

ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Campus di Cesena
Scuola di Ingegneria e Architettura
Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica

Quantificazione di driver aritmici mediante cateteri ad alta risoluzione in fibrillazione atriale

Elaborato in
Bioimmagini LM

Relatore:
Prof.ssa Ing.Cristiana Corsi

Presentata da:
Giuseppe Calamia

Correlatori:
Prof. Ing.Stefano Severi
Prof. Ing.Michele Monaci
Dott. Paolo Sabbatani
Dott. Claudio Fabbri

Sessione II
Anno Accademico 2018/19

*Where Gryffindors lead,
others follow...*

Indice

Introduzione	i
1 Il Cuore e la Fibrillazione Atriale	1
1.1 Il Cuore	1
1.1.1 Apparato Cardiocircolatorio	4
1.1.2 Conduzione elettrica nel cuore	6
1.2 Fibrillazione Atriale	9
1.2.1 Sintomatologia, Diagnosi e Terapia	12
1.2.2 Eziopatogenesi	14
2 Ablazione Transcatetere	17
2.1 Ablazione	17
2.2 Sistemi di mappaggio elettroanatomico	20
2.2.1 Sistema Ensite™ Precision	23
2.3 Cateteri intracardiaci	26
2.3.1 Advisor™HD Grid	28
3 Materiali e Metodi	35
3.1 Acquisizione dati in sala di elettrofisiologia	35
3.2 Elaborazione dei segnali	37
3.2.1 Ricostruzione dell'anatomia 3D	38

INDICE

3.2.2	Pre-Processing dei segnali EGM	40
3.2.3	Analisi della fase e detezione delle attivazioni atriali . .	41
3.2.4	Costruzione della mappa di fase	46
3.3	Individuazione dei Rotori	47
3.3.1	Validazione algoritmo di ricerca rotori	51
4	Risultati	55
4.1	Paziente 1	56
4.2	Paziente 2	57
4.3	Paziente 3	58
	Conclusioni	71
	Bibliografia	81

Introduzione

La fibrillazione atriale è l'aritmia più comune nella pratica clinica ed è associata ad un aumento del rischio di ictus, insufficienza cardiaca e morte. Sebbene la fibrillazione atriale (FA) sia l'aritmia cardiaca più comune, la sua gestione rimane complessa e dipende da diverse variabili. La sua prevalenza aumenta con l'età, interessando il 2÷4% delle persone di età superiore ai 60 anni.

Il suo trattamento ha subito importanti cambiamenti negli ultimi 2 decenni grazie all'avvento dell'ablazione transcateretere a radiofrequenza e dei sistemi di mappaggio elettroanatomici; nell'ultimo decennio, l'ablazione transcateretere è stata ampiamente utilizzata come metodologia efficace per il controllo del ritmo nei pazienti con FA. L'ablazione della FA è stata al centro di numerosi studi negli ultimi anni, e data la complessità della gestione della FA, sono state sviluppate diverse linee guida per regolare e dirigere la gestione dei pazienti con FA.

L'ablazione transcateretere a radiofrequenza è un trattamento efficace per la fibrillazione atriale parossistica; la grande maggioranza dei fattori scatenanti della fibrillazione atriale parossistica proviene dalle vene polmonari, e l'ablazione, quindi, comporta la creazione di lesioni circolari attorno alle vene polmonari al fine di isolarle elettricamente dall'atrio sinistro. La tecnica si è evoluta negli ultimi 20 anni, e l'isolamento elettrico delle vene polmonari

(PVI) è diventato la pietra miliare dell'ablazione transcatetere; la sua efficacia, utilizzando questa strategia è stata riportata nel 70÷75% nei pazienti con fibrillazione atriale parossistica. Tuttavia, l'ablazione transcatetere per il trattamento della fibrillazione atriale persistente o della fibrillazione atriale persistente di lunga durata è associata a percentuali di successo deludenti: 45÷50% a 1 anno dalla procedura di ablazione. Sono stati proposti diversi approcci per affrontare la sfida dell'ablazione di pazienti con fibrillazione atriale persistente, ma ancora ad oggi non vi sono delle linee guide precise e uniche che possono portare ad un innalzamento di queste percentuali; devono essere trovati approcci più efficaci per l'ablazione transcatetere della fibrillazione atriale persistente e va chiarito quali siano i meccanismi fisiopatologici in grado di mantenere tale anomalia del ritmo cardiaco.

