Sindrome di Brugada, malattia che comporta un'alterazione della ripolarizzazione ventricolare che può portare a morte improvvisa. Inoltre, BSPM si è dimostrata utile nel differenziare i pazienti con sindrome di Brugada sintomatica (BS) da quelli con la sindrome di Brugada asintomatica (ABS), la mappa tridimensionale dei segmenti ST in pazienti con BS ha mostrato un picco più elevato nella parte mediana dell'onda rispetto a quello dei pazienti con ABS [22].

In molti studi, oltre a quelli già citati, la BSM è utilizzata per vedere con maggior dettaglio l'onda T e la ripolarizzazione ventricolare, mettendo anche in relazione gli esiti ottenuti comparando questa tecnica con le derivazioni tradizionali. L'accuratezza dei risultati è migliore quando la mappatura della superficie corporea multicanale viene usata al posto dei 12 derivazioni [23].

Gli indici di ripolarizzazione ventricolare non invasivi stimati con la BSM risultano più consistenti se calcolati su un numero maggiore di canali, come dimostrato dallo studio svolto da Marc S. Fuller et al. [24].

Capitolo 3

Ripolarizzazione ventricolare e V-index

3. Ripolarizzazione ventricolare

La dispersione spaziale della ripolarizzazione ventricolare è una proprietà del cuore umano ed è responsabile della formazione dell'onda T sull'ECG.

Affinché inizi un nuovo ciclo cardiaco è necessario che si verifichi la ripolarizzazione, ossia il ripristino elettrolitico, e di conseguenza quello delle cariche elettriche, nelle fibre miocardiche precedentemente depolarizzate. Il processo corrispondente si propaga perpendicolarmente alla parete ventricolare come del resto avviene per la depolarizzazione [25]. Differisce però da quest'ultima perché:

- la ripolarizzazione ha durata maggiore, all'incirca di 2-3 volte, rispetto alla depolarizzazione. Essa infatti diffonde attraverso il miocardio indifferenziato e non attraverso il tessuto di conduzione. Ne deriva che le onde T hanno durata maggiore del QRS sebbene la loro area complessiva sia uguale, anche nel caso siano di segno opposto;
- la ripolarizzazione avviene in verso opposto alla depolarizzazione, ossia dall'epicardio all'endocardio. Infatti le regioni subendocardiche si ripolarizzano più tardivamente, sia a causa della pressione intracavitaria cui sono sottoposte, sia per le peculiari caratteristiche della loro vascolarizzazione. Ne deriva che le onde T normali sono asimmetriche e costituite da due branche riunite in un vertice lievemente arrotondato (Figura 14).

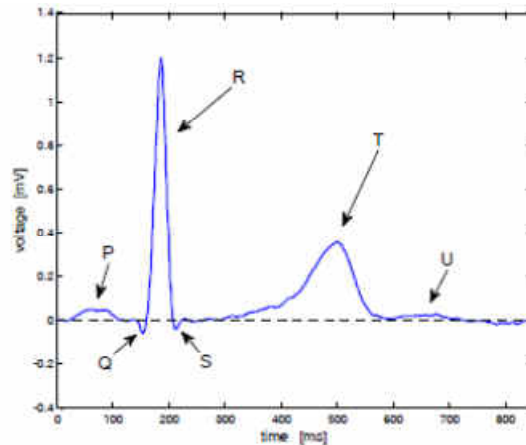


Figura 14. Onda T. Asimmetrica, ossia costituita da due branche che si riuniscono in un vertice lievemente arrotondato.

3.1. Morfologia dell'onda T

L'onda T (TW) è una delle principali componenti dell' ECG. Le applicazioni diagnostiche dell' ECG, possono essere distinte in due categorie: l'analisi del ritmo cardiaco e l'analisi delle forme d'onda osservate sull' ECG.

Le caratteristiche delle forme d'onda usate nelle applicazioni diagnostiche dell' ECG sono la durata temporale, l'ampiezza e la durata delle singole onde.

Per ognuna di queste, in tutte le derivazioni del sistema standard a 12 leads, sono stati raccolti dei set estesi di valori normali [26]. Sfortunatamente, si è visto che tutti questi valori "normali" presentavano una grande deviazione standard, che impediva il poter classificare diversi tipi di malattie cardiache sulla base di queste caratteristiche.

Anche quando si utilizzano dei tipi di analisi multivariate e si applicano stratificazioni in base al sesso, all'età, o in base ad altre variabili costituzionali, rimane comunque una chiara necessità di migliorare le performance diagnostiche. In particolare, per l'onda T, non è data nessuna indicazione relativa alla derivazione nella quale dovrebbe essere preferibile analizzarla [27]. Le analisi statistiche di grandi data base di ECG, in combinazione con le osservazioni cliniche, hanno dimostrato come l'onda T, e in particolare il segmento ST, contengono utili informazioni diagnostiche, in particolare per quanto riguarda gli episodi di ischemia acuta che potrebbero portare ad infarto del miocardio (MI). Un altro interesse relativo alla morfologia dell'onda T deriva dai molteplici pericoli ultimamente identificati derivanti da anomalie nelle ripolarizzazione,

espressi, ad esempio, nella sindrome del QT lungo [28], nella sindrome di Brugada [28] e nella sindrome del QT corto [30].

Su larga scala, il legame tra l'attività cellulare durante la ripolarizzazione e le forme d'onda risultanti sull' ECG, è ancora meno oggetto di studio nella ricerca. Proprio per questo motivo subentra la necessità di un modello biofisico che spieghi la genesi della TW, approccio che può portare ad un migliore uso delle caratteristiche della TW e a comprendere le loro limitazioni. La sorgente è modellata mediante il doppio strato equivalente (EDL), ed è discussa nel dettaglio nel prossimo capitolo.

Le caratteristiche più comuni dell'onda T che vengono utilizzate sono il valore assoluto all'apice dell'onda T (Tapex) e i marker utilizzati per indicare la ripolarizzazione ventricolare completa. I marcatori "di durata" comunemente utilizzati sono mostrati in figura 15a e 15b, sui segnali registrati nelle derivazioni V1 e V4.

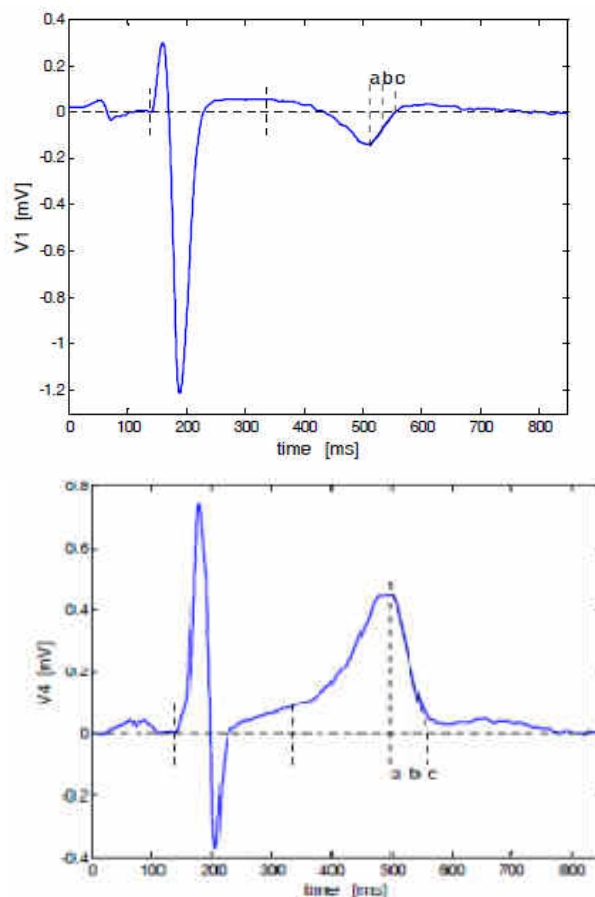


Figura 15. Marcatori di durata indicati nelle derivazioni V1 e V4. Da sinistra verso destra: complesso QRS, nel mezzo l'intervallo QT; a : durata del picco, b: durata del successivo punto di flesso, c: intersezione tra la tangente e la linea di base $t=b$. La correzione lineare della linea di base è stata applicata dai dati dall'inizio del QRS fino all'inizio della seguente onda P.

Il marker a indica l'istante temporale del picco, b indica l'istante temporale del punto di flesso del segmento che segue Tapex e c indica l'istante temporale dell'intersezione della tangente con la linea di base al tempo $t = b$.

Le statistiche dei tempi dei marker a , b , e c osservati sui leads V1 e V4 di soggetti sani sono indicati nella Tabella 2. Inoltre nella Tabella 2 viene mostrato il minimo, la media e il massimo valore osservato sui 64 leads [31].

In tabella è presente anche la media del STD(t), segnale che esprime l'andamento nel tempo della deviazione standard dei potenziali delle derivazioni. La deviazione standard dei potenziali in funzione del tempo fornisce una vista robusta e accurata sulla durata globale della depolarizzazione e della ripolarizzazione così come vengono registrati comunemente dai sistemi di rilevazione.

		a (msec)	b (msec)	c (msec)
V1	Media	374	396	46
V4	Media	359	394	423
64-leads	Minimo	316	351	367
	Media	356	391	417
	Massimo	385	420	467
STD(t)	Media	358	393	419

Tabella 2. Statistica degli indicatori della durata della fine della ripolarizzazione a , b , c (specificati in Figura 17) osservati sulle derivazioni V1, V4; sistema a 64 derivazioni e la funzione STD(t). Per le 64 derivazioni sono indicati il valore minimo, massimo e la media. Il tempo $t=0$ è preso per indicare l'inizio del complesso QRS.

Anche il significato dell'ampiezza dell'onda T può essere interpretato sulla base della sorgente del modello (EDL). Un esempio di questo è mostrato in figura 16 dove è possibile vedere l'effetto della dispersione del tempo di ripolarizzazione sull'ampiezza dell'onda T come osservato in simulazioni basate sulla sorgente del modello EDL.

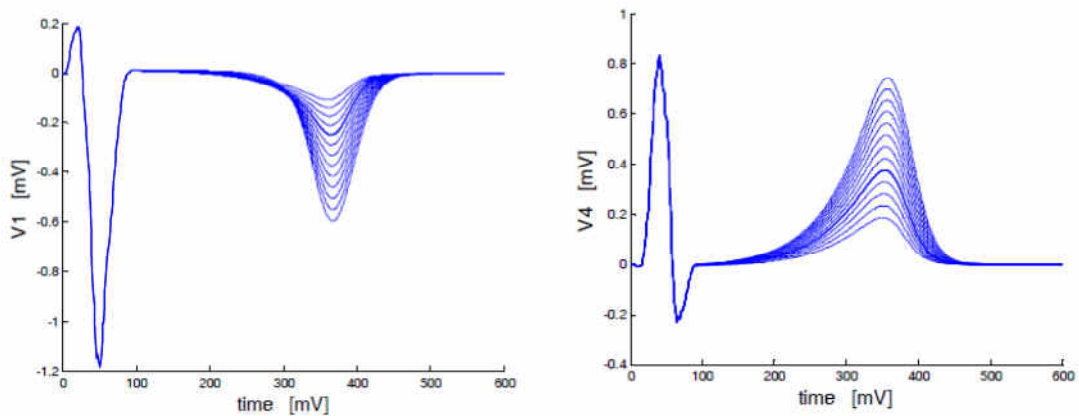


Figura 16. Effetto della dispersione del tempo di ripolarizzazione sulla potenza della TW come osservato nelle simulazioni basate sul modello della sorgente EDL. A sinistra derivazione V1.a destra derivazione V4.

Il risultato mostrato in figura 16, indica che l'ampiezza dell'onda T è un indicatore della grandezza della dispersione dei tempi di ripolarizzazione.

3.2.T-Wave Dominant

Le forme dell'onda T nelle differenti derivazioni posizionate sul torace sono molto simili. La "t-wave dominant" (DTW) è introdotta con l'obiettivo di caratterizzare questa generale forma d'onda e può essere definita come una rappresentazione del comportamento temporale dell'andamento di un tipo di potenziale transmembrana "medio" coinvolto nella genesi dell'ECG.

Nel lavoro di Van Oosterom [32] è dimostrato come la DTW possa essere stimata dalla matrice dei campioni del segnale ECG per ogni derivazione. La posizione del picco della DTW fornisce informazioni sul tempo medio di ripolarizzazione dei potenziali transmembrana coinvolti e l'ampiezza del picco rappresenta la massima pendenza del tratto discendente del potenziale transmembrana.

Quando si analizzano le onde T registrate con derivazioni multiple poste sul torace, la caratteristica principale è che a parte qualche differenza di durata, segno, e ampiezza dei segnali osservati, le loro forme d'onda sono simili. Questo è vero a prescindere dal sistema di derivazioni utilizzato: standard 12-leads o altri sistemi con più o meno elettrodi. Un esempio che raffigura le 64 forme d'onda QRST osservate in un soggetto sano è rappresentato in figura 17.

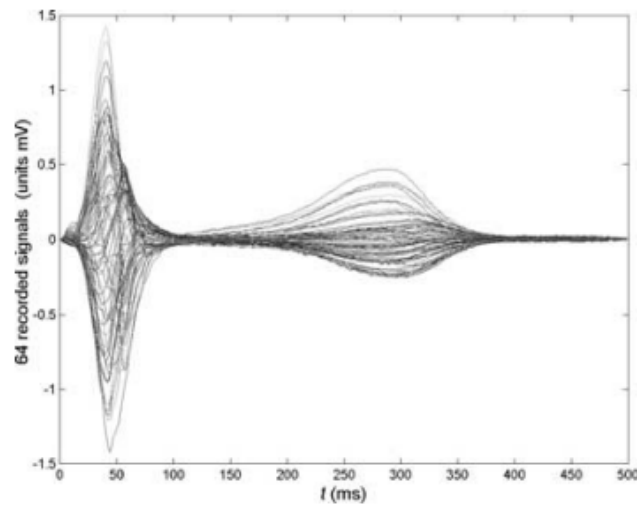


Figura 17. Insieme di 64 registrazioni simultanee di forme d'onda QRST di un soggetto sano. I segnali sono riportati sovrapposti per sottolineare le somiglianze generali tra le forme d'onda ST-T.

Al contrario, le differenze tra le onde T, tendono ad essere molto più grandi in presenza di patologie che influiscono sulla ripolarizzazione.

Da qui si è deciso di andare alla ricerca delle caratteristiche che esprimono la dominanza di una delle componenti nascoste del segnale, rispetto alle altre.

Un approccio utile a tale scopo è stato proposto da Van Oosterom et al. [33] che ha utilizzato la decomposizione ai valori singoli (SVD) della matrice che rappresenta tutte le derivazioni dei segnali (righe della matrice) per tutti i punti di campionamento nel tempo (colonne della matrice).

Il modello descrive la genesi della TW come una combinazione lineare dei potenziali transmembrana.

Nello stesso articolo viene introdotta la DTW, un concetto già presente in un suo lavoro precedente [34] e la sua relazione con il tratto discendente del potenziale transmembrana dei miociti sulla superficie che circonda i ventricoli. Questo descrive un metodo semplice per calcolare la DTW, come anche la sua relazione con diverse caratteristiche delle onde T osservate sulla superficie del corpo.

Per quanto riguarda il modello biofisico, una formulazione generale per la genesi delle forme d'onda dell' ECG come osservato sulla superficie corporea è la seguente:

$$\Phi = A S \quad (14)$$

Dove: S = matrice che rappresenta le sorgenti che generano i potenziali sulla superficie corporea. Le righe n ($n = 1, \dots, N$) della matrice rappresentano l'istante di tempo discreto corrente T dei punti sorgente n . La natura di questi punti sorgente può essere molto diversa. Nel caso del dipolo classico, (le basi del vettore cardiografico), sono solo 3 i punti sorgente considerati: le componenti del vettore nello spazio 3D;

Φ = matrice che rappresenta i potenziali osservati sulla superficie corporea. Le sue righe l ($l = 1, \dots, L$) rappresentano l'ECG nella derivazione l , campionata nei consecutivi istanti di tempo T . A = matrice che incorpora tutte le complessità delle proprietà di conduzione del torace. Gli L elementi della colonna n della matrice A rappresentano le funzioni di trasferimento che legano il potenziale della sorgente nel nodo n con il potenziale delle L derivazioni del segnale. Gli N elementi delle righe l esprimono i contributi degli N nodi al potenziale delle derivazioni l .

Nel modello usato in questo articolo sono considerati numerosi punti sorgente, situati in un serie di nodi uniformemente distribuiti su una superficie chiusa S_h che delimita la massa ventricolare. Il potenziale transmembrana nel nodo n funge da sorgente per quel nodo e può essere paragonato ad un dipolo di corrente normale alla superficie locale S_h , con una forza proporzionale all'area S_h rappresentata dal nodo.

L'equazione 14 è una formula generale che mette in relazione le sorgenti e i potenziali nelle posizioni delle derivazioni indipendenti dal tempo.

Il tipo di sorgente qui descritta, è chiamata doppio strato equivalente (EDL). Si tratta di una descrizione del tutto generale di sorgente, nota dalla fisica, che permette di considerare tutte le sorgenti all'interno di una superficie chiusa avere lo stesso potenziale. Nell'applicazione per la modellizzazione dell'ECG descritta in questo articolo, la superficie coinvolta è S_h , e il potenziale del doppio strato è legato al potenziale transmembrana [34, 35, 36]. Quando il potenziale è uniforme su S_h , le differenze di potenziale esterne al doppio strato sono uguali a zero, se esso descrive una superficie chiusa. Questo corrisponde al ben noto concetto che in uno stato polarizzato uniformemente, le cellule miocardiche non producono un campo esterno. Un'importante conseguenza è che la somma di tutti gli elementi di tutte le righe della matrice di trasferimento è zero.

Espresso in notazione matriciale:

$$Ae = 0 \quad (15)$$

Dove: e = vettore unitario di dimensione N che ha solo elementi di valore unitario.

Un'altra conseguenza è che il livello medio della distribuzione spaziale istantanea del potenziale della sorgente non ha effetto sul corrispondente livello medio del potenziale nel mezzo esterno. Questo fa sì che il potenziale transmembrana abbia polarizzazione nulla.

Per potenziali sulla superficie corporea, l'eq.15 sta ad indicare che il loro valore medio non è specificato e, di conseguenza, vanno definiti alcuni valori di potenziale da usare come riferimento.

Nell'ECG a 12 derivazioni, questo valore è la media dei potenziali del braccio sinistro, del braccio destro e della gamba sinistra: terminale centrale di Wilson di riferimento.

In alcuni lavori è stato applicato uno spostamento risultante in zero [32], valor medio dei potenziali in tutte le derivazioni usate: la media zero di riferimento (ZM).

Viene definito il tempo di ripolarizzazione locale al nodo n da ρ_n come il momento nel quale il valore della caduta del potenziale transmembrana è massimo. Per l'andamento temporale della sorgente del potenziale nel nodo n , si può scrivere di conseguenza:

$$S_n(t) = S(t; \delta_n, \rho_n).$$

È stato dimostrato in lavori precedenti [36] che dando valori specifici per (δ_n, ρ_n) in combinazione con un modello del volume conduttore, questo modello è capace di generare forme d'onde QRST accurate. Come misura della durata del potenziale d'azione locale (APD), è stata utilizzata la seguente formula: $\alpha_n = \rho_n - \delta_n$.

Rispetto all'articolo di Van Oosterom et al. [32], ci si è concentrati sui potenziali elettrici correlati solo con le correnti di ripolarizzazione, per cui la sorgente nei nodi n viene indicata con: $S_n(t) = S(t; \rho_n) = D(t - \rho_n)$, essendo $D()$ la forma del potenziale transmembrana durante la ripolarizzazione (la parte discendente della linea continua illustrata nella Figura 18).

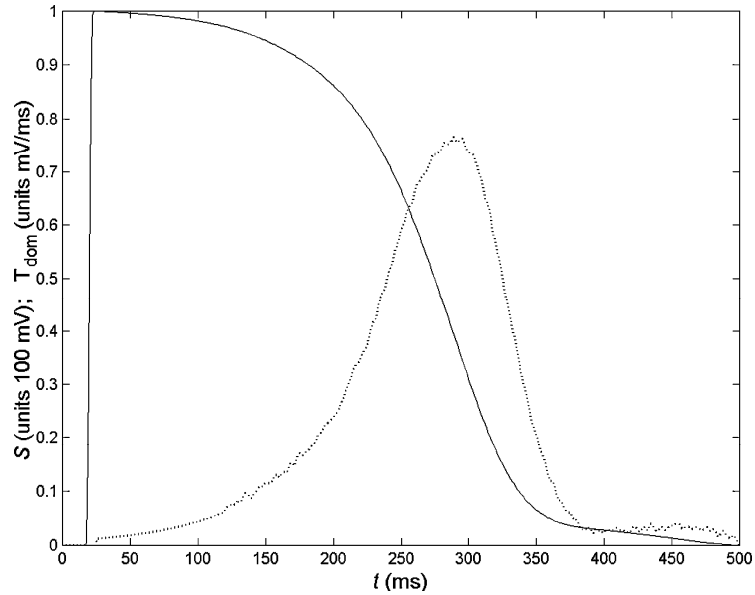


Figura 18. Linea continua: versione stilizzata di un potenziale transmembrana; Linea di base spostata in zero. Linea tratteggiata: Derivata della curva discendente della linea continua, con il segno invertito.

Per i nodi nei quali la ripolarizzazione arriva più tardi, tale curva delle sorgenti di forza è semplicemente spostata verso destra. I tempi di ripolarizzazione differiscono in tutti i nodi: se questi fossero uguali non ci sarebbe una TW, come conseguenza dell'eq.15.

Il valore medio del tempo di ripolarizzazione negli N nodi è indicato come $\bar{\rho}$.

Di conseguenza possiamo scrivere che $\rho_n = \bar{\rho} + \Delta\rho_n$, con $\Delta\rho_n$ = i singoli scostamenti dalla media.

In termini statistici la differenza nel tempo di ripolarizzazione nei nodi N , vale a dire, il tempo di dispersione della ripolarizzazione, può essere specificato sia dal range dei valori di ρ_n che dalla loro deviazione standard.

Si osservi ora come, l'analisi si basa sul fatto che la durata della caduta è generalmente più lunga del range del tempo di ripolarizzazione come definito dai valori ρ_n .

Nei soggetti sani [33] si è visto che l'intervallo di tempo di ripolarizzazione dei nodi è di circa 50msec. Inoltre è dimostrato che l'andamento nel tempo del potenziale di transmembrana nel nodo n con durata ρ_n può essere approssimato come:

$$D(t - \bar{\rho} - \Delta\rho_m) \cong D(t - \bar{\rho}) - D'(t - \bar{\rho})\Delta\rho_m \quad (16)$$

dove D' rappresenta la derivata del tratto discendente di $D(t - \bar{\rho})$.

Nello step finale che porta all'introduzione della DTW, si può assumere l'intervallo dei valori di $\Delta\rho_m$ piccolo rispetto alla durata della caduta.

