

POLITECNICO DI TORINO

Facoltà di Ingegneria

Ingegneria biomedica

Tesi di Laurea Magistrale



**INNOVATIVE ANALYSIS OF ECG IN
PATIENTS WITH BRUGADA SYNDROME**

Relatore:

Prof. Filippo Molinari

Ing. Silvia Seoni

Candidato:

Davide Cassone

ANNO ACCADEMICO 2019/2020

A mio nonno e mia madre che mi amano e vigilano su di me ogni giorno.

Sommario

ABSTRACT	1
INTRODUZIONE	2
CAPITOLO 1.....	4
CENNI SULLA FISILOGIA DEL CUORE	4
1.1 CUORE: ANATOMIA E FUNZIONE	4
1.2 ATTIVITÀ ELETTRICA DEL CUORE	6
1.2.1 IL POTENZIALE D'AZIONE (PA)	7
1.2.2 LA PROPAGAZIONE DEL POTENZIALE D'AZIONE E LA CONDUZIONE ELETTRICA	11
1.2.3 L'ELETTROCARDIOGRAMMA (ECG).....	13
1.2.4 SINDROME DI BRUGADA	17
1.2.5 RICERCA BIBLIOGRAFICA.....	20
CAPITOLO 2.....	24
MATERIALE E METODI.....	24
2.1 DATASET	24
2.2 ALGORITMO AUTOMATICA PER STIMA DEI PATTERNS	26
2.2.1 DISCRETE WAVELET TRASFORMATION.....	29
2.2.2 VALUTAZIONE ISOELETTRICA.....	33
2.2.3 VALUTAZIONE AREA TRATTO ST.....	36
2.2.4 VALUTAZIONE ANGOLO β	38
2.3 ALGORITMO MANUALE PER STIMA DEI PATTERNS.....	39
2.3.1 VALUTAZIONE MANUALE ISOELETTRICA	40
2.3.2 VALUTAZIONE MANUALE CALCOLO AREA TRATTO ST.....	42
2.3.3 VALUTAZIONE MANUALE ANGOLO β	44
CAPITOLO 3.....	45
RISULTATI E ERRORI	45
3.1 CONFRONTO ALGORITMO	45
3.1.1 CONFRONTO ISOELETTRICA.....	45
3.1.2 CONFRONTO AREA TRATTO ST.....	46
3.1.3 CONFRONTO ANGOLO β	47
CAPITOLO 4.....	50
ANALISI DEI RISULTATI E PROBLEMATICHE	50

4.1 ANALISI DEI RISULTATI	50
4.1.1 ISOELETTICA	50
4.1.2 AREA TRATTO ST.....	51
4.1.3 ANGOLO β	52
4.2 PROBLEMATICHE DELL'ALGORITMO.....	52
CAPITOLO 5.....	54
CONCLUSIONE.....	54
BIBLIOGRAFIA	55
APPENDICE.....	58

ABSTRACT

In recent years, Brugada syndrome has increasingly assumed greater importance in the clinical setting given the high number of young people between 30 and 40 years of age who have died due to it. The cause of this syndrome is not entirely clear, but is attributed either to a rapid inactivation of sodium channels (a congenital hereditary cause) or to the presence of a structural abnormality in the right ventricle with the presence of a replacement fibro-adipose tissue. By studying the electrical activity of the heart it is possible to determine the presence of the syndrome in the patient and also to define the stage in which it is present. The constantly evolving area therefore is not related to diagnosis, but related to therapy, in fact through various procedures such as ablation processes and pharmaceutical treatment attempts are made to improve the lives of patients and limit the effects of the syndrome. This syndrome presents specific patterns defined by an elevation of the ST segment and the beta angle within the ST segment itself. The purpose of this work is to quantitatively determine these parameters in order to provide support for the qualitative vision of doctors. In order to pursue this aim, an algorithm has been developed that automatically calculates the patterns by also exploiting the Wavelet transform for the treatment of patients' electrocardiographic signals. Finally, a quantitative comparison was made between the values determined on patients before and after therapeutic treatment, so as to provide support for the medical decision.

INTRODUZIONE

La sindrome di Brugada è una malattia cardiaca, geneticamente determinata, che si manifesta con un'estrema variabilità dell'attività elettrica cardiaca variabile, anche più volte, all'interno della stessa giornata senza un'apparente motivazione. È una malattia che colpisce tipicamente gli uomini e porta, molto frequentemente, alla morte nei giovani dai 30 ai 40 anni.

Questo lavoro di tesi ha come obiettivo lo sviluppo di un algoritmo automatico, che permetta un'analisi quantitativa di alcuni patterns presenti nel segnale elettrocardiografico (ECG) tipici della sindrome di Brugada, che possa supportare la diagnosi e l'analisi qualitativa svolta dai clinici.

I patterns più caratteristici sono il sopraelevamento del tratto ST, di cui si valuta l'area sottesa, e la presenza di un angolo caratteristico, definito beta, presente all'interno del tratto ST stesso. Per la valutazione dell'area sottesa al tratto ST risulta necessaria anche la determinazione dell'isoelettrica all'interno del tracciato.

È stato implementato un algoritmo automatico che stimi i seguenti parametri:

- Isoelettrica del tracciato per ogni singolo battito;
- Area del tratto ST sopraelevato;
- Angolo beta intorno al tratto ST.

La prima parte del lavoro è stata basata sull'osservazione del dataset, fornito dall'ospedale Mauriziano di Torino, con il riconoscimento delle caratteristiche fondamentali dei segnali e la loro determinazione, a livello algoritmico, al fine di fornire un'analisi quantitativa.

Non è stato possibile validare l'algoritmo con dei valori di 'ground truth', in quanto l'analisi quantitativa non viene svolta dai clinici, che effettuano sempre una stima qualitativa dei patterns. Per questo motivo, è stato necessario implementare un algoritmo manuale, che permetta ai medici di definire manualmente i punti fondamentali per il calcolo dei patterns di interesse (per esempio, punto di inizio e di fine del tratto ST, su cui si calcola l'area sottesa), consentendoci quindi una stima della differenza tra la valutazione automatica e quella manuale, effettuata dal medico, definendo quindi un errore percentuale. I segnali analizzati sono stati acquisiti in un iter clinico che porterà in ultima istanza all'intervento di ablazione (si utilizza un catetere per il mappaggio dell'area pericardica con comportamento anomalo e si procede all'ablazione della stessa). È possibile definire durante l'iter clinico tre diverse 'epoche': pre-ablazione (rappresenta quando il paziente inizia l'iter clinico), somministrazione del farmaco e post-ablazione.

In queste tre fasi, i patterns aiutano il medico a capire il risvolto e il risultato dell'ablazione. È di fondamentale importanza, avere dunque un'analisi quantitativa e non solo qualitativa dei patterns, in modo da poter effettuare un confronto nelle diverse fasi. Per questo, è stata effettuata un'ulteriore analisi sulle differenze dei valori di questi pattern nelle tre fasi, confrontate all'analisi qualitativa effettuata dai medici.

CAPITOLO 1

CENNI SULLA FISILOGIA DEL CUORE

Il primo capitolo ha lo scopo di definire la fisiologia del cuore e del sistema cardiovascolare con i meccanismi regolanti lo stesso, per poi focalizzarsi sulla sindrome di Brugada visionandone possibili cause e caratteristiche dell'attività elettrica cardiaca dei pazienti affetti da tale sindrome.

1.1 CUORE: ANATOMIA E FUNZIONE

Il corpo umano è rappresentabile come un sistema caratterizzato dall'interazione di sottosistemi che lo costituiscono.

Il cuore è l'organo principale del sistema circolatorio, svolge la funzione di trasporto del sangue, dell'ossigeno e delle sostanze nutritive verso gli organi e i vari tessuti dell'organismo. Esso è un organo muscolare cavo, situato nella al centro della cavità toracica, per esattezza dietro lo sterno e le cartilagini costali che svolgono una funzione di protezione.

È costituito da 3 tessuti:

- *Epicardio*: membrana rivestente totalmente la superficie esterna del cuore, costituita da cellule mesoteliali, possedente una lamina propria costituita da fibre elastiche;
- *Miocardio*: costituente muscolare delle pareti e del cuore, permettendo allo stesso la funzione di pompaggio;
- *Endocardio*: membrana traslucida che riveste completamente il cuore.

È possibile rappresentare il cuore come un insieme coordinato di quattro camere: un atrio destro, un ventricolo destro, un atrio sinistro ed un ventricolo sinistro (vedi *figura 1*).

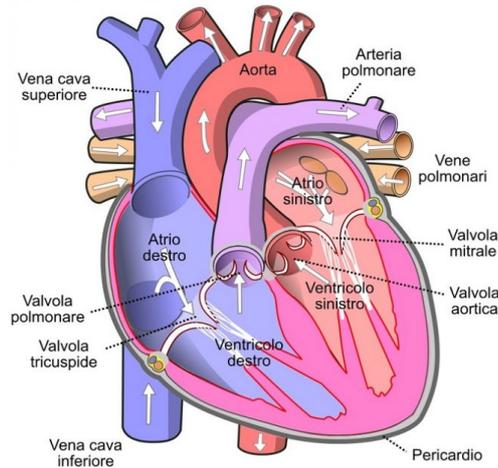


Figura 1. Descrizione anatomica del cuore.

La funzione di pompaggio del sangue avviene all'interno del ciclo cardiaco in cui si ha l'alternanza di sistole (contrazione) e diastole (rilassamento) che portano ad un rapido svuotamento e riempimento delle camere in cui, a seconda della posizione, transita sangue ossigenato o deossigenato (descrizione grafica nella *figura 2*).

La struttura destra del cuore (atrio e ventricolo) rappresenta la prima pompa, qui il sangue deossigenato proveniente dalla vena cava superiore viene fatto confluire all'interno dell'atrio destro, successivamente l'apertura della valvola tricuspide porta il sangue a confluire nel ventricolo destro, in seguito la chiusura della valvola stessa convoglia il sangue nell'arteria polmonare che permette il trasporto del sangue all'interno della circolazione polmonare (o piccola circolazione) in cui il sangue viene ossigenato così da poter fornire apporto nutritivo ai muscoli e ai tessuti.

A valle del processo di ossigenazione, il sangue confluisce nella parte sinistra del cuore (atrio e ventricolo) che costituiscono la seconda pompa e rappresentano il motore che permette il trasporto del sangue ossigenato nel corpo che prende il nome di circolazione sistemica. Il sangue confluisce prima nell'atrio sinistro e successivamente nel ventricolo a seguito dell'apertura della valvola mitrale. Successivamente la chiusura della valvola mitrale permette al sangue di confluire nell'aorta a seguito dell'apertura della valvola aortica.

L'atrio determina il precarico al ventricolo aumentandone l'efficienza, quest'ultimo provvede a conferire la maggior parte del gradiente pressorio.

Il cuore come sistema di pompaggio è dinamico e non statico. A seconda delle richieste metaboliche del corpo la frequenza di pompaggio del sangue tende ad aumentare o diminuire attraverso un sistema di controllo che permette di modificare l'azione meccanica di pompaggio del cuore.

I fenomeni che modificano tale azione sono principalmente due:

- I *fenomeni chimici* che influenzano i processi dell'attività cardiaca sul lungo periodo mediante l'attività ormonale;
- I *fenomeni elettrici* che influenzano l'attività elettrica cardiaca e permettono il controllo a breve termine dell'attività contrattile del tessuto cardiaco e quindi delle dinamiche del ciclo cardiaco.

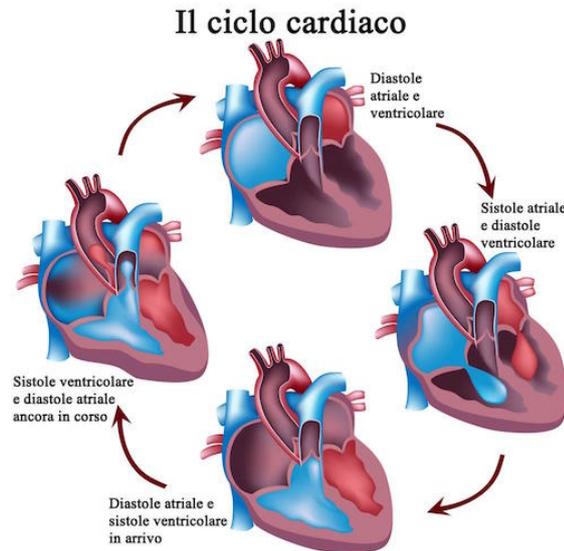


Figura 2. Rappresentazione del ciclo cardiaco

1.2 ATTIVITÀ ELETTRICA DEL CUORE

L'attività elettrica cardiaca è un meccanismo che influenza l'azione meccanica di pompaggio del cuore, per cui una sua variazione permette di modificare e controllare il pompaggio cardiaco.

Il moto vascolare permette un ricambio continuo per le cellule dell'organismo che hanno la continua necessità di sostanze nutritive e ossigeno e nel contempo necessitano di eliminare le sostanze di scarto.

La contrazione delle cellule muscolari cardiache è indotta dalla propagazione dei potenziali di azione nelle membrane delle cellule muscolari.

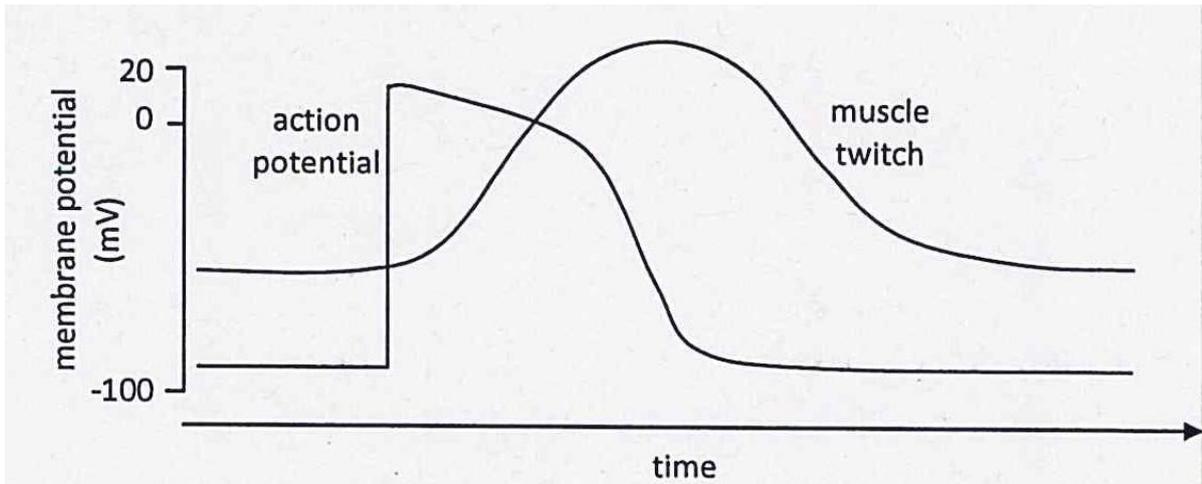


Figura 3. Potenziale di azione dei miociti e conseguente contrazione del miocardio.

La ritmicità delle contrazioni cardiache è causata dalle proprietà meccaniche del cuore nonché dalla genesi spontanea dei potenziali di azione (la genesi spontanea è definita autoritmicità).

Esistono due tipi specializzati di cellule muscolari cardiache:

- le cellule contrattili che costituiscono il 99% delle cellule muscolari cardiache, esse compiono il solo lavoro meccanico, per cui sono responsabili del pompaggio;
- le cellule autoritmiche che non svolgono lavoro meccanico, bensì il loro ruolo è la generazione e conduzione di potenziali d'azione che influiscono sulle attività delle cellule contrattili.

Le cellule contrattili presentano un potenziale di riposo pari a circa -90 mV, finché non viene eccitata da un'attività elettrica.

Il processo di conduzione del potenziale di azione avviene mediante il passaggio tra le varie membrane, che seppur appaiono separate per le singole fibre, vengono viste come un sincizio per la presenza di giunzioni comunicanti.

1.2.1 IL POTENZIALE D'AZIONE (PA)

Una rapida variazione del potenziale di membrana che porta da un valore di riposo (-90mV) ad un valore positivo, per poi tornare al valore di riposo, prende il nome di *potenziale d'azione*, conosciuto anche con l'abbreviazione PA. La durata per le cellule appartenenti al sistema His-Purkinje è pari a circa 300 ms del tutto simile a quella delle cellule ventricolari che differiscono soltanto per l'ampiezza associata al PA.

Il potenziale d'azione è composto da numerose fasi, associate a variazioni della conduttanza della membrana cellulare per alcuni ioni, in particolare sodio Na^+ , potassio K^+ e calcio Ca^{2+} (vi è presente anche lo ione Cl^- che però svolge un ruolo marginale).

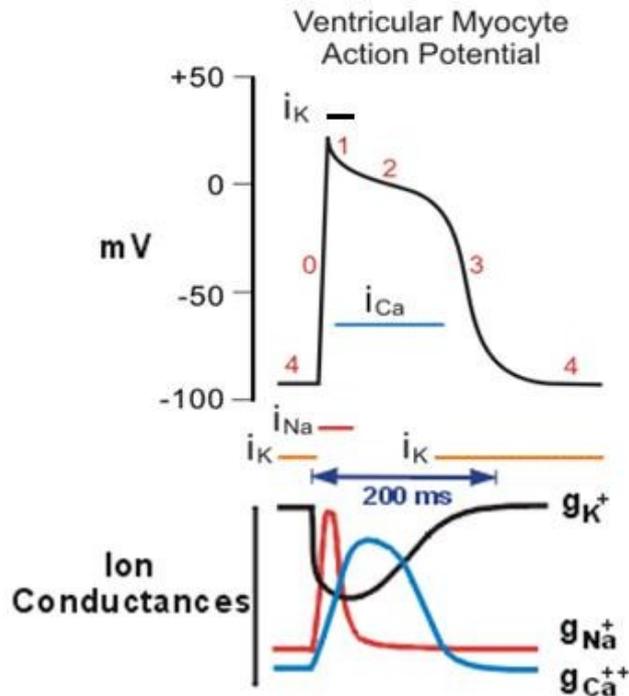


Figura 4. Viene mostrato l'andamento del potenziale d'azione del miocita con le rispettive fasi numerate; in basso sono rappresentate invece le conduttanze che determinano il flusso di ioni attraverso la membrana cellulare.

Il potenziale a riposo delle cellule del miocardio non eccitate è pari a -90 mV, ciò è dovuto al gradiente elettrochimico del K^+ ai capi della membrana cellulare. La sproporzione a livello di concentrazione degli ioni K^+ (infatti il livello di concentrazione è superiore all'interno della cellula, rispetto all'esterno) genera un gradiente di concentrazione che provoca uno spostamento ionico verso l'esterno.