In questo lavoro di tesi ci si è posti l'obiettivo di implementare un sistema di analisi di dati intracavitari, dell'atrio sinistro, al fine di studiare e visualizzare l'attività elettrica dell'atrio durante la fibrillazione atriale persistente; in particolar modo, concentrando il focus di questo lavoro su una delle teorie avanzate per la spiegazione dei meccanismi sottostanti il mantenimento e sostentamento della fibrillazione atriale: la teoria dei rotori.

I dati elaborati in questo progetto di tesi sono stati acquisiti durante il mio tirocinio presso l'U.O. di Cardiologia dell'Ospedale M.Bufalini di Cesena: durante le procedure di ablazione a radiofrequenza di pazienti con fibrillazione persistente - mediante l'ausilio del sistema di mappaggio elettroanatomico, EnSite PrecisionTM, e il catetere diagnostico ad alta risoluzione AdvisorTM HD Grid - sono stati acquisiti, in diverse regioni della camera atriale sinistra, gli elettrogrammi (EGM) intracardiaci.

Nel capitolo 1 viene data una breve descrizione dell'anatomia cardiaca e della conduzione elettrica nel cuore, facendo particolare riferimento alla fibrillazio-

ne atriale. Viene illustrata la eziopatogenesi della FA, le procedure applicate in clinica per la sua diagnosi e le tecniche utilizzate per il suo trattamento. Nel capitolo 2 viene fatta una panoramica della tecnica di ablazione cardiaca a radiofrequenza, spiegando la procedura e i dispositivi utilizzati nei laboratori di elettrofisiologia, dove tali procedure vengono eseguite. Vengono poi illustrati i sistemi di mappaggio elettroanatomici, concentrando il focus sul sistema EnSite PrecisionTM, dai quali sono stati esportati i dati utilizzati in questo progetto di tesi. Infine, viene illustrato il catetere ad alta risoluzione AdvisorTM HD Grid e le sue peculiarità.

Il capitolo 3, invece, è dedicato alla fase progettuale del progetto, a come siano stati implementati i vari step del sistema di analisi dati sviluppato.

Ed infine, nel capitolo 4 sono presentate le strategie di analisi effettuate ed i risultati ottenuti.

Capitolo 1

Il Cuore e la Fibrillazione Atriale

1.1 Il Cuore

Il cuore ha la forma di un tronco di cono - volendolo assimilare ad una figura geometria semplice - con la base maggiore in alto e l'apice in basso. La base del cuore è coperta in gran parte dalle grandi strutture vascolari che affluiscono o fuoriescono dal cuore, mentre l'apice corrisponde alla cavità del ventricolo sinistro, che topograficamente è sito a livello del quinto spazio intercostale. Il cuore è contenuto in una cavità fibrosierosa chiamata pericardio ed è localizzato all'interno del mediastino: lo spazio connettivale compreso fra i due polmoni insieme ai grossi vasi, all'esofago, alla trachea ed ai grossi bronchi (Figura 1.1). È possibile suddividere il cuore: in una faccia anteriore, chiamata anche sternocostale dato che si trova in corrispondenza dello sterno e delle coste; ed in una faccia posteroinferiore o diaframmatica, poiché poggia sul centro frenico del diaframma (Figura 1.2). Sulla superficie esterna del cuore si notano dei solchi che segnano i limiti