Sotto questa condizione $\Psi_l(t)$, il potenziale del segmento ST-T ad ogni derivazione l sul torace, può essere scritto così:

$$\psi_l(t) = w_l D'(t - \bar{\rho}) \quad (17)$$

I potenziali misurati sono rappresentati da Ψ e sono correlati solo con la ripolarizzazione. L'equazione 17 afferma che se l'intervallo del tempo di ripolarizzazione è molto piccolo, gli andamenti delle onde T di tutte le derivazioni sul torace sono simili a $D'(t - \bar{\rho})$ avendo un'ampiezza che è proporzionale a w_l , fattori che sono specifici per ciascuna derivazione l . I fattori w_l definiti come $w_l = -\sum_n a_{l,n} \Delta\rho_m$ con $a_{l,n}$ gli elementi della matrice di trasferimento A , sono una combinazione lineare dei valori $\Delta\rho_m$, le differenze individuali dalla media del tempo di ripolarizzazione nei nodi n . Gli elementi $a_{l,m}$ della riga l della matrice di trasferimento A formano questa combinazione lineare. Il loro risultato determina l'ampiezza e il segno di w_l e, di conseguenza, l'ampiezza e il segno dell'onda T nelle derivazioni l .

Sulla base dell'analisi precedente l'onda T dominante (T_{dom}) è così definita:

$$T_{dom}(t) = -D'(t - \bar{\rho}) \quad (18)$$

ovvero la derivata nel tempo della curva del potenziale transmembrana durante la ripolarizzazione.

Il segno negativo è introdotto per forzare l'apice della T_{dom} ad essere positivo, la forma di T_{dom} è quella della linea tratteggiata riportata in figura 20. Il suo valore di picco è circa di 0.75 mV/msec.

Ora che la DTW è stata definita, si può mostrare come questa può essere stimata da ECG osservati, tenendo presenti le ipotesi introdotte prima (andamento uniforme della caduta di potenziale transmembrana $D(t)$ e i valori estremi di $\Delta\rho_m$ che sono piccoli se comparati con la durata della caduta).

Il segmento QRST è diviso in due intervalli, separati dal punto J, la cui proiezione sull'asse dei tempi è indicata con t_j . Diversi metodi euristici sono stati proposti in letteratura per l'identificazione di t_j dai potenziali osservati sulla superficie corporea, il problema è che non è stata trovata una soluzione univoca. Una possibile soluzione è quella di identificare t_j con la curva RMS(t), dove RMS(t) è la radice quadrata dei potenziali all'istante di tempo t , calcolato su tutte le derivazioni coinvolte. In particolare, quando si utilizza come riferimento ZM, la curva RMS(t) esprime un chiaro minimo locale alla fine del complesso QRS. Questo punto sull'asse dei tempi è considerato essere t_j .

La forma d'onda completa mostrata in figura 19 rappresenta la $T_{dom}(t)$.

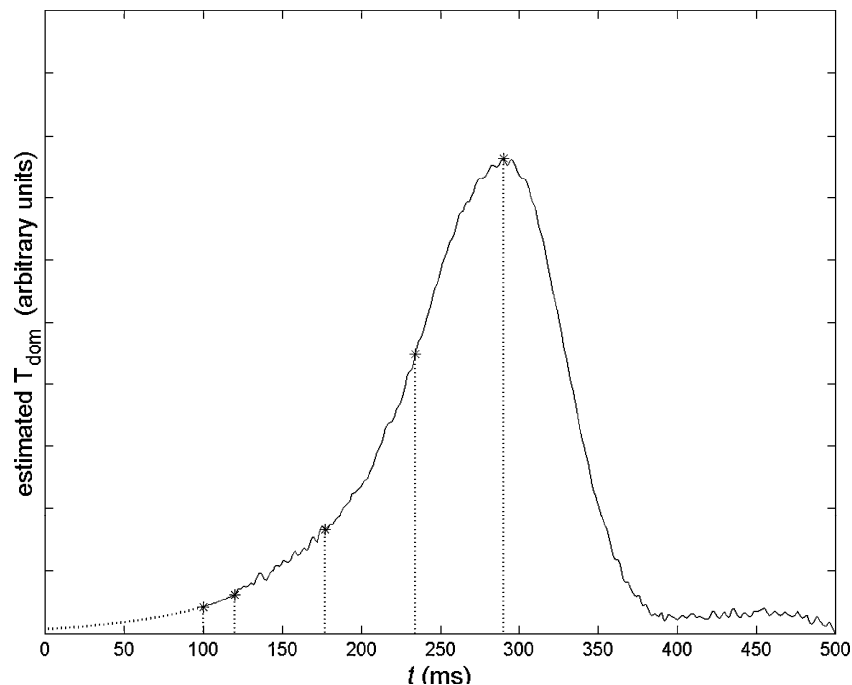


Figura 19. Forma dell'onda T dominante stimata da 64 forme d'onda QRST di un soggetto sano. Linea continua: media ponderata dei segnali al di là del punto J. Linea tratteggiata: estrapolazione fino a $t = 0$. Linee verticali tratteggiate, da sinistra a destra, indicano i punti temporali utilizzati nella estrapolazione: T_J , t_1 , t_2 , t_3 e T_{apex} .

L'andamento della $T_{dom}(t)$ assomiglia a quello di un onda T positiva osservata sulla superficie del corpo.

Infine si può osservare come la DTW o $T_{dom}(t)$ può essere interpretata come una rappresentazione del comportamento temporale dell'andamento di un tipo di potenziale transmembrana "medio" coinvolto nella genesi dell'ECG.

In realtà il potenziale transmembrana può non avere un andamento identico durante la ripolarizzazione e la dispersione del tempo di ripolarizzazione può essere grande, soprattutto in caso di patologie. La presenza di forme d'onda T bifasiche sull'ECG ha un effetto relativamente piccolo sulla stima della T_{dom} , poiché questa risulta essere uno stimatore robusto.

Poiché la $T_{dom}(t)$ è il gradiente del TMP, la sua ampiezza è indipendente dagli effetti del volume conduttore, il tessuto passivo intorno al cuore.

Il calcolo della T_{dom} non richiede di risolvere un problema inverso. Questa è una proprietà unica, mostrata da nessun'altra grandezza caratteristica dei potenziali registrati sulla superficie corporea.

Nei soggetti sani, il valore della T_{dom} nel punto $j_t = t_j$ è piccolo, riflettendo il piccolo andamento del TMP durante la fase di ripolarizzazione. Per alcune patologie nelle quali l'andamento della TMP durante la fase 2 della ripolarizzazione è sostanziale, il valore della $T_{dom}(t)$ nel punto J, $T_{dom}(t_j)$ ci si aspetta essere più ampio che in soggetti sani.

Questo è vero soprattutto per soggetti con infarto miocardico e angina.

Soggetti normali e soggetti con infarto miocardico sono mostrati in figura 20, questi ultimi presentano una chiara elevazione del tratto ST.

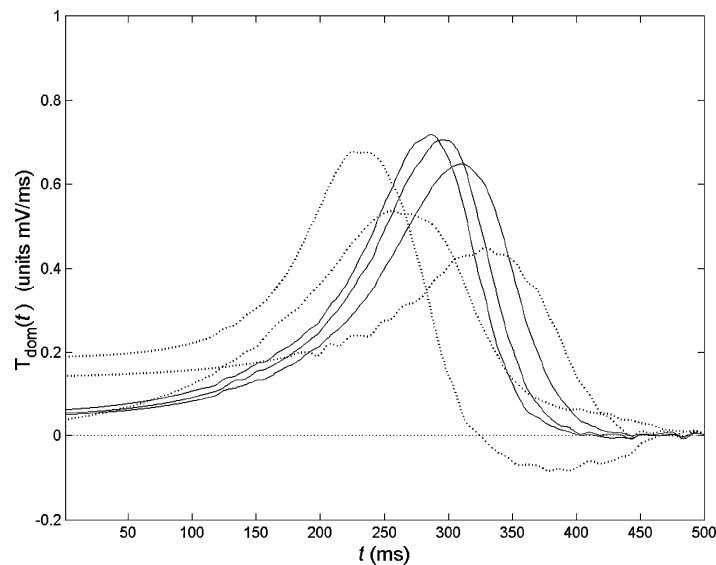


Figura 20. Onde DTW. Linea continue = onde di tre soggetti sani; linee tratteggiate = tre casi con infarto del miocardio.

3.3. Fisiopatologia ed epidemiologia

Negli adulti, la TW è invertita nella derivazione aVR; può essere sia invertita che non invertita nelle derivazioni aVL, III, e V1; e risulta non invertita nelle derivazioni I, II, aVF, V2 e V6. La TW è considerata invertita quando è più profonda di 1mm, si ritiene piatta quando la sua ampiezza è tra 1.0 mm and -1.0 mm [37].

In figura 21 è rappresentata l'onda T per le 12 derivazioni.

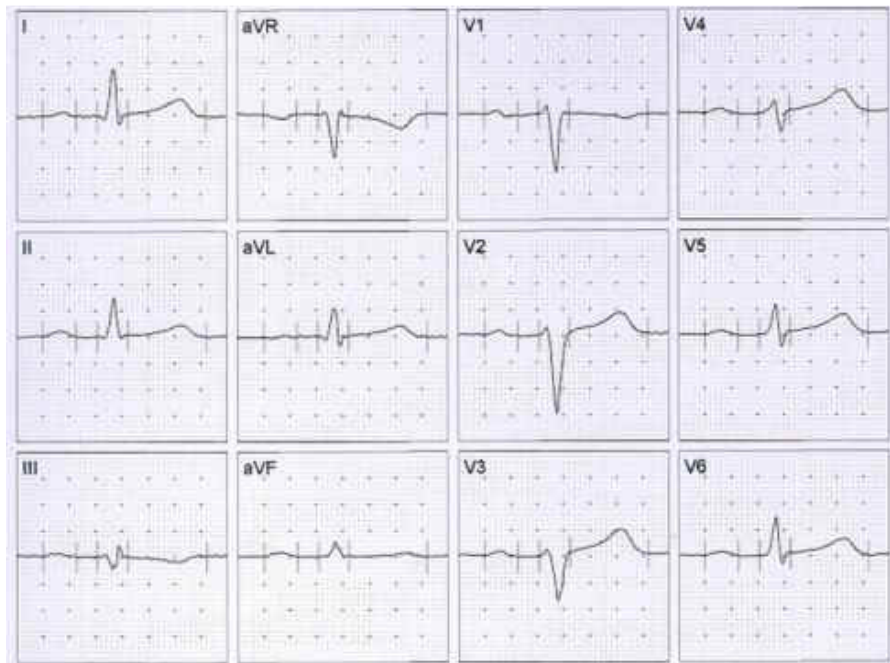


Figura 21. Onda T nelle 12 derivazioni.

Anomalie nella forma dell'onda T possono essere indice di patologie importanti [38]. In condizioni patologiche possono essere rilevati diversi pattern di onde T: onde T invertite, onde T alte ed appuntite, onde T piatte e onde T bifasiche (Figura 22).

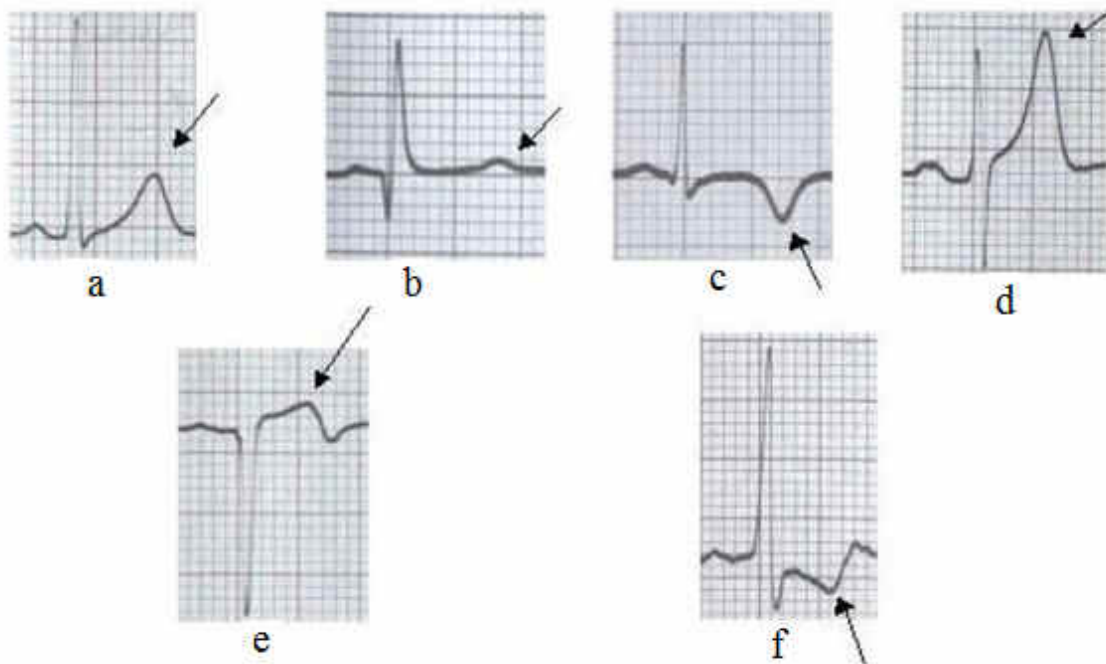


Figura 22. a: onde T normale; b: onda T piatta; c: onda T invertita; d: onda T alta ed appuntita; e,f: onde T bifasiche.

Le patologie più comuni individuabili da un'alterazione dell'onda T sono descritte in seguito.

- **Ischemia miocardica:** si verifica quando il flusso coronarico risulta inadeguato a soddisfare le richieste di ossigeno e sostanze metaboliche necessarie alle cellule miocardiche per svolgere le proprie funzioni. Quando sufficientemente grave e prolungata, l'ischemia determina la necrosi delle cellule stesse. Questa, in caso di occlusione acuta di un vaso coronarico, interessa progressivamente prima gli strati subendocardici, più sensibili al danno ischemico e solo più tardivamente quelli subepicardici. L'ischemia miocardica può essere causata da due principali meccanismi, che possono, tuttavia, combinarsi tra loro nel determinare gli episodi ischemici: impossibilità di aumentare in modo adeguato il flusso coronarico per soddisfare un aumento della domanda miocardica di ossigeno, in genere a causa della presenza di una stenosi coronarica; riduzione primaria del flusso coronarico, dovuta a vasocostrizione, spasmo o trombosi coronarica [10]. La comparsa d'ischemia determina nel miocardio un'alterazione della ripolarizzazione che si esprime in genere come variazioni del tratto ST e dell'onda T. Dal punto di vista elettrocardiografico si possono evidenziare alterazioni legate ad un'ischemia di tipo acuto o cronico che si manifestano con le

tipiche alterazioni del tratto ST (sopra o sottoslivellamento) ed un'eventuale inversione di polarità dell'onda T.

- **Ipertrofia ventricolare** è l'aumento della massa e della dimensione dei ventricoli cardiaci. Sebbene l'ipertrofia ventricolare sinistra è più comune, l'allargamento può verificarsi anche nel ventricolo destro o in entrambi. Nel caso di ipertrofia ventricolare destra è possibile riscontrare una deviazione a destra dell'asse elettrico, presenza di onde P aguzze (ipertrofia atriale destra) e, in casi severi, inversione dell'onda T nelle derivazioni precordiali V1 e V2 e talvolta V3 e V4.

Nel caso invece di significativa ipertrofia ventricolare si assiste oltre che alla comparsa di onde R alte (superiori a 25 mm) nelle derivazioni V5 o V6 e di onde S profonde nelle derivazioni V1 o V2, anche ad una inversione dell'onda T nelle derivazioni I, aVL, V5 e V6 e talvolta V4, associata ad una deviazione verso sinistra dell'asse elettrico.

- **Iperkaliemia:** Per iperkaliemia in campo medico, si intende un eccesso di potassio nel sangue dell'organismo. Il potassio è il principale catione intracellulare e il principale determinante del potenziale di membrana a riposo. La conseguenza dell'iperkaliemia più pericolosa per l'organismo è l'alterazione del ritmo cardiaco (presenza di aritmie). La variazione dell'ECG associate all'iperkaliemia in genere progrediscono dalle forme più lievi sino all'arresto cardiaco e includono: Blocco atrio-ventricolare di primo grado (intervallo PR allungato, >0.2secondi); Onde P appiattite o assenti; Onde T alte, appuntite [onda T più larga dell'onda R in più di una derivazione]; Depressione del segmento ST e alternanza onde Se T; _QRS allargato, >0.12secondi); Tachicardia ventricolare; Bradicardia; Arresto cardiaco.
- **Sindrome di Wellenes:** Le onde T bifasiche positive-negative o le onde T profondamente invertite ($\geq 5\text{mm}$) che spesso le seguono, quando si manifestano nelle derivazioni precordiali V2 e V3, con o senza cambiamenti simili in V1, V4 e V5, sono caratteristiche della sindrome di Wellens [39,40]. La sindrome di Wellens è caratterizzata da due pattern che presentano cambiamenti nell'onda T. Nel 75% dei casi le onde T sono profondamente ($\geq 5\text{mm}$) e simmetricamente invertite dalla derivazione V2 a V4. Nel 25% dei casi, presenta la morfologia bifásica da V2 a V4.
- **Sindrome di Brugada:** ST sopraslivellato e onda T positiva con morfologia "a sella" (saddleback) nelle derivazioni V1-V3 (Figura 23) oppure ST sopraslivellato "convesso

o a cupola” (coved) con T negativa [41] (Figura 23) sono caratteristiche della sindrome di Brugada.

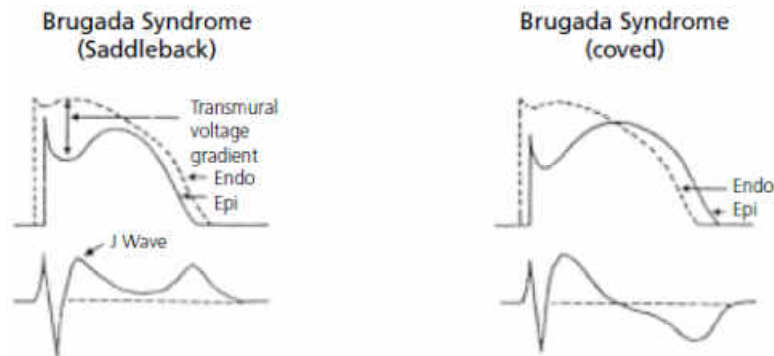


Figura 23. A sinistra: ST sopraslivellato e onda T positiva con morfologia “a sella” . a destra: ST sopraslivellato “convesso o a cupola” (coved) con T negativa.

La depressione del segmento ST e l’inversione dell’onda T sono anomalie elettrocardiografiche comuni, una maggiore consapevolezza del loro pattern, è fondamentale per identificare rapidamente, i disturbi potenzialmente letali.

3.3.1. Early Repolarization Syndrome

È un’esperienza comune per un cardiologo leggere elettrocardiogrammi (ECG) che presentano elevazione del tratto ST e del punto J e fare una diagnosi di un pattern di ripolarizzazione precoce (ER) [42, 43]. Queste alterazioni sono prevalentemente osservate nei giovani atleti maschi e sono state considerate a lungo benigne. Maggiore attività parasimpatica e una maggiore attività cardiovascolare sono le spiegazione più comuni per queste alterazioni ECG [42,44]. Un numero crescente di recenti studi [45-47], tuttavia, hanno associato all’elevazione dell’punto J, una delle caratteristiche tipiche dell’ECG in presenza di ER, l’aumento del rischio di morte cardiaca improvvisa e di fibrillazione ventricolare.

Haissaguerre et al. [45] sono stati i primi a evidenziare un aumento prevalente dell’elevazione del punto J nei pazienti con fibrillazione ventricolare idiopatica. Cappato et al. [46] hanno confermato questa osservazione negli atleti vittime di improvvisa morte cardiaca. In un recente lavoro, Tereshchenko et al. [48] hanno riportato che in pazienti con malattia cardiaca strutturale e con defibrillatori cardiaci impiantabili, era rilevabile un’elevazione transitoria dell’ampiezza del punto J prima della comparsa della tachicardia/fibrillazione ventricolare polimorfa.

Questa e altre osservazioni [46-49] hanno generato dubbi sulla interpretazione benigna del pattern ER e hanno stimolato dibattiti sul suo significato clinico.

In recenti studi viene messo in evidenza come la ripolarizzazione precoce in derivazioni diverse da V1-V3 (specialmente nelle derivazioni inferiori e laterali), è associata ad una maggiore vulnerabilità a sviluppare fibrillazione ventricolare, quindi ad un maggior rischio di morte per cause cardiache nei soggetti di media età e tale rischio è più alto in relazione all'ampiezza dell'elevazione del punto J [47].

In conclusione, il riscontro di una elevazione del punto J nelle derivazioni inferiori non è un reperto innocuo come si credeva e sono necessari nuovi studi prospettici per stabilire il nesso tra la ripolarizzazione precoce e l'aumentato rischio di morte per cause cardiache.

3.4.V-Index

La dispersione spaziale delle ripolarizzazione ventricolare è una proprietà del cuore umano ed è responsabile della formazione dell'onda T sull'ECG .

Un amplificazione di tale dispersione crea le condizioni per lo sviluppo di tachicardia ventricolare e fibrillazione. Quindi, essere in grado di valutare l'eterogeneità della ripolarizzazione dall' ECG sarebbe di valore clinico per la prognosi di pericolo di aritmia ventricolare e per determinare gli effetti collaterali cardiovascolari dei farmaci.

Recentemente, è stato sviluppato . un nuovo metodo per quantificare la dispersione della ripolarizzazione dei miociti basato sull'analisi dell' ECG, il V-index [50].

Per arrivare a definire il V-index bisogna fare alcune approssimazioni, necessarie per poter ottenere i termini utili per calcolarlo.

Si utilizza un modello bidominio per descrivere l'evoluzione temporale delle proprietà elettriche del miocardio: in questo modello il muscolo cardiaco è considerato composto da un dominio intracellulare e un dominio extracellulare e la corrente passa da un dominio all'altro attraverso la membrana cellulare. I potenziali elettrici nello spazio interstiziale sono associati a sorgenti di corrente e proporzionali al gradiente spaziale del potenziale d'azione transmembrana cellulare, φ_m . Pertanto, data la distribuzione di φ_m su tutto il miocardio, è possibile calcolare l'elettrocardiogramma superficiale [51].

Il problema si complica se si considera l'anisotropia del cuore, ma per lo spettro di interesse ($\leq 1000\text{Hz}$) si dimostra che gli effetti di anisotropia intracellulare

sull'elettrocardiogramma di superficie possono essere relativamente piccoli e il potenziale cardiaco può essere considerato quasi statico.

Si può approssimare il potenziale:

$$\Psi = - \int_s c_i \phi_m \nabla Z \cdot ds \quad (19)$$

Dove: c_i = tensore di conduttanza dal del dominio interno, ϕ_m = potenziale transmembrana (TMP), ∇Z = funzione di trasferimenti dell' impedenza, S = superficie che racchiude la regione attiva del cuore.

La superficie del cuore è suddivisa in M regioni contigue (nodi), dove le sorgenti emettono simultaneamente, il potenziale può, quindi, essere riscritto in questo modo:

$$\bar{\Psi}(t) = A \begin{bmatrix} D(t - \rho_1) \\ \dots \\ D(t - \rho_M) \end{bmatrix} \quad (20)$$

Dove: $\psi(t)$ = vettore dei potenziali, uno per ciascuno dei canali considerati, A = matrice di trasferimento $[L \times M]$, è fissato per un dato soggetto e una specifica configurazione, $D(t - \rho_m)$ = fase di ripolarizzazione del potenziale transmembrana dei miociti di una data regione.

ρ_m è definito come l'istante temporale in cui il tratto discendente del TMP, $D(t)$, è massima o istante della TMP dove la derivata prima è minima.