All'apertura dei canali ionici K^+ , gli ioni K^+ inizieranno a migrare verso l'esterno generando una corrente ionica.

Analogamente i processi cellulari modificano la conduttanza della membrana anche agli altri ioni.

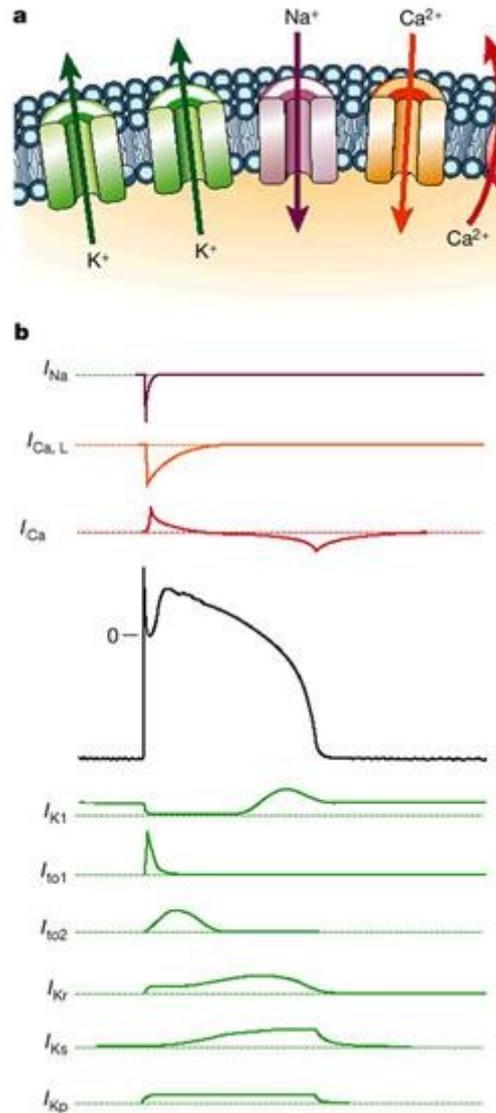


Figura 5. nel caso "a" in alto è rappresentato uno schema della membrana cellulare e dei canali ionici; nel caso "b" sono rappresentate le correnti ioniche e in nero il PA. (Silverman WR, 2003).

Si può notare dalla figura 5 tutte le fasi di propagazione del potenziale di azione, in particolare nella prima fase definita fase 0, si ha una rapida depolarizzazione provocata quasi esclusivamente dal movimento in ingressi degli ioni Na^+ attraverso l'apertura del relativo canale ionico specifico. In particolare il canale per lo ione Na^+ (ma in generale la cosa è estendibile anche agli altri ioni) è caratterizzato da due barriere: la barriera m (o di attivazione) che si apre quando il potenziale decresce in modulo (diventa "meno negativo") con tempo di apertura di 1-2ms e la barriera h (o di in-attivazione) che si chiude ad un'ulteriore decrescita in modulo del potenziale con tempo di chiusura di 30-40ms permettendo al sodio così di entrare nella cellula. L'ingresso dello ione positivo determina un aumento del potenziale intracellulare fino al superamento del valore di soglia; tuttavia questo flusso si arresta dopo circa 2ms perché i canali ionici si inattivano subito dopo l'apertura e

non riescono ad aprirsi fino a quando la cellula non sarà totalmente ripolarizzata, ovvero fino a quando non ritornerà al potenziale di riposo.

Alla *fase 0* segue un breve periodo di ripolarizzazione, detta *fase 1*, causata in parte dall'inattivazione dei canali del Na^+ , ma soprattutto dall'apertura dei canali del K^+ che porta alla presenza di una corrente transiente di ripolarizzazione (vi è anche la presenza degli ioni Cl^- il cui moto e la cui corrente ionica generata è trascurabile).

Invece la *fase 2* è caratterizzata dalla presenza di un plateau che è il principale responsabile della durata del PA. Durante questa fase gli ioni Ca^{2+} e in parte anche gli ioni Na^+ tendono a spostarsi all'interno della cellula attraverso i canali "lenti", definiti in tale modo poiché presentano tempi lunghi di recupero, inattivazione e attivazione (il confronto viene effettuato rispetto ai canali prima coinvolti). L'apertura di questi canali provoca un aumento della conduttanza del calcio (g_{Ca}) (in parte la stessa ha subito questa variazione durante la *fase 0*). In particolare la concentrazione di Ca^{2+} risulta essere superiore nello spazio intracellulare rispetto a quello extracellulare, ciò combinato con l'aumento di conduttanza porta alla formazione di una corrente di calcio entrante nella cellula per tutta la *fase 2*.

Durante il plateau del potenziale d'azione, si ha una migrazione nello spazio extracellulare degli ioni K^+ secondo gradiente di concentrazione. La conduttanza totale della membrana risulta elevata durante la prima parte del plateau, per poi ridursi nella parte finale questo è dovuto principalmente alla presenza di correnti sia entranti che uscenti nella parte iniziale della *fase 2*, la cui ampiezza però diminuisce per mantenere un potenziale relativo costante. Tutto ciò fin quando una corrente uscente aggiuntiva non completa la ripolarizzazione.

La ripolarizzazione, chiamata *fase 3*, dipende da due processi principali: l'incremento della conduttanza del K^+ (g_k) e la riduzione della conduttanza di Ca^{2+} (g_{Ca}). L'incremento di g_k comporta un flusso uscente di K^+ dalla cellula che genera una corrente in uscita, che però non è più controbilanciata dalle correnti entranti di Na^+ e Ca^{2+} che vanno diminuendo, di conseguenza l'interno della membrana tende a diventare sempre più negativo.

L'incremento di g_k è voltaggio-dipendente, infatti se il potenziale di membrana diventa "più negativo", g_k aumenta e viene accelerato il flusso di K^+ verso l'esterno.

Esistono altri due meccanismi **attivi** che offrono una corrente favorevole alla ripolarizzazione del potenziale di membrana:

- Il primo è la pompa Na^+-K^+ , che trasporta tre ioni Na^+ fuori dalla cellula ogni due ioni K^+ trasportati all'interno, generando una corrente netta uscente, che contribuisce al

mantenimento del potenziale di riposo. Anche se normalmente piccola, questa corrente ripolarizzante aumenta quando la cellula è sovraccarica di Na^+ , ad esempio nel caso di frequenza cardiaca accelerata.

- Il secondo meccanismo è lo scambiatore $Na^+ - Ca^{2+}$ che scambia uno ione Ca^{2+} per tre ioni Na^+ e che sostiene una piccola corrente uscente durante la sistole ed entrante durante la diastole.

A valle del potenziale di azione si ha un *periodo refrattario assoluto*, quest'ultimo rappresenta un intervallo di tempo in cui una qualunque stimolazione esterna non porta alla generazione del potenziale d'azione. Questo periodo ha un'estensione che va dalla *fase 0* alla *fase 3* in cui i canali rapidi del Na^+ ritornano attivi.

La parte restante della *fase 3* è definito *periodo refrattario relativo*, quest'ultimo invece rappresenta un intervallo di tempo in cui soltanto l'applicazione di una stimolazione più intensa può portare alla produzione di un nuovo potenziale d'azione. In questo caso il valore del potenziale di membrana al momento della stimolazione influenza la risposta alla stimolazione, tenendo conto comunque che la stessa risposta sarà lenta e di ampiezza non elevata dato che la conduzione risulta essere più lenta.

Una stimolazione successiva al periodo refrattario relativo porta ad un aumento della velocità di depolarizzazione, nonché anche dell'ampiezza dello stesso, ciò è dovuto principalmente ad un recupero di un numero crescente di canali del Na^+ a seguito del processo di inattivazione.

Un alto rendimento della funzione meccanica di pompaggio, da parte del cuore, è permesso solo e soltanto dal periodo refrattario, in quanto il ventricolo può riempirsi completamente di sangue prima di eseguire un'altra contrazione; inoltre permette di avere una netta distinzione tra fase di pulsazione (sistole) e fase di riposo (diastole), in maniera tale da permettere l'apporto di sangue attraverso le coronarie, che può avvenire solo in fase diastolica.

1.2.2 LA PROPAGAZIONE DEL POTENZIALE D'AZIONE E LA CONDUZIONE ELETTRICA

La propagazione del potenziale d'azione è indipendente dalla posizione in cui sorge, infatti tende a propagarsi lungo la membrana in tutte le direzioni. Ciò che dipende dalla posizione di genesi del potenziale è la velocità di conduzione. Infatti quest'ultima dipende da una serie di parametri come: il diametro delle fibre muscolari, dall'intensità delle correnti depolarizzanti e anche a volte dall'ampiezza del potenziale stesso.

Il sistema di conduzione del cuore è originato dal battuto e vede la sua diffusione in tutto il mio cardio. A livello strutturale è costituito da:

- Il nodo seno-atriale (nodo SA) definito anche come il pacemaker naturale del cuore;
- Le vie atriali internodali;
- Il nodo atrio-ventricolare (nodo AV) definito come il relè del sistema di conduzione cardiaco;
- Il fascio di His e le sue branche;
- Il sistema di Purkinje.

Ogni parte del sistema di conduzione è capace di scaricare spontaneamente, tuttavia la genesi del potenziale avviene dal nodo SA che scarica a frequenza più alto, implicando una depolarizzazione propagante nelle altre regioni prima che le stesse scarichino.

La genesi del potenziale è assicurata, come detto, dal nodo SA situato nella giunzione tra l'atrio destro e la vena cava superiore, tale eccitazione si propaga lungo le vie atriali internodali fino a giungere al nodo AV. Quest'ultimo, seppur costituito da cellule eccitabili, presenta una frequenza intrinseca inferiore rispetto a quella del nodo SA, per cui è quest'ultimo a determinare il ritmo cardiaco. Per cui la funzione principale del nodo AV, non è dettare il ritmo di conduzione, ma bensì permettere il transito del potenziale dall'atrio al ventricolo, rallentando la stessa così da permettere l'attivazione ventricolare solo a valle del completamento della contrazione atriale.

Una disfunzione del nodo SA, non porta però alla perdita del ritmo cardiaco, infatti quest'ultimo ricorre ad un ritmo secondario dovuto al nodo AV o ad un ritmo terziario dovuto al sistema di His-Purkinje, con frequenze relativamente più basse: 40-60 bpm per il nodo AV e 20-40 bpm per le fibre di Purkinje. Molto spesso ciò implica patologie cardiache come la bradicardia.

La fase di passaggio dell'impulso elettrico è definita depolarizzazione ed è descritta nello specifico dal passaggio nelle seguenti zone cardiache indicate nella *figura 6*.

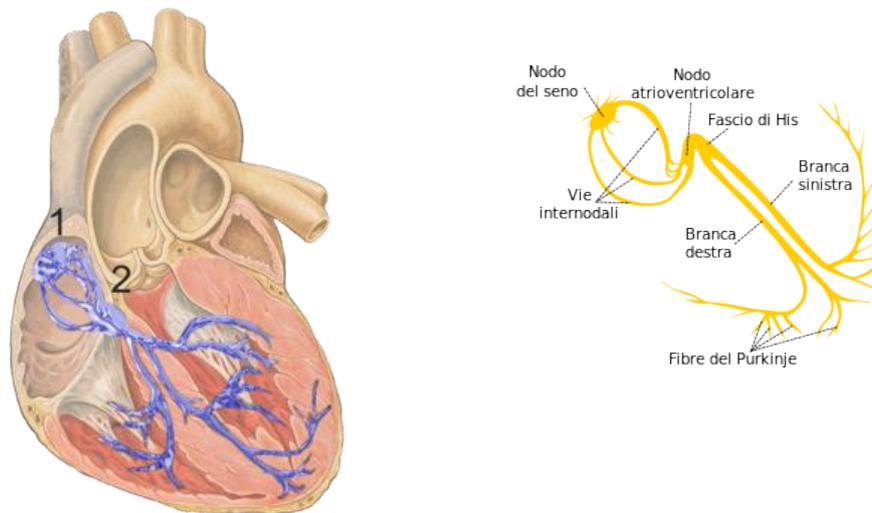


Figura 6: raffigurazione del cuore e del sistema di conduzione del potenziale elettrico (Crepaldi A., 2005).

In condizioni normale, la depolarizzazione atriale si completa in 0.1 s, però quest'ultima è rallentata dalla presenza del nodo AV che porta ad un ritardo di 0.1 s prima che il potenziale si propaghi ai ventricoli. La durata di questo ritardo è modulata dalla stimolazione simpatica cardiaca (accorciamento del ritardo) e dalla stimolazione dei vaghi (allungamento del ritardo). Successivamente l'onda di depolarizzazione si propaga velocemente lungo le fibre del Purkinje in 0.08-0.1 s.

Nell'uomo, la depolarizzazione del miocardio ventricolare inizia nel lato sinistro del setto interventricolare, e procede dapprima verso destra, attraverso la parte centrale del setto; procede quindi lungo il setto fino all'apice del cuore, e risale lungo le pareti ventricolari fino al solco AV, propagandosi dalla superficie endocardica a quella epicardica. Le ultime parti ad essere invase sono la regione postero basale del ventricolo sinistro, il cono polmonare e la parte più alta del setto.

La sistole delle camere è permessa dalla fase di depolarizzazione, invece la fase successiva (ripolarizzazione) porta invece al riequilibrio elettrico dei tessuti e alla diastole.

Queste due fasi alternate portano ad un corretto funzionamento del cuore, in fase di indagine clinica per la diagnosi di patologie cardiache i tempi di propagazione del potenziale nonché di rilassamento per i tessuti sono utili ai medici ai fine di emissione della diagnosi.

1.2.3 L'ELETTROCARDIOGRAMMA (ECG)

Attraverso l'applicazione di elettrodi sulla superficie del paziente è possibile effettuare la registrazione dell'attività elettrica del cuore, ciò prende il nome di elettrocardiografia. In tale processo, sfruttando la buona capacità conduttrice dei liquidi corporei è possibile acquisire l'insieme dei potenziali delle singole fibre miocardiche mediante gli elettrodi posti in superficie (i potenziali

d'azione si sommano algebricamente fra loro). La registrazione di questa sommatoria di potenziali (detta fluttuazione di potenziale) durante il ciclo cardiaco, costituisce l'elettrocardiogramma (ECG). Quest'ultimo può essere registrato digitalmente o analogicamente, la registrazione analogica è prevista su carta millimetrata con il tempo in ascissa (un secondo ogni 25 mm) e l'ampiezza in ordinata (1 mV ogni 10 mm).

Il segnale misurato è composto da un'onda P, un complesso QRS ed un'onda T, intervallati tra loro da tratti isoelettrici

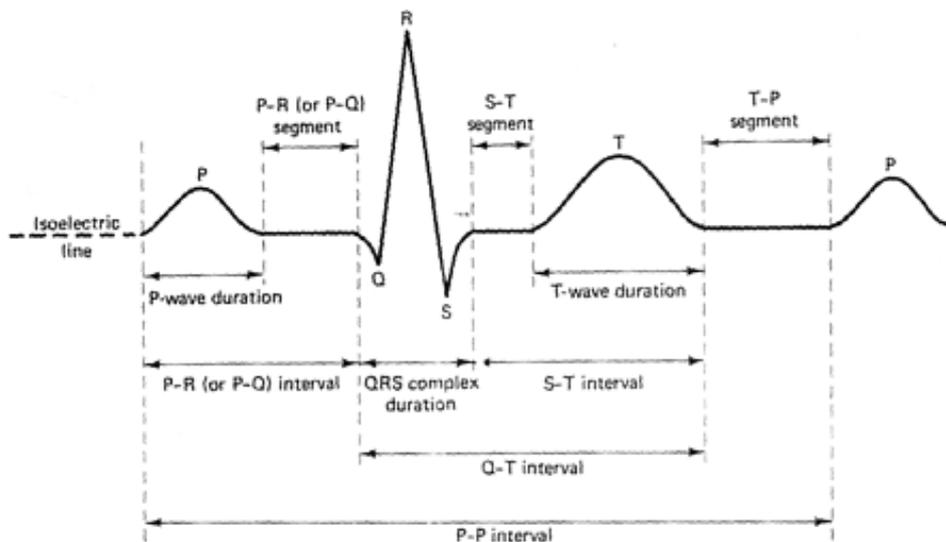


Figura 7. Rappresentazione ECG

La genesi delle varie onde è legata ai processi elettro-meccanici del cuore durante il ciclo cardiaco. L'onda P ha origine nel nodo SA ed è generata dalla depolarizzazione atriale, ha tipicamente una durata che va dai 60 ms ai 120 ms, con un'ampiezza non superiore ai 2,5 mm (su tracciato) che corrispondono quindi a 0,25 mV.

Seguendo il cammino di trasmissione del potenziale d'azione, come già descritto in precedenza, l'impulso arriva al setto tramite il fascio di His, qui avviene la depolarizzazione sia della parte sinistra del cuore che di quella destra, però l'attività elettrica della parte destra è minore rispetto a quella sinistra e ciò porta alla genesi dell'onda Q. L'onda Q rappresenta la depolarizzazione del setto ventricolare ed è negativa e di piccole dimensioni.

Lo stimolo prosegue il suo cammino verso l'apice del ventricolo sinistro, generando in questo caso l'onda R a cui corrisponde la depolarizzazione dell'apice del ventricolo sinistro e infine il potenziale raggiunge le pareti del ventricolo generando l'onda S (onda negativa di piccole dimensioni).

Per cui la genesi del complesso QRS è dovuta dalla depolarizzazione ventricolare prima della contrazione. La durata tipica del complesso QRS è dai 60 ms ai 90 ms.

Infine l'onda T è invece causata dalla ripolarizzazione ventricolare dovuta al riequilibrio delle cellule cardiache dallo stato di depolarizzazione.

Nel mezzo distinguiamo 2 tratti isoelettrici di riferimento:

- Tratto PT (o PQ): in tale tratto il potenziale d'azione si trasmette dal nodo SA al nodo AV, la lunghezza del tratto definisce il tempo di conduzione;
- Tratto ST: in tale tratto le cellule ventricolari sono depolarizzate per cui non vi è rilevazione di attività elettrica.

Nella *figura 8* viene mostrato il legame tra il potenziale d'azione rispettivamente ad una zona cardiaca ed il tracciato ECG.