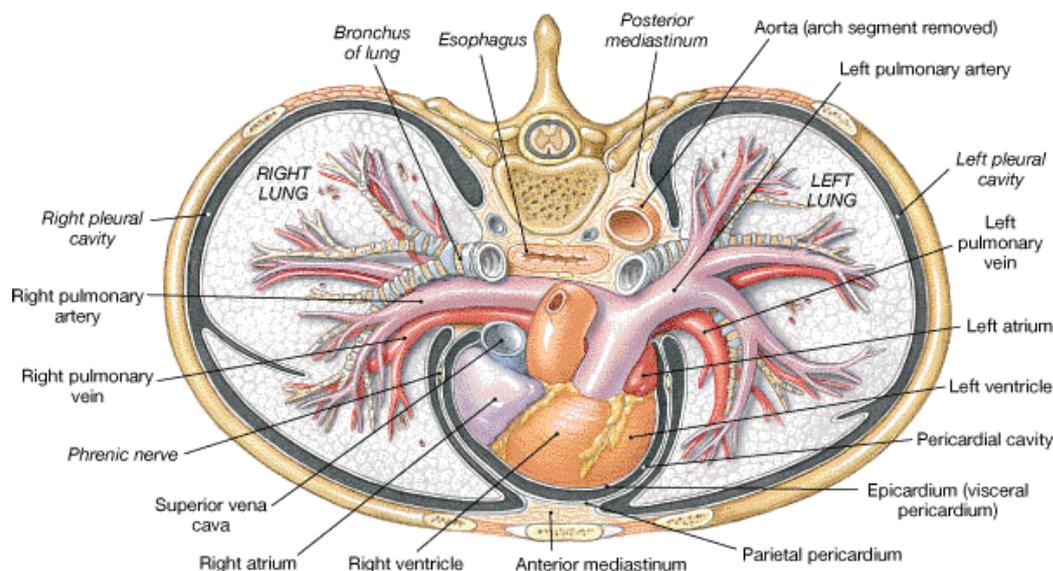


Figura 1.1: Rappresentazione in vista assiale del posizionamento del miocardio

fra le cavità interne che lo costituiscono: solco atrioventricolare o coronario - scorrono in esso da destra a sinistra: l'arteria coronaria destra, il ramo circonflesso dell'arteria coronaria sinistra, la grande vena cardiaca e il seno coronario -, solco interventricolare anteriore, solco interventricolare posteriore e solco interatriale. Internamente il cuore è suddiviso in due metà indipendenti (Figura 1.3): cuore destro e cuore sinistro, ed ogni metà è costituita da atrio e ventricolo. L'atrio comunica con il ventricolo mediante una valvola; tra atrio e ventricolo destro si trova la valvola tricuspide, tra atrio e ventricolo sinistro la valvola bicuspidale o mitrale. Inoltre, sono presenti altre due valvole: la valvola aortica e la valvola polmonare, rispettivamente situate tra ventricolo sinistro e arco aortico, e tra ventricolo destro e vena polmonare;

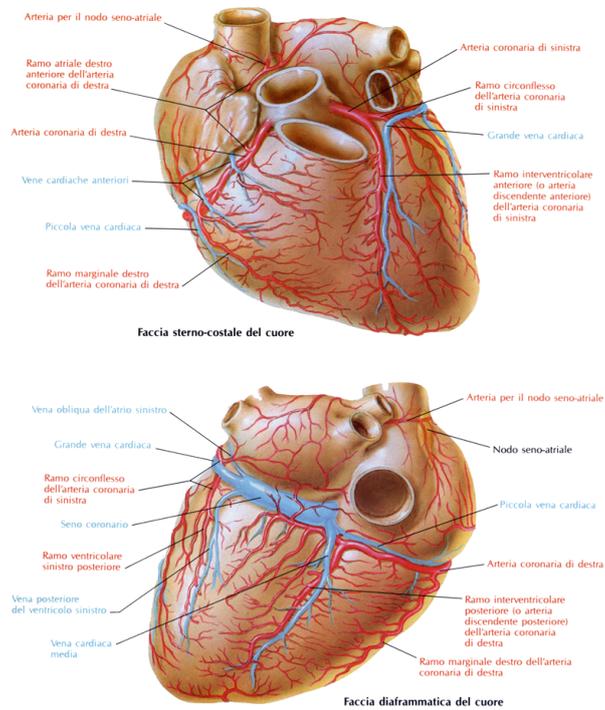


Figura 1.2: Vista anteriore (in alto) e posteriore (in basso) del miocardio

le valvole permettono la corretta unidirezionalità del flusso, spiegata nel paragrafo successivo.