Con l'espansione in serie di Taylor della $D(t - \rho_m)$ attorno a ρ_m

$$D(t - \rho_m) = D(t - \bar{\rho}) - \Delta \rho_m \left. \frac{dD(\tau)}{d\tau} \right|_{\tau=t-\bar{\rho}} + \frac{\Delta \rho_m^2}{2!} \left. \frac{d^2 D(\tau)}{d\tau^2} \right|_{\tau=t-\bar{\rho}} + o(\Delta \rho_m^3) \quad (21)$$

Quando la dispersione della RT aumenta si nota il contributo dei termini di ordine superiore, l'approssimazione della eq.21 al secondo ordine è:

$$\Psi(t) \approx -A\Delta\rho\dot{D}(t - \bar{\rho}) + \frac{1}{2}A\Delta\rho^2\ddot{D}(t - \bar{\rho}) \quad (22)$$

In tempo discreto l'equazione diventa:

$$\Psi = w_1 T_d + w_2 \dot{T}_d \quad (23)$$

Dove T_d è il vettore che contiene le DTW campionate, w_1 e w_2 chiamati “leads factor”, pesi delle diverse derivazioni, dipendono direttamente dalla matrice A e dal tempo di ripolarizzazione dei nodi: $w_1 = -A\Delta\rho$ e $w_2 = \frac{1}{2}A\Delta\rho^2$.

Il tempo di depolarizzazione dei miociti, δ_m , non è casuale ed è descritto dalle linee isocrone di attivazione cardiaca, mentre ρ_m , l'istante in cui si ripolarizzano le cellule, non è così chiaramente definito, non segue esattamente le linee isocrone di attivazione.

La durata del potenziale d'azione, ADP, ($\alpha_m = \rho_m - \delta_m$), mostra una variabilità spaziale attraverso il cuore e non è costante nel tempo. In un soggetto sano si vedrà una leggera variabilità fisiologica attraverso battiti consecutivi e in condizioni patologiche tale variabilità sarà maggiore.

Si può descrivere la RT come una normale: $\rho_m(k) \sim N(0, \sigma_{\varphi_m}^2)$, e riscrivere i “leads factors” in questo modo:

$$w_1(i) = -\sum_{m=1}^M A_{i,m} \Delta\rho_m \quad w_2(i) = \frac{1}{2} \sum_{m=1}^M A_{i,m} \Delta\rho_m^2 \quad (24, 25)$$

La cui varianza è definita come:

$$\text{var}[w_1(i)] = \sigma_{\varphi}^2 \sum_{m=1}^M A_{i,m}^2 \quad \text{var}[w_2(i)] = \frac{\sigma_{\varphi}^4}{2} \sum_{m=1}^M A_{i,m}^2 + \sigma_{\varphi}^2 \sum_{m=1}^M A_{i,m}^2 \vartheta_m^2 \quad (26, 27)$$

Facendo il rapporto tra le varianze dei due leads:

$$\frac{\text{var}[w_2(i)]}{\text{var}[w_1(i)]} = \frac{\sigma_\varphi^2}{2} + \frac{\sum_{m=1}^M A_{i,m}^2 \vartheta_m^2}{\sum_{m=1}^M A_{i,m}^2} \quad (28)$$

Con opportune modificazioni algebriche e semplificazioni si può riscrivere:

$$\frac{\text{var}[w_2(i)]}{\text{var}[w_1(i)]} = \frac{\sigma_\varphi^2}{2} + s_\vartheta^2 + \frac{s_{(\vartheta^2, A_i^2)}}{s_{A_i}^2} = s_\vartheta^2$$

$$\begin{array}{ccc} \downarrow & & \downarrow \\ 0 & & 0 \end{array} \quad (29)$$

E il V-index viene definito in questo modo:

$$Vindex = \frac{\text{std}[w_2(i)]}{\text{std}[w_1(i)]} \approx s_\vartheta \quad (30)$$

Il V-index è la stima della dispersione della ripolarizzazione ventricolare calcolato attraverso il rapporto delle deviazioni standard dei “leads factor” stimati per ogni derivazione.

Le ipotesi fondamentali per l'applicazione del V-index sono:

- Il potenziale elettromagnetico considerato quasi-statico;
- I tensori delle conduttanze del dominio interno (c_i) e esterno (c_o) devono avere uguali rapporti di anisotropia;
- Il potenziale transmembrana dei miociti (TMP) deve essere simile nelle diverse cellule durante la ripolarizzazione;
- Le fluttuazioni nel RT tra successivi battiti vengono modellati come variabili casuali approssimabili a una normale: $\rho_m(k) \sim N(0, \sigma_{\varphi_m}^2)$ dove φ_m e $\varphi_{m \neq n}$ di due nodo diversi sono incorrelati tra loro e $\sigma_{\varphi_m} = \sigma_\varphi$ è costante tra i nodi e nel tempo;
- La frequenza cardiaca è stazionaria [53].

Per il calcolo del V-index i passaggi necessari sono:

1. Stimare i valori di T_d , w_1 , w_2 .
2. Calcolare, per ogni derivazione i , le deviazioni standard di $w_1(t)$ e $w_2(t)$, per ogni battito, utilizzate per calcolare il V-index per ogni derivazione, V_i .
3. Così si ottengono L stime diverse, una per ciascuna derivazione, la consistenza del V-index finale può essere aumentato facendo una media dei V_i .

Questo indice ha bisogno del calcolo della “dominant T-wave” e delle sue derivate.

Teoricamente, maggiore è il numero di derivate, migliore è l'adesione al modello di onda T, ma nel calcolo è inclusa solo la derivata prima, che però viene influenzata dal rumore computazionale.

Sono stati sviluppati metodi parametrici basati sulla definizione dell'onda T per consentire il calcolo analitico della DTW e delle sue derivate. L'uso di DTW parametriche ha consentito l'inserimento di un maggior numero di derivate nel modello e ridotto la differenza tra le onde T effettive e stimate [53].

Il V-index dipende fortemente dalle registrazioni elettrocardiografiche, errori nella selezione dell'onda potrebbero causare una scorretta interpretazione. Per verificare l'effettiva robustezza di questo indice sono state svolte indagini su ECG simulati e per simulare gli errori di collocazione sono stati presi intervalli dell'onda T ritardati o anticipati rispetto al suo inizio effettivo sull' ECG.

È stato dimostrato che la misura risulta indipendente da errori dovuti alla scelta della posizione finale dell'onda T. Inoltre nello stesso studio è stato visto che con un basso numero di derivazioni a disposizione l'errore risultava minore, ma è dovuto semplicemente a un fattore matematico. Un maggior numero di derivazioni, però risulta vantaggioso in quanto permette di convergere al valore reale dello stimatore. In questo lavoro è stato anche mostrato che una riduzione della frequenza di campionamento degli ECG impiegati da 1000 a 200 Hz è accettabile, questo è interessante anche per gli studi pratici, dove sono disponibili registrazioni Holter a frequenza più bassa [54].

Il primo test clinico del V-index è stato svolto sulla malattia di Chagas, malattia causata da un parassita che si moltiplica nelle fibre nervose e cardiache e provoca un deterioramento del cuore. Era già dimostrato un legame tra la variabilità della ripolarizzazione e il rischio di morte per i pazienti affetti da questa malattia ed è stato quindi possibile testare questo indice [55]. Lo studio ha mostrato che la dispersione della RT, misurata dal V-index,

risulta significativamente correlata con il rischio di morte, questo studio però presenta diverse limitazioni ed è in forma di un rapporto preliminare, molti parametri clinici e di laboratorio non sono stati considerati.

Capitolo 4

Sistema di acquisizione BSPM

4. Protocollo sperimentale

L'elettrocardiogramma a 12 derivazioni (ECG) è la tecnica non invasiva più usata in cardiologia, grazie alla sua capacità di rilevare problemi cardiaci in maniera semplice ed economica. Nonostante l'alto numero di elettrodi richiesto con l'ECG a 12 derivazioni, le informazioni che si possono rilevare da ciascuno di essi sono parziali [56,12]. Le derivazioni precordiali, dalla V1 alla V6, sono posizionate sul torace in modo da ispezionare il cuore sul piano orizzontale. Come risultato, le derivazioni standard sono fortemente correlate e mostrano un elevato grado di informazione ridondante. Inoltre, le derivazioni precordiali, erano originariamente posizionate per catturare principalmente l'attività elettrica ventricolare. Gli studi di BSPM [12, 17, 18, 20, 21] hanno dimostrato che, in alcuni casi, ci sono informazioni diagnostiche che possono essere inadeguatamente rilevate dal sistema standard delle 12 derivazioni, perciò la diagnosi di alcuni problemi cardiaci, come l'infarto del miocardio e la sindrome di Brugada, dovrebbe trarre benefici dall'uso di un maggior numero di elettrodi. Partendo da queste considerazioni, in questo lavoro di tesi si è andati a testare la capacità del V-index di stimare la dispersione della ripolarizzazione ventricolare, attraverso le 64 e le 12 derivazioni.

4.1. Sistema di acquisizione BSPM

I dati a disposizione sono stati rilevati dal sistema BSPM di registrazione a 64 canali, con elettrodi Active One di Biosemi [57], disponibile presso la Universitat Politecnica de Valencia. Questo sistema di registrazione ha una banda passante che va da 0 a 500 Hz, una frequenza di campionamento di 2048 Hz, e una risoluzione- quantizzazione di 1 μ V/bit. Il sistema è formato da un set di elettrodi, una batteria e un amplificatore con una fibra ottica in uscita e un trasmettitore che invia i segnali al computer. La trasmissione attraverso fibra ottica assicura che il paziente sia isolato dall'alimentazione. Gli elettrodi usati nel sistema Active One forniscono misure unipolari riferite a un elettrodo comune che può essere posizionato in una posizione qualunque della superficie corporea. Si tratta di elettrodi attivi che permettono un primo step di amplificazione a livello dell'elettrodo stesso, riducendo l'influenza del rumore introdotta dai cavi che collegano gli elettrodi all'amplificatore e questo migliora la qualità del segnale.

In assenza di un sistema di supporto specifico per gli elettrodi, il posizionamento di 64 elettrodi sul corpo del paziente in posizione ripetibili, richiede eccessivo tempo e/o può non assicurare un buon contatto degli elettrodi al corpo del paziente e di ottenere una qualità del segnale accettabile. Con l'obiettivo di fornire un buon contatto e permettere tempi di acquisizione ragionevoli, gli elettrodi sono quindi montati in un sistema di supporto su misura, brevettato dal gruppo Itaca [58], che viene attaccato al corpo del paziente. Uno schema di tutto il sistema è rappresentato in Figura 24. Questo sistema di supporto è disponibile in due diverse configurazioni:

- a) Configurazione con elettrodi che ricoprono tutta la superficie corporea;
- b) Configurazione con elettrodi che ricoprono l'area adiacente agli atri.

In entrambe le configurazioni sono applicate delle perforazioni a un materiale di supporto: una maglia nella configurazione 1 e una cinta nella configurazione 2 in accordo con la griglia degli elettrodi disegnata. Le bande elastiche coprono le perforazioni e permettono di fissare gli elettrodi e di applicare la pressione richiesta. Questo sistema di fissaggio permette una ripetibilità nelle misure in tempi ragionevoli (inferiori a 5 minuti) e garantisce un buon contatto tra elettrodi e pelle del paziente, riducendo così gli artefatti da movimento.

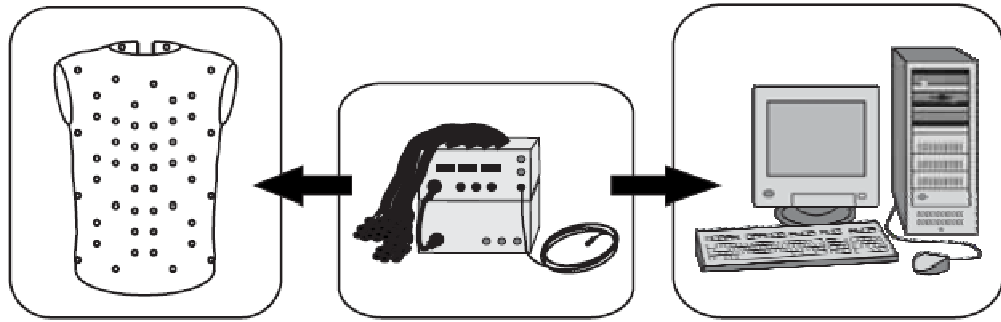


Figura 24. Elementi che costituiscono il sistema BSPM: sistema di supporto degli elettrodi ActiveOne, unità di ricezione e trasmissione, PC.

La configurazione 1 è quella di interesse in questo lavoro, ed è quella con la quale sono stati rilevati i segnali ECG dei pazienti in esame. Essa è costituita da 64 elettrodi distribuiti non uniformemente sul torace, con 16 elettrodi sul lato posteriore e 48 sul lato anteriore, con una concentrazione maggiore in prossimità del cuore (Figura 25). Il sistema di supporto per gli elettrodi è illustrato in figura 26, come da brevetto.

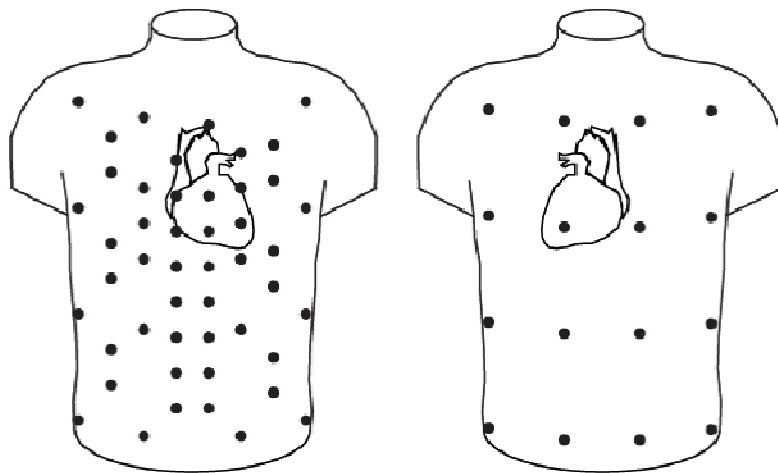


Figura 25. Schema di posizionamento degli elettrodi per la configurazione 1.

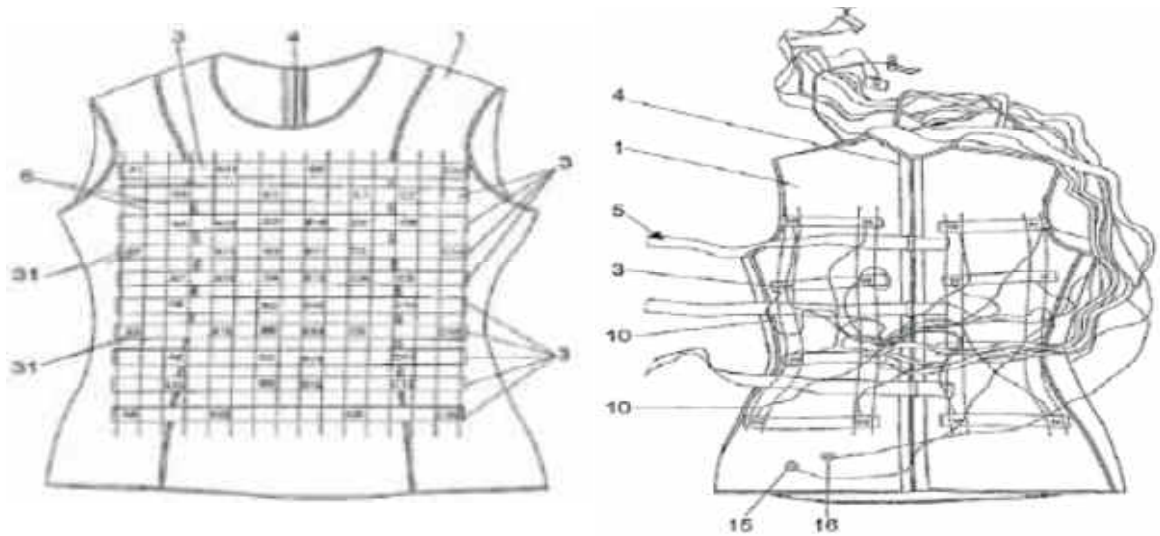


Figura 26. Supporto per gli elettrodi.

4.1.1. Elettrodi per le 12 derivazioni

In Figura 27 è possibile vedere come sono stati posizionati i 64 elettrodi sul torace del paziente, e in particolar modo sono evidenziate le derivazioni A29, B3, B11, B17, B21, B24 che corrispondono rispettivamente alle derivazioni precordiali V1, V2, V3, V4, V5, V6 [59]. Da qui sono state ricavate anche le derivazioni bipolari I, II, attraverso una combinazione lineare delle derivazioni A15 (RA), B14 (LA) e B22 (LL):

$$I = LA - RA = B14 - A15 \quad (31)$$

$$II = LL - RA = B22 - A15 \quad (32)$$

Da qui si è così ottenuta la matrice delle 8 derivazioni (I, II, V1, V2, V3, V4, V5, V6), pseudo 12 leads. In questa tesi le pseudo 12 leads verranno nominate per semplicità 12 leads.

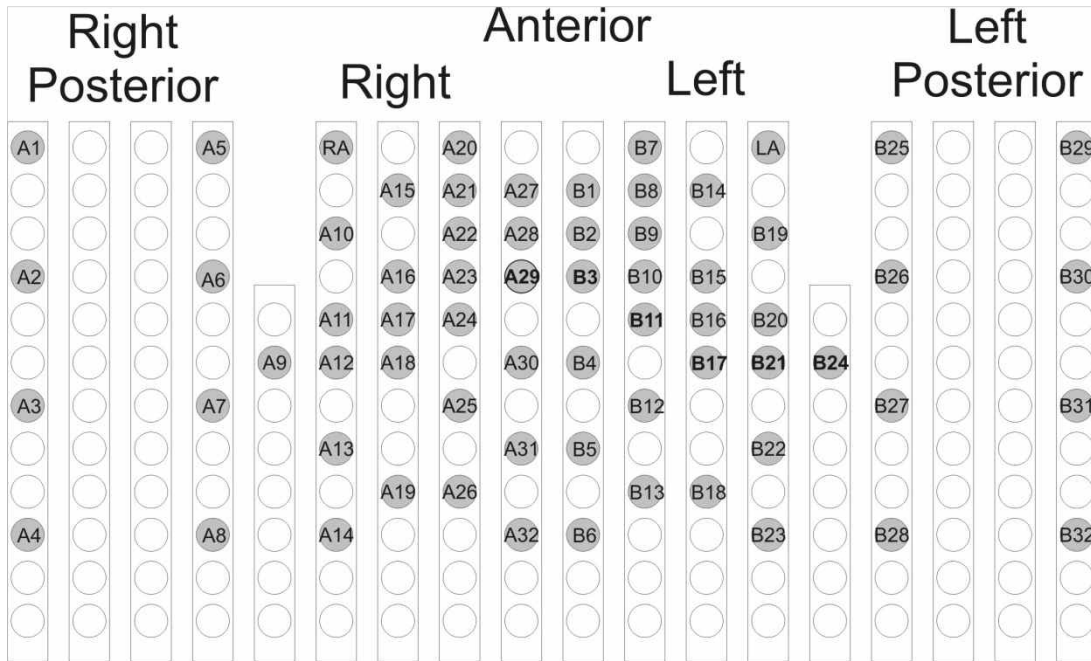


Figura 27. Schema di posizionamento degli elettrodi, in grassetto le posizioni da V1 a V6.

Capitolo 5

Test con ECG simulati

5.1. Dati simulati

Per ottenere gli ECG simulati è stato utilizzato il software ECGSIM sviluppato nel 2004 da Van Oosterom e Oostendorp [60]. ECGSIM è un programma di simulazione che permette di studiare la relazione tra le sorgenti bioelettriche del cuore e i segnali elettrocardiografici risultanti sul corpo e sulla superficie del cuore. ECGSIM simula segnali ECG specificando la distribuzione delle sorgenti elettriche sulla superficie cardiaca selezionando 300 punti nei quali si considera che i miociti condividano lo stesso potenziale di transmembrana (TMP), i nodi sono i vertici di una mesh triangolare che divide il miocardio in 257 zone. Il potenziale sulla superficie del corpo è stato definito applicando le leggi del flusso di corrente (eq. 19) e utilizzando una geometria del tronco ricostruita da risonanza magnetica [60].

Per effettuare le simulazioni è stata utilizzata una funzione che permette di importare in Matlab i dati ottenuti con ECGSIM. Sono stati utilizzati i dati e la matrice WCT, matrice di trasferimento di un individuo maschio di costituzione normale in buona salute.

Nelle simulazioni eseguite la deviazione standard della RT, s_{θ} , è stata aumentata di 10 ms da 20 a 60 ms e la σ_{ϕ} viene incrementata di 1ms da 1 a 4ms.

Sono stati simulate le onde T per i 12 e 64 leads.

Utilizzando la matrice di trasferimento WCT, ottenuta da un individuo maschio in buona salute e moltiplicandola per il TMP, l'attività elettrica dei nodi è stata combinata per fornire le posizioni dei 12 leads indipendenti (V1-V6, aVR e aVL).

Per la simulazione delle 64, come per le 12 derivazioni, è stata combinata l'attività elettrica dei nodi per ottenere le posizioni dei 64 leads.

A differenza delle 12 derivazioni, la cui matrice di trasferimento era già stata inserita nel codice di simulazione delle onde T, la matrice delle 64 è stata ricavata selezionando manualmente i punti sulla mesh e ricostituendo la matrice WTC per i 64 leads. Per ottenere questa matrice sono state individuate le posizioni degli elettrodi sul modello di torace sulla base della mappa di riferimento (Figura 27) con indicati i siti di rilevamento utilizzati dal sistema di registrazione BSPM a 64 canali. I punti selezionati sono indicati in figura 28, in rosso sono rappresentate le posizioni dalla V1 alla V6.

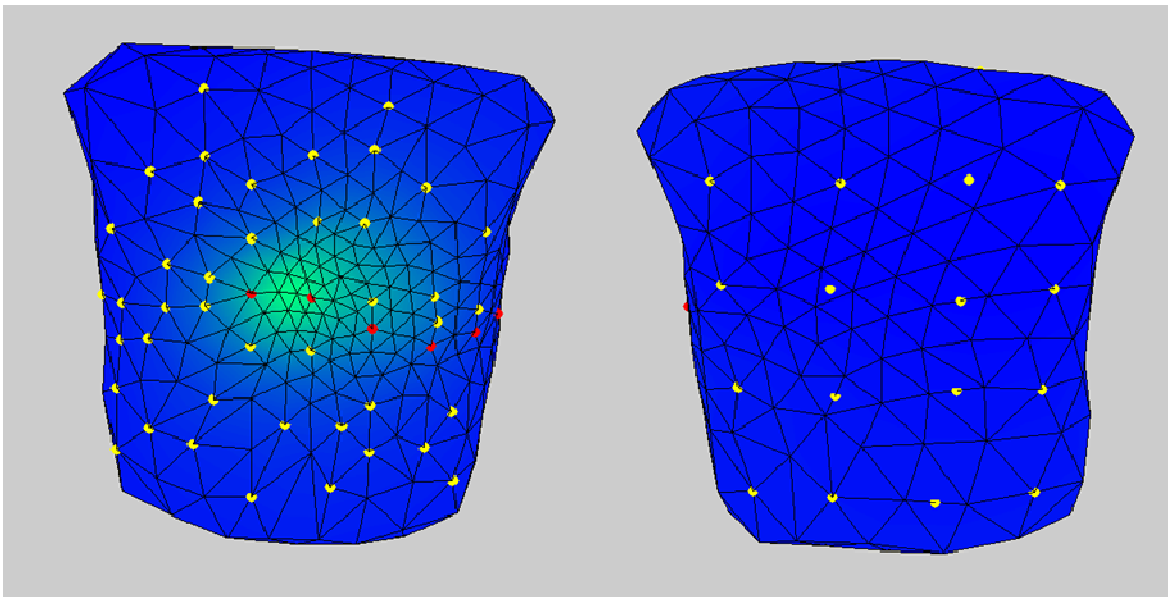


Figura 28. Posizione degli elettrodi selezionati.