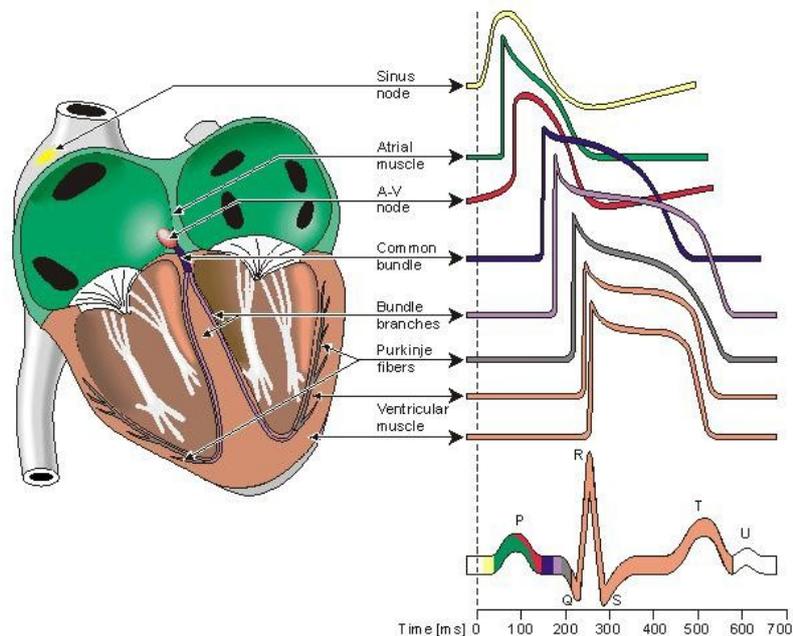


Figura 8. Contributi cardiaci che portano alla formazione dell'ECG.

L'ECG è considerato come l'insieme di 12 tracciati temporali in riferimento alla variazione di potenziale rispetto ai leads, ogni tracciato dipende da un certo numero di parametri come il numero di elettrodi (nonché anche la costituzione degli stessi) e le derivazioni che vengono scelte per la misurazione dell'attività elettrica (distinguiamo 12 derivazioni di cui: 3 bipolari di Einthoven in cui la misurazione avviene tra due elettrodi "attivi", 3 unipolari aumentate di Goldberger e 6 unipolari toraciche dove la misurazione avviene rispetto ad un elettrodo di riferimento).

I tracciati, da un punto di vista pratico, sono la rappresentazione grafica delle proiezioni del vettore cardiaco (il cuore viene considerato come un dipolo elettrico, il vettore cardiaco rappresenta il momento del dipolo elettrico), descrivente l'avanzamento del potenziale elettrico e il modulo nel tempo rispetto alla direzione considerata.

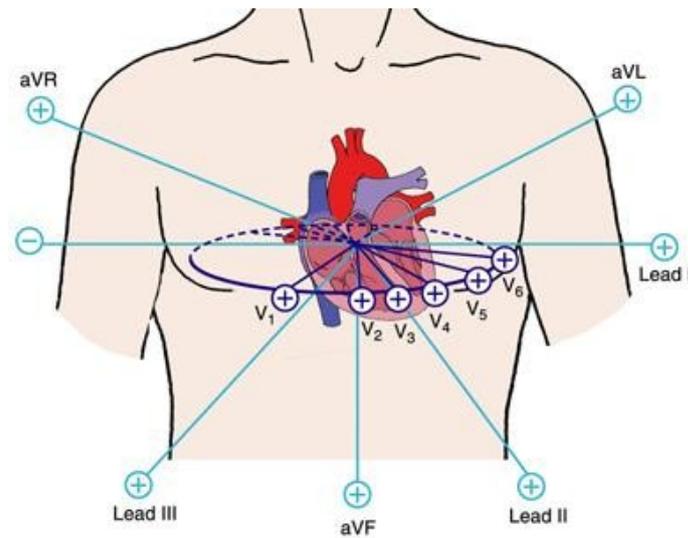


Figura 9. Derivazione precordiali, unipolari e bipolari nell'ECG a 12 derivazioni.

La presenza di un numero maggiore di direzioni su cui proiettare i vettori implica che le informazioni date dalle derivazioni non siano esclusive, ma quindi che alcune derivazioni siano correlati fra loro. Le tre *derivazioni bipolari* (dette anche derivazioni di Einthoven) sono determinate misurando il potenziale elettrico in corrispondenza dei quattro arti, e sono definite come:

$$V_I = V_{LA} - V_{RA} \quad (1)$$

$$V_{II} = V_{LL} - V_{RA} \quad (2)$$

$$V_{III} = V_{LL} - V_{LA} \quad (3)$$

Dove si sono indicati con V_{LA} , V_{RA} i valori di potenziale in corrispondenza del braccio destro e sinistro, e con V_{LL} , il valore corrispondente alla gamba sinistra. Dalle definizioni si può notare come la derivazione I fornisca informazioni sull'attività lungo l'asse laterale del corpo (destra- sinistra), mentre II e III siano relative all'attività lungo l'asse verticale (superiore-inferiore).

Dalla definizione precedente risulta che:

$$V_I + V_{III} = V_{II} \quad (4)$$

Questo implica che solo due derivazioni risultano essere linearmente indipendenti.

Le tre *derivazioni unipolari aumentate* (dette anche derivazioni di Goldberger), invece, sono definite a partire dagli elettrodi posti sugli arti come:

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

$$V_{aVR} = V_{RA} - \frac{V_{LL} + V_{IA2}}{2} \quad (6)$$

$$V_{aVL} = V_{LA} - \frac{V_{RA} + V_{II2}}{2} \quad (7)$$

Dalla definizione si può notare come la derivazione aVF coglie l'attività dell'area inferiore riferita a quella superiore, in maniera analoga la aVR coglie l'attività destra relativa e l'aVL l'attività sinistra relativa.

Infine, le sei *derivazioni precordiali* sono determinate posizionando gli elettrodi sul, 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).

1.2.4 SINDROME DI BRUGADA

Le patologie a carico del sistema cardio-vascolare e/o in generale legate al cuore sono varie e presentano varie tipologie di classificazione. Una possibile classificazione è legata all'ereditarietà e appartenente a tale classe è la sindrome di Brugada conosciuta anche come sindrome della morte improvvisa notturna di causa sconosciuta (acronimo inglese SUNDs).

Tale patologia venne descritta per la prima volta nel 1988 sul Giornale Italiano di Cardiologia [7] [8] e successivamente venne descritta dai fratelli Brugada [6] (a cui viene attribuito il nome) nel 1992. La descrizione, legata però a tale sindrome per via di un'anomalia dinamica dell'ECG, invece è retrodatata rispetto alla descrizione sui giornali scientifici [9] al 1955 che simulava un infarto miocardico in un maschio sano.

La sindrome di Brugada è un'anomalia funzionale congenita ereditaria legata in ambito patologico a due principali motivazione che possono essere combinati fra loro: l'inattivazione rapida dei canali del sodio (mutazione SCN5A) che genera conseguentemente predominanza delle correnti ioniche, dovute al potassio che genera un gradiente elettrico nel ventricolo destro, nonché un'anomalia strutturale del ventricolo destro presentante un tessuto fibro-adiposo sostitutivo (molto spesso con associata una lesione del tessuto di conduzione).

L'inattivazione rapida dei canali del sodio (mutazione SCN5A) genera predominanza delle correnti ioniche, dovute al potassio che genera un gradiente elettrico nel ventricolo destro. Per quanto ne concerne la prima possibile causa, il primo gene associato alla sindrome è stato quello codificante per la sub-unità alfa del canale ionico del sodio voltaggio dipendente Nav 1.5 (SCN5A) [10].

A tutt'oggi sono state identificate circa 300 mutazioni del canale del sodio (SCN5A) che comportano una sua alterata funzione [10] e derivandone clinicamente una ridotta conduzione elettrica cardiaca.

La presenza di tale sindrome è possibile stimarla attraverso una prima analisi dell'attività elettrica del cuore (ECG) che in pazienti affetti da tale patologia è tipicamente espressa in 3 tipi (visionabili collettivamente nella *figura 11*):

- Il tipo 1 è detto "il sopraelevamento del tratto ST coved type" con un sopraelevamento del punto J (incrocio tra il complesso QRS e il segmento ST) di almeno 2 mm e una graduale discesa del segmento ST e un'onda T negativa in V1 e V2 (vedi *figura 10*). Nelle derivazioni V₁-V₃ si presenta simile a un blocco di branca destra (RBB). L'onda S, in questo caso però, nelle derivazioni precordiali di sinistra è assente, o presenta un'ampiezza notevolmente inferiore rispetto all'onda J delle derivazioni precordiali destre. Un aumento della durata dell'intervallo PR è un'altra caratteristica frequente.
- Il tipo 2 presenta il cosiddetto saddle-back pattern, con un sopraelevamento del punto J di almeno 2 mm e un sopraslivellamento del tratto ST di almeno 1 mm con un'onda T positiva o bifasica (vedi *figura 10*). Il tipo 2 però può essere visionato in soggetti sani.
- Il tipo 3 presenta il cosiddetto saddle-back pattern con un sopraelevamento del punto J di meno di 2 mm, un sopraslivellamento del tratto ST di meno di 1 mm e un'onda T positiva. Il tipo 3 è aspecifico perché può essere presente in soggetti sani.

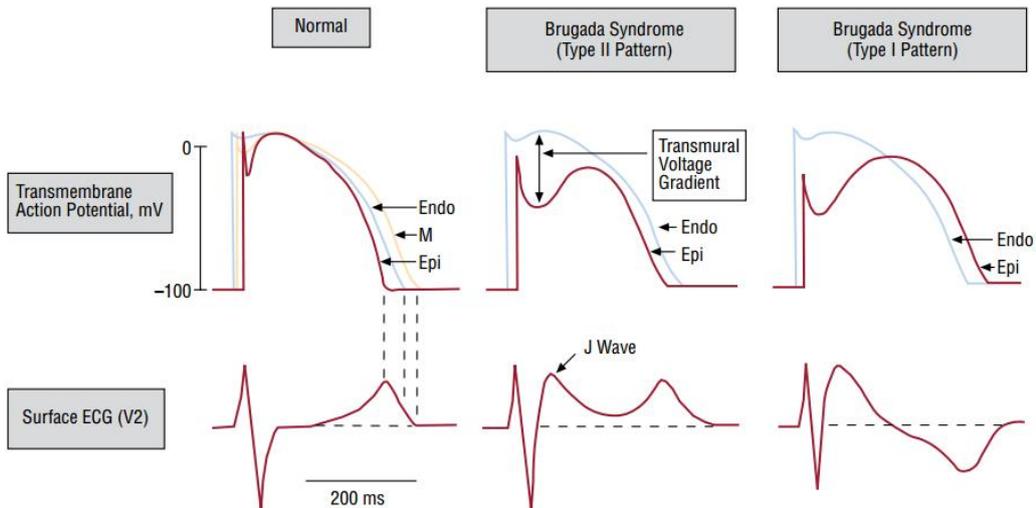


Figura 10. Morfologia del tipo "spike and dome" generando il saddle-back del tipo 2 e il coved type del tipo 1.

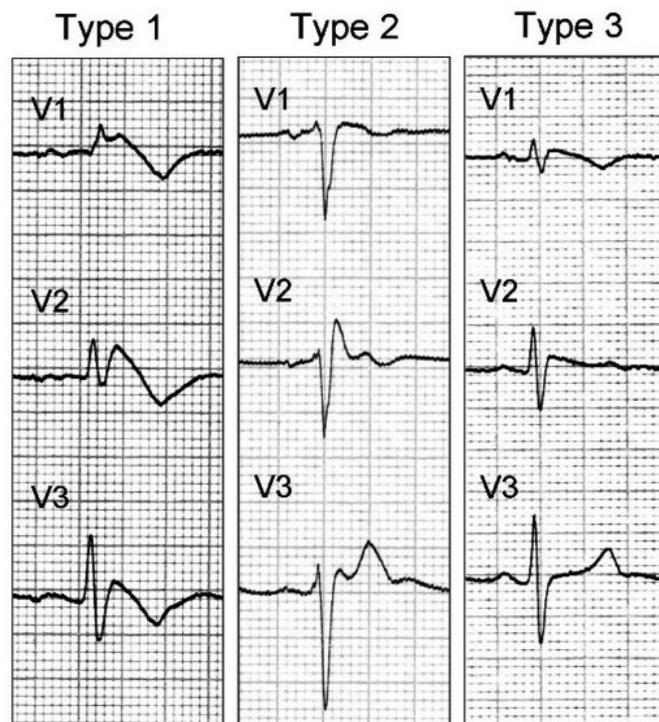


Figura 11. Descrizione delle varie espressioni dell'ECG.

Di base l'indicazione data dal tracciato elettro-cardiografico fornisce un'indicazione diagnostica, però in tal proposito è stato documentato da un gruppo di esperti [11] che la presenza di un sopraelevamento del tratto ST di tipo 1 sia spontaneo, che indotto a seguito di somministrazioni di farmaci antiaritmici (con scopo di prevenzione o correzione delle anomalie del ritmo cardiaco) risulta essere valevole al fine diagnostico. Al contrario invece la presenza di tracciati simili al tipo 2 o al tipo 3 risultano essere soltanto un

possibile indizio, ma necessitano affinché la diagnosi sia corretta di un ulteriore test mediante l'utilizzo di farmaci.

Inoltre è stato visionato che questa morfologia patologica dell'ECG è supportata dalla presenza di potenziali latenti e di frammenti di potenziali che sono indici della presenza di un disturbo di conduzione.

Perciò, nota la presenza di pazienti affetti da tale patologia, è necessario definire anche delle linee guida per il trattamento della patologia. Infatti in tal senso si possono percorrere due strade: la prima prevede l'impianto di un defibrillatore cardiaco (ICD) che quindi implica un intervento chirurgico altamente invasivo, la seconda invece l'utilizzo di una terapia medica mediante l'uso di farmaci.

Per quanto riguarda la prima "strada" terapeutica quest'ultima risultava essere applicata soltanto se il paziente, affetto da patologia, avesse già presentato un episodio di morte improvvisa a causa di aritmie ventricolari. A seguito di un trial clinico svolto in Italia e di nome "PRELUDE", risultano esserci invece dei pattern significativi: il periodo refrattario ventricolare <200ms e la frammentazione del QRS che identificano i pazienti in cui è necessario l'impianto, in forma preventiva, del defibrillatore.

Per quanto riguarda la seconda "strada" il discorso invece risulta essere più complesso poiché non esiste un farmaco che permetta di ridurre l'incidenza della morte improvvisa, ma esiste una combinazione di farmaci che possono essere somministrati o no (i beta bloccanti sono un tipico esempio di farmaco proibito) e che possono prevenire gli attacchi di fibrillazione ventricolare e/o fibrillazione atriale che può indurre la fibrillazione ventricolare.

È stato introdotto in tal senso una nuova e "terza" strada che prevede un intervento mediante ablazione epicardica delle aree di conduzione lente presenti nel ventricolo destro, considerate una delle maggiori cause della sindrome di Brugada.

Si segnala, per dover di cronaca, anche la presenza di un trattamento mediante radiofrequenza sempre di ablazione transcatetere (a Bordeaux nel 2004[12]) che aveva come obiettivo la distruzione dell'area del miocardio ricondotta come causa della sindrome.

1.2.5 RICERCA BIBLIOGRAFICA

Negli ultimi anni la sindrome di Brugada ha assunto sempre un maggiore rilievo a livello internazionale, infatti il numero di studi fatti e di articoli redatti [10] [11] [12] [13] è sempre

crescente ,dato che tale patologia colpisce molto spesso giovani tra i 30 e i 40 anni. Tale malattia nel migliore dei casi limita la carriera sportiva e quindi senza particolari gravi conseguenze a livello di qualità della vita, ma nel peggiore dei casi porta alla morte improvvisa.

In particolare, la maggior parte degli studi si è concentrata nell'ultimo ventennio intorno alla diagnosi della patologia, ricercandone le cause, tentando di intervenire attraverso lo studio dell'attività elettrica cardiaca al fine di migliorare e rendere più longeva la vita dei pazienti. Per cui sono stati sviluppati algoritmi per lo più incentrati sul definire la presenza o meno della patologia nel paziente [2] , ciò di conseguenza ha fatto passare in secondo piano l'aspetto quantitativo legato alla misura dei patterns specifici della sindrome, i quali vengono esaminati soltanto successivamente per assegnare l'appartenenza del soggetto alla tipologia [2] .

In tal senso l'algoritmo più utilizzato è quello mostrato nella *figura 12* (si tenga conto che non è l'unico), infatti viene effettuato in prima istanza una misurazione dell'attività elettrica cardiaca del possibile paziente. Visionando il tracciato poi si determina se il paziente è affetto dalla sindrome di Brugada e appartenente al tipo 1 oppure no, l'appartenenza è il maggior fattore discriminante per comprendere se il paziente è patologico oppure no.

La non appartenenza al tipo 1 non implica però che il paziente non sia patologico, infatti vengono effettuati una serie di test simulando condizioni in cui la patologia può essere svelata (febbre, somministrazioni di agenti vagotonici, combinazione di glucosio e insulina, il protocollo che prevede l'utilizzo di questi agenti esterni e/o l'imposizione di una condizione particolare di salute prende il nome di Class I ADD Test [14]), in tale caso qualora il tracciato non presenti i patterns della sindrome allora il paziente risulta non essere patologico.

Al contrario l'appartenenza al tipo 1 non implica che il paziente sia patologico, infatti è necessario visionare, se vi sia una differente diagnosi che provoca una variazione morfologica del tracciato e se vi siano una serie di fattori che abbiano portato a tale tracciato (l'abuso di alcol, di droghe pesanti come la cocaina o di farmaci con effetto psicotropo).

Conseguentemente a ciò se, alla somministrazione di farmaci atti al bloccaggio dei canali ionici e alla presentazione di patologie cardiache documentate e/o storie familiari affini alla patologia, (la malattia ha una base ereditaria) il tracciato morfologicamente rimane tale, allora si diagnostica la presenza della sindrome di Brugada nel paziente.