L'atrio destro occupa la parte superiore della faccia sternocostale del cuore, e rappresenta un cubo su cui è possibile individuare 6 facce. In esso fluisce la vena cava superiore ed inferiore e lo sbocco del seno coronarico. Sulla parete settale dell'atrio destro è presente una lieve depressione chiamata fossa ovale, che indica il punto in cui subito dopo la nascita è avvenuta la chiusura del foro – Foro di Botallo – che permette al sangue del feto di mescolarsi con quello dell'atrio sinistro, eludendo la circolazione polmonare: nella vita fetale il nascituro riceve l'ossigeno ed i nutrienti direttamente dalla madre. Questo foro, a volte, può risultare ancora pervio nell'adulto.

L'atrio sinistro, rispetto all'atrio destro, è caratterizzato da un volume mi-

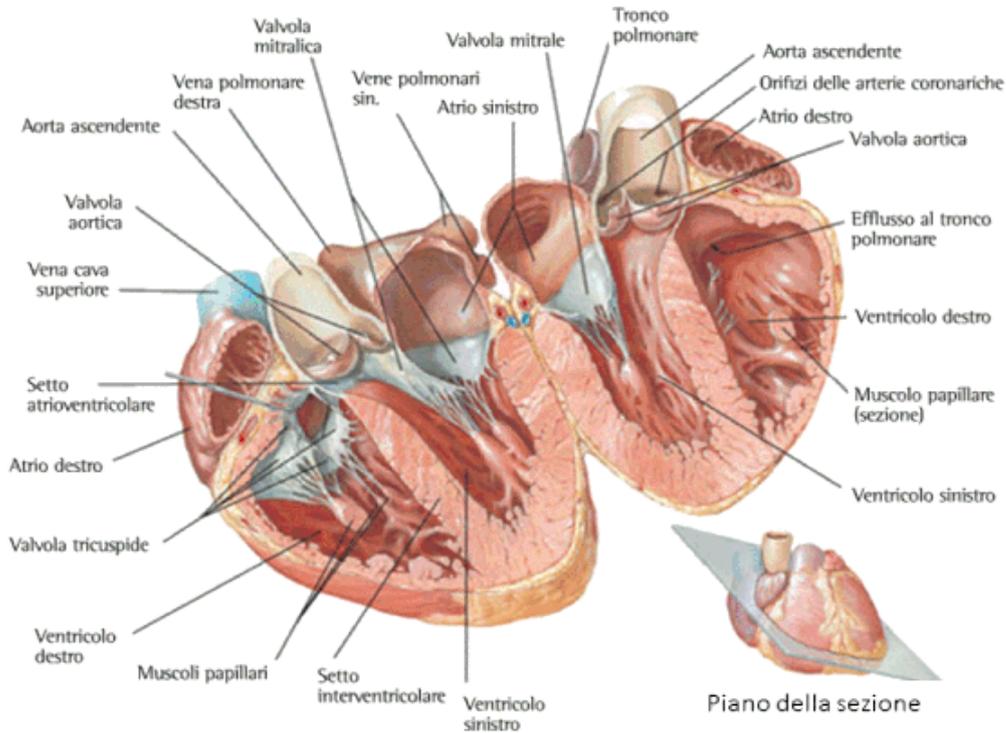


Figura 1.3: Sezione del cuore secondo un piano longitudinale

nore e da un maggiore spessore delle pareti. In esso, sulla parete posteriore, sboccano le quattro vene polmonari ed al centro di esse si trova una convessità della parete atriale, determinata dalla concavità esterna dell'esofago (impronta esofagea)[1].

1.1.1 Apparato Cardiocircolatorio

L'organo principale dell'apparato cardiocircolatorio è il cuore, che pompa il sangue attraverso i vasi sanguigni – vene, arterie e capillari – nell'organismo, per rifornire le cellule di nutrienti ed ossigeno, e consentire l'eliminazione dell'anidride carbonica e di altri prodotti di scarto.