5.1.1. Simulazioni con aggiunta di rumore

Altre simulazioni sono state effettuate aggiungendo un rumore al segnale. Il rumore aggiunto è un rumore pseudo-fisiologico con uno spettro simile a un EMG. La scelta di questo tipo di rumore permette di ottenere risultati in condizioni più realistiche, infatti i segnali elettrocardiografici rilevati da soggetti reali contengono sempre una parte di

rumore sovrapposto dovuto a artefatti muscolari, respiratori, contatto tra elettrodo e pelle e rumori dovuti alla rete elettrica.

Il segnale di disturbo utilizzato è stato estratto da un database, “MIT-BIH Noise Stress Test Database” in Physionet e contiene 30 minuti di segnale elettromiografico di ampiezza 30uV picco-picco. Lo spettro del segnale è rappresentato in figura 29.

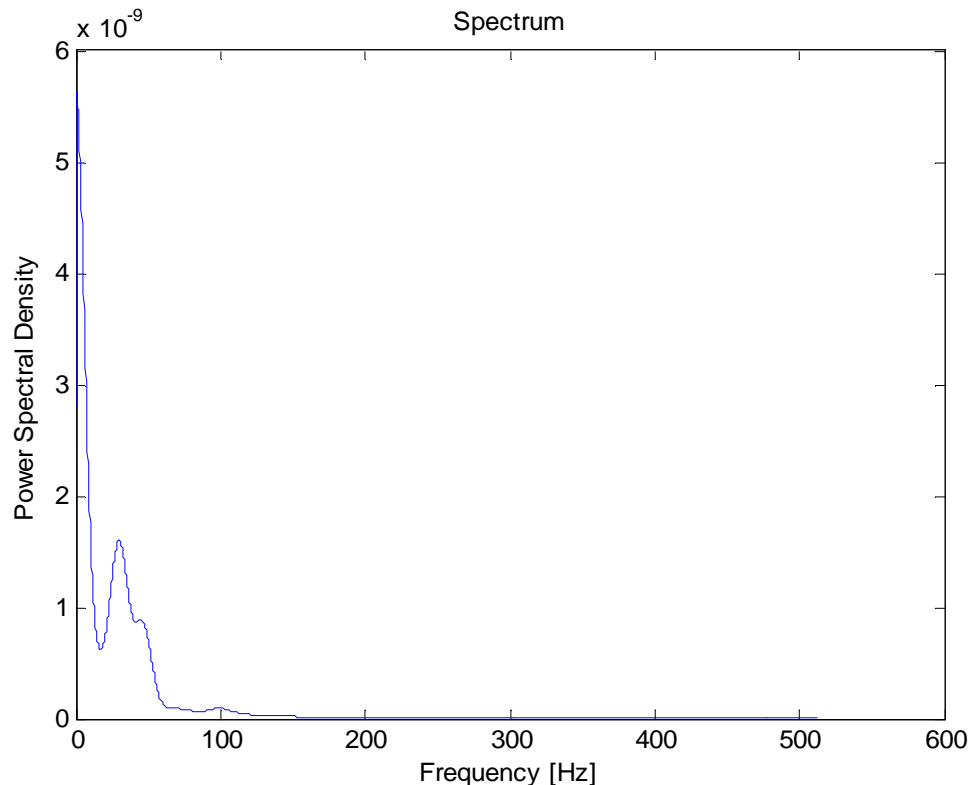


Figura 29. Spettro del rumore utilizzato nelle simulazioni.

Per aumentare la robustezza dei risultati sono state effettuate simulazioni con diversi livelli di rumore, rumori a 30, 60, 120 e 180uV picco-picco.

Questi disturbi sono stati sommati alle onde simulate per i 12 e 64 leads, e successivamente è stato calcolato il V-index.

È utile definire oltre alle due derivazioni bipolari, I e II, descritte rispettivamente nelle eq.31 e eq.32, anche altre tre derivazioni bipolari che verranno in seguito utilizzate, la OR1, la OR2 e OR3.

A differenza delle I, II e III, comunemente note, che permettono di osservare il comportamento del cuore su un piano frontale, queste altre derivazioni introdotte

permettono di osservare il segnale nel piano orizzontale, essendo, gli elettrodi, posizionati uno sulla schiena e due sull'addome del paziente, appena sotto il cuore.

Esse sono così definite:

$$OR1 = O1 - O2 = A7 - B27 \quad (33)$$

$$OR2 = O2 - O3 = B27 - B12 \quad (34)$$

$$OR3 = O3 - O1 = B12 - A7 \quad (35)$$

Le posizioni degli elettrodi è possibile individuarle in figura 27.

5.2. Algoritmo pseudo-genetico

Un algoritmo genetico è un algoritmo euristico ispirato al principio della selezione naturale ed evoluzione biologica presentata da Charles Darwin nel 1859.

Gli algoritmi genetici consistono in algoritmi che permettono di valutare delle soluzioni di partenza e, ricombinandole ed introducendo elementi di disordine, sono in grado di crearne di nuove nel tentativo di convergere a soluzioni ottime.

Operando su una popolazione di potenziali soluzioni e applicando il principio della sopravvivenza del migliore, si evolvono verso una soluzione che si avvicini quanto più possibile alla reale soluzione del problema.

Ad ogni generazione, è creato un nuovo insieme di soluzioni dal processo di selezione che, basandosi sul livello di adeguatezza (fattore di fitness), seleziona i migliori membri della popolazione portando alla generazione successiva individui che meglio si adattano all'ambiente, in altre parole, all'insieme di soluzioni che meglio rispondono al problema posto in principio.

Ogni soluzione, possiede una Fitness, ovvero una misura di quanto la soluzione è in grado di rispondere al problema posto. Così come nella natura solamente gli individui che meglio si adattano all'ambiente sono in grado di sopravvivere e di riprodursi, anche negli algoritmi genetici le soluzioni migliori sono quelle che hanno la maggiore probabilità di trasmettere i propri geni alle generazioni future. Individui con fitness elevata (rispetto alla fitness media della popolazione) probabilmente verranno selezionati per la futura generazione di soluzioni [61,62].

A questo punto, l'algoritmo genetico emula la riproduzione sessuata che avviene in natura e ri-combina il materiale genetico dei genitori, dando vita alla futura generazione di soluzioni. Nel nostro caso la ricombinazione e la mutazione non sono state prese in considerazione.

Il processo viene reiterato per un numero X di volte fino a quando o si raggiunge una approssimazione accettabile della soluzione al problema o si raggiunge il numero massimo di iterazioni prefissato.

Partendo da questi concetti stato quindi realizzato un algoritmo pseudo-genetico, che permette di ottenere un set ottimale di derivazioni che stimino il V-index in maniera accurata riducendo il bias.

L' algoritmo sviluppato sulla base della teoria degli algoritmi genetici si articola nelle seguenti fasi:

1. Si parte da un insieme (famiglia) di 68 derivazioni composta da 64 leads unipolari e 4 leads bipolari I, II, OR1, OR2 (eq.31, eq.32, eq.33, eq.34).
2. Inizialmente viene scelto un set composto da 20 leads scelto casualmente tra 68 leads iniziali.
3. Viene calcolato il V-index per il set corrispondente e lo si confronta con il valore effettivo mediante una funzione di fitness.
4. Il fattore di fitness utilizzato è la differenza tra il V-index reale (ad esempio 20 per le simulazioni con tempo di ripolarizzazione di 20ms) e il V-index calcolato per ogni leads al punto precedente:

$$\text{fitness} = |\text{Vindex_stimato} - \text{Vindex_reale}| \quad (36)$$

5. Vengono confrontati i risultati del V-index con le condizioni di uscita:
Prima condizione: il V-index stimato deve essere compreso in un intervallo specifico:

$$\text{Vindex_reale} - 0.05 \quad \text{e} \quad \text{Vindex_reale} + 0.05 \quad (37)$$

Seconda condizione: la funzione in eq 38 deve essere $<$ di 0.01 per due passi consecutivi.

$$m = \text{media}(\text{Vindex_stimato})$$

$$\frac{m(t+1)-m(t)}{m(t)} < 0.01 \quad (38)$$

6. Viene selezionata una derivazione in modo pseudo-casuale, il fattore di fitness utilizzato viene convertito nella probabilità con cui una derivazione può essere selezionata. Nell'equazione 39 è descritta la funzione che permette di ottenere la probabilità a partire dai V-index stimati per ogni derivazione. Sulla base di questa probabilità viene eliminato il leads scelto dal set di leads iniziale.

$$\text{prob} = \frac{\text{Vindex_stimato}}{\sum \text{Vindex_stimato}} \quad (39)$$

Il leads eliminato viene sostituito da una derivazione non selezionato dalla 68 iniziali.

7. Riparte dal punto 3.

Lo schema a blocchi in figura 30 riassume i passaggi dell'algoritmo utilizzato.

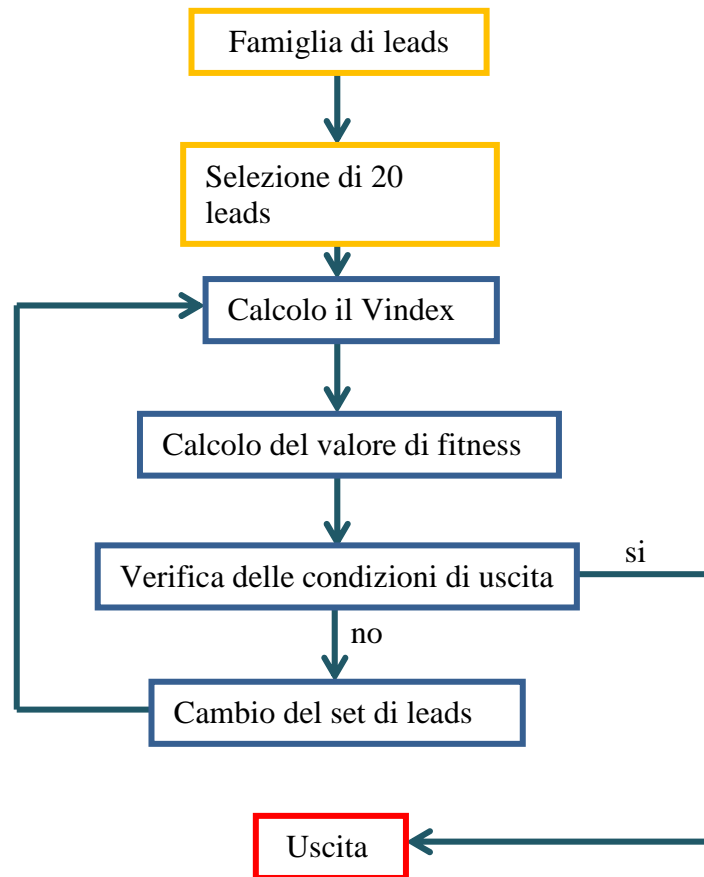


Figura 30. Schema a blocchi dell' algoritmo pseudo-genetico.

5.3 Risultati dei dati simulati

L' analisi dei dati simulati permette di studiare l'andamento del V-index in condizioni note e stabilite a priori. Verranno descritte le differenze osservate tra le simulazione con le 64 leads e quelle con le 12 leads. Inoltre verranno studiati i dati ottenuti aggiungendo alle simulazioni diversi livelli di rumore.

Per trovare un set di derivazioni ottimale è stato applicato un algoritmo pseudo-genetico. Per set di derivazioni ottimale si intende un set che permette di ottenere come V-index il reale valore del tempo di ripolarizzazione utilizzato per l'effettiva simulazione (es. simulando dati utilizzando RT a 20 ms ci si aspetta un V-index a 20ms).

5.3.1. V-index per le 12 e 64 derivazioni con aggiunta di rumore

Nel grafico 1 e nel grafico 2 sono rappresentati i valori medi del V-index risultanti dalle simulazioni eseguite con tempi di ripolarizzazione che vanno da 20ms a 60ms (con un

incremento di 10 ms) e con l'aggiunta di 4 diversi livelli di rumore che vanno da 30uV picco-picco a 180uV picco-picco.

Si può notare una grande differenza nei valori del V-index tra le 12 e le 64 derivazioni.

Con le 12 derivazioni il V-index raggiunge valori più vicini a quelli attesi rispetto alle 64. In assenza di rumore per le 12 leads il V-index arriva fino a 50ms, a differenza delle 64 leads dove il valore massimo raggiunto è di 38ms.

In presenza di rumore e all'aumentare del rumore stesso, da 30uV a 180uV, si nota una diminuzione nei valori del V-index che si allontanano dai valori teorici per entrambi i set di leads.

Tuttavia è possibile notare come le curve dei 64 leads per tutti i livelli di rumore, presentano un andamento lineare molto più marcato rispetto alle 12 derivazioni, mentre presenta un aumento della polarizzazione.

Da qui la necessità di cercare un set di leads che permetta di ottenere una buona linearità e una bassa polarizzazione.

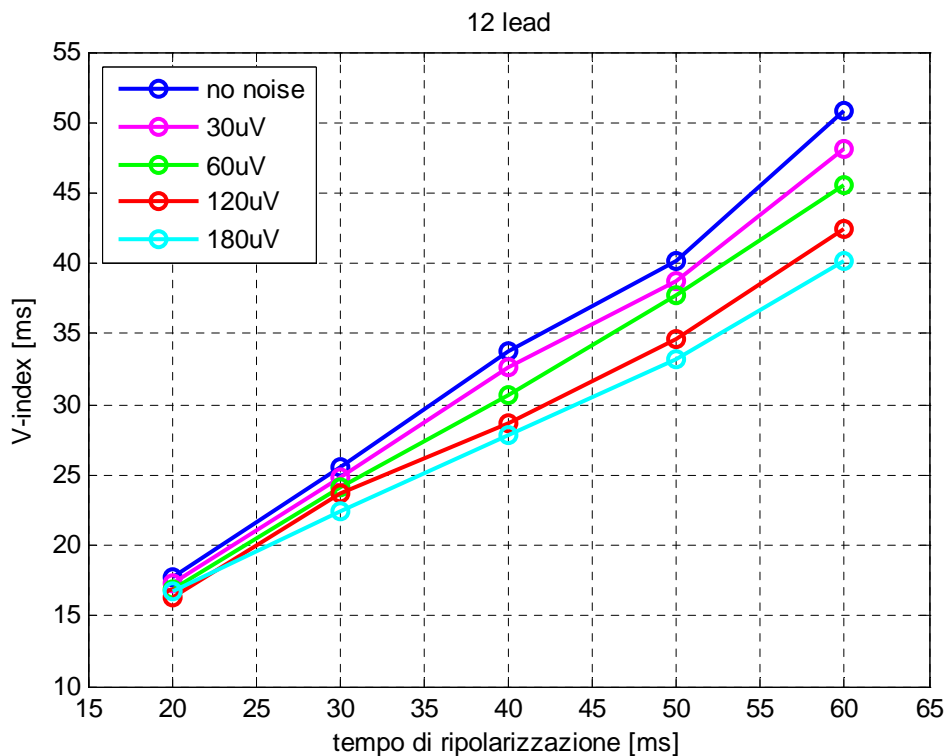


Grafico 1. V-index per 12 leads al variare del tempo di ripolarizzazione per diversi livelli di rumore.

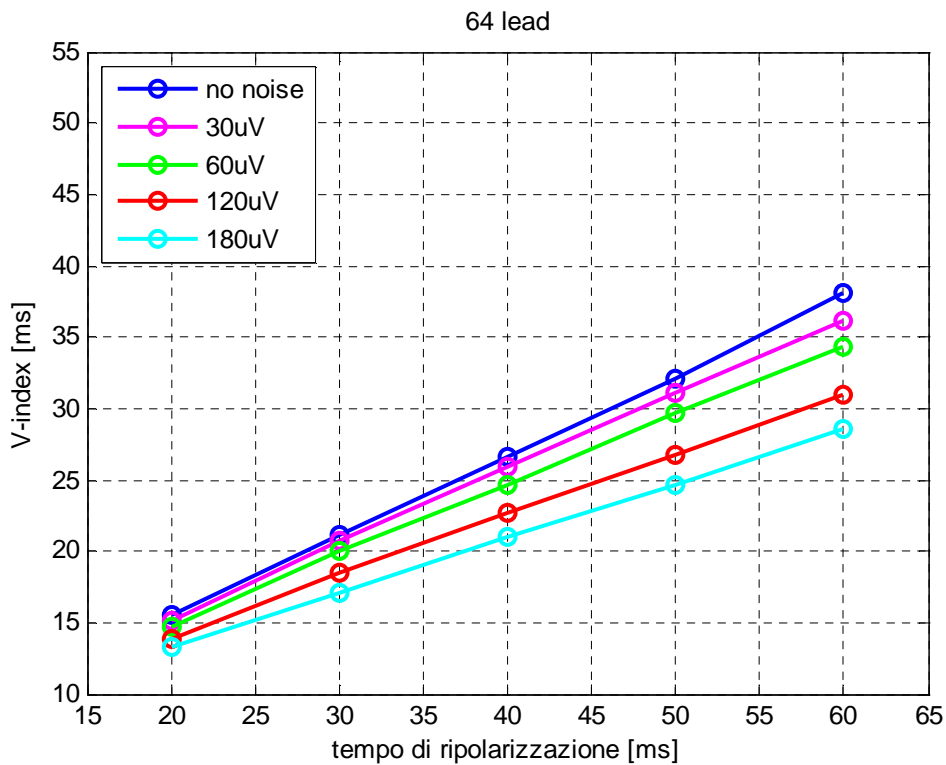


Grafico 2. V-index per 64 leads al variare del tempo di ripolarizzazione per diversi livelli di rumore.

Nei grafici seguenti sono rappresentati i valori del V-index al variare del livello di rumore per i diversi tempi di ripolarizzazione, rispettivamente per 20ms (Grafico 3), 30ms (Grafico 4), 40ms (Grafico 5), 50ms (Grafico 6) e 60ms (Grafico 7).

Per tutti i livelli di tempo di ripolarizzazione si osserva una diminuzione nei valori del V-index, che si allontanano dai valori teorici, all'aumentare del livello di rumore. Le 64 derivazioni presentano minore sensibilità al rumore rispetto alle 12. Allo stesso tempo, si osserva come al crescere del valore del tempo di ripolarizzazione, il rumore ha una maggiore influenza sulla stima del V-index.

Di conseguenza all'aumentare del livello di rumore e all'aumentare del tempo di ripolarizzazione la robustezza del V-index diminuisce.

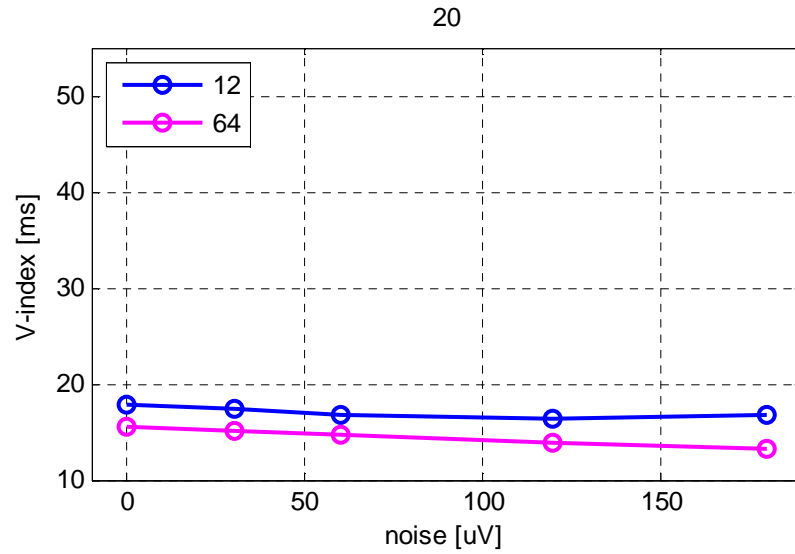


Grafico 3. V-index per tempo di ripolarizzazione di 20 ms al variare del livello di rumore aggiunto per le 12 e le 64 derivazioni.

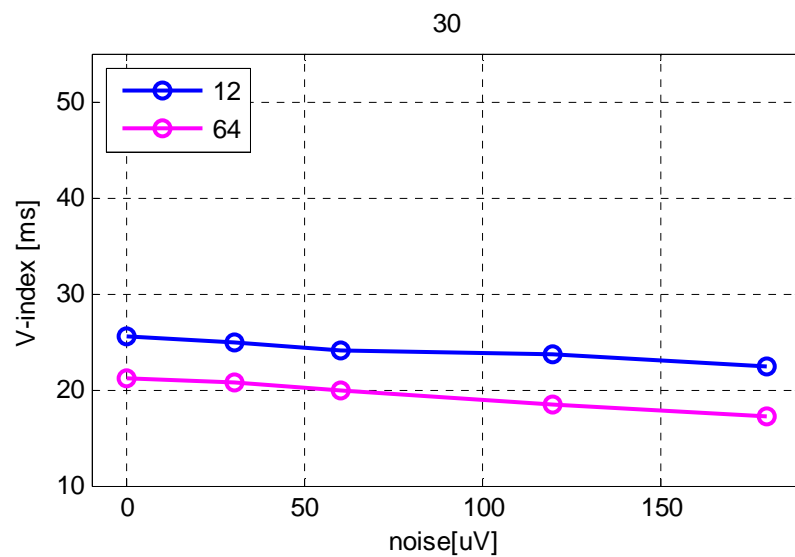


Grafico 4. V-index per tempo di ripolarizzazione di 30 ms al variare del livello di rumore aggiunto per le 12 e le 64 derivazioni.

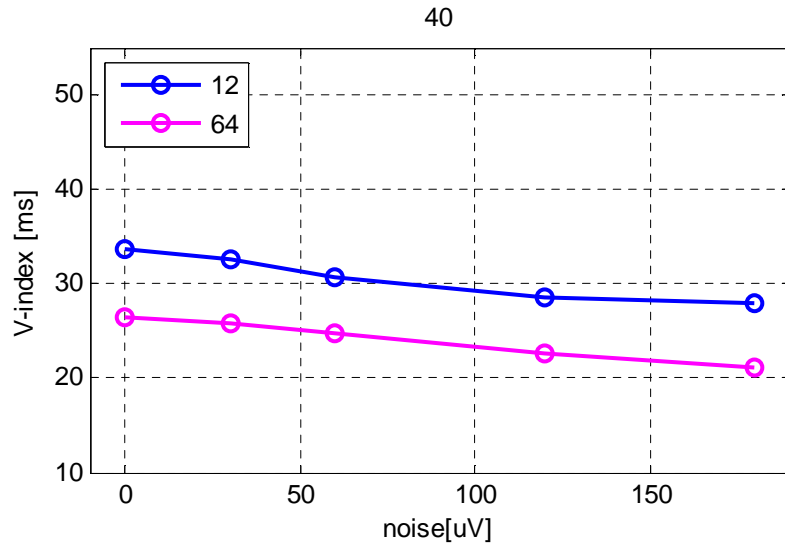


Grafico 5. V-index per tempo di ripolarizzazione di 40 ms al variare del livello di rumore aggiunto per le 12 e le 64 derivazioni.