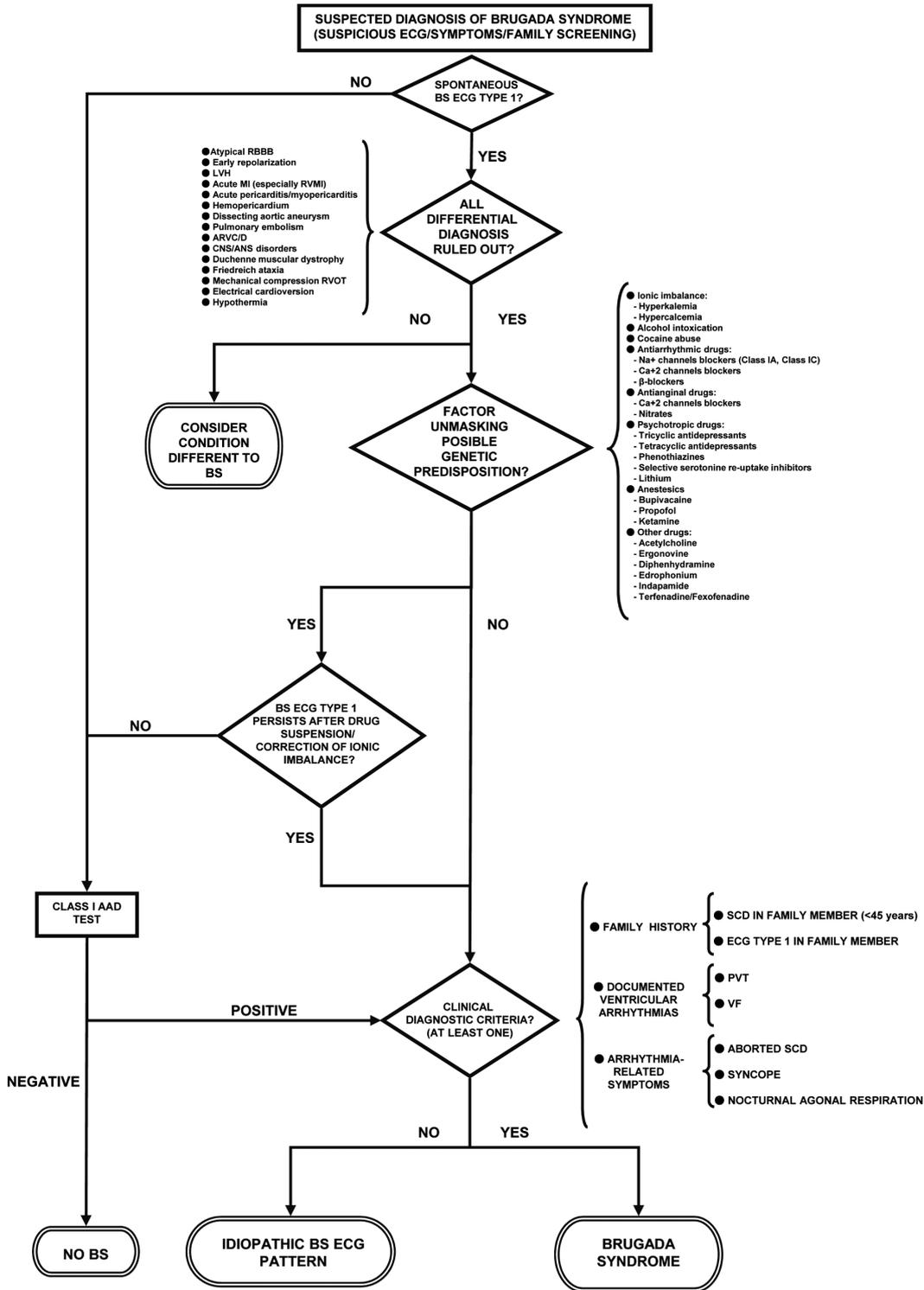


Figura 12. Algoritmo usato per la diagnosi della sindrome di Brugada [2]

Per cui nota la diagnosi poi è stato necessario definire un algoritmo terapeutico per definire come intervenire nei confronti dei pazienti patologici, distinguendo quest'ultimi sempre a seconda della tipologia di appartenenza (figura 13).

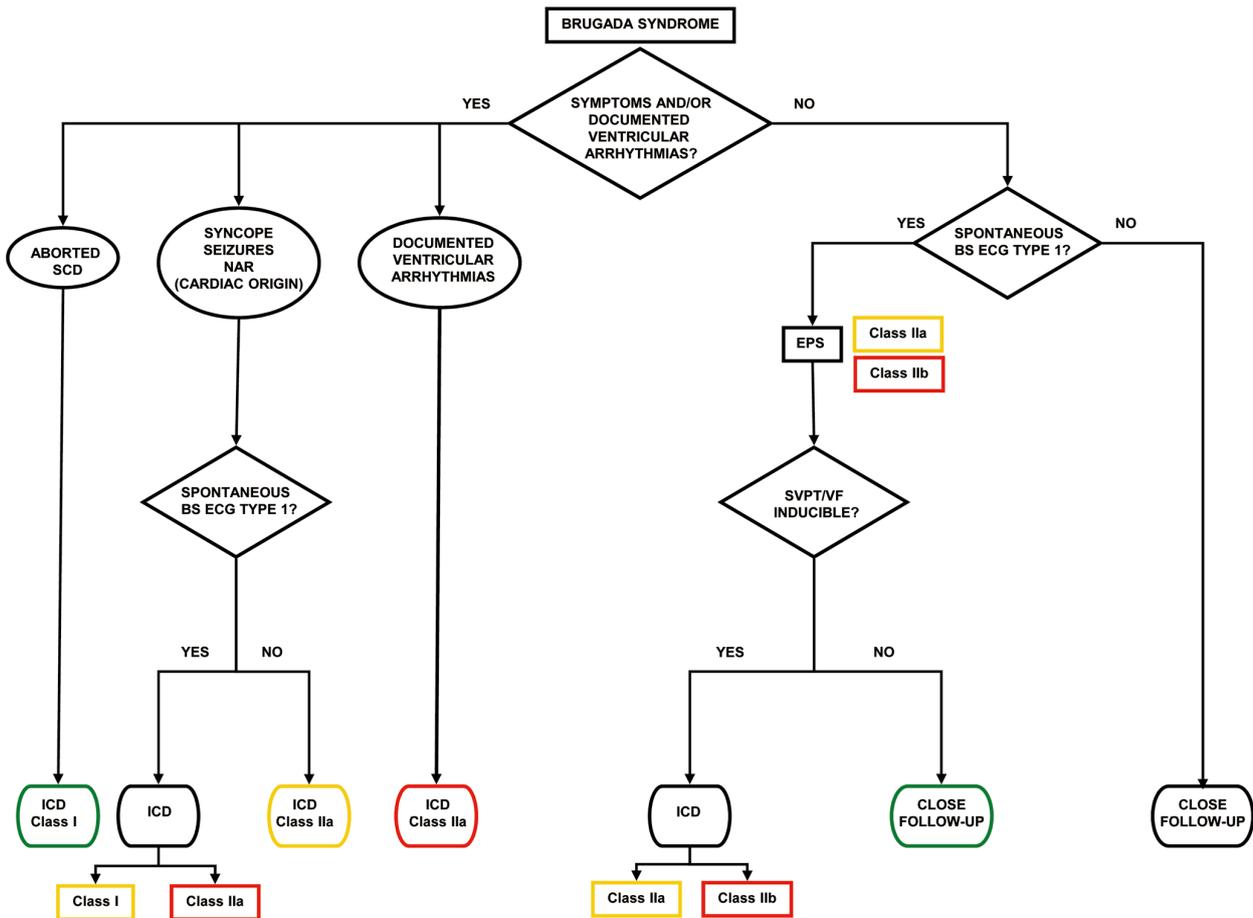


Figura 13. Algoritmo usato per definire l'intervento terapeutico nei confronti dei pazienti patologici. [2]

In particolare l'algoritmo definente la terapia, presente nella figura 13, si fonda sulla presenza o meno di aritmie ventricolari presenti nel paziente e sulla tipologia delle stesse. Infatti si differenziano vari modi agire, ciò che interessa principalmente chi è affetto dalla sindrome di Brugada e appartenente al tipo 1 prevede, come si può evincere dal flowchart dell'algoritmo, l'impianto di dispositivi ICD (defibrillatori) necessari per salvaguardare la vita del paziente.

Dalle ricerche effettuate ne deriva che gli algoritmi presenti fino ad adesso siano principalmente di stampo diagnostico e terapeutico e rappresentino le linee guida che un cardiologo (o in generale un medico) deve seguire al fine di scoprire la presenza della patologia o meno nel paziente in esame. Invece l'algoritmo automatico sviluppato, previa validazione, rappresenta un lavoro innovativo all'interno del panorama scientifico, poiché quest'ultimo ha nota la condizione a priori del paziente (vengono analizzati soltanto tracciati di pazienti appartenenti alla patologia) quindi "sfrutta" l'algoritmo diagnostico e ne determina in maniera quantitativa i patterns caratteristici della sindrome, fornendo, anche in ultima istanza, un confronto quantitativo sulla variazione dei patterns a seguito di intervento terapeutico.

CAPITOLO 2

MATERIALE E METODI

Il secondo capitolo ha lo scopo di definire la modalità di acquisizione e la descrizione del dataset dei pazienti patologici al fine di definire la struttura dell'algoritmo automatico e manuale con il conseguente calcolo dei patterns significativi della patologia.

2.1 DATASET

Le acquisizioni sono state effettuate presso l'ospedale Mauriziano su pazienti affetti dalla sindrome (condizione patologica nota) e costituiscono il dataset per il lavoro di tesi. Ogni acquisizione è caratterizzata dall'utilizzo delle 12 derivazioni al fine di avere una descrizione completa dei fenomeni cardiaci del paziente in esame.

I segnali sono stati acquisiti, mediante un iter clinico che prevede l'acquisizione dell'attività elettrica cardiaca in 3 condizioni:

- Baseline;
- In presenza di farmaco;
- Post-ablazione.

La condizione baseline prevede l'acquisizione quando il paziente inizia il proprio iter clinico, per cui è in condizioni "normali" senza alcuna somministrazione farmacologica e/o intervento. Di solito l'acquisizione, in questo caso, viene effettuata all'arrivo in clinica. La condizione in presenza del farmaco, prevede la somministrazione dell'Ajmaline che è un alcaloide che rientra nella classe degli agenti antiaritmici. La sua azione interessa i canali del sodio e determina un prolungamento del potenziale d'azione delle cellule cardiache. A seguito della somministrazione si denota un sopraslivellamento del tratto ST [14].

La condizione post-ablazione invece è successiva all'intervento, prevedente l'ablazione del tessuto cardiaco avente conduzione lenta, col fine di verificare gli effetti dell'ablazione sull'attività elettrica cardiaca.

Mediante struttura tabellare (*tabella 1*) è possibile rappresentare l'insieme delle acquisizioni fatte e le condizioni di acquisizioni per ciascun paziente, per ragioni di privacy è stata omessa l'identità di ciascun paziente, sostituendola con un identificativo numerico.

Identificativo paziente	Baseline	Ajmaline	Post-ablazione
5	X	X	X
6	X	X	X
13	X	X	X
15	X	X	X
16	X	X	X
17	X	X	X
18	X	X	X
21	X	X	X
23	X	X	
24	X	X	X
25	X	X	
29	X	X	
32	X	X	X
39	X		X
41	X		X
48	X	X	X
49	X	X	X
50	X	X	X
51	X	X	X
52	X	X	X
55	X	X	X
56	X	X	X
57	X	X	X

Tabella 1: Descrizione dei pazienti e relative condizioni

Tramite la descrizione tabellare si può denotare il numero totale di pazienti su cui è stato possibile effettuare acquisizioni (pari a 23) e di come non tutti siano stati nelle 3 condizioni descritte

antecedentemente. Le motivazioni chiaramente sono varie e singolari per ogni condizione, infatti nel caso della somministrazione farmacologica le motivazioni più frequenti sono l'allergia nei confronti del farmaco o un'assenza di consenso nei confronti della somministrazione forzata. Per quanto invece ne concerne l'ablazione in tal caso la principale motivazione è il rifiuto dell'intervento chirurgico da parte del paziente.

Le acquisizioni totali sono pari a 64 (23 per la condizione Baseline, 21 per la condizione preveniente la somministrazione farmacologica e 20 per la condizione post ablazione).

Di tutte le derivazioni acquisite sono state scelte soltanto le derivazioni V1, V2, V5 e V6 poiché ai fini della visualizzazione della sindrome su tracciato necessitiamo di visionare l'attività elettrica del setto interventricolare (V1 e V2) e della parete laterale del ventricolo (V5 e V6).

Perciò è stato possibile testare l'algoritmo su 256 tracciati.

I segnali sono stati forniti con estensione ".txt" strutturati in colonne, aventi indicazioni della data di acquisizione, della condizione di acquisizione del paziente nonché dei valori descrittivi l'attività elettrica.

I tracciati hanno una durata di 62.5 s e sono stati acquisiti con una frequenza di campionamento pari a 1000 Hz. Ai fini della prova dell'algoritmo sono stati considerati soltanto li ultimi 2.5 s del tracciato (assimilabili a 3 battiti).

2.2 ALGORITMO AUTOMATICA PER STIMA DEI PATTERNS

Al fine di determinare i pattern principali, in una visione quantitativa, dei pazienti affetti dalla sindrome di Brugada è stato necessario procedere allo sviluppo di un algoritmo automatico che calcola i seguenti parametri:

- Area sottesa al complesso ST sopraelevato;
- Angolo β .

Ma per fare ciò è stato necessario procedere, in prima istanza, al calcolo dell'isoelettrica.

I segnali sono stati filtrati digitalmente dall'apparecchiatura di acquisizione mediante un filtro notch (utilizzato per rimuovere la frequenza di rete a 50 Hz) e la combinazione di un filtro passa-alto con frequenza di taglio pari a 0.7 Hz e di un filtro passo basso con frequenza di taglio pari a 90 Hz.

Successivamente all'estrazione è stato necessario ridurre i vari tracciati agli ultimi 2.5 s (il numero di campioni considerati è stato 2500 nota la frequenza di campionamento) che corrispondono circa

agli ultimi 3 battiti, in seguito a ciò è stato possibile andare alla visualizzazione dei segnali a cui siamo interessati. La scelta, sull'intervallo di tempo da considerare dell'intero tracciato, è stata decisa dall'equipe clinica ed è dovuta ad una maggiore qualità del tracciato negli ultimi secondi.

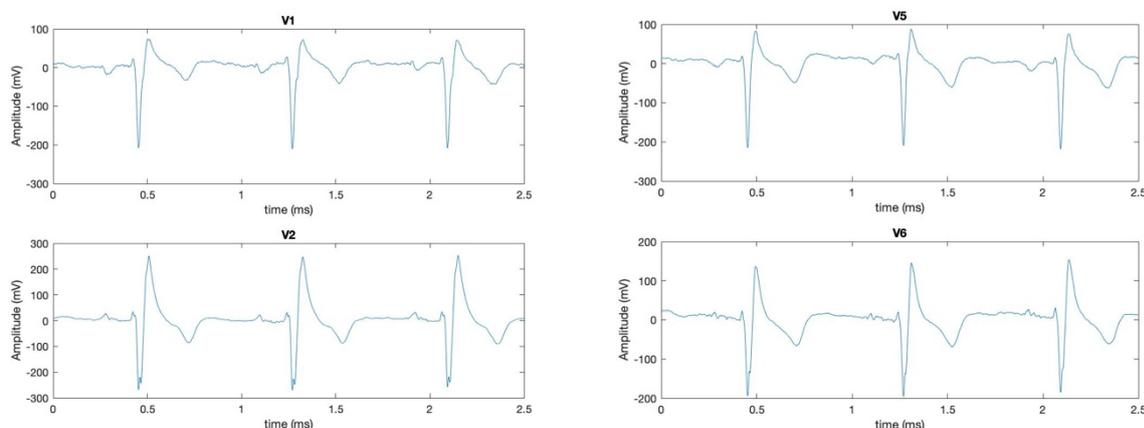


Figura 14. Visualizzazione derivazione V1, V2, V5 e V6.

La prima fase è stata incentrata sulla costruzione dell'algoritmo e per far ciò è stato necessario l'analisi morfologica dei tracciati, così da determinarne le caratteristiche principali e come si ripetessero.

A seguito di questa prima fase di analisi è stato necessario definire i vari passi in cui suddividere l'algoritmo, come prima cosa è stato necessario stimare il valore dell'isoelettrica e successivamente la posizione del complesso ST e la relativa area associata.

Noto dalla teoria dell'elettrocardiografia, l'isoelettrica è rappresentata dal tratto ST (però quest'ultimo risulta essere deformato (per esattezza sopraelevato) come conseguenza della patologia in analisi. Per cui è stato individuata come isoelettrica il tratto successivo al complesso ST che prende il nome di tratto T-P (figura 15).

La problematica maggiore che è stata affrontata in questa prima fase di analisi, è stata sicuramente l'individuazione del tratto T-P poiché una parte dei segnali acquisiti presentavano una forte componente rumorosa, che provocava una non troppo precisa individuazione del tratto T-P e quindi portava ad un'errata determinazione del valore del riferimento isoelettrico.

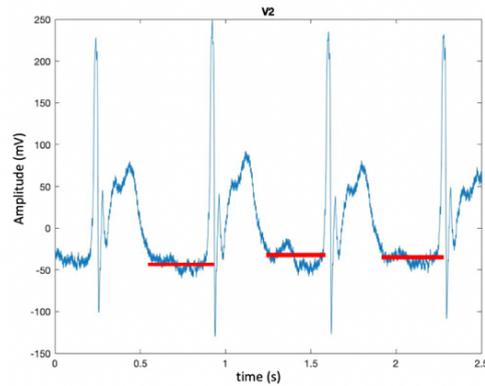


Figura 15. Rappresentazione manuale del valore di isoelettrica per un tracciato campione.

Per cui ad una prima versione dell' algoritmo prodotto, è stato necessario aggiungere un de-noising per andare a ridurre la componente rumorosa al fine di migliorare la determinazione del tratto T-P e quindi il valore dell'isoelettrica (figura 16 illustra flowchart dell'algoritmo).

La scelta del de-noising per i segnali elettrocardiografici è ricaduta sull'utilizzo della Discrete Wavelet transformation (DWT), ciò è dovuto principalmente al fatto che tale operatore è stato utilizzato in maniera massiccia e con eccellenti risultanti nel processing dell'ecg [15] [16][17][18].



Figura 16. Flowchart descrivente la versione dell'algoritmo.

2.2.1 DISCRETE WAVELET TRASFORMATION

La Wavelet trasformazione è uno strumento matematico atto all'analisi dei segnali non stazionari, dando informazioni sia nel campo delle frequenze sia dove sono localizzate le informazioni (informazioni nel tempo).

La Continuous wavelet transform (CWT) è espressa come segue:

$$CWT[x(t)] = CWT(a, b) = \frac{1}{\sqrt{a}} \int_{-\infty}^{+\infty} x(t) \psi_{a,b}(t) dt \quad (8)$$

Dove $x(t)$ è il segnale di partenza e invece $\psi(t)$ è definito come:

$$\psi_{a,b}(t) = \frac{1}{\sqrt{a}} \psi\left(\frac{t-b}{a}\right) \quad (9)$$

La funzione $\psi(t)$ è detta *wavelet madre* e dipende dal parametro a (porta ad una scalatura della funzione) e dal parametro b (porta ad una traslazione) che portano ad una variazione della funzione di partenza. In tal senso la wavelet è utilizzata per un'analisi tempo-frequenza in cui, affinché il piano tempo-frequenza sia coperto, i parametri a e b sono opportunamente legate fra loro.