L'apparato cardiocircolatorio è un sistema chiuso formato da due compo-

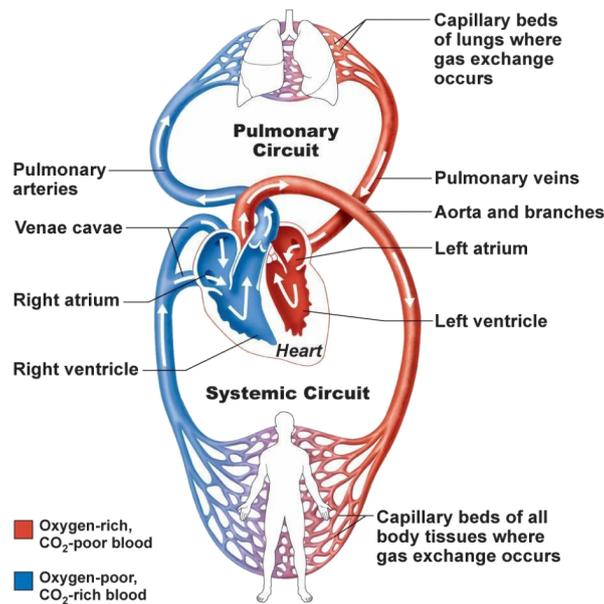


Figura 1.4: Apparato Cardiocircolatorio

menti principali: il circolo sistemico e il circolo polmonare (Figura 1.4).

Il circolo polmonare ha inizio dal ventricolo destro del cuore, con l'arteria polmonare che biforcandosi in un ramo destro ed in un ramo sinistro porta un sangue povero di ossigeno e ricco di anidride carbonica ai polmoni. All'interno dei capillari sanguigni polmonari, il sangue perde anidride carbonica e si arricchisce di ossigeno. Da ogni polmone originano due vene polmonari e la circolazione polmonare termina nell'atrio sinistro dove confluiscono le quattro vene polmonari.

Il circolo sistemico, invece, ha inizio dal ventricolo sinistro del cuore con l'aorta. Essa mediante le sue numerose ramificazioni distribuisce il sangue ricco di ossigeno all'intero organismo. La circolazione sistemica termina nell'atrio destro dove confluiscono la vena cava inferiore, la vena cava superiore e il seno coronarico.

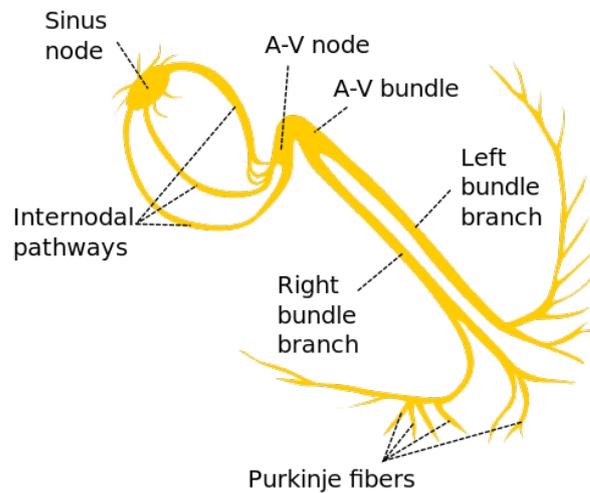


Figura 1.5: Rappresentazione schematica della conduzione elettrica cardiaca

1.1.2 Conduzione elettrica nel cuore

Per svolgere il suo compito di pompa, il cuore deve contrarsi regolarmente: ciò avviene mediante un articolato sistema di autoregolazione del ritmo cardiaco basato sulla trasmissione di un impulso elettrico. Questo sistema di conduzione prevede: il nodo senoatriale, il nodo atrioventricolare (AV), il fascio di His e le fibre del Purkinje (Figura 1.5).

Il nodo senoatriale è il pacemaker naturale del cuore: localizzato nella parete dell'