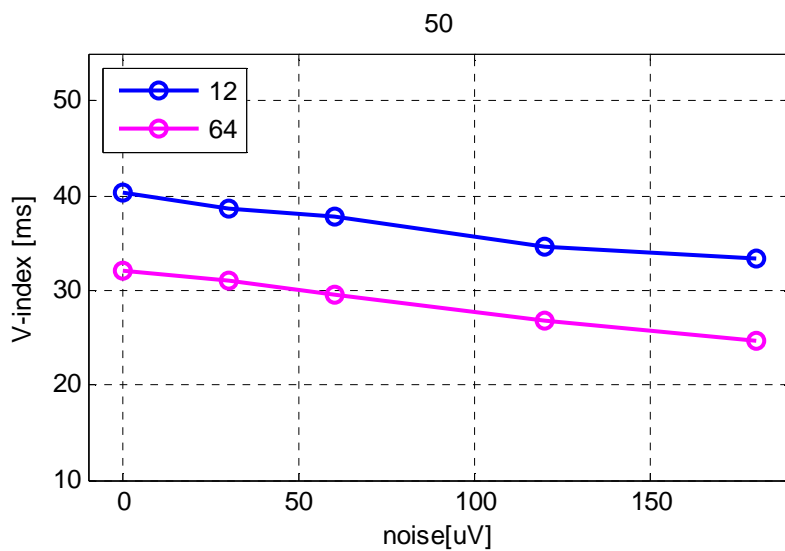


Grafico 6. V-index per tempo di ripolarizzazione di 50 ms al variare del livello di rumore aggiunto per le 12 e le 64 derivazioni.

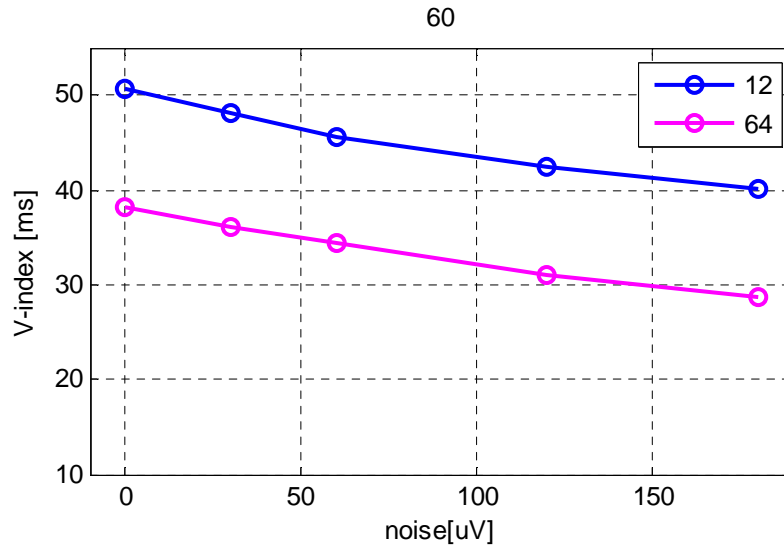


Grafico 7. V-index per tempo di ripolarizzazione di 60 ms al variare del livello di rumore aggiunto per le 12 e le 64 derivazioni.

5.3.2. V-index per le 12 e per le 64 derivazioni in assenza di rumore

Nel grafico 8 è rappresentata la media del V-index valutata su 40 simulazioni per ogni valore di ripolarizzazione, e la corrispondente deviazione standard. Quest'analisi è stata eseguita solo per simulazioni senza aggiunta di rumore.

Nonostante le 64 derivazioni presentano un V-index più basso (si vedano i grafici al paragrafo precedente) si nota una diminuzione della deviazione standard. La deviazione standard per le 64 derivazioni risulta minore rispetto alle 12 per ogni valore del tempo di ripolarizzazione.

Questo risultato unito alla condizione di buona linearità porta alla considerazione che utilizzando 64 leads invece che 12, si ha una stima del V-index maggiormente accurata, ma non del tutto, in quanto c'è la necessità di ridurre il bias.

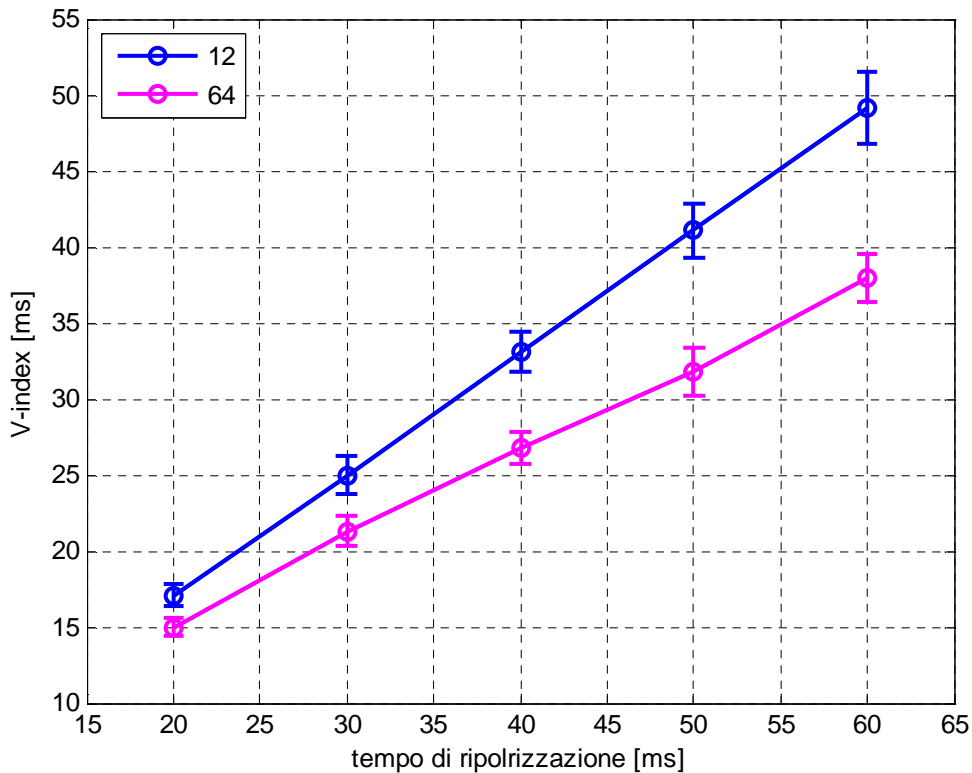


Grafico 8. Media del V-index valutata per ogni valore di ripolarizzazione e la corrispondente deviazione standard per le 12 e le 64 leads.

5.3.3. Risultati dell'algorithm pseudo-genetico.

L'algorithm descritto paragrafo 5.2 è stato iterato 150 volte ottenendo una serie di set di leads. Si è tenuto conto, per questa analisi, solo dei set che hanno portato l'algorithm a convergere, rispettando quindi le condizioni di uscita. Su 150 simulazioni, 110 hanno soddisfatto le condizioni imposte nell'algorithm. Si è andati successivamente a valutare in tutti i set a disposizione (110 set), le derivazioni selezionate con maggiore frequenza. Nell'istogramma di figura 31 sono rappresentate le frequenze con le quali i diversi leads sono stati selezionati. Si osservano le derivazioni dalla A1 alla B32, proseguendo con le ultime quattro bipolari I, II, OR1 e OR2, le altezze delle barre indicano il numero di volte con cui sono state selezionate dai 110 set dall'algorithm pseudo-genetico che hanno soddisfatto le condizioni di uscita.

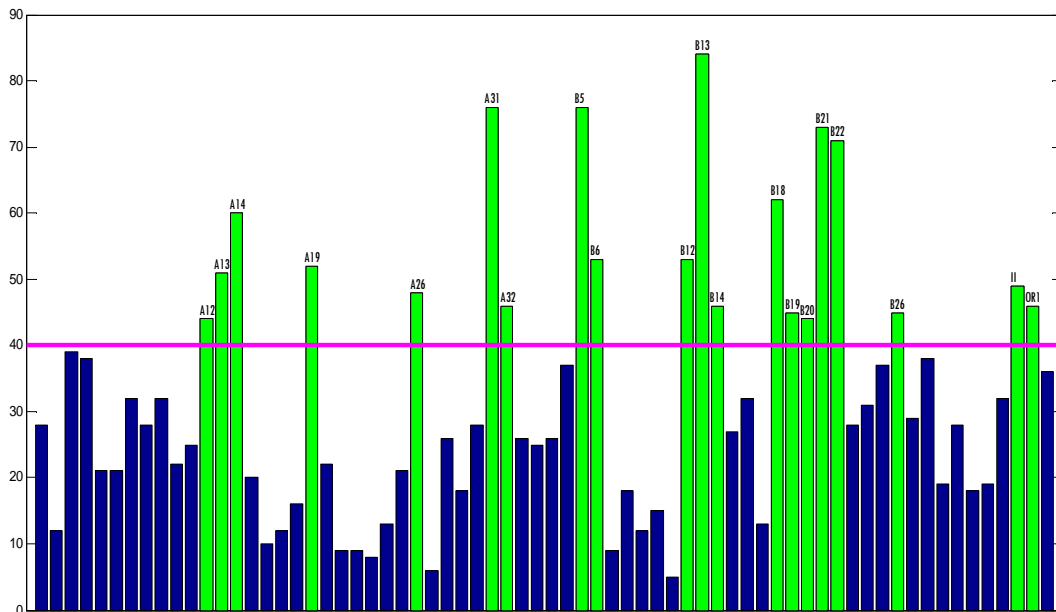


Figura 31. Istogramma delle frequenze dei leads selezionati dall' algoritmo in verde quelli che superano la soglia delle 40 volte.

Le derivazione prese almeno 40 volte, selezionate quindi nel 36% (40/110) dei set di leads, sono state considerate nella successiva analisi.

Nella figura 31 sono evidenziate le barre dei leads che superano la soglia di 40 ripetizioni con la relativa posizione (si veda lo schema di posizionamento degli elettrodi in figura 27). In figura 32 sono rappresentate su un torace le posizioni dei leads selezionati, in rosso sono indicate la II e la OR1, le derivazioni bipolari selezionate dall' algoritmo, rispettivamente sulla spalla destra e sul fianco sinistro.

Si può notare che le posizioni delle derivazioni selezionate si concentrano sulla parte inferiore del torso del soggetto, appena sotto i ventricoli, e sul fianco sinistro, alla sinistra dei ventricoli. Questo porta alla considerazione che gli elettrodi posti più lontani dai comuni siti di rilevamento, ma vicini ai ventricoli, permettano di osservare un comportamento ventricolare migliore in termini di V-index, rispetto a un'osservazione effettuata utilizzando le posizioni standard dell'elettrocardiogramma a 12 leads. In altri lavori [17, 19] è stato dimostrato come la BSPM permette di osservare meglio le caratteristiche riguardanti il segnale derivante dai ventricoli (complesso QRS e onda T), ciò è confermato in questo lavoro dove si osserva che con la BSPM la valutazione dell'attività ventricolare è più accurata.

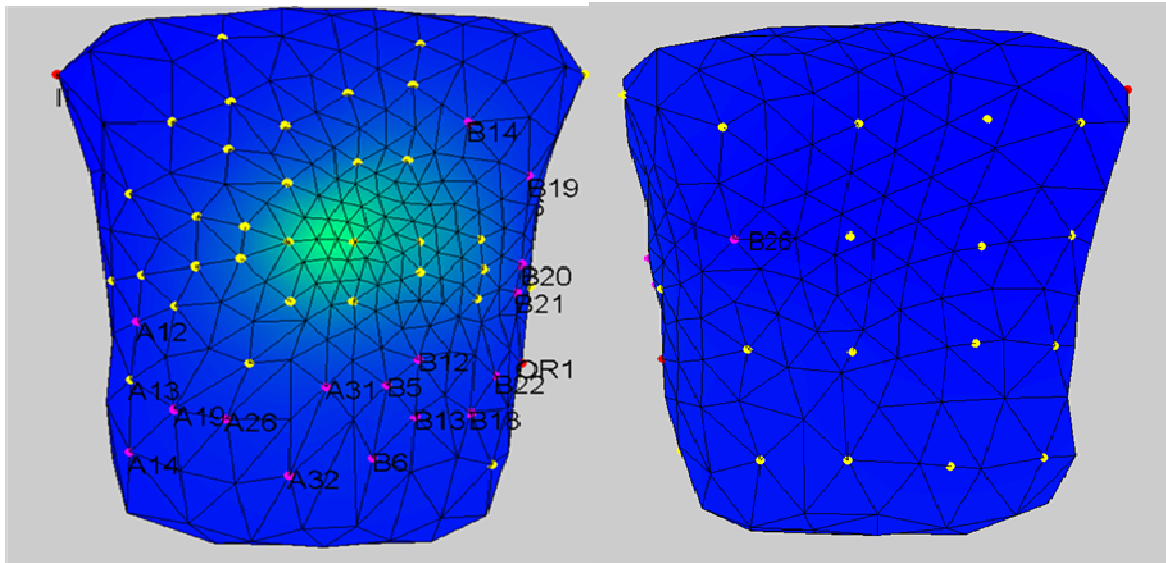


Figura 32. Posizione e nome dei leads selezionati.

Il grafico seguente (Grafico 9) rappresenta la media e la deviazione standard dei 12 leads, dei 64 leads e dei 20 leads selezionati. Anche questi valori derivano da 40 simulazioni per ogni tempo di ripolarizzazione e in assenza di rumore.

Si nota che per bassi tempi di ripolarizzazione i leads selezionati dall'algoritmo pseudigenetico permettono di ottenere una buona linearità e una bassa polarizzazione. All'aumentare del tempo di ripolarizzazione, per valori superiori a 40 ms, si osserva un discostamento notevole tra valore reale e valore stimato di V-index, il che è ragionevole in quanto per tempi di ripolarizzazione superiori a 40 ms, ci si allontana dal range fisiologico. Si osserva però un aumento della deviazione standard rispetto agli altri due set di leads, nonostante la media dei valori risulta più vicina al valore reale.

In tabella 3 sono inserite oltre ai valori medi già presenti nel grafico, anche le differenze tra i valori reali utilizzati per le simulazioni e le medie risultanti.

Guardando le colonne delle differenze, Δ , della tabella 3, si osserva che i valori dei leads selezionati dall'algoritmo presentano una differenza molto minore rispetto alle 12 leads, per bassi valori di ripolarizzazione, nonostante nel grafico si osserva una deviazione standard maggiore. All'aumentare del tempo di ripolarizzazione, da 40 in poi si osserva invece un avvicinamento dei valori sia di media che di differenza tra V-index reale e la media. Per le 64 derivazioni i valori sono molto lontani, da 5ms a 18ms di differenza tra valore reale e stimato, mentre per i leads selezionati questi valori si riducono di molto: da

1,22ms per tempi di ripolarizzazione di 20ms a 9,15ms, nonostante una deviazione standard molto minore per i 64 leads.

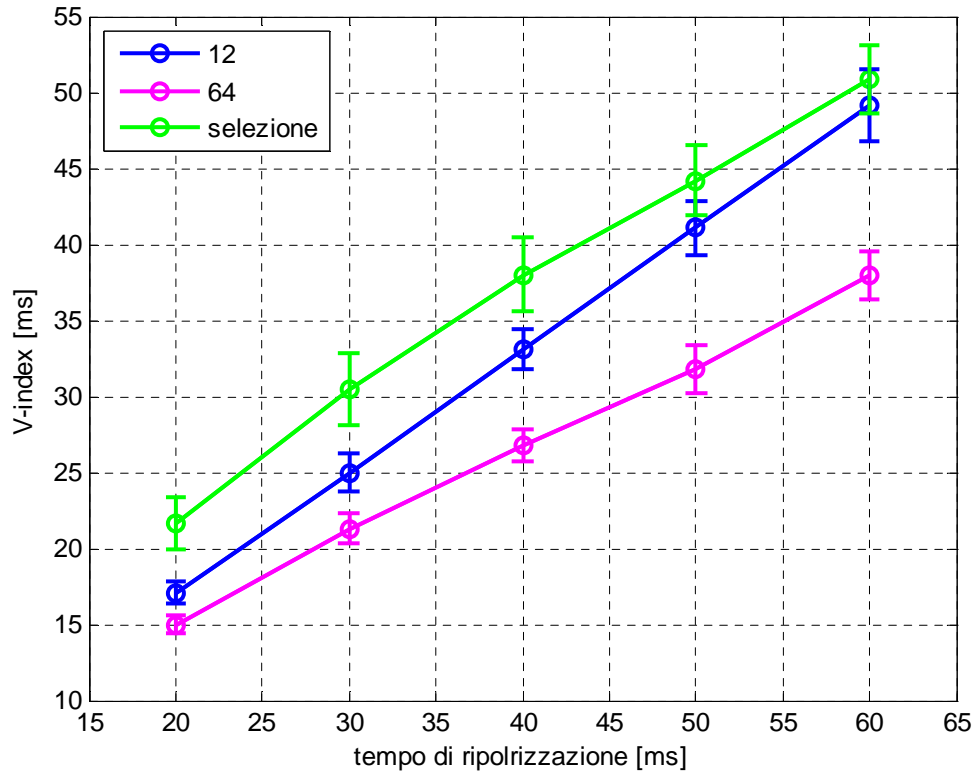


Grafico 9. Media del V-index valutata per ogni valore di ripolarizzazione e la corrispondente deviazione standard per le 12 e le 64 leads e per i leads selezionati

	Leads selezionati		12		64	
	Media [ms]	Δ	Media [ms]	Δ	Media [ms]	Δ
20	21,66	1,66	17,10	2,90	14,99	5,01
30	30,46	0,46	24,94	5,06	21,31	8,69
40	38,02	1,98	33,07	6,93	26,79	13,21
50	44,17	5,83	41,10	8,90	31,77	18,23
60	50,85	9,15	49,14	10,86	37,95	22,05

Tabella 3. Valori di media e differenza tra le media e il valore reale di ripolarizzazione dove $\Delta = |\text{valore reale} - \text{valore medio}|$.

Capitolo 6

Analisi di ECG reali

6.1.Data-set dei pazienti

I segnali dei pazienti sono stati forniti dall'Università Politecnica di Valencia, e rilevati dal sistema di acquisizione BSPM disponibile presso l'università spagnola.

Il sistema di registrazione ha una banda passante che va da 0 a 500 Hz, una frequenza di campionamento di 2048 Hz, e una risoluzione- quantizzazione di $1\mu\text{V/bit}$.

La configurazione usata per i dati utilizzati in questa tesi è la configurazione 1, con elettrodi che ricoprono tutta la superficie corporea. Si veda la descrizione del sistema di rilevazione dei dati nel capitolo 4.

I segnali forniti sono stati rilevati da soggetti sani e da soggetti con Early Repolarization Syndrome. Questa patologia descritta nel capitolo 3 (paragrafo 3.3.1.) è caratterizzata da una elevazione del punto J di almeno $0,1\text{mV}$ rispetto alla linea isoelettrica. Questa patologia considerata benigna fino a qualche anno fa, è stata messa in discussione da recenti studi, che hanno dimostrato la possibile dipendenza tra la ER e l'infarto del miocardio a lungo termine, soprattutto in atleti professionisti, anche se nella maggior parte dei casi, non crea disturbi in giovane età.

Gli ECG dei pazienti sono stati registrati a riposo in posizione supina e con un tempo di rilevazione di 6 minuti per ciascun paziente.

Il data-set su cui si è lavorato è così formato (Tabella 4 e tabella 5):

- 7 pazienti con Early Repolarization Syndrome (ER);
- 10 sani senza problemi cardiaci noti.

Soggetti	Minuti di registrazione	Battiti totali
C1	6	407
C2	6	420
C3	6	292
C4	6	404
C5	6	353
C6	6	353
N1	6	498
N2	6	418
N3	6	421
N4	6	387

Tabella 4. Pazienti sani

Soggetti	Patologia	Minuti di registrazione	Battiti totali
ER2	ER	6	428
ER2	ER	6	426
ER3	ER	6	314
ER4	ER	6	517
ER5	ER	6	354
ER6	ER	6	410
ER7	ER	6	427

Tabella 5. Pazienti patologici

In alcuni pazienti sono stati rilevati problemi nella registrazione di alcuni leads, probabilmente dovuti a un non ottimale contatto tra pelle ed elettrodo, i leads che presentavano questi problemi, (eccessivo rumore sovrapposto) non sono stati considerati nell'analisi.

6.2. Algoritmo di analisi per dati reali

Il calcolo del V-index richiede un algoritmo multistep descritto schematicamente in Figura 33.

Lo stesso algoritmo è stato applicato a tutte le registrazioni disponibili e può essere schematizzato in tre parti differenti:

- pre-elaborazione dei dati BSPM;
- estrazione delle caratteristiche di interesse, selezione degli intervalli RR e dei limiti dell'onda T e creazione della matrice AT;
- calcolo del V-index.

Ognuna di queste parti verrà discussa nel dettaglio nel capitolo seguente.

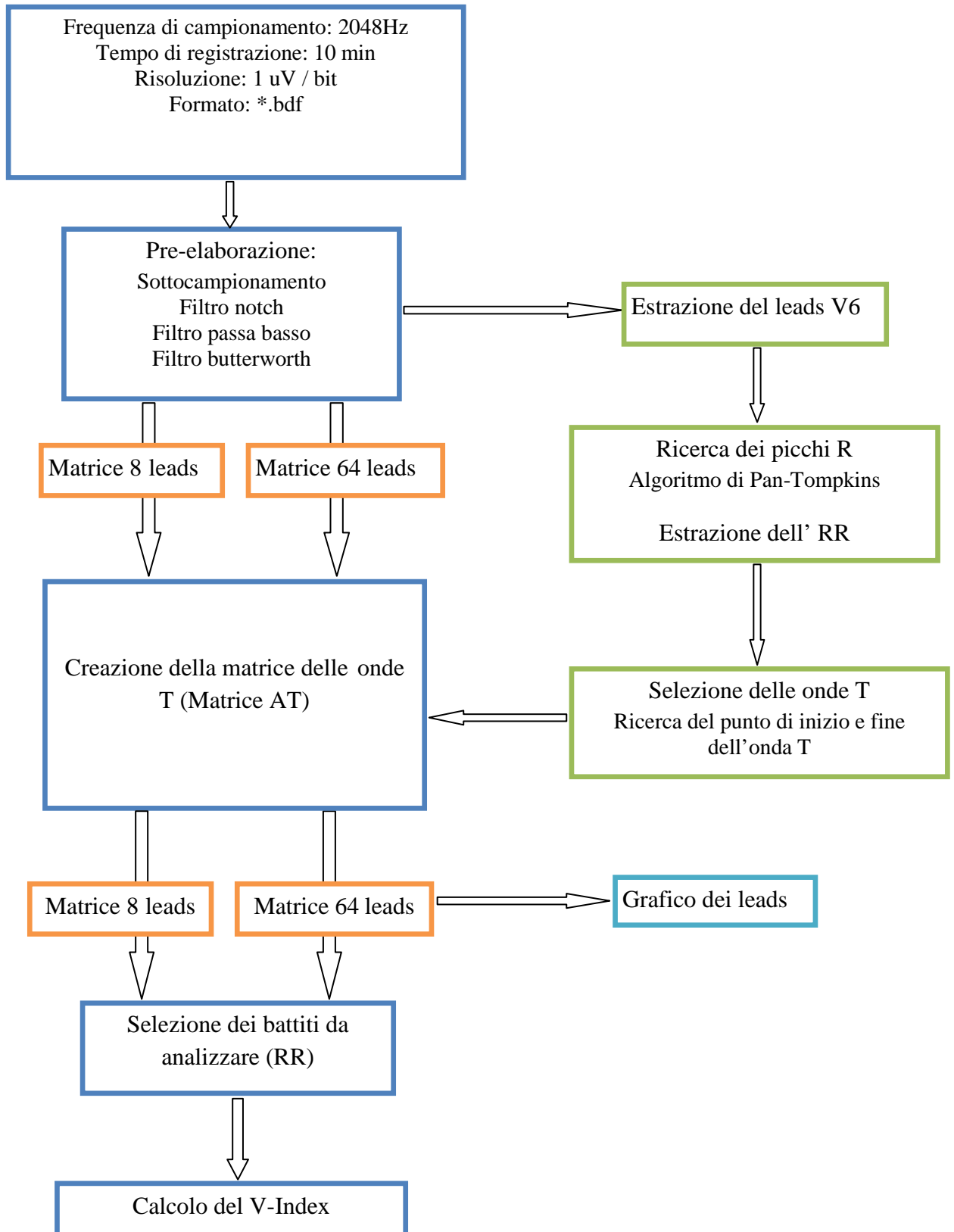


Figura 33. Schema riassuntivo dell'algoritmo utilizzato.