Affinchè una funzione possa essere *wavelet madre* è necessario che rispetti le seguenti condizioni:

$$\int_{-\infty}^{+\infty} |\psi(t)|^2 dt = 1 \quad (10)$$

$$\int_{-\infty}^{+\infty} |\psi(t)|^2 dt < +\infty \quad (11)$$

$$\int_{-\infty}^{+\infty} |\psi(t)|^2 dt = 0 \quad (12)$$

Esistono varie forme di $\psi(t)$ come quella di Morlet, di Meyer, la Mexican hat ecc. l'utilizzo varia a seconda della somiglianza della wavelet madre rispetto al segnale in esame. I campi applicativi delle wavelet sono varie e queste le permette di avere una certa importanza a livello ingegneristico.

L'enorme vantaggio dell'utilizzo di questa trasformata rispetto a quella di Fourier è la presenza della componente frequenziale (per via della scalatura introdotta dal parametro a) e temporale (per la

via della traslazione introdotta dal parametro b), inoltre rispetto alla STFT non si hanno problemi legati alla risoluzione grazie all'uso dell'analisi multi-risoluzione. Infatti la wavelet transformation consente una rappresentazione più precisa alle basse frequenze e meno precisa alle alte per via dell'essere un'analisi scalabile [19].

Inoltre il costo computazionale legato all'utilizzo della Wavelet transformation è pari a $O(n)$ che è di gran lunga inferiore al costo computazionale della trasformata di Fourier pari a $O(n \log_2(n))$.

Nel nostro caso la scelta è ricaduta sulla DWT, tale scelta è incentrata sia sulla natura discreta dei segnali di cui siamo in possesso, sia perché la CWT usa un set di wavelet non ortogonali che quindi genera una visibile rindondanza, non portando quindi alla riduzione del rumore.

La DWT effettua una scomposizione del segnale definendo una struttura approssimata del segnale (con le basse frequenze) e una struttura di dettaglio del segnale (con le alte frequenze).

Per estrarre dal segnale la struttura dettagliata del segnale è necessario usare la funzione *wavelet madre*, invece per la struttura approssimata è necessario usare una nuova famiglia di funzioni dette di scaling e indicate con ϕ (dette anche *wavelet padre*).

Attraverso l'utilizzo di tali funzioni è possibile, fissata una certa risoluzione, procedere alla scomposizione del segnale. Le wavelet sono rappresentate da un insieme di coefficienti discreti che definiscono il grado di risoluzione scelto, per la funzione di approssimazione definiremo i coefficienti c_k , invece per quella di scaling definiremo i coefficienti d_k . Tali funzioni devono essere ortogonali fra di loro, al fine di avere un contenuto informativo non rindondante (la scelta di funzioni non ortogonali, porterebbe un numero di coefficienti maggiore del numero di campioni, il che implica un eccessivo numero di campioni in fase di ricostruzione del segnale).

È possibile rappresentare il segnale di partenza in questo modo:

$$x(t) = \sum_n c_{k,n} \phi_n(t) + \sum_n d_{k,n} \psi_n(t) \quad (13)$$

Dove n definisce il grado di risoluzione che si vuole avere nel processo di analisi.

Invece i coefficienti c_k e d_k sono così definiti:

$$c_k = \sum_{k=-\infty}^{+\infty} x(t) 2^{\frac{n}{2}} \psi(2^n t - k) \quad (14)$$

$$d_k = \sum_{k=-\infty}^{+\infty} x(t) 2^{\frac{n}{2}} \phi(2^n t - k) \quad (15)$$

In relazione al grado di risoluzione “n”, viene definito il numero di coefficienti necessari.

All’aumentare della risoluzione, l’insieme dei coefficienti di approssimazione c_k convergeranno verso il segnale originale, mentre i coefficienti di dettaglio daranno una rappresentazione sempre più minuziosa dei dettagli [19].

Dalla (13) e (14) si determinano l’insieme dei coefficienti mediante i quali è possibile procedere approssimare il segnale nelle due strutture.

Il primo passo necessario è la scelta della famiglia di riferimento delle wavelet, in tal senso la scelta è ricaduta sulla famiglia delle Daubechie wavelet, ciò è dipeso principalmente da due fattori: l’utilizzo per la maggiore in letteratura scientifica di tale famiglia per effettuare de-noising sull’ecg [17][18] e la somiglianza morfologica sotto alcuni aspetti con i segnali in esame (vedi *figura 17*).

I passaggi fondamentali nel processo di denoising, come per l’analisi di Fourier, sono 3:

- Decomposizione del segnale usando la DWT: In tale fase il segnale soggetto a decomposizione viene scisso in “struttura dettagliata” e “struttura approssimata” dove la “struttura dettagliata” contiene sostanzialmente rumore che si può rimuovere attraverso l’applicazione di una soglia, non apportando variazioni morfologiche al segnale. Per fare ciò però è necessario definire due parametri fondamentali che sono: la famiglia di wavelet di riferimento che è stata già scelta in precedenza (utilizziamo le Daubechie Wavelet) e la soglia.

Per la scelta della soglia si è scelto l’utilizzo della “Universal threshold”, proposta da Donoho and Johnstone nel 1993, basata sulla rimozione di tutti i coefficienti wavelet più piccoli del massimo aspettato da una sequenza di rumore discreta di lunghezza assegnata (e pari a quella del segnale di partenza). [21]

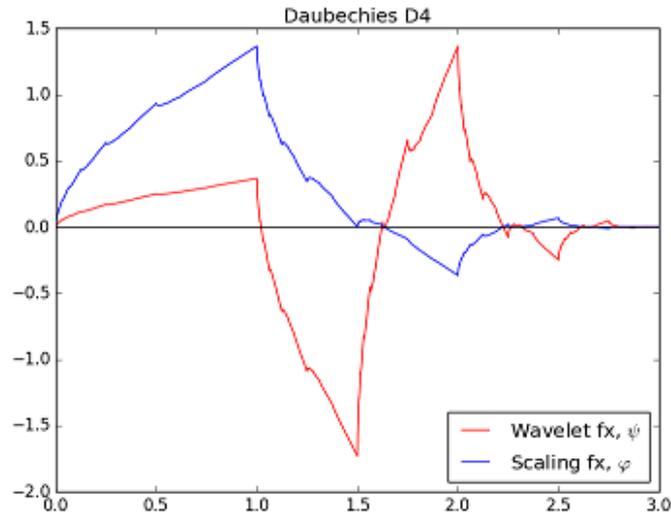


Figura 17. Rappresentazione di un esempio di Wavelet e funzione di scalatura.

- Filtraggio del segnale nello spazio wavelet utilizzando la soglia determinata: a valle della decomposizione del segnale, viene applicata alla “struttura dettagliata” la soglia precedentemente determinata. Tutto questo avviene all’interno dello spazio wavelet, quindi sarà necessario un ulteriore, nonché ultimo passaggio, per tornare nel dominio del tempo.
- Applicazione della IDWT per determinare il segnale filtrato: l’ultimo passaggio prevede il passaggio inverso dal dominio wavelet al dominio del tempo, in questo caso viene applicata la DWT inversa, utilizzando come base sempre le stesse wavelet, così da ricostruire il segnale filtrato.

Si può visionare nella *figura 18* come il segnale venga “ripulito” dal rumore attraverso l’applicazione della wavelet trasformation.

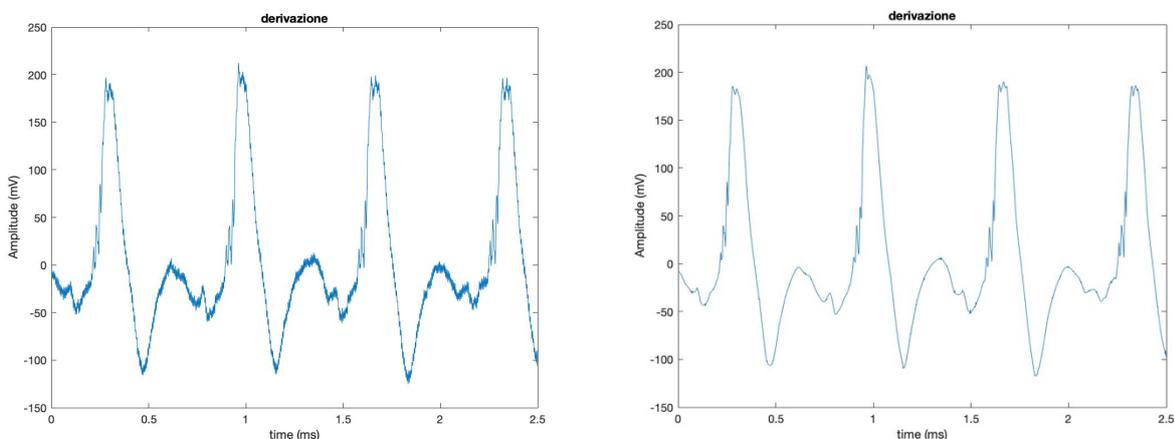


Figura 18. A sinistra il segnale acquisito mediante apparecchiatura e a destra il segnale a cui è stata applicata la DWT.

L'applicazione di tale routine di de-noising è avvenuta mediante l'utilizzo della funzione Matlab `wdenoise.m`, la quale necessitava come parametri di input: il segnale (su cui effettuare il filtraggio) e il metodo di filtraggio. Infine l'utilizzo e la scelta della soglia non rappresenta l'unico metodo mediante il quale è possibile effettuare de-noising mediante la wavelet transformation.

2.2.2 VALUTAZIONE ISOELETRICA

A valle del processo di de-noising, mediante l'utilizzo della wavelet transformation, si ottiene il segnale su cui si procederà al calcolo dei patterns principali espressi dalla sindrome di Brugada.

Per poter determinare il tratto di riferimento T-P necessario per calcolare il valore dell'isoelettrica, è necessario che l'algoritmo individui la terminazione del tratto sopraelevato ST.

Per cui in prima istanza si stima il valore dell'isoelettrica nullo, cosicchè si possa procedere alla determinazione del tratto ST.

La *figura 19* spiega mediante l'utilizzo del flowchart i passi per la determinazione dell'isoelettrica.

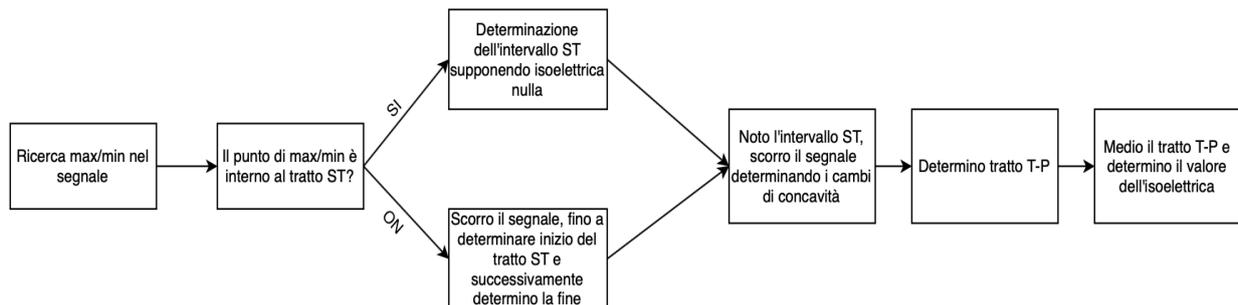


Figura 19. Flowchart di riferimento per calcolo isoelettrica

L'algoritmo per la determinazione del valore dell'isoelettrica è divisibile in due parte:

1. Determinazione intervallo ST (*figura 20*);
2. Determinazione tratto T-P e calcolo dell'isoelettrica (*figura 22*).

Il punto cardine della prima parte dell'algoritmo è centrato sulla ricerca dei massimi e dei minimi, la cui posizione può essere appartenente al complesso QRS oppure interno al tratto ST. Attraverso un primo scorrimento di indici viene individuato un intervallo contenente il massimo/minimo trovato, in cui gli estremi sono definiti dove il tracciato interseca il valore di isoelettrica di riferimento (nullo in questa prima fase). Successivamente si confronta la durata dell'intervallo determinato con una durata tipica del complesso QRS (60 ms – 90 ms), qualora la

durata dell'intervallo determinato sia compresa all'interno di tale intervallo (complesso QRS), allora il punto trovato è esterno al tratto ST sennò il punto è interno al tratto ST.

Qualora il punto è appartenente al complesso ST allora l'intervallo determinato coincide con il tratto ST stesso, per cui è possibile passare alla seconda fase dell'algorithmo incentrata sul calcolo dell'isoelettrica. Invece qualora il punto non sia interno al tratto, sarà necessario distinguere la natura del punto (se massimo o minimo), infatti qualora il punto sia di massimo implica l'appartenenza all'onda R per cui sarà necessario un ulteriore scorrimento di indici al fine di superare l'onda S e determinare l'inizio del tratto ST. Invece se il punto determinato è di minimo allora tale punto appartiene all'onda S per cui tramite un semplice scorrimento di indici è possibile determinare l'inizio del tratto ST (in entrambi i casi l'inizio del tratto viene individuato quando il tracciato nello scorrimento interseca il valore dell'isoelettrica).

Determinato quindi l'inizio del tratto ST (per tutte le varie casistiche), attraverso un ulteriore scorrimento del segnale, imponendo come condizione di arresto l'intersezione del tracciato con un successivo valore di isoelettrica, si determina la fine del tratto ST. Per cui è noto l'intervallo comprendente il tratto ST.

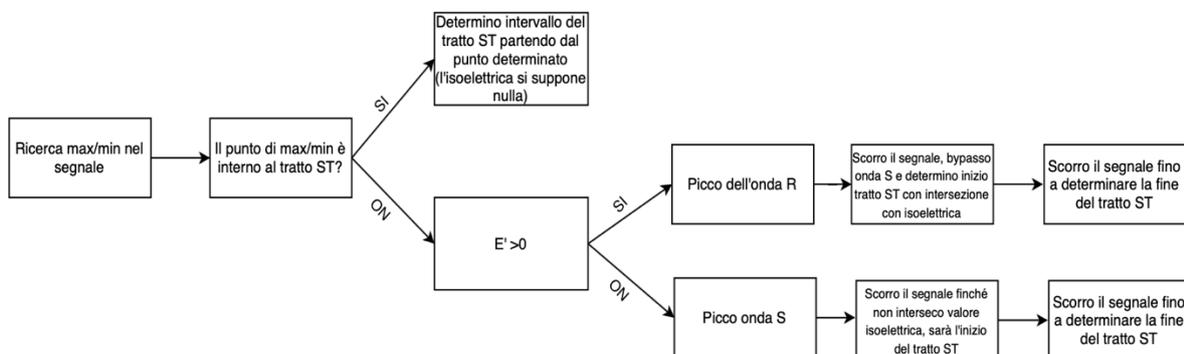


Figura 20. Prima parte dell'algorithmo per calcolo isoelettrica.

La seconda parte dell'algorithmo invece è incentrata sulla determinazione della posizione del tratto T-P e il calcolo dell'isoelettrica. Per fare ciò si sfrutta la morfologia del segnale elettrocardiografico, infatti è caratteristico della sindrome di Brugada la presenza dell'onda T negativa (figura 21 come esempio) e il tratto T-P è preceduto da un ulteriore cambio di concavità.

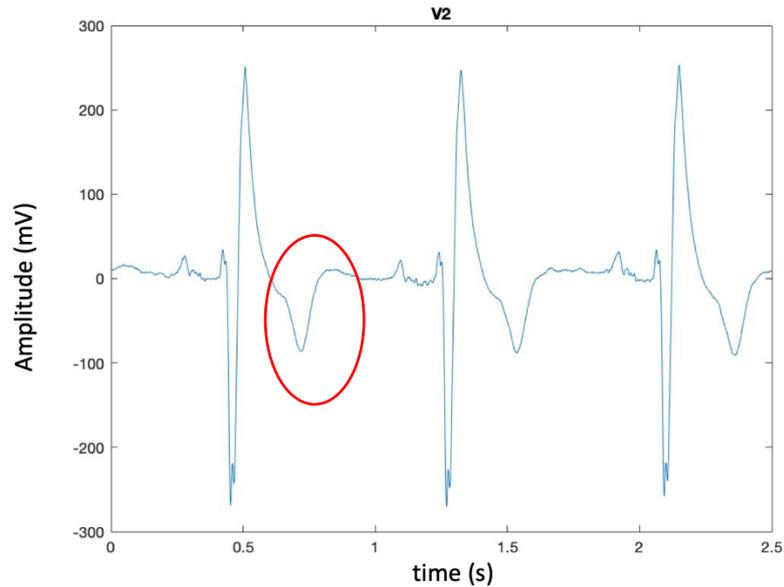


Figura 21. Esempio di un tracciato ECG tipico di un paziente affetto dalla sindrome di Brugada.

Attraverso l'utilizzo dell'operatore di derivata, si determina quando il tracciato cambia concavità così da poter determinare l'inizio del tratto T-P isoelettrico. Determinato ciò si procede con lo scorrimento della derivata del segnale imponendo come condizione di stop una variazione di segno della derivata andante ad identificare l'inizio dell'onda P.

Per cui è stato possibile determinare la posizione dell'intervallo T-P all'interno del tracciato, noto ciò si procede al calcolo dell'isoelettrica mediando i valori che assume il tracciato all'interno dell'intervallo.

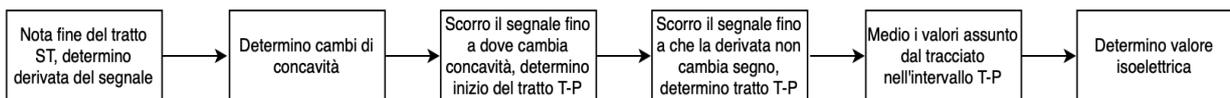


Figura 22. Seconda parte dell'algoritmo per il calcolo dell'isoelettrica

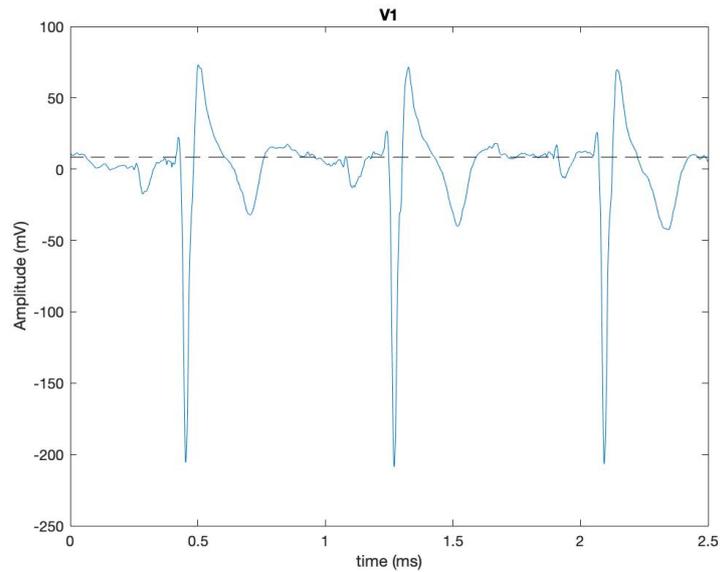


Figura 23. Esempio grafico di come l' algoritmo ha determinato l'isoelettrica.