6.2.1. Pre-elaborazione dei dati

L'analisi dei biosegnali richiede un lavoro di preprocessing, quindi, prima di poter effettuare le elaborazioni è stato necessario analizzare i segnali ed estrarre le caratteristiche di interesse, per far questo sono stati implementati degli algoritmi utilizzando il software Matlab 7.7.0 (The Mathworks Inc, Natick, USA).

Ogni data-set a nostra disposizione è stato registrato secondo lo standard di salvataggio dei segnali di BSPM ovvero nel formato *.bdf*. Con i file.m: *readbdf*, *leerbdf* e *openbdf*, è stato possibile leggere i segnali per un tempo di registrazione di 10 minuti, con una frequenza di campionamento di 2048 Hz, e una risoluzione di 1 μ V/bit.

Si è deciso di dimezzare la frequenza di campionamento da 2048Hz (frequenza di campionamento iniziale) a 1024Hz, il che ha permesso di elaborare i dati più velocemente.

Successivamente si è passati al filtraggio del segnale ECG.

Come primo step del processing è stato utilizzato un filtro notch che permette l'eliminazione dell'interferenza di rete a 50 Hz.

Filtro notch

Il filtro notch permette di eliminare un disturbo ad una determinata frequenza grazie alla sua caratteristica di avere un'ampiezza di banda sufficientemente stretta da non intaccare le componenti del segnale di interesse, però ha il problema di generare delle armoniche. Nel nostro caso la frequenza di disturbo è $f=50$ Hz, ovvero la frequenza dell'interferenza di rete.

In figura 34 si vede un esempio di come il leads (in questo caso il V6) presenta l'interferenza di rete sovrapposta il che viene confermato dal suo spettro di frequenza (Figura 34) dove compare nettamente un picco di rumore a 50 Hz.

Il segnale viene filtrato con un filtro notch, IIR del secondo ordine che permette, conoscendo la frequenza del segnale di interesse e quella di disturbo, di eliminare solo il rumore a quella determinata frequenza (Figura 35).

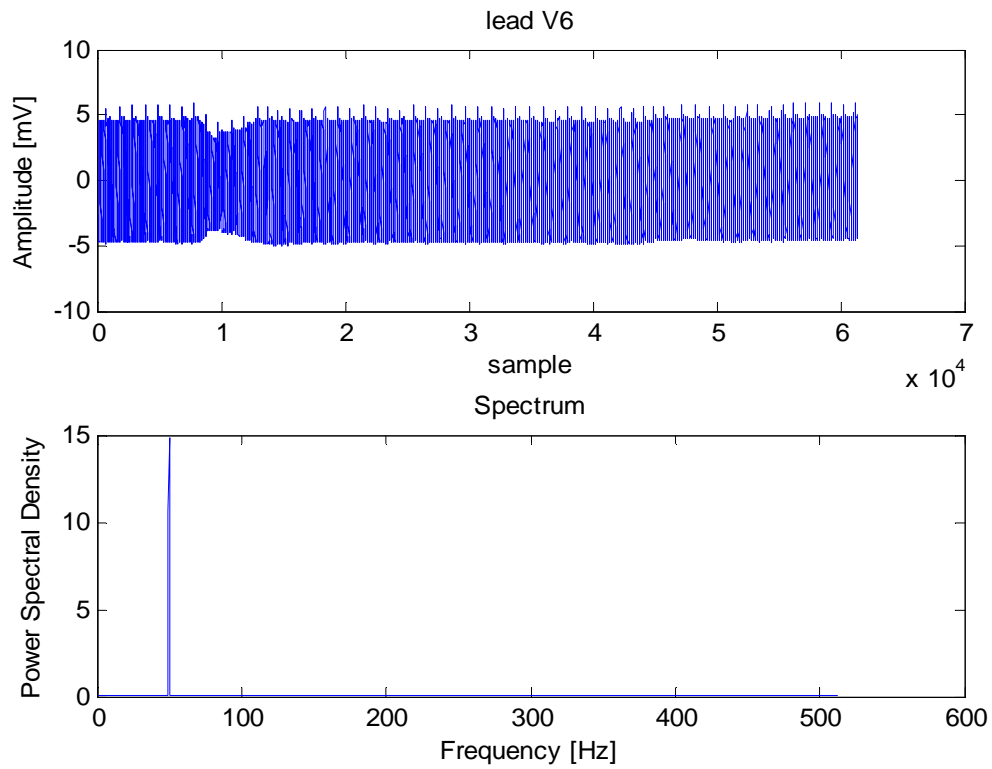


Figura 34. Segnale ottenuto dal sistema BSPM. In alto: Leads V6 con rumore sovrapposto. In basso: spettro del leads V6.

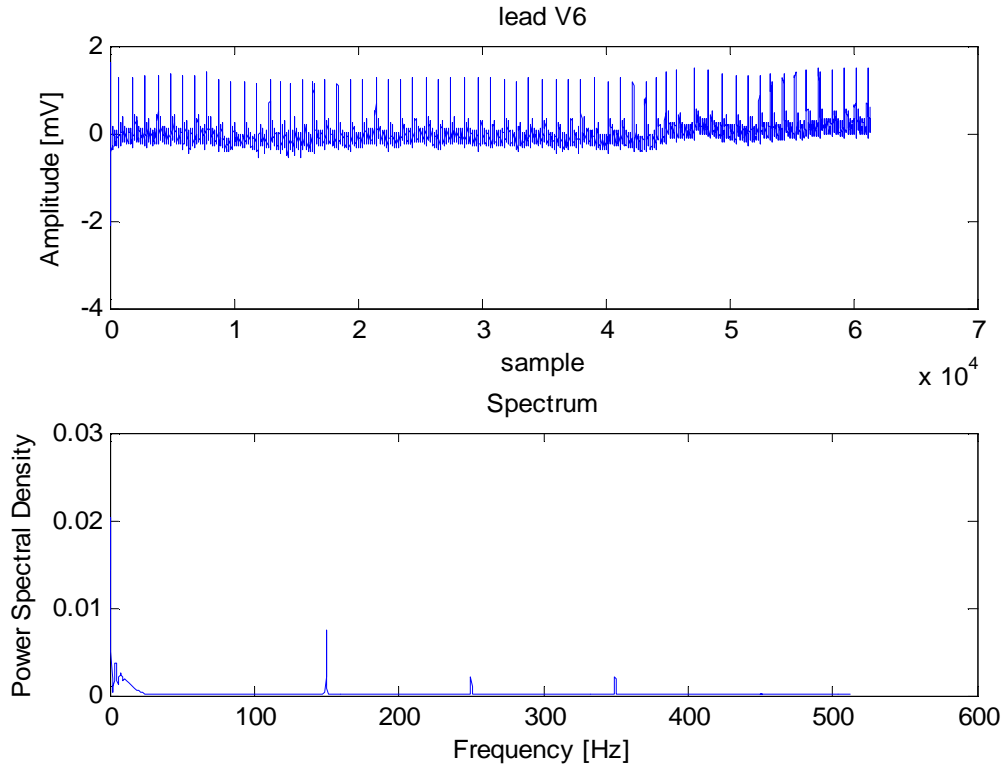


Figura 35. In alto: segnale dopo il filtraggio con il notch. In alto: Leads V6 con rumore sovrapposto. In basso: spettro del leads V6.

Il segnale ottenuto non risulta ancora privo di rumore, si è passati così a filtrare nuovamente per eliminare le restanti frequenze non utili per le successive analisi dei dati. Sono stati tagliati i primi 10 secondi del segnale che contenevano distorsioni dovute al filtraggio precedente, infine è stato effettuato un filtraggio passa banda con un Butterworth del terzo ordine che permette di non avere oscillazioni nè in banda passante nè in banda arrestata e di ridurre i rumori ad alta frequenza (Figura 36). Inoltre il filtro viene applicato avanti e indietro così da evitare la distorsione di fase. Le frequenze di taglio sono $f_1=0.05\text{Hz}$ e $f_2=40\text{Hz}$ [50].

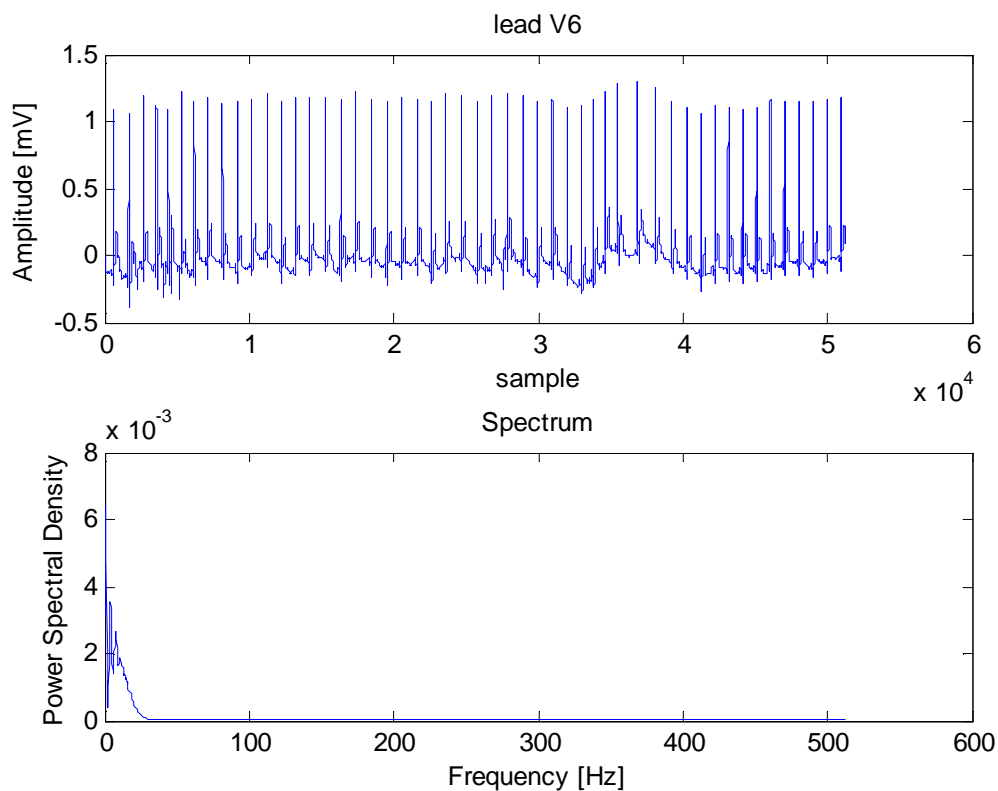


Figura 36. In alto: segnale dopo il filtraggio con il passa banda. In alto: Leads V6 con rumore sovrapposto. In basso: spettro del leads V6.

Infine si è andati ad effettuare un successivo filtraggio per eliminare il drift della linea di base, dovuto al respiro che presenta una banda di frequenza che va da 0.15Hz a 0.5Hz. È stato realizzato un filtro Butterworth passa alto del secondo ordine, con frequenza di taglio

pari a 0.4Hz, in modo da non andare a distorcere l'informazione clinica contenuta nell'ECG (Figura 37) [63].

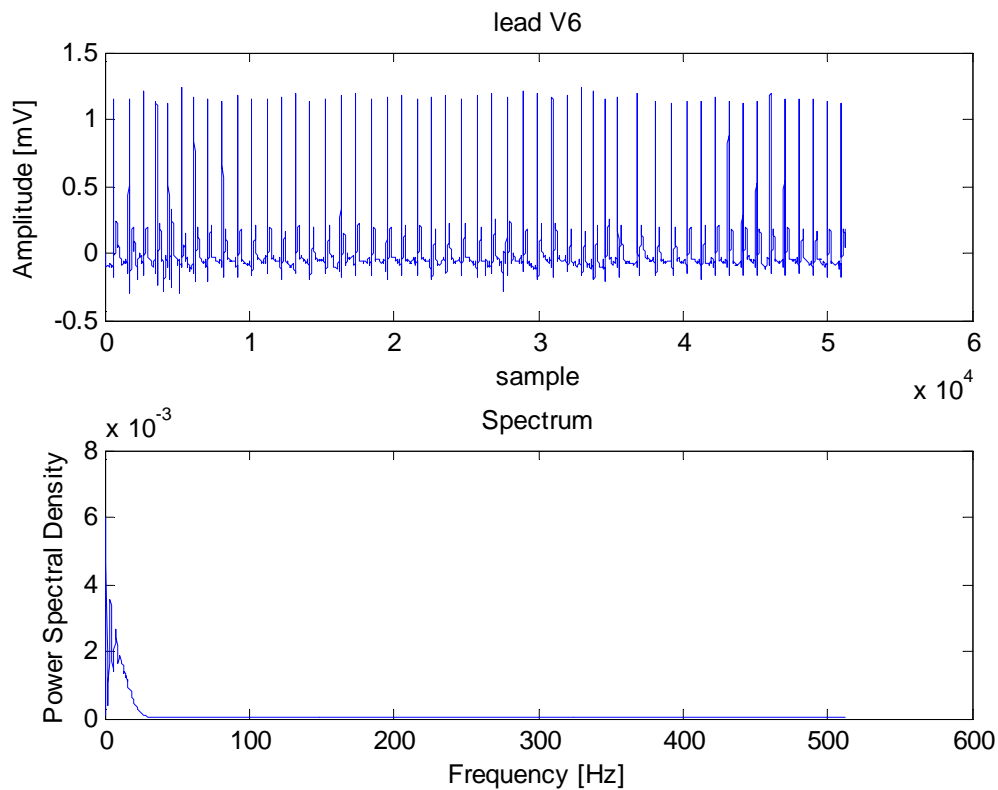


Figura 37. In alto: segnale dopo il filtraggio con il passa alto. In alto: Leads V6 con rumore sovrapposto. In basso: spettro del leads V6.

6.2.2. Estrazione delle caratteristiche di interesse

Picchi R

Dopo avere effettuato tutti i filtri necessari, è stato estratto dall'ECG filtrato il lead V6 poiché permette di vedere bene la sequenza di battiti e di poter distinguere nettamente i complessi QRS.

È stato utilizzato l'algoritmo di Pan-Tompkins per andare a rilevare i picchi R dei complessi QRS.

La funzione effettua una derivata dell'ECG per accentuare i picchi, eleva al quadrato questa derivata e estrae i massimi trovati. Viene applicata una finestra mobile rettangolare, della durata di 100ms, e all'interno di ogni finestra è possibile selezionare il picco R del segnale ECG, permettendo anche di calcolare la distanza tra due picchi R successivi (RR).

Selezione delle onde T

Successivamente si è passati a selezionare in maniera semi-automatica l'istante di inizio e fine delle onde T; a tal fine, sono stati utilizzati i primi 10 battiti (spezzone di ECG del leads V6), sui quali si è andati a selezionare manualmente il punto di inizio e quello di fine per ogni onda T.

Le posizioni dei punti selezionati vengono riferite al corrispondente picco R, in modo da avere le distanze tra il picco R e l'istante di inizio e di fine delle singole onde T. Infine viene eseguita una media dei valori di inizio e di fine, t_1 e t_2 (Figura 38), ottenendo una distanza media tra il picco R e le onde T che verrà utilizzata per l'estrazione delle onde successive.

Si ottiene così una matrice 3D (che chiameremo AT) che contiene le onde T di dimensione: [sample x leads x battiti].

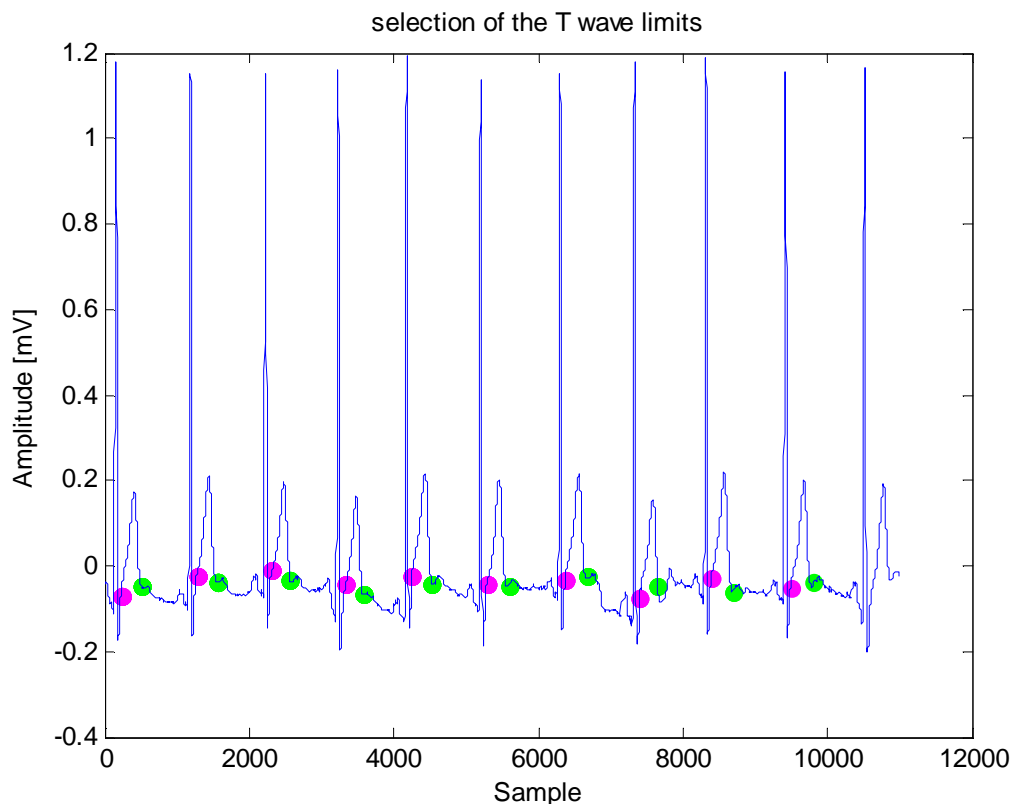


Figura 38. Selezione manuale dei punti t_1 e t_2 .

Selezione dei battiti da analizzare (analisi dell'RR)

Le matrici AT precedentemente ottenute, presentano una forte variabilità nell'RR per cui si è andati a calcolare la moda degli RR, e successivamente si è selezionato un intervallo così formato (Figura 39):

$$soglia_min = R_mod - s \quad (40)$$

$$soglia_max = R_mod + s \quad (41)$$

dove R_mod rappresenta la moda degli RR, e s rappresenta la soglia impostata avente valore 15ms che viene incrementata fino ad ottenere per tutti i soggetti un numero di battiti almeno uguale a 60, in quanto un numero inferiore non risulta sufficiente per procedere con il calcolo del Vindex.

In questo modo si è andati a considerare soltanto RR aventi una determinata durata, ovvero quelli che rientravano in questo intervallo [$soglia_min - soglia_max$]. Di conseguenza soltanto i battiti corrispondenti agli RR selezionati vengono mantenuti e inseriti in una nuova matrice che verrà chiamata ATR.

Adesso la nuova matrice può essere utilizzata correttamente come input per il calcolo dei leads factors w_1 e w_2 .

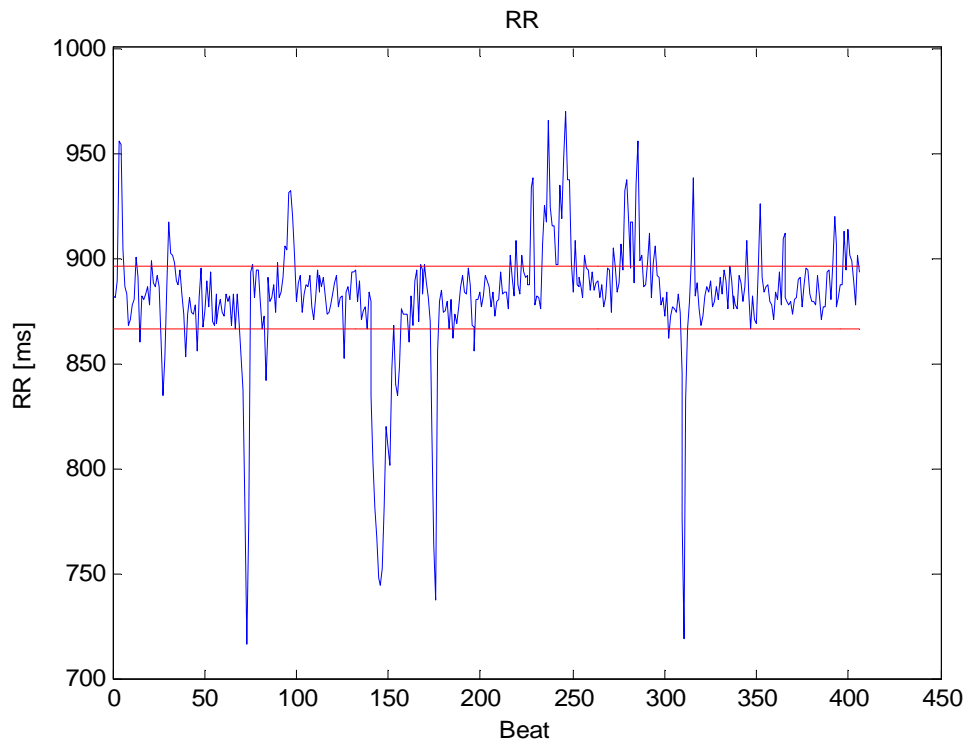


Figura 39. Tacogramma. Le linee rosse indicano la soglia a +/- 15 msec.

6.2.3. Calcolo del V-index

Una volta calcolate le matrici delle onde T per le 12 e per le 64 derivazioni e nota la frequenza di campionamento, si è passati al calcolo del V-index.

Il V-index indica la stima della dispersione della ripolarizzazione ventricolare calcolato attraverso il rapporto delle deviazioni standard dei “leads factor” stimati per ogni derivazione.

Potrebbe accadere che, per alcuni intervalli JT, la funzione che ha permesso di ottenere la T_d e le sue derivate, si fermi ai minimi locali. In questo caso i leads factors sarebbero molto differenti da altri ottenuti sullo stesso segmento, e il rapporto tra le deviazioni standard potrebbe crescere andando a modificare la stima del V-index. Per questo è stato introdotto il V-MAD (Median Absolute Deviation). Il MAD è quindi la mediana della differenza tra ogni valore della distribuzione e la loro mediana.

$$\text{MAD} = \text{median}_i \left(X_i - \text{median}_j(X_j) \right) \quad (42)$$

Per ogni paziente si è andati a rappresentare la media delle onde T per ogni leads, (sia per le 12 che per le 64 derivazioni). In figura 40 è possibile vedere questa rappresentazione per il controllo N1.

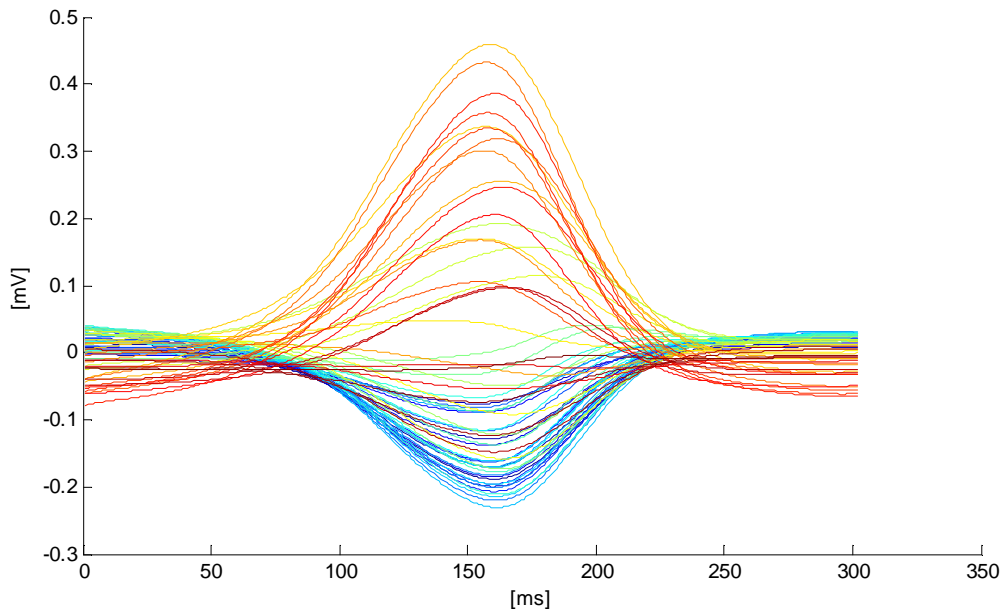


Figura 40. Onde T per i 64 leads.

6.3. Risultati

In questo paragrafo verranno descritti i dati risultanti dalle elaborazioni eseguite sui pazienti reali. Verranno descritte le differenze osservate tra le simulazione con le 64 derivazioni e quelle con le 12 derivazioni. Anche per i dati reali sono stati analizzati i V-index provenienti dall'analisi del set di leads trovato attraverso l'algoritmo pseudo-genetico.

6.3.1. Vindex per i controlli: 12 leads, leads selezionati e 64 leads

I grafici seguenti rappresentano i valori del V-index per le 12 derivazioni, per le 64 derivazioni e per le derivazioni selezionate dall'algoritmo pseudo-genetico nel caso dei controlli.

Nel primo grafico (grafico10), è rappresentato il valore per le 12 leads per i controlli, si può notare una variazione del V-index che va da un valore di 13,3ms fino a un valore di 40,5ms.

Nel secondo grafico (grafico11), per i leads selezionati dall' algoritmo pseudo-genetico, il valore massimo raggiunto è di 41,1ms e il minimo di 16,6ms.

Il terzo (grafico 12) rappresenta i valori per i 64 leads, dove si osserva un valore massimo di 33,5ms e un valore minimo 17,9ms.

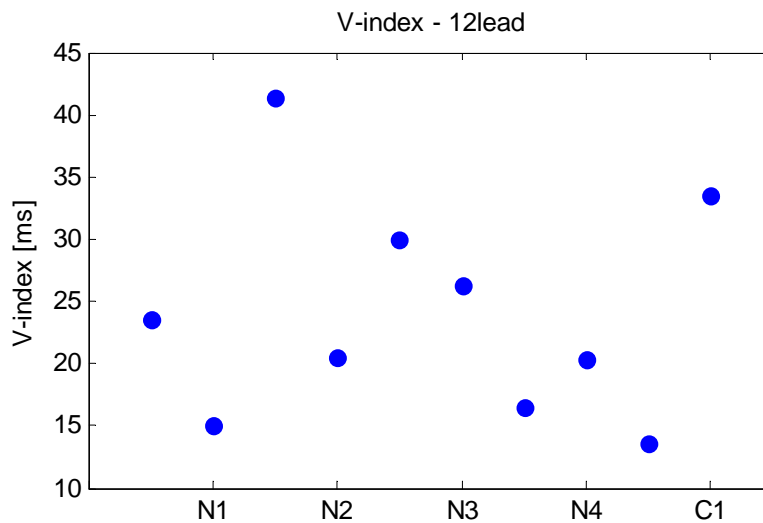


Grafico 10.V-index calcolato per le 12 derivazioni per i controlli.

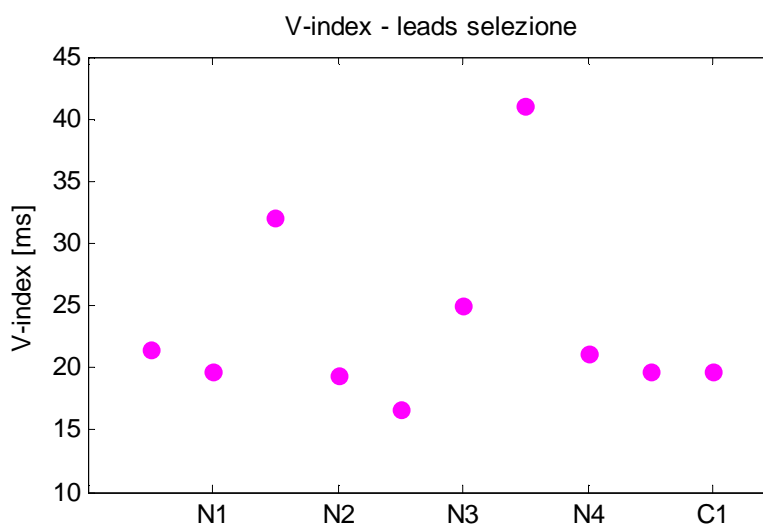


Grafico 11.V-index calcolato per leads selezionati dall' algoritmo pseudo-genetico per i controlli.

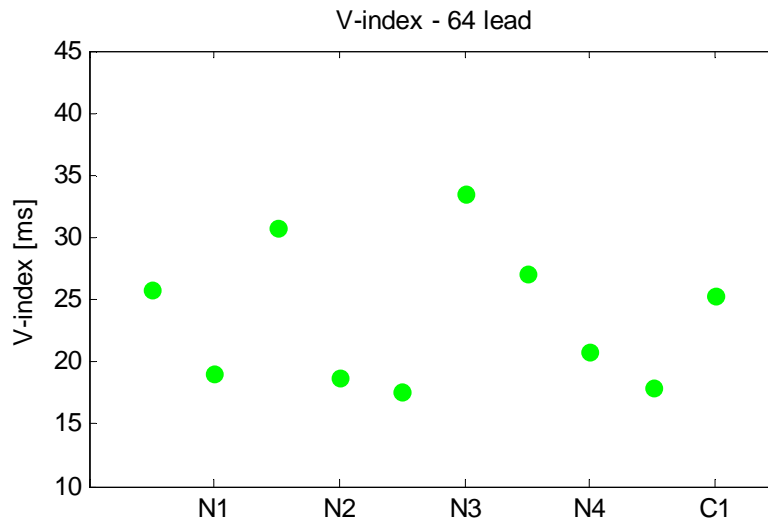


Grafico 12. V-index calcolato per le 64 derivazioni per i controlli.

6.3.2.V-index per soggetti con ER: 12 leads, leads selezionati e 64 leads

I grafici seguenti rappresentano i valori del V-index per le 12 derivazioni, per le 64 derivazioni e per le derivazioni selezionate dall' algoritmo pseudo-genetico nel caso di soggetti con ER.

Nel primo grafico (grafico13), è rappresentato il valore per le 12 leads per i soggetti con ER, si può notare una variazione del V-index che va da un valore minimo di 13,4ms fino a un valore di 28,7ms.

Nel secondo grafico (grafico 14), per i leads selezionati dall'algoritmo pseudo-genetico, il valore massimo raggiunto a 27,0ms e il minimo a 13,6ms.

E per il terzo (grafico 15), rappresenta i valori per i 64 leads, dove si osserva un valore minimo 12,4ms e un valore massimo di 29,7ms.

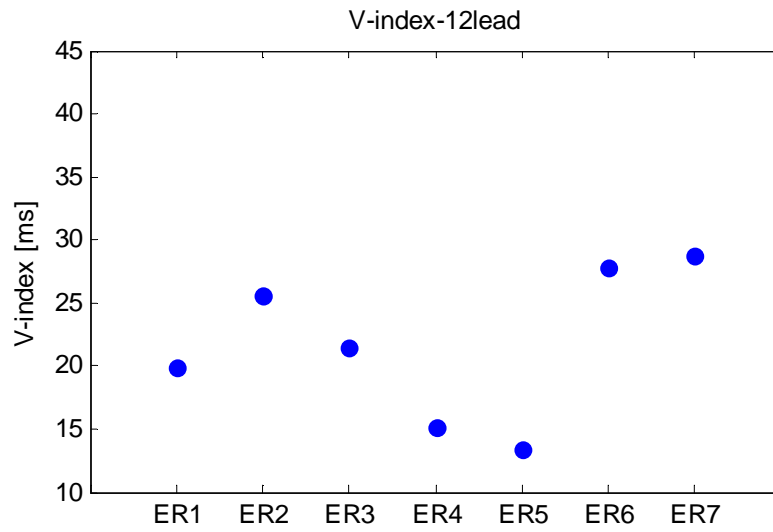


Grafico 13. V-index calcolato per le 12 derivazioni per i soggetti con ER.

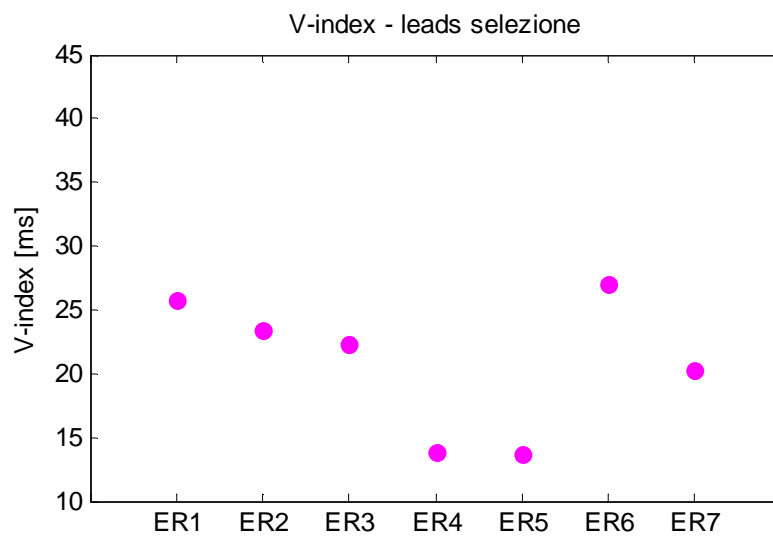


Grafico 14. V-index calcolato i leads selezionati dall' algoritmo pseudo-genetico per i soggetti con ER.

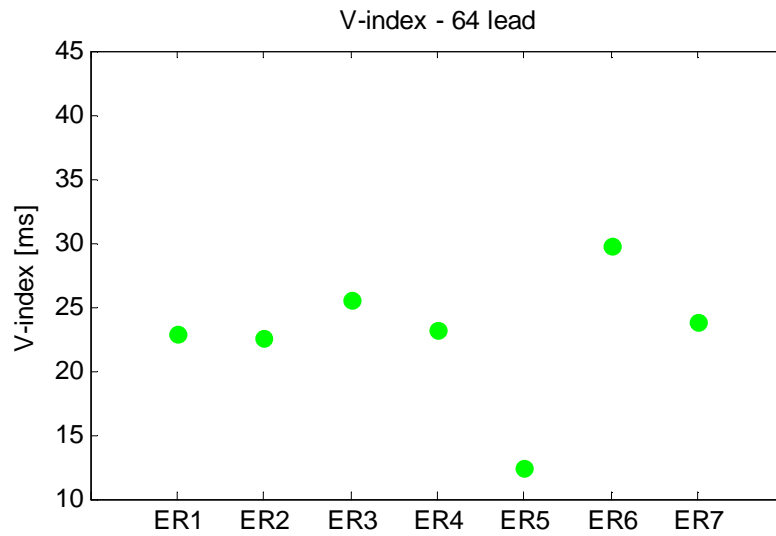


Grafico 15. V-index calcolato per le 64 derivazioni per i soggetti con ER.

6.3.3. Confronto tra controlli e soggetti con ER per le 12 leads, leads selezionati e 64 leads.

Nelle figure seguenti sono messi a confronto i valori del V-index per controlli e soggetti con ER, per i diversi set di leads considerati.

Nel grafico 7 sono rappresentati i V-index ricavati dai 12 leads.

Nel grafico 8 sono rappresentati i V-index ricavati dalla selezione dell'algorithm pseudo-genetico.

Nel grafico 9 sono rappresentati i V-index ricavati dai 64 leads.

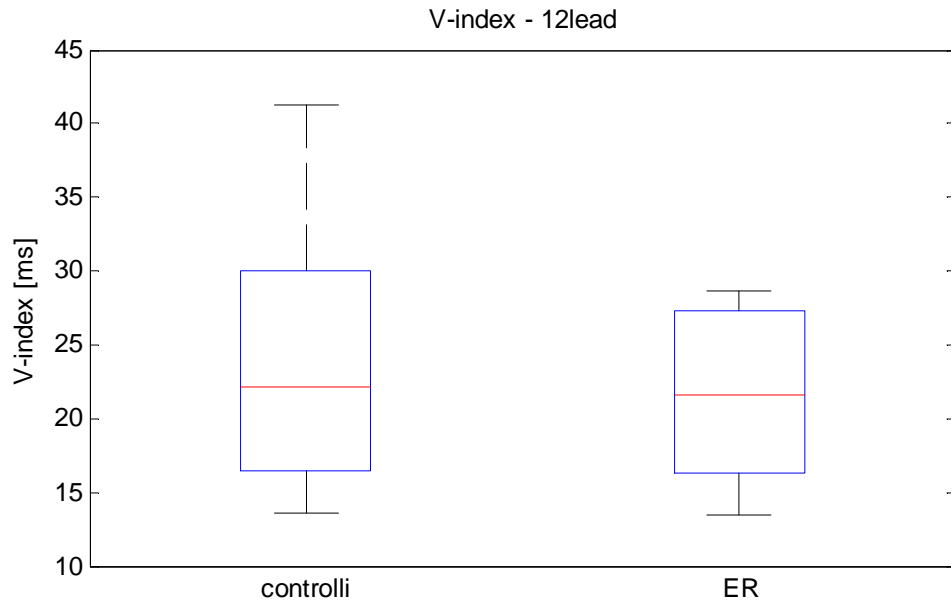


Grafico 16. Confronto tra controlli e soggetti con ER per le 12 leads.

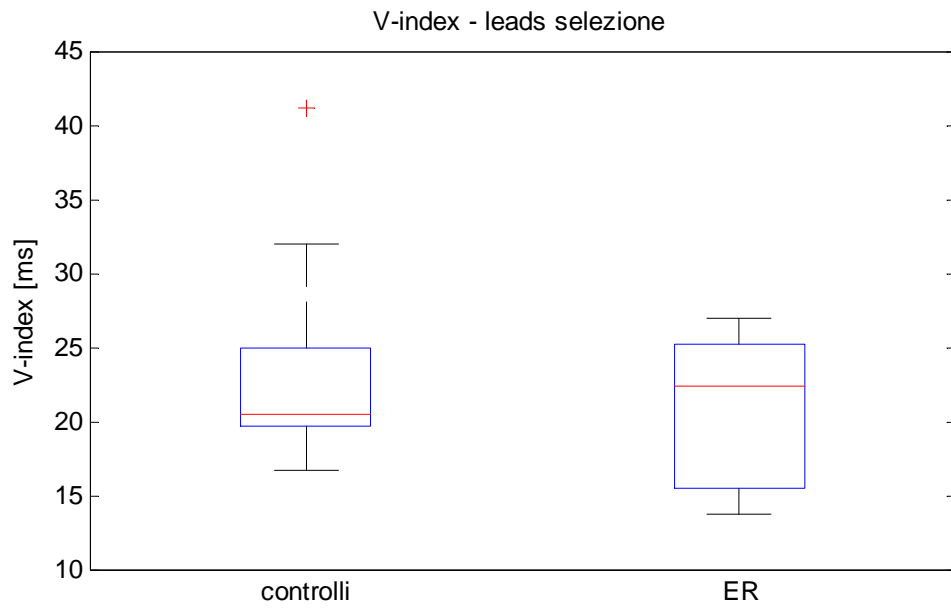


Grafico 17. Confronto tra controlli e soggetti con ER per i leads selezionati dall' algoritmo pseudo-genetico.

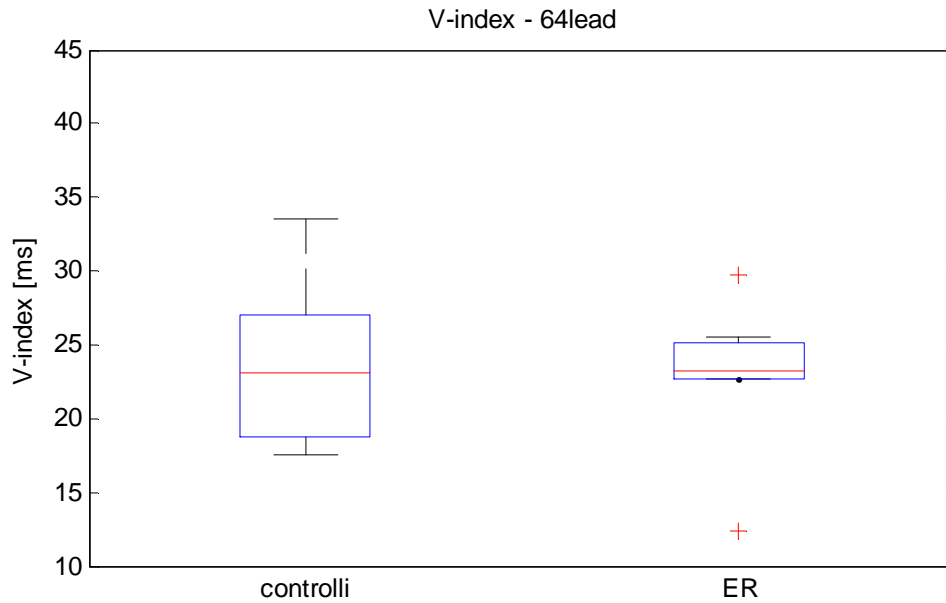


Grafico 18. Confronto tra controlli e soggetti con ER per le 64 leads.

In tabella 6 sono indicati i valori del V-index medio per i pazienti con ER al variare dei set di derivazioni a disposizione. Si nota come non ci siano grandi variazioni nel V-index medio tra i 3 set.

Nella tabella 7 si vedono i valori del V-index medio, al variare dei set di derivazioni selezionate, per i controlli.

Qui si nota come il V-index in media per i tre diversi set, va da 23,38 a 24,21ms per i controlli, e da 20,57 a 22,73 per soggetti con ER, si osserva quindi una bassa variabilità.

Derivazioni	V-Index medio[ms]
8	20,57
SELEZIONATE	21,03
64	22,73

Tabella 6. Valori medi del V-index per i soggetti con ER.

Derivazioni	V-Index medio[ms]
8	23,38
SELEZIONATE	24,05
64	24,21

Tabella 7. Valori medi del V-index per i controlli.

In entrambi i casi però, il V-index raggiunge valori che non superano i 22,73ms per i soggetti con ER e i 24,21 per i controlli, quindi valori di V-index inferiori a 30ms, il che porta a considerare sani tutti i soggetti analizzati.

Questo è dovuto al fatto che i soggetti con ER in esame probabilmente sono di giovane età e ciò comporta l'impossibilità di prevedere se svilupperanno patologie correlate ad alterazioni nell'onda T, di fatto nei data-set analizzati non si manifestano alterazioni significative nell'onda T correlate con la ER, in quanto, visto che l'ECG varia a seconda dell'età, del sesso, dell'etnia, dello sport e del livello di allenamento, avere a disposizione un data-set più ampio, sarebbe di notevole importanza per effettuare un'analisi completa.

Come noto dalla letteratura studiare ECG di atleti giovani, risulta ancora più complesso data l'evoluzione dell'ECG al variare dell'età [64].

Il pattern di ER si manifesta sotto forma di anomalie sull'ECG consistenti principalmente in sovraslivellamento del tratto ST. Questo pattern del segmento ST è stato dimostrato non avere alcun collegamento con un rischio maggiore di sviluppare aritmie nei giovani atleti.

Numerosi studi hanno dimostrato come, la maggior parte degli individui giovani con ER, ha un rischio minimo di sviluppare eventi aritmici, [65] in quanto, molto raramente, i clinici hanno incontrato individui nei quali la ER fosse la causa primaria di aritmie.

Inoltre pazienti con ER asintomatica e con una storia clinica familiare senza casi di ER, non presentano alcuna probabilità di sviluppare patologie cardiache (e non), in quanto il loro ECG è considerato una “variante benigna” [65].

Al contrario, lo sviluppo di aritmie nei soggetti adulti con aspetto di ER, è ancora molto dibattuto. Negli ultimi anni è stato analizzato questo particolare aspetto

elettrocardiografico, quando riscontrato in un soggetto adulto di mezz'età, in quanto può essere indice di aumento del rischio di sviluppare aritmie cardiache.

Nel corso degli ultimi anni sono stati pubblicati alcuni studi volti a confutare l'assoluta benignità della ER [45].

Capitolo 7

Conclusioni e sviluppi futuri

7.1. Conclusioni

Come noto dalla letteratura, il sistema di Body Surface Potential Mapping, permette di ottenere informazioni elettrocardiografiche in modo più approfondito rispetto alle 12 derivazioni standard, in quanto il sistema standard presenta una non chiara e poco completa visione del complesso QRS, della fase di depolarizzazione ventricolare e dell'onda T (corrispondente alla ripolarizzazione ventricolare), caratteristiche che la BSPM permette di visualizzare in maniera più chiara.

È stato dimostrato come, la fase di ripolarizzazione ventricolare, responsabile della genesi dell'onda T sull'ECG, contiene informazioni clinico-diagnostiche associate a episodi di ischemia e infarto del miocardio, e anomalie della ripolarizzazione associate a patologie che possono portare a morte improvvisa. Di conseguenza, essere in grado di valutare l'eterogeneità della ripolarizzazione ventricolare è di notevole importanza clinica.

L'obiettivo di questa tesi è stato quello di andare a valutare l'utilità clinica del V-index applicato a ECG di pazienti con sindrome di ER, rilevati con il sistema BSPM a 64 canali, in quanto ci si aspetta che l'utilizzo di un numero superiore di elettrodi rispetto alle standard 12 derivazioni dovrebbe far sì che il V-index sia meno sensibile ai rumori che influiscono sulle registrazioni elettrocardiografiche.

Il V-index è stato applicato anche a segnali simulati in quanto, utilizzando questo tipo di segnali, è possibile studiare l'andamento del V-index in condizioni note e stabilite a priori.