2.2.3 VALUTAZIONE AREA TRATTO ST

Nota il valore dell'isoelettrica, determinato al passo precedente, è necessario ricalcolare gli estremi relativi all'intervallo contenente il tratto ST sopraelevato, infatti quest'ultimi sono stati determinati ipotizzando il valore dell'isoelettrica nullo. Per cui noto il valore dell'isoelettrica, sarà necessario riapplicare una parte dell'algoritmo per il calcolo dell'isoelettrica, procedendo poi con il calcolo dell'area sottesa al tratto ST individuato (nella figura 24 viene riportato il flowchart di come l' algoritmo calcola l'area sottesa al tratto ST).

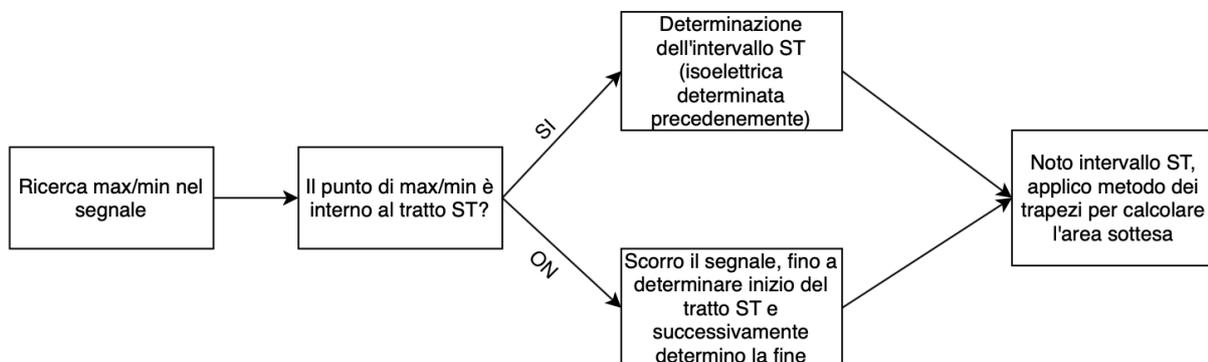


Figura 24. Flowchart per il calcolo dell'area sottesa al tratto ST.

In maniera del tutto analoga al calcolo dell'isoelettrica, sarà necessario determinare i valori di massimo/minimo all'interno del segnale e l'appartenenza di tale punto al complesso QRS o all'intervallo sopraelevato ST.

Mediante le stesse considerazioni fatte prima (durata complesso QRS) si determinano gli estremi dell'intervallo contenente il tratto sopraelevato ST, in questo caso si fa presente che è stata utilizzata l'isoelettrica calcolata al passo precedente dall'algoritmo.

Fatto ciò quindi si ha noto all'interno del segnale, l'insieme dei tratti ST sopraelevati, per cui l'algoritmo procederà al calcolo dell'area sottesa rispetto l'isoelettrica del tratto interessato. Per fare ciò si è scelto di utilizzare il metodo dei trapezi, metodo computazionale usato in analisi numerica per determinare, in maniera approssimata, il calcolo dell'integrale definito di una data funzione esprimibile come $\int_a^b f(x)$.

Il metodo dei trapezi (detto anche di Stevino) assume di approssimare l'integrale definito (per cui l'area sottesa alla funzione $f(x)$ noto l'intervallo di integrazione) con l'utilizzo di trapezi di vertice $(a,0)$, $(b,0)$, $(a,f(a))$ e $(b,f(b))$, per cui si ha che:

$$\int_a^b f(x) \approx (b-a) \frac{f(a) + f(b)}{2} \quad (16)$$

Tale approssimazione è utilizzabile qualora la funzione integranda abbia un andamento lineare, in realtà affinché venga migliorata la stima dell'area è necessario dividere l'intervallo $[a,b]$ in una serie di sotto intervalli, il numero di sotto-intervalli è arbitrario e chiaramente un maggior numero, indica una stima sempre più accurata, di contro parte il costo computazionale associato cresce.

Tenendo conto quindi di dividere l'intervallo in n sotto-intervalli ($a < t_1 < \dots < t_n < b$) si ha che:

$$\int_a^b f(x) \approx \frac{(b-a)}{n} \sum_{k=0}^{n-1} \frac{f(t_k) + f(t_{k+1})}{2} \quad (17)$$

Si è quindi determinata l'area sottesa al tratto ST rispetto all'isoelettrica.

2.2.4 VALUTAZIONE ANGOLO β

Infine l'ultimo passo dell'algoritmo è incentrato sulla determinazione dell'angolo β , altro pattern caratteristico dei pazienti affetti dalla sindrome di Brugada.

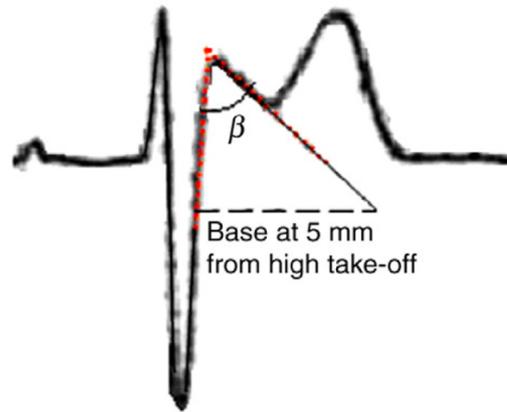


Figura 25. Definizione grafica dell'angolo β

L'angolo β viene definito come la porzione di piano concava identificata da due retti tangenti al segnale intersecanti nel punto di massimo dell'onda r'.

Noto ciò, l'ultimo passo dell'algoritmo è incentrato nel calcolo di tale angolo, infatti sfruttando la posizione nota del tratto ST sopraelevato, è possibile determinare in maniera automatico l'angolo β (nella figura 26 viene riportato il flowchart con i passi chiave per la determinazione dell'angolo β).



Figura 26. Flowchart con i passi chiave per la determinazione dell'angolo β

Al fine del calcolo dell'angolo è necessario andare a determinare il massimo all'interno del tratto ST. Successivamente noto ciò è possibile determinare oscillando intorno al massimo, le due rette formanti l'angolo avendo come punto di intersezione il massimo del complesso ST. Perciò vengono scelti due punti da cui tracciare la tangente, in particolare poi noti i coefficienti angolari delle rette tangenti (in questo senso basta considerare la derivata del segnale circoscritta al tratto ST) e attraverso la formula 18:

$$\beta = \tan^{-1} \left\| \frac{m_1 - m_2}{1 + m_1 m_2} \right\| \quad (18)$$

Dove m_1 e m_2 sono i coefficienti angolari delle due rette.

Si determina il valore dell'angolo β ricercato.

2.3 ALGORITMO MANUALE PER STIMA DEI PATTERNS

Al fine di poter utilizzare i dati estratti dall'algoritmo, è necessario procedere al processo di validazione dell'algoritmo. Data l'assenza di riscontri in letteratura con algoritmi andanti a calcolare i pattern quantitativi dei pazienti affetti dalla sindrome di Brugada, nonché di analisi quantitativa da parte dei medici in ambito clinico, è stato necessario sviluppare come algoritmo di confronto al fine della validazione, un algoritmo manuale. Tramite questo, i medici (o in generale i clinici) possono agire sul segnale al fine di calcolare manualmente ciò che l'algoritmo di partenza fa in maniera automatica.

Come già definito nel capitolo precedente, i pattern principali della sindrome di Brugada sono l'area del complesso ST sopraelevato e l'angolo β che si viene a formare, a monte di ciò è necessario, come già evidenziato, andare a calcolare il valore di riferimento isoelettrico.

Per cui durante il lavoro di tesi, sono stati effettuati vari incontro con l'equipe medica del Mauriziano in cui sono stati visionati i segnali e pervenute le stime qualitative necessarie per la validazione dell'algoritmo.

I passi descrittivi l'attività di validazione è visionabile nella *figura 27*.

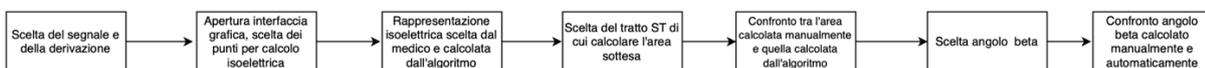


Figura 27. Rappresentazione dei passi svolti durante l'incontro con i medici per validare l'algoritmo

2.3.1 VALUTAZIONE MANUALE ISOELETTRICA

Il primo step del processo di validazione è focalizzato, in prima istanza, sull'apertura del segnale e la scelta della derivazione, ciò è stato possibile mediante l'uso del software matlab e della codifica di apposita routine per l'apertura dei tracciati nel formato fornito.

Successivamente si è utilizzata una variabile di appoggio per permettere la scelta della derivazione da parte del medico, a valle della scelta è stato possibile iniziare il processo di validazione in senso pratico.

Il medico, a seguito dell'avviamento della routine main.m, ha potuto visionare la derivazione scelta e poter selezionare i punti per il calcolo dell'isoelettrica di riferimento (vedi *figura 28*).

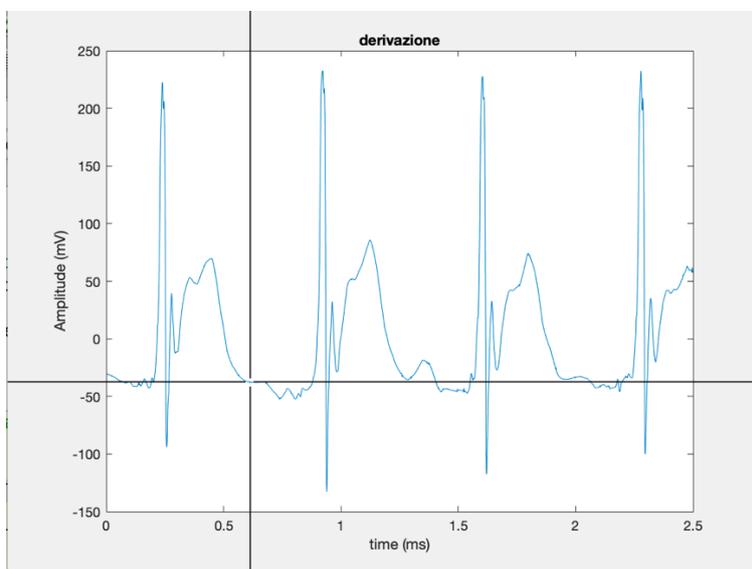


Figura 28. Esempio dell'interfaccia grafica con cui il medico sceglie i punti per il calcolo dell'isoelettrica, sono permessi soltanto due "click".

Entrando nel dettaglio, il medico sceglie due punti che definiscono un intervallo all'interno del segnale, poi l'algoritmo procede al calcolo della media dei valori assunti dal segnale in tale punto e a valle di ciò procede a graficare il valore di isoelettrica determinato (esempio in *figura 29*).

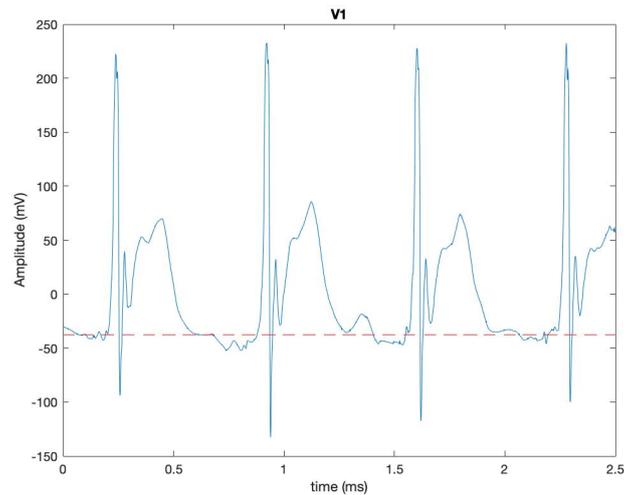


Figura 29. Rappresenta l'elaborazione e la rappresentazione di ciò che fa l' algoritmo dopo la scelta dei punti nella figura 28.

Successivamente l'algoritmo automatico procede al calcolo dell'isoelettrica, a valle del completamento del processo, rappresenta su di un unico grafico il valore di isoelettrica determinato manualmente (rappresentata con colore rosso) e quello determinato automaticamente (rappresentata con colore nero).

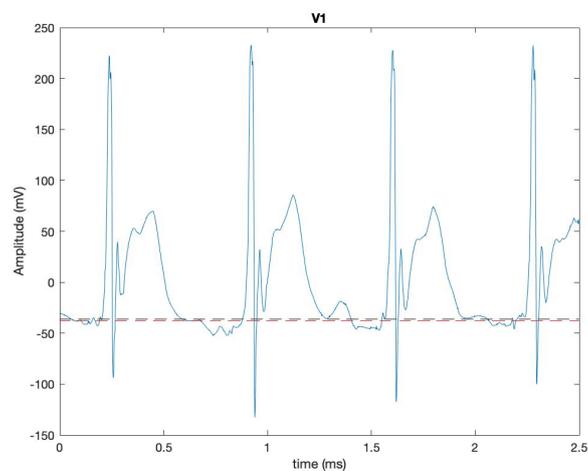


Figura 30. Sempre seguendo il filone della figura 28 e figura 29, si rappresenta il passaggio di confronto delle due isoelettriche.

Tale procedura per cui è possibile schematizzarla in 3 passi fondamentali, visionabili nello schema a blocchi presente nella figura 31.

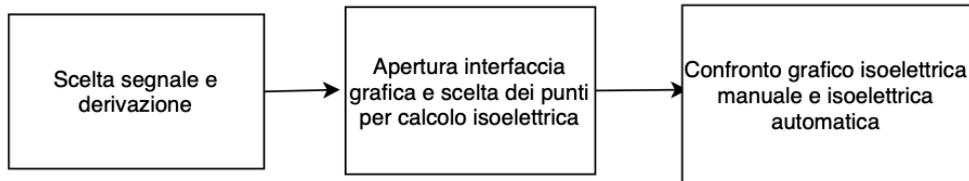


Figura 31. Rappresentazione dei passi chiave per la validazione del calcolo dell'isoelettrica.

E' stato applicata tale procedura per tutto il dataset, riportando in forma tabellare i valori calcolati automaticamente e manualmente, al fine di determinare l'errore.

In tal senso verrà affrontato nel paragrafo 3.2, il confronto dei risultati e la determinazione dell'errore che l'algoritmo automatico compie rispetto all'algoritmo manuale.

2.3.2 VALUTAZIONE MANUALE CALCOLO AREA TRATTO ST

Il secondo passo dell'algoritmo manuale, a valle del calcolo dell'isoelettrica, è incentrato sulla determinazione dell'area del tratto ST.

I passi chiave di questo processo sono due e visionabili nell'apposito flowchart della figura 32.

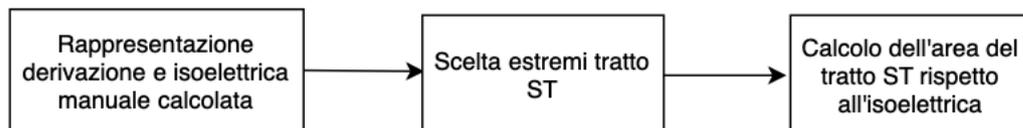


Figura 32. Rappresentazione a blocchi del secondo step del processo di validazione

Per determinare l'area, chiaramente è necessario definire gli estremi del tratto ST.

Infatti viene visualizzato a video il segnale con la rappresentazione dell'isoelettrica calcolata manualmente.

Successivamente attraverso un'interfaccia del tutto simile a quella del primo step (è possibile visionarla nella figura 34) è possibile definire gli estremi del tratto ST. Noti gli estremi poi attraverso il metodo dei trapezi (vedi paragrafo 2.2.3) si determina il valore dell'area sotteso al tratto ST rispetto al valore dell'isoelettrica calcolato manualmente (valore che viene rappresentato nella figura 45).

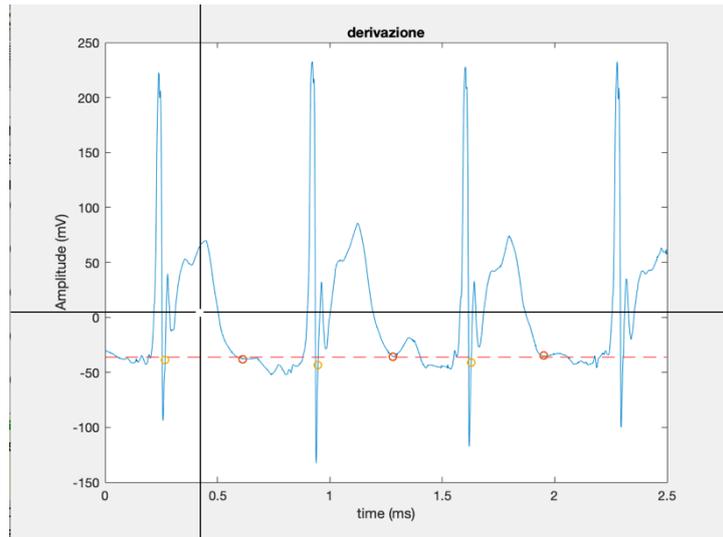


Figura 34. Interfaccia per la definizione degli estremi ST per il calcolo dell'area.

Ciò viene ripetuto per tutti i tratti ST sopraelevati presenti all'interno del segnale.

A seguito di ciò, viene rappresentato graficamente le due isoeletttriche e gli estremi determinati dall'algoritmo in maniera automatica, ciò è necessario affinché il medico compia un primo check visivo attraverso il quale visiona se gli estremi coincidano con quelli selezionati precedentemente.

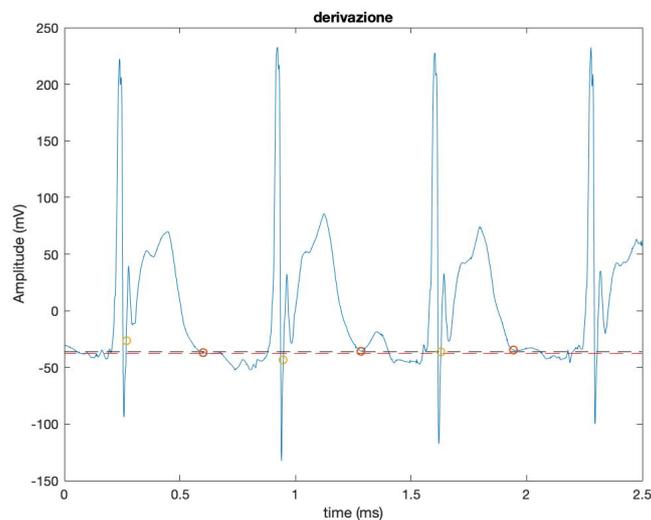


Figura 35. Rappresentazione isoeletttrica e estremi tratto ST determinati automaticamente

Fatto ciò, vengono definiti i valori delle aree associate ai tratti ST determinati e inseriti all'interno di una matrice necessaria successivamente per determinare l'errore effettuato nel calcolo dell'area stessa.

2.3.3 VALUTAZIONE MANUALE ANGOLO β

L'ultima fase dell'algoritmo manuale è incentrata sul calcolo dell'angolo β .

Purtroppo in tal senso i medici (e in generale anche l'equipe clinica) non hanno saputo fornire un metodo di calcolo dell'angolo, ciò è dovuto al fatto che i medici sono soliti effettuare un'analisi qualitativa dell'angolo e della sua variazione.

Per cui, pur essendoci questa problematica, è stata realizzata un'apposita interfaccia (sulla falsa riga delle interfacce grafiche presenti nei paragrafi 2.3.1 e 2.3.2) che permette in prima istanza la determinazione del punto di massimo e successivamente altri due punti all'interno del tratto ST, mediante i quali è possibile individuare l'angolo convesso identificato come angolo β .

CAPITOLO 3

RISULTATI E ERRORI

Il terzo capitolo è incentrato sulla presentazione dei risultati derivanti dall'utilizzo dell'algoritmo automatico e dal confronto con i risultati prodotti da quello manuale. Saranno presentati i risultati in forma tabellare e grafica, confrontando i parametri calcolati nelle 3 condizioni per ogni derivazione in esame.

3.1 CONFRONTO ALGORITMO

A seguito di un'assenza di un'analisi quantitativa da parte dei medici, è stato sviluppato, al fine di supportare l'analisi clinica, l'algoritmo automatico. Quest'ultimo è soggetto ad un processo di validazione mediante l'utilizzo dell'algoritmo manuale sviluppato successivamente.

In tale processo è stato possibile confrontare i valori di isoelettrica calcolati automaticamente con quelli calcolati manualmente dall'equipe clinica.

3.1.1 CONFRONTO ISOELETTRICA

Mediante la procedura definita nel paragrafo 2.3.1. è stato possibile determinare il valore di isoelettrica manuale per ogni derivazione, contestualmente a ciò si è proceduto al confronto tra tali valori manuali (che rappresentano l'analisi qualitativa del medico) e i valori automatici calcolati in contemporanea dall'algoritmo, definendo così l'errore che viene compiuto, in fase di stima, da parte della procedura automatica.

In tal senso è stato possibile calcolare e rappresentare l'errore (formula 14) in forma tabellare tenendo conto della suddivisione delle derivazioni:

$$\varepsilon = \frac{val_{automatico} - val_{manuale}}{val_{manuale}} \quad (19)$$

Nella rappresentazione tabellare si è voluto tenere conto della determinazione dell'isoelettrica sia con l'operatore di media che con l'operatore di mediana che hanno portato i seguenti risultati:

Derivazione	Media (operatore: media)	Media (operatore: mediana)
V1	0,35±0,6	0,12±0,12
V2	0,31±0,4	0,12±0,12
V5	0,28±0,2	0,13±0,13
V6	0,31±0,3	0,13±0,13

Tabella 2. I valori riportati rappresentano l'errore medio e la deviazione standard utilizzando la versione dell'algoritmo che utilizza come operatore: la media (nella seconda colonna) e con la mediana (nella terza colonna).

3.1.2 CONFRONTO AREA TRATTO ST

Non è stato possibile effettuare un confronto in maniera del tutto analogo per l'area del tratto ST, dato che l'equipe clinica non ha una modalità di valutazione quantitativa dell'area.

Per sopperire a ciò si presentano i risultati, mediati per derivazione e fase, in forma grafica determinati secondo la modalità espressa nel paragrafo 2.2.3.

Si è voluto rappresentare nella *figura 36* e nella *figura 37* i valori medi delle aree del tratto ST nelle 4 derivazioni per le 3 condizioni definite nel capitolo 2.

I valori di area determinati e rappresentati sono stati calcolati, per ogni paziente, utilizzando come riferimento l'isoelettrica, calcolata automaticamente, nella condizione Baseline.

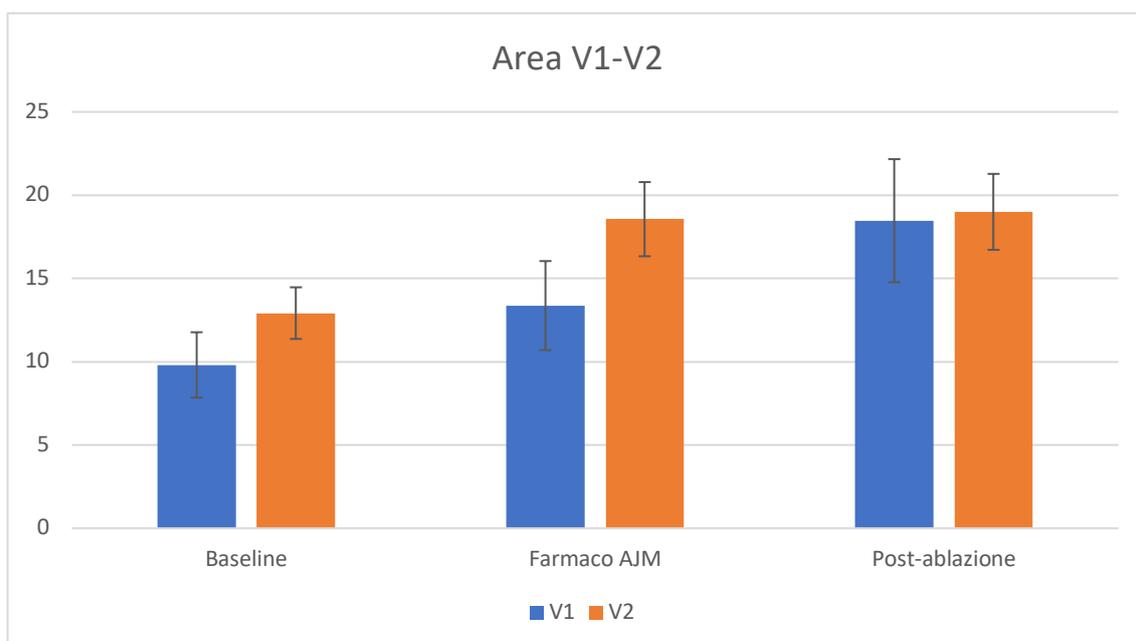


Figura 36. Rappresentazione valori media e deviazione standard delle aree per le derivazioni V1 e V2 nelle 3 condizioni: Baseline, somministrazione farmaco e post-ablazione. Le misure delle aree riportate sono in V*s.

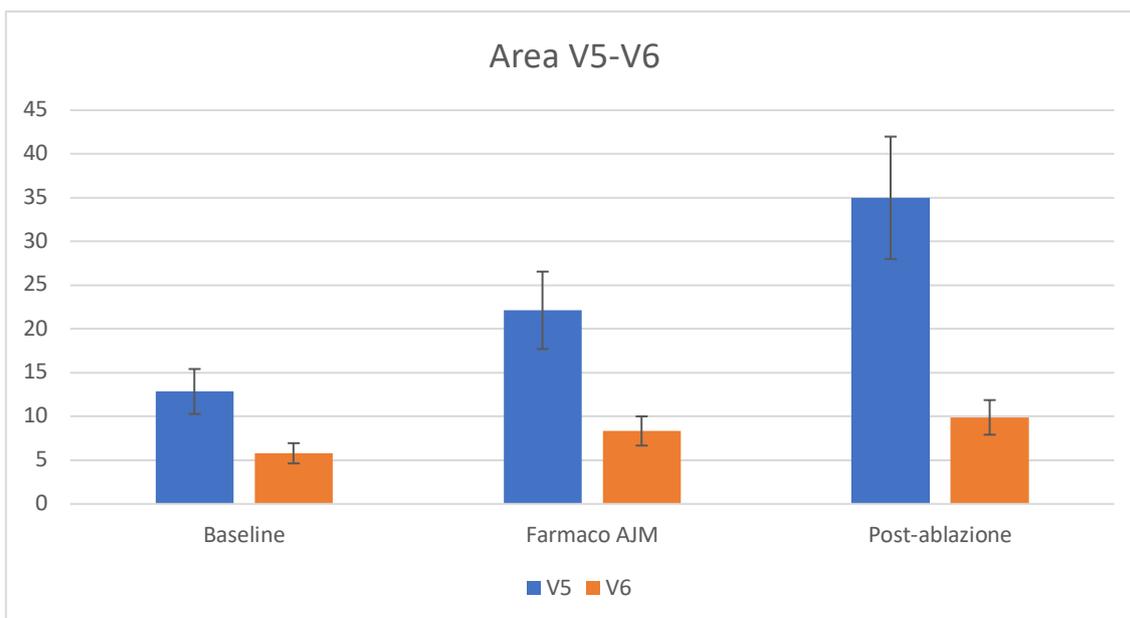


Figura 37. Rappresentazione valori media e deviazione standard delle aree per le derivazioni V5 e V6 nelle 3 condizioni: Baseline, somministrazione farmaco e post-ablazione. Le misure delle aree riportate sono in V*s.

Si registra, in maniera sistematica, un incremento del valor medio dell'area del tratto ST al passaggio del paziente nelle 3 condizioni descritte.

In tal senso, si può visionare l'incremento percentuale nella *tabella 3*:

	Baseline-AJM	Baseline-Post ablazione	AJM-Post ablazione
V1	36,3%	88%	38%
V2	43,6%	47,1%	2,4%
V5	72,2%	58%	58%
V6	44%	71%	18,5%

Tabella 3. Rappresentazione degli incrementi percentuali a seconda della condizione del paziente (area).

3.1.3 CONFRONTO ANGOLO β

In maniera del tutto analoga al calcolo dell'area, anche per la validazione dell'angolo β non è stato possibile effettuare un confronto quantitativo, in quanto l'equipe clinica non ha una metodologia per la stima di tale pattern.

Per sopperire a ciò si presentano i risultati, mediati per derivazione e fase, in forma grafica determinati secondo la modalità espressa nel paragrafo 2.2.4.

Si è voluto rappresentare nella *figura 38* e nella *figura 39* i valori medi degli angoli β nelle 4 derivazioni per le 3 condizioni definite nel capitolo 2.

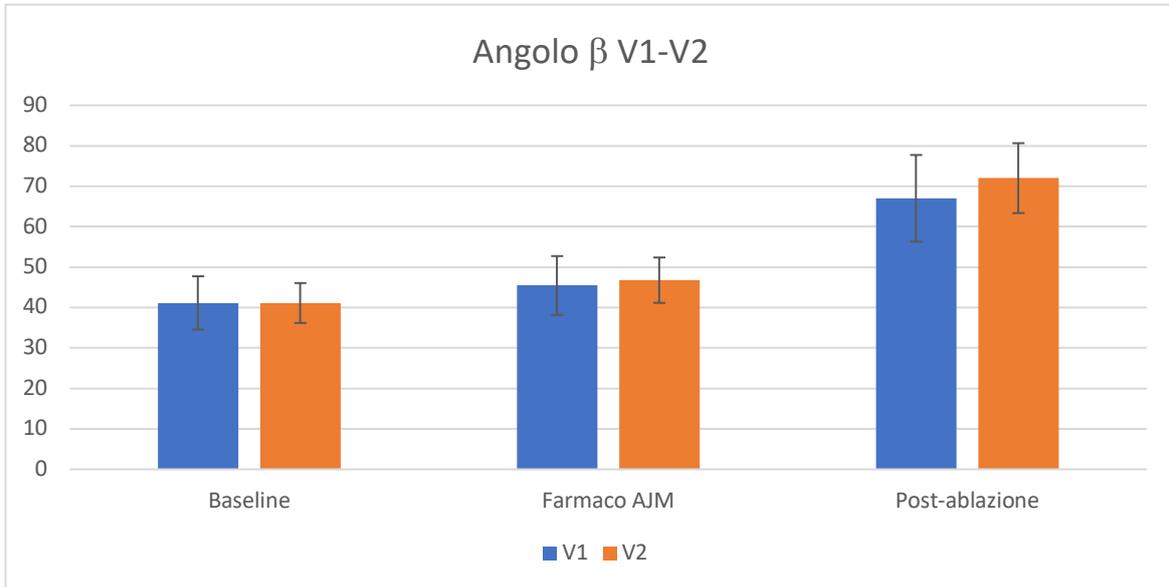


Figura 38. Rappresentazione valori media e deviazione standard degli angoli β per le derivazioni V1 e V2 nelle 3 condizioni: Baseline, somministrazione farmaco e post-ablazione. Le misure degli angoli riportati sono in gradi.

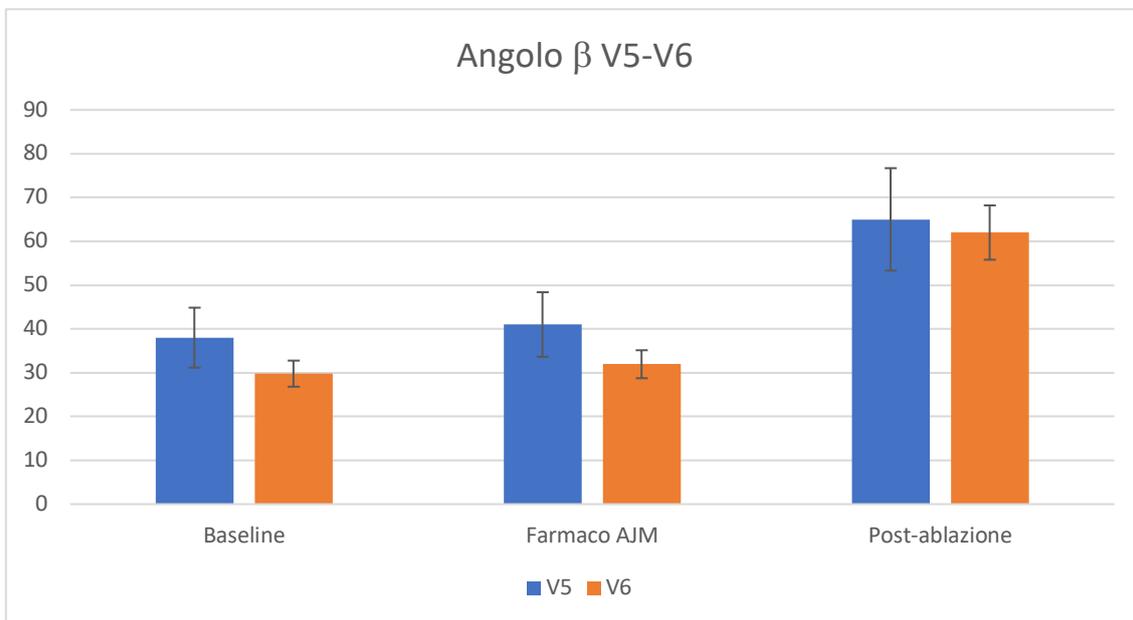


Figura 39. Rappresentazione valori media e le deviazioni standard degli angoli β per le derivazioni V5 e V6 nelle 3 condizioni: Baseline, somministrazione farmaco e post-ablazione. Le misure degli angoli riportati sono in gradi.

Si registra, in maniera sistematica, un incremento dell'angolo β al passaggio del paziente nelle 3 condizioni descritte.

In tal senso, si può visionare l'incremento percentuale nella *tabella 5*:

	Baseline-AJM	Baseline-Post ablazione	AJM-Post ablazione
V1	9,4%	62,81%	47,4%
V2	13,7%	75%	53,9%
V5	7,89%	71%	58,5%
V6	7,21%	84,6%	72,2%

Tabella 4. Rappresentazione degli incrementi percentuali a seconda della condizione del paziente (angolo).

CAPITOLO 4

ANALISI DEI RISULTATI E PROBLEMATICHE

Questo capitolo è incentrato sull'analisi dei risultati presentati nel capitolo 3 (per l'isoelettrica, l'area del tratto ST e l'angolo β) e sulle varie problematiche dell'algoritmo riscontrate durante la fase conclusiva del lavoro, validazione su tutte.

4.1 ANALISI DEI RISULTATI

È necessario svolgere un'analisi dei risultati ottenuti, suddividendo i 3 parametri stimati e sottolineando come per l'area del tratto ST e per l'angolo β non vi sia la possibilità di effettuare validazione.

4.1.1 ISOELETTRICA

Analizzando i dati derivanti dalla *tabella 2* e dalla *tabella 3*, si può denotare come l'utilizzo della mediana, come operatore per la determinazione del valore di isoelettrica, dia dei risultati migliori rispetto all'utilizzo della media. Ciò è legato al fatto che la mediana, a differenza della media, è meno influenzata dalla componente rumorosa, ancora presente nel segnale, anche dopo aver effettuato de-noising.

Contestualmente per tale parametro (isoelettrica) è stato possibile effettuare il processo di validazione, in quanto attraverso lo sviluppo dell'algoritmo manuale e l'interfacciamento con l'equipe clinica (la quale in tal caso presenta una procedura per la stima in maniera quantitativa del valore di isoelettrica) sono stati forniti i valori di isoelettrica "reali", confrontabili quindi con i valori di isoelettrica calcolati automaticamente.

In tal senso dai valori della *tabella 3* nel paragrafo 3.1.1. è possibile visionare come l'errore di stima (in forma percentuale) non sia mai superiore al 13%, tenendo conto che la percentuale è influenzata anche da variazione nell'intorno dell'unità (Es. il valore dell'isoelettrica stimato è di -0.9 quando il valore "reale" è -0.1, per cui si ha una variazione percentuale non indifferente, seppure il risultato ottenuta sia accettabile).

Per cui possiamo ritenere soddisfacenti le prestazioni dell'algoritmo nella stima del valore dell'isoelettrica, soprattutto nota la componente di disturbo (rumore) non rimuovibile al fine di non alterare il contenuto informativo del segnale.

4.1.2 AREA TRATTO ST

Per i risultati ottenuti dal calcolo dell'area sottesa al tratto ST non è stato possibile effettuare il processo di validazione, dato che l'equipe clinica non presenta un metodo quantitativo per il calcolo di tale pattern. Di conseguenza, al fine di supportare l'analisi qualitativa effettuata dall'equipe medica, è stato necessario calcolare il valor medio delle aree per ogni derivazione e analizzare come variasse in base alla condizione in cui distasse il paziente.

Per cui si può visionare nella *tabella 3* (paragrafo 3.1.2.) come i valori di area subiscano un incremento costante, al passaggio del paziente nelle 3 condizioni considerate.

In tal senso i risultati risultano essere coerenti con le considerazioni effettuate a livello clinico infatti:

1. Nel passaggio dalla condizione Baseline alla condizione AJM (è avvenuta la somministrazione del farmaco Ajmaline) si ha un incremento dell'area sottesa al tratto ST, ciò è dovuto all'effetto del farmaco che tende a limitare la conduttività dei canali del sodio [14], provocando di conseguenza un aumento temporale del potenziale d'azione delle cellule cardiache, che ha, come ulteriore conseguenza, un sopraslivellamento del tratto ST;
2. Nel passaggio dalla condizione Baseline alla condizione post-ablazione (è avvenuto l'intervento chirurgico per la rimozione della sezione del tessuto cardiaco con conduzione lenta) si ha un incremento dell'area sottesa al tratto ST, ciò è dovuta ad un allungamento del complesso ST nell'arco temporale e contestualmente ad una perdita dell'angolo β caratteristico che tende ad appiattirsi;
3. Il passaggio dalla condizione AJM alla condizione post-ablazione, seppur riportata, non ha una grande rilevanza al fine dell'analisi qualitativa, infatti riporta anch'esso un incremento dell'area del tratto ST dovuto alle stesse motivazioni riportate nel caso 2).

In tal senso gli incrementi percentuali variano a seconda della derivazione considerata, ciò è dovuto anche ad una diversa morfologia del tracciato elettrocardiografico a seconda della sezione cardiaca a cui si misura l'attività elettrica.

4.1.3 ANGOLO β

In maniera del tutto analoga all'area del tratto ST, non è stato possibile procedere alla validazione dell'angolo β . Per cui, al fine di supportare l'analisi qualitativa effettuata dall'equipe medica, è stato necessario calcolare il valor medio degli angoli β per ogni derivazione e analizzare come variasse in base alla condizione in cui destasse il paziente.

Per cui si può visionare nella *tabella 4* (paragrafo 3.1.3.) come i valori medi dell'angolo β subiscano un incremento costante, al passaggio del paziente nelle 3 condizioni considerate.

In tal senso i risultati risultano essere coerenti con le considerazioni effettuate a livello clinico infatti:

1. Nel passaggio dalla condizione Baseline alla condizione AJM (è avvenuta la somministrazione del farmaco Ajmaline) si ha un incremento minimo dell'angolo β (percentuale mai superiore al 14%), ciò è dovuto ad una dilatazione temporale del potenziale d'azione cardiaco, che ha come conseguenza un ulteriore sopraslivellamento che porta ad un aumento dell'angolo;
2. Nel passaggio dalla condizione Baseline alla condizione post-ablazione (è avvenuto l'intervento chirurgico per la rimozione della sezione del tessuto cardiaco con conduzione lenta) si ha un incremento significativo (almeno del 62,81%) dell'angolo β , ciò è dovuto ad una perdita dell'angolo caratteristico β che tende ad appiattirsi;
3. Il passaggio dalla condizione AJM alla condizione post-ablazione, seppur riportata, non ha una grande rilevanza al fine dell'analisi qualitativa, infatti riporta anch'esso un incremento dell'angolo β dovuto alle stesse motivazioni riportate nel caso 2).

In tal senso gli incrementi percentuali per l'angolo β variano a seconda della derivazione considerata, ciò è dovuto anche ad una diversa morfologia del tracciato elettrocardiografico a seconda della sezione cardiaca a cui si misura l'attività elettrica.

4.2 PROBLEMATICHE DELL'ALGORITMO

In seguito all'algoritmo sviluppato, si può evincere che vi siano varie problematiche legate ai risultati forniti, infatti non vi è la possibilità di effettuare una validazione quantitativa per il calcolo dell'area del tratto ST e l'angolo β .

Inoltre un ulteriore problematica, slegata dalla validazione, è che l'algoritmo, qualora il segnale sia molto rumoroso o si discosti dalla morfologia espressione della patologia, non riesce in prima

istanza a dare una corretta stima dell'isoelettrica, provocando, di conseguenza, un errato calcolo dell'area sottesa al tratto ST. L'angolo β invece risulta essere non influenzato da tale problematica, in quanto quest'ultimo è legato alla determinazione del tratto ST.

CAPITOLO 5

CONCLUSIONE

In conclusione, si può affermare che la sindrome di Brugada è un argomento di grande interesse, su cui, negli ultimi anni si sono concentrati molteplici studi, al fine di poter diagnosticare tale patologia in maniera efficiente e perentoria, così da poter prevenire eventuali conseguenze nefaste per i pazienti.

Lo scopo di questo studio è fornire, come supporto alla decisione medica, un'analisi quantitativa incentrata sulla determinazione dei patterns caratteristici della sindrome di Brugada, a cui è stato aggiunto necessariamente il calcolo del valore dell'isoelettrica.

L'algoritmo implementato permette, a partire dai segnali elettrocardiografici dei pazienti in esame, la determinazione del valore dell'isoelettrica (in prima istanza) e successivamente l'individuazione e la determinazione dell'area sottesa al tratto ST, nonché dell'angolo β caratteristico.

Questo lavoro rappresenta una completa novità a livello scientifico, in quanto offre un supporto quantitativo ad un'analisi qualitativa condotta dall'equipe clinica nei confronti dei pazienti patologici, in maniera del tutto automatica. Ciò è un aspetto fondamentale, in quanto può fornire informazioni sullo stato di salute del paziente, estraendo e analizzando i valori forniti e correlandoli in relazione alla condizione in cui il paziente desta.

In tal senso questo studio ha fornito dei risultati incoraggianti (e per ora unici nel suo genere) lasciando aperti una serie di sbocchi futuri, proiettati sull'analisi delle variazioni dei parametri dei pazienti a seguito, non solo di intervento chirurgico, ma di eventuali somministrazioni farmacologiche (non ancora sperimentate durante l'iter clinico), nonché di possibili variazioni delle abitudini e dello stile di vita del paziente in esame. Tutto ciò è proiettato al miglioramento della salute del paziente e alla prevenzione di possibili conseguenze nefaste come la morte improvvisa nel sonno.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Antonio Bayes de Luna, Josep Brugada, Adrian Baranchuk, Martin Borggrefe, Pedro Brugada Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report. *Journal of Electrocardiology* Volume 45, Issue 5, September-October 2012, Pages 433-442.
- [2] Paolo Berne, MD; Josep Brugada, MD, PhD. Brugada Syndrome 2012. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2014 Jan-Mar; 10(1): 25-28.
- [3] Ramon Brugada, MD, PhD, Oscar Campuzano, BSc, PhD, Georgia Sarquella- Brugada, MD, PhD, Pedro Brugada, MD, PhD, Josep Brugada, MD, PhD, and Kui Hong, MD, PhD. Brugada Syndrome. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. Seattle (WA) 1993-2020.
- [4] Paweł Tomasz Matusik, Anna Rydlewska, Joanna Pudło, Jakub Podolec , Jacek Lelakowski, Piotr Podole. Brugada syndrome: new concepts and algorithms in management (RCD code: V-1A.1). *J Rare Cardiovasc Dis* 2017; 3 (4): 108–109.
- [5] Johannes Steinfurt, Jurgen Biermann, Cristoph Bode, Katja Odening. The Diagnosis, Risk Stratification, and Treatment of Brugada Syndrome. *Dtsch Arztebl Int.* 2015 Jun; 112(23): 394-401.
- [6] Fifteen years after the first Italian description by Nava-Martini-Thiene and colleagues of a new syndrome (different from the Brugada syndrome?) in the *Giornale Italiano di Cardiologia*: do we really know everything on this entity?, in *Ital Heart J*.
- [7] La ripolarizzazione precoce nelle precordiali destra. Correlazioni ECG-VCGelettrofisiologia, in *Giornale Italiano di Cardiologia*, 18 supplemento 1 1988, p. 136.
- [8] Fibrillazione ventricolare in apparente assenza di cardiopatia. Descrizione di 6 casi, in *Giornale Italiano di Cardiologia*, 18 supplemento 1 1988, p. 136.
- [9] Brugada P, Brugada J, Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome., in *J Am Coll Cardiol*, n. 20, 1992, pp. 1391-1396.
- [10] Frans van Hoorn¹, Maria E. Campian¹, Anje Spijkerboer, Marieke T. Blom, R. Nils Planken, Albert C. van Rossum, Jacques M. T. de Bakker, Arthur A. M. Wilde, Maarten Groenink, Hanno L. Tan. SCN5A Mutations in Brugada Syndrome Are Associated with Increased Cardiac Dimensions and Reduced Contractility. *PLoS One.* 2012; 7(8): e42037.

- [11] Silvia G Priori MD, Carlo Napolitano MD, Umberto Giordano MD, Giuseppe Collisano MD, Mirelli Memmi PhD. Brugada syndrome and sudden cardiac death in children. *The Lancet* Volume 355, Issue 9206, 4 March 2000, Pages 808-809.
- [12] Jean-Sylvain Hermida, MD Jean-Luc Lemoine, MD Fadi Bou Aoun, MD Geneviève Jarry MD, Jean-Luc Rey, MD Jean-Claude Quiret, MD. Prevalence of the Brugada syndrome in an apparently healthy. *Brief Reports* Volume 86, Issue 1, P91-94, July 01, 2000.
- [13] Campuzano, Oscar; Brugada, Ramon; Iglesias, Anna. Genetics of Brugada syndrome. *Current Opinion in Cardiology*: May 2010 – Volume 25 – Issue 3 – p 210-215.
- [14] Massimiliano Grillo, Carlo Napolitano, Raffaella Bloise, Silvia G. Priori. La sindrome di Brugada: epidemiologia, stratificazione del rischio e management clinico.
- [15] Paul S Addison. Wavelet transforms and the ECG: a review. November 2005 *Physiological Measurement* 26(5):R155-99.
- [16] Ziran Peng & Guojun Wang. Study on Optimal Selection of Wavelet Vanishing Moments for ECG Denoising. *Scientific Reports* 7, Article number: 4546 (2017).
- [17] H.-Y. Lin, S.-Y. Liang, Y.-L. Ho, Y.-H. Lin, H.-P. Ma. Discrete-wavelet-transform-based noise removal and feature extraction for ECG signals. *IRBM* Volume 35, Issue 6, December 2014, Pages 351-361.
- [18] Á. Fehér, "Denoising ECG signals by applying discrete wavelet transform," *2017 International Conference on Optimization of Electrical and Electronic Equipment (OPTIM) & 2017 Intl Aegean Conference on Electrical Machines and Power Electronics (ACEMP)*, Brasov, 2017, pp. 863-868.
- [19] Analisi wavelet multirisoluzione: dalla teoria matematica ad una possibile applicazione nell'ambito dell'esperimento ALICE: Matteo Masotti
- [20] S. G. Mallat, "A theory for multiresolution signal decomposition: the wavelet representation," in *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, vol. 11, no. 7, pp. 674-693, July 1989.
- [21] Vidakovic B., Müller P. (1999) An Introduction to Wavelets. In: Müller P., Vidakovic B. (eds) *Bayesian Inference in Wavelet-Based Models*. Lecture Notes in Statistics, vol 141. Springer, New York, NY.
- [22] Korlipara H, Korlipara G, Pentyala S. Brugada syndrome. *Acta Cardiol*. 2020 Jul 20:1-20.
- [23] Kiersten Frenchu, Shane Flood, Lauren Rousseau, Antony Chu. Brugada Syndrome
- [24] Burkhardt J.D. (2020) Brugada Syndrome Ablation. In: Natale A., Wang P., Al-Ahmad A., Estes N. (eds) *Cardiac Electrophysiology*.

- [25] K. Vishal and Enjum Nihith Chandra (2020); AN OVERVIEW OF BRUGADA SYNDROME *Int. J. of Adv. Res.* 8 (Apr). 129-133] (ISSN 2320-5407).
- [26] Rachel Hajar. Evolution of Brugada Syndrome. *History of medicine* 2020, Volume 21, Issue 2, Page 123-124
- [27] Hayk S. Arakelyan. Brugada Syndrome and Genes
- [28] Alessandro Rizzo, Gianluca Borio, Juan Sieira, Carlo de Asmundis. Ajmaline testing and the Brugada Syndrome. *The American Journal of Cardiology.*
- [29] Talib AK, Nogami A. Catheter Ablation for Brugada Syndrome. *Korean Circ J.* 2020 Apr;50(4):289-301.
- [30] Lambiase PD, Providência R. Epicardial Ablation in Brugada Syndrome. *Card Electrophysiol Clin.* 2020 Sep;12(3):345-356.
- [31] Alessandro Barbarossa, Giulia Pongetti. Brugada Syndrome
- [32] Vivek Rao Bhupathi, Ahmed Ibrahim, Adriana C. Mares, Harsha Nagarajarao. The Incidental Unmasking of Brugada Syndrome. March 2020, *Journal of the American College of Cardiology* 75(11).
- [33] Espinosa Á, Ripollés-Melchor J, Brugada R, Campuzano Ó, Sarquella-Brugada G, Abad-Motos A, Zaballos-García M, Abad-Torrent A, Prieto-Gundin A, Brugada J. Brugada Syndrome: anesthetic considerations and management algorithm. *Minerva Anestesiol.* 2019 Feb;85(2):173-188.
- [34] Cerrone M. Controversies in Brugada syndrome. *Trends Cardiovasc Med.* 2018 May;28(4):284-292.
- [35] Sendfeld F, Selga E, Scornik FS, Pérez GJ, Mills NL, Brugada R. Experimental Models of Brugada syndrome. *Int J Mol Sci.* 2019 Apr 29;20(9):2123.
- [36] Gregory Dendramis, Pedro Brugada. Diagnosis of Brugada Syndrome.
- [37] A. Alesanco, J. Garcia, P. Serrano, L. Ramos and R. S. H. Istepanian, "On the Guarantee of Reconstruction Quality in ECG Wavelet Codecs," *2006 International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, New York, NY, 2006, pp. 6461-6464.
- [38] Ibtissem Houamed, Lamir Saidi, Fawzi Srairi. ECG signal denoising by fractional wavelet wavelet transform thresholding. July 2020, *Research on Biomedical Engineering* 36(2).
- [39] Thanh-Nghia Nguyen. Artifact elimination in ECG signal using wavelet transform
- [40] Swarnibhar Majumder, Madhusudhan Mishra, Rajeev Kumar Ranjan. Wavelet and Time ECG

APPENDICE

Figura 1. Descrizione anatomica del cuore.

Figura 2. Rappresentazione del ciclo cardiaco.

Figura 3. Potenziale di azione dei miociti e conseguente contrazione del miocardio.

Figura 4. Viene mostrato l'andamento del potenziale d'azione del miocita con le rispettive fasi numerate; in basso sono rappresentate invece le conduttanze che determinano il flusso di ioni attraverso la membrana cellulare.

Figura 5. nel caso "a" in alto è rappresentato uno schema della membrana cellulare e dei canali ionici; nel caso "b" sono rappresentate le correnti ioniche e in nero il PA. (Silverman WR, 2003).

Figura 6: raffigurazione del cuore e del sistema di conduzione del potenziale elettrico (Crepaldi A., 2005).

Figura 7. Rappresentazione ECG.

Figura 8. Contributi cardiaci che portano alla formazione dell'ECG.

Figura 9. Derivazione precordiali, unipolari e bipolari nell'ECG a 12 derivazioni.

Figura 10. Morfologia del tipo "spike and dome" generando il saddle-back del tipo 2 e il coved type del tipo 1.

Figura 11. Descrizione delle varie espressioni di ECG.

Figura 12. Algoritmo usato per la diagnosi della sindrome di Brugada.

Figura 13. Algoritmo usato per definire l'intervento terapeutico nei confronti dei pazienti patologici.

Figura 14. Visualizzazione derivazione V1, V2, V5 e V6.

Figura 15. Rappresentazione manuale del valore di isoelettrica per un tracciato campione.

Figura 16. Flowchart descrivente la versione dell'algoritmo.

Figura 17. Rappresentazione di un esempio di Wavelet e funzione di scalatura.

Figura 18. A sinistra il segnale acquisito mediante apparecchiatura e a destra il segnale a cui è stata applicata la DWT.

Figura 19. Flowchart di riferimento per calcolo isoelettrica.

Figura 20. Prima parte dell'algoritmo per calcolo isoelettrica.

Figura 21. Esempio di un tracciato ECG tipico di un paziente affetto dalla sindrome di Brugada.

Figura 22. Seconda parte dell'algoritmo per il calcolo dell'isoelettrica.

Figura 23. Esempio grafico di come l'algoritmo ha determinato l'isoelettrica.

Figura 24. Flowchart per il calcolo dell'area sottesa al tratto ST.

Figura 25. Definizione grafica dell'angolo β .

Figura 26. Flowchart con i passi chiave per la determinazione dell'angolo β .

Figura 27. Rappresentazione dei passi svolti durante l'incontro con i medici per validare l'algoritmo

Figura 28. Esempio dell'interfaccia grafica con cui il medico sceglie i punti per il calcolo dell'isoelettrica, sono permessi soltanto due "click".

Figura 29. Rappresenta l'elaborazione e la rappresentazione di ciò che fa l'algoritmo dopo la scelta dei punti nella figura 28.

Figura 30. Sempre seguendo il filone della figura 28 e figura 29, si rappresenta il passaggio di confronto delle due isoelettriche.

Figura 31. Rappresentazione dei passi chiave per la validazione del calcolo dell'isoelettrica.

Figura 32. Rappresentazione a blocchi del secondo step del processo di validazione.

Figura 34. Interfaccia per la definizione degli estremi ST per il calcolo dell'area.

Figura 35. Rappresentazione isoelettrica e estremi tratto ST determinati automaticamente.

Figura 36. Rappresentazione valori medi e le deviazioni standard delle aree per le derivazioni V1 e V2 nelle 3 condizioni: Baseline, somministrazione farmaco e post-ablazione. Le misure delle aree riportate sono in V*s.

Figura 37. Rappresentazione valori medi e le deviazioni standard delle aree per le derivazioni V5 e V6 nelle 3 condizioni: Baseline, somministrazione farmaco e post-ablazione. Le misure delle aree riportate sono in V*s.

Figura 38. Rappresentazione valori medi e le deviazioni standard degli angoli β per le derivazioni V1 e V2 nelle 3 condizioni: Baseline, somministrazione farmaco e post-ablazione. Le misure degli angoli riportati sono in gradi.

Figura 39. Rappresentazione valori medi e le deviazioni standard degli angoli β per le derivazioni V5 e V6 nelle 3 condizioni: Baseline, somministrazione farmaco e post-ablazione. Le misure degli angoli riportati sono in gradi.

Tabella 1: Descrizione dei pazienti e relative condizioni.

Tabella 2. I valori riportati rappresentano l'errore medio e la deviazione standard utilizzando la versione dell'algoritmo che utilizza come operatore: la media (nella seconda colonna) e con la mediana (nella terza colonna).

Tabella 3. Rappresentazione degli incrementi percentuali a seconda della condizione del paziente (area).

Tabella 4. Rappresentazione degli incrementi percentuali a seconda della condizione del paziente (angolo).