Osservando i risultati ottenuti utilizzando dati simulati, si osserva come per tutti i livelli di tempo di ripolarizzazione si presenta una diminuzione nei valori del V-index, che si allontanano dai valori teorici, all'aumentare del livello di rumore. Allo stesso tempo, si osserva come al crescere del valore del tempo di ripolarizzazione, il rumore abbia una maggiore influenza sulla stima del V-index. All'aumentare del livello di rumore e all'aumentare del tempo di ripolarizzazione, la robustezza del V-index diminuisce. Ma, nonostante le 64 derivazioni presentano un V-index più basso, (si vedano i grafici del *paragrafo 5.3.1*), si nota una diminuzione della deviazione standard.

Questo risultato unito alla condizione di buona linearità, porta alla considerazione che, utilizzando 64 derivazioni invece che 12, si ha una stima del V-index maggiormente accurata, ma c'è la necessità di ridurre il bias.

Attraverso l'utilizzo dell'algoritmo pseudo-genetico descritto nel *paragrafo 5.2*, è stato selezionato un sotto-set di lead. Gli elettrodi individuati sono posti più lontani dai comuni siti di rilevamento, ma vicini ai ventricoli, permettendo di osservare al meglio il comportamento ventricolare, rispetto a un'osservazione effettuata utilizzando le posizioni standard dell'elettrocardiogramma a 12 leads.

Il set selezionato pur presentando una deviazione standard maggiore rispetto alle 64, si avvicina maggiormente al valore vero del V-index, fino a 40ms di RT, permettendo di ottenere una buona linearità e una bassa polarizzazione. Nel grafico 19 è rappresentato il V-index medio, valutato per ogni valore RT, e la corrispondente deviazione standard per le 12, le 64 derivazioni e per le derivazioni selezionate, in nero è rappresentata la retta che interpola il valore vero del V-index per ogni valore di RT.

Dai dati simulati è stato quindi possibile verificare l'efficacia della BSPM nella stima della dispersione della ripolarizzazione ventricolare, in particolar modo utilizzando un sottoinsieme di lead che permette di osservare i ventricoli in modo da evidenziarne anomalie nel comportamento.

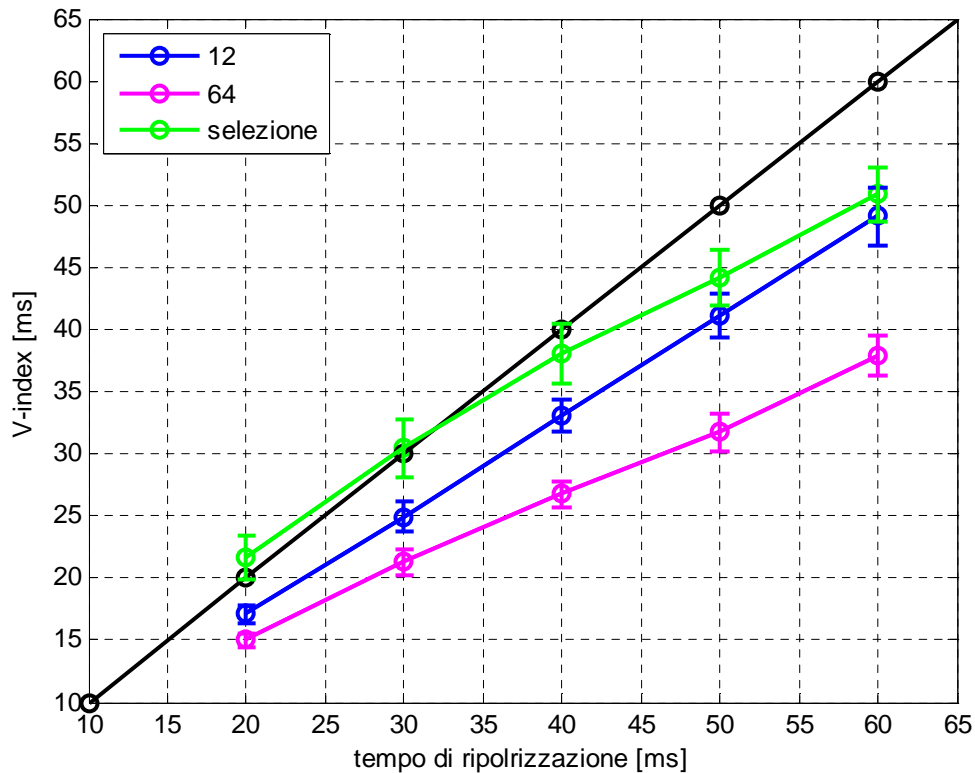


Grafico 19. V-index medio, valutato per ogni valore RT, e la deviazione standard per le 12, le 64 derivazioni e per le derivazioni selezionate, in nero è rappresentata la retta che interpola il valore vero del V-index.

Osservando i risultati ottenuti dall'analisi degli ECG reali (soggetti con ER e controlli) non si notano grandi variazioni nel V-index medio tra i 3 set di derivazioni (12, 64, lead selezionati), sia per i controlli che per i soggetti con ER. In entrambi i casi il V-index raggiunge valori inferiori a 30ms (valore limite per la soglia di passaggio dalla condizione di soggetto sano a quella di soggetto patologico), il che porta a considerare sani tutti i soggetti analizzati, risultato dovuto probabilmente ai pochi dati disponibili.

Quello che si osserva dall'analisi dei dati a disposizione è una minore dispersione nella nuvola di punti corrispondenti ai V-index dei controlli per le 64 derivazioni rispetto alle 12, il che conferma la minore deviazione standard per le 64 derivazioni riscontrata con l'analisi dei dati simulati. Quello che si osserva dall'analisi dei dati a disposizione (Grafico 20 e Grafico 21) è una minore variabilità nei valori del V-index, sia dei controlli che dei soggetti con ER, per le 64 derivazioni rispetto alle 12, il che conferma la minore deviazione standard riscontrata nelle 64 derivazioni con l'analisi dei dati simulati.

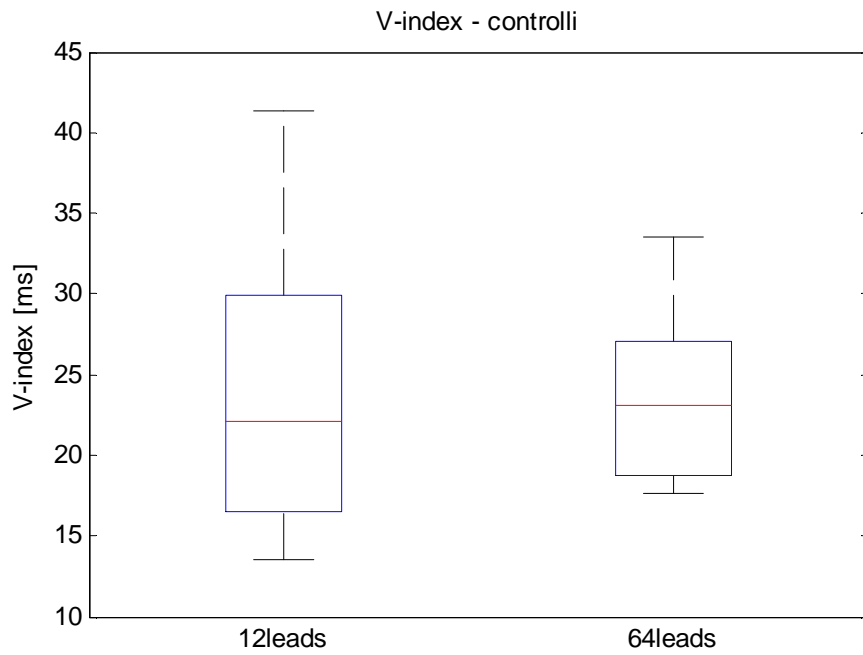


Grafico 20. Confronto tra i valori dei controlli per le12 e le 64 derivazioni.

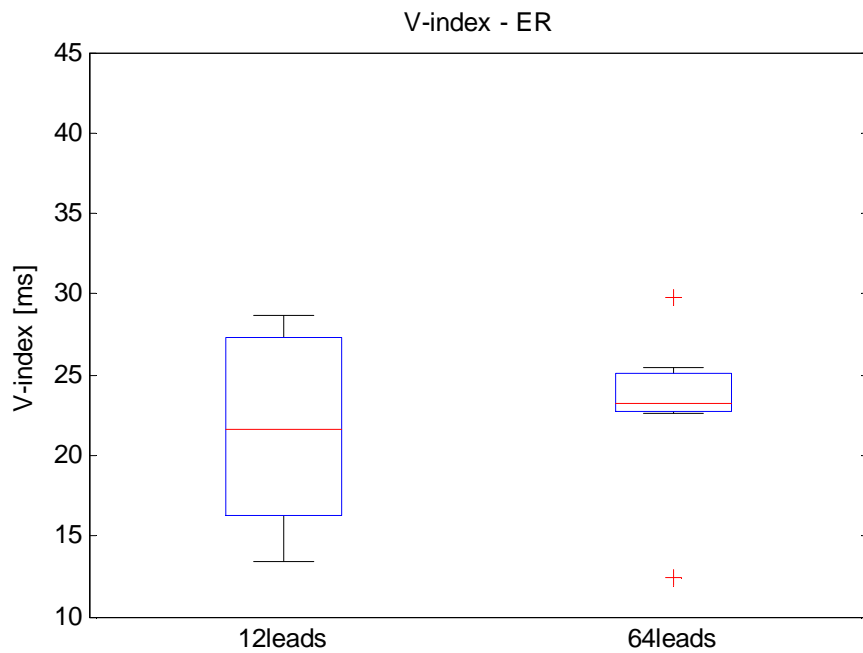


Grafico 21. Confronto tra i valori dei soggetti con ER per le12 e le 64 derivazioni.

C'è da sottolineare che la ER associata all'età giovanile e a sportivi agonisti è senza significato clinico ed è considerata generalmente benigna .

Al contrario, lo sviluppo di aritmie nei soggetti adulti con aspetto di ER è ancora molto dibattuto, da qualche anno si comincia a considerare questo particolare aspetto elettrocardiografico quando riscontrato in un soggetto adulto, come un indicatore di aumentato rischio di sviluppare aritmie cardiache.

È probabile quindi che, nel caso dei pazienti analizzati in questa tesi, i soggetti non avessero alcun aspetto patologico legato alla ER, ma servirebbe una popolazione più ampia per poter confermare questa ipotesi.

7.2.Sviluppi futuri

Le conclusioni estratte nel paragrafo precedente, sottolineano come vi sia un aumento nella sensibilità della risposta del V-index, quando questo è applicato ad ECG rilevati con la BSPM. Per dimostrare in maniera più efficace la validità della BSPM nell'analisi della dispersione della ripolarizzazione ventricolare attraverso il V-index, c'è la necessità di avere un set di soggetti in numero maggiore, con una variabilità anagrafica, in quanto quest'ultimo aspetto influisce notevolmente sulla ER. Ulteriore aspetto importante, sarebbe quello di applicare il V-index a patologie differenti dalla ER, che comportino alterazioni nell'onda T, per testare l'efficacia della BSPM sulle patologie connesse ad alterazioni della ripolarizzazione ventricolare.

Quindi, studi aggiuntivi sui meccanismi fisiopatologici del pattern ECG in presenza di ER, e strategie per il trattamento dei soggetti con questo tipo di anomalia nell'ECG, sono necessari in futuro.

Bibliografia

- [1] AC. Guyton, JE. Hall, “Fisiologia medica”, Elsevier srl, 2006.
- [2] G. J. Tortora and B. H. “Derrickson. Principles of Anatomy and Physiology.” John Wiley and Sons, 11th edition, 2006.
- [3] J. Malmivuo, R. Plonsey, “Bioelectromagnetism: principles and applications of bioelectric and biomagnetic fields”, Oxford university press, 1st edition, 1995.
- [4] L. Mainardi, P. Ravazzani, “Principi di bioelettricità e bioelettromagnetismo”, Patron, 2011.
- [5] DU. Silverthorn. “Human Physiology. An integrated approach”, Pearson education, 3rd edition, 2004.
- [6] J. Jalife, M. Delmar, JM. Davidenko, J. Anumonwo, “Basic Cardiac Electrophysiology for the Clinician”, Future Publishing company, 1st edition, 1999.
- [7] JA. Abildskov, MJ. Burgess, PM. Urie, RL. Lux, RF. Wyatt, “The Unidentified Information Content of the Electrocardiogram”, *Circulation*, 40:3-7, January 1977.
- [8] JD. Cooksey, M. Dunn, E. Massie, “Clinical vectorcardiography and Electrocardiography”, Year book medical publishers, Chicago-London, 1977.
- [9] E. Frank, “An accurate , clinically practical system for spatial vectorcardiography”, *Circulation*, 13(5):737-749, 1956.
- [10] <http://www.sicardiologia.it/Sito/>
- [11] F. Kusumoto, P. Bernath, “ECG Interpretation for everyone. A On-The-Spot Guide” John Wiley & Sons, Ltd., 1st edition, 2012.
- [12] B. Taccardi, MD., Bonnie, B. Punske, RL. Lux, RS. Macleod, PR. Ershler, TJ. Dustman, Y. Vyhmeister, “Useful Lessons from Body Surface Mapping”, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 9:773-786, July 1998.
- [13] R. Hoekema, G. Uijen, A. van Oosterom, “The Number of Independent Signals in Body Surface Maps”, *Methods of Information in Medicine*, 8(2):24-119, June 1999.
- [14] RL. Lux, CR. Smith, RF. Wyatt, JA. Abildskov, “Limited Leads Selection for Estimation of Body Surface Potential Maps”, *Transactions on Biomedical Engineering*, 25(3):270- 276, May 1978.
- [15] R. Hoekema, G.J.H Uijen, A, van Oosterom, “On selecting a body surface mapping procedure” *Journal of Electrocardiology*, 32(2):93–101, April 1999.

- [16] RA. Harrigan, WJ. Brady, "Taking Cardiac Imaging to New Dimensions: Body Surface Mapping", *Rheumatology Network*, November 2006.
- [17] NC. Flowers, LG. Horan, JC. Johnson, "Anterior infarctional changes occurring during mid and late ventricular activation detectable by surface mapping techniques", *Circulation*, 5(54):906-913, December 1976.
- [18] MS. Guillem, J. Millet, V. Bodí, FJ. Chorro, "Q Wave Myocardial Infarction Analysed by Body Surface Potential Mapping", *Computers in Cardiology*, 31:725-728, 2004.
- [19] LB. Mitchell, CL. Hubley-Kozey, ER. Smith, DG. Wyse, HJ. Duff, AM. Gillis, BM. Horacek, "Electrocardiographic body surface mapping in patients with ventricular tachycardia. Assessment of utility in the identification of effective pharmacological therapy", *Circulation*, 86:383-393, 1992.
- [20] IB. Menown, J. Allen, JM. Anderson, AA. Adgey, "Noninvasive assessment of reperfusion after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction", 86(7):36-41, October 2000.
- [21] J. Slavíček, I. Paclt, J. Hamplová, O. Kittnar, Z. Trefný, BM. Horáček, "Antidepressant drugs and heart electrical field", *Physiological Research*, 47(4):297-300, 1998.
- [22] K. Hisamatsu, K. Fukushima, Kusano, H. Morita, S. Takenaka, S. Nagase, K. Nakamura, T. Emori, H. Matsubara, T. Ohe, "Usefulness of Body Surface Mapping to Differentiate Patients with Brugada Syndrome from Patients with Asymptomatic Brugada Syndrome", *Acta Medica Okayama*, 58(1):29-35, 2004.
- [23] P. Korhonen, T. Husa, T. Konttila, I. Tierala, M. Makijarvi, H. Vaananen, L. Toivonen, "Complex T-wave morphology in body surface potential mapping in prediction of arrhythmic events in patients with acute myocardial infarction and cardiac dysfunction", *Europace*, 11(4):14-20, April 2009.
- [24] MS. Fuller, G. Sándor, B. Punske, B. Taccardi, RS. MacLeod, R. Phillip, LS. Green, RL. Lux, "Estimates of Repolarization Dispersion From Electrocardiographic Measurements", *Circulation*, 102:685-691, 2000.
- [25] G. Slavich, "elettrocardiografia clinica", Springer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH & Co. KG, 29-32, 1997.
- [26] PW. Macfarlane, PW. Lawrie, "Comprehensive Electrocardiology: Theory and Practice in Health and Disease", *Pergamon Press*, 3: 1441-1526, 1989.
- [27] A. Van Oosterom, "Measuring the T Wave of the Electrocardiogram; The How and Why", *MEASUREMENT SCIENCE REVIEW*, 9(3), 2009.
- [28] WM. Jackman, KJ. Friday, JL. Anderson, EM. Aliot, M. Clark, R. Lazzara. "The long QT syndromes: a critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis", *Progress in Cardiovascular diseases*, 31(2): 115-172, 1988.

- [29] C. Antzelevitch, et al, "Brugada syndrome: 1992- 2002", *Journal of the American College of Cardiology*, 41(10):1665-1671,2003.
- [30] Gussak,C. Antzelevitch , "Early repolarization syndrome: clinical characteristics and possible cellular and ionic mechanisms", *Journal of Electrocardiology*, 33: 299-309, 2000.
- [31] Z. Ihara ,A. Van Oosterom, R. Hoekema, "Atrial repolarization as observable during the PQ interval", *Journal of Electrocardiology* ,39:290-297, 2006.
- [32] A.Van Oosterom, "The Dominant T Wave and Its Significance", *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 14(10):7-18, October 2003.
- [33] A.Van Oosterom, "Singular value decomposition of the T wave: Its link with a biophysical model of repolarization" , *International Journal of Bioelectromagnetism*, 4:59-60, 2003.
- [34] A.Van Oosterom , "Genesis of the T wave as based on an equivalent surface source model", *Journal of Electrocardiology* , 34S:217-227, 2001.
- [35] DB. Geselowitz, "On the theory of the electrocardiogram", *Proc. IEEE*, 77(6):857-876, 1989.
- [36] D. Bernardo,A. Murray , "Explaining the T-wave shape in the ECG", *Nature*, 403:40, January 2000.
- [37] P.Rautaharju, B.Surawicz, LS.Gettes, "AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram", *Journal of the American College of Cardiology*,5(11): 982-991, March,2009.
- [38] EB. Hanna, DL. Glancy, "ST-segment depression and T-wave inversion: Classification, differential diagnosis, and caveats", *Cleveland Journal of Medicine*, 78(9):404-413, June 2011.
- [39] De. Zwaan , FW. Bär, HJ. Wellens, "Characteristic electrocardiographic pattern indicating a critical stenosis high in left anterior descending coronary artery in patients admitted because of impending myocardial infarction", *American Heart Journal*,103:730-736, 1982.
- [40] DL. Glancy, B. Khuri, B. Cospolich, "Heed the warning: Wellens' type Twave inversion is caused by proximal left anterior descending lesion", *Baylor University Medical Center Proceedings*, 13:416-418,2000.
- [41] C. Antzelevitch, "The Brugada syndrome; jonic basis and arrhythmia mechanisms." *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 12(2):268-272, February 2001.
- [42] RH. Wasserburger, WJ. Alt, "The normal RS-T segment elevation variant", *American Journal of Cardiology*, 8: 92- 184,1961

- [43] H. Kambara, J. Phillips, “Long-term evaluation of early repolarization syndrome (normal variant RS-T segment elevation)”, *American Journal of Cardiology*, 38: 57- 156,1976.
- [44] B. Benito, E. Guasch, L. Rivard, S. Nattel, “ Clinical and mechanistic issues in early repolarization of normal variants and lethal arrhythmia syndromes”, *Journal of the American College of Cardiology*, 56: 86-1177, 2010.
- [45] M. Haissaguerre, N. Derval, F. Sacher, et al. “Sudden cardiac arrest associated with early repolarization”, *New England Journal of Medicine*,358:23-2016, 2008.
- [46] R. Cappato, F. Furlanello, V. Giovinazzo, T. Infusino, P.Lupo, M. Pittalis, S. Foresti, G. De Ambroggi,“J wave, QRS slurring, and ST elevation in athletes with cardiac arrest in the absence of heart disease: marker of risk or innocent bystander?”, *Circulation Arrhythmia and Electrophysiology*,3:11-305, 2010.
- [47] JT. Tikkanen, M. Juhani Junttila, O. Anttonen, A. Aro, S. Luttinen, T. Kerola, SJ. Sager, H. Rissanen, RJ. Myerburg, A.Reunanen ,HV. Huikuri “Early repolarization: electrocardiographic phenotypes associated with favorable long-term outcome”, *Circulation*,123: 73-2666, 2011.
- [48] L. Tereshchenko, A. McCabe, L. Han, S.Sur, T.Huang, K.Stein, R.Berger, “Intracardiac J point elevation before the onset of polymorphic ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable cardioverter defibrillator ”, *Heart Rhythm*,9: 602-1594,2012.
- [49] S. Viskin, R. Rosso, A. Halkin, “ Making sense of early repolarization”, *Heart Rhythm*, 9:9-566, 2012.
- [50] R. Sassi, LT. Mainardi, “An Estimate of the Dispersion of Repolarization Times Based on a Biophysical Model of the ECG”, *IEEE transactions on biomedical engineering*, 58(12), December 2011.
- [51] DB. Geselowitz, WT. Miller III,“A bidomain model for anisotropic cardiac muscle” *Annals of Biomedical Engineering*, 11(3-4):191-206, 1983.
- [52] R. Sassi, LT. Mainardi, P. Laguna, JF. Rodriguez, “Validation of the V-index through Finite Element 2D Simulations” *Computing in Cardiology*, 40:337-340, September 2013.
- [53] L. Mainardi, D. Di Donato, D. Falcone, R. Sassi, “Improved Estimation of V-Index Based on Analytic Forms of Dominant T-Wave”, *Computing in Cardiology*, 40:467-370, 2013.
- [54] R. Sassi, LT. Mainardi, “Quantification of Spatial Repolarization Heterogeneity: Testing the Robustness of a New Technique”, *Computing in Cardiology*, 39:69-72, 2012.
- [55] R. Sassi, MW. Rivolta, LT. Mainardi, ALP. Ribeiro, F. Lombardi, “Spatial repolarization heterogeneity and survival in Chagas disease”, 2012.

-
- [56] R. L. Lux, "Electrocardiographic body surface potential mapping", *Crit Reviews in Biomedical Engineering*, 8(3):253–279, 1982.
- [57] http://www.biosemi.com/products_activeone.htm
- [58] Brevetto: <http://www.google.com/patents/WO2007006832A2?cl=es>
- [59] M. S. Guillem, F. Castells, A. M. Climent, V. Bodi, F. J. Chorro, and J. Millet, "Evaluation of leads selection methods for optimal reconstruction of body surface potentials", *Journal of Electrocardiology*, 41(1):26–34, 2008.
- [60] A van Oosterom, T F Oostendorp, "ECGSIM: an interactive tool for studying the genesis of QRST waveforms", *Heart*, 90:165–168, 2004.
- [61] A. J. Chipperfield and P. J. Fleming, "The MATLAB Genetic Algorithm Toolbox", *IEE Colloquium on Applied Control Techniques Using Matlab*, 1995
- [62] Michael Negnevitsky, "Artificial Intelligence. A Guide to Intelligent Systems" Pearson Education Limited, 2th edition, 2005
- [63] M.Kaur, B.Singh, "Comparisons of Different Approaches for Removal of Baseline Wander from ECG Signal", *International Journal of Computer Applications*, 2011.
- [64] A.Uberoi et Al., "Interpretation of the Electrocardiogram of Young Athletes" , *Circulation*, 124:746-757, 2011.
- [65] M. N. Obeyesekere , G.J. Klein, et Al., "A Clinical Approach to Early Repolarization" , *Circulation* , 127:1620-1629, 2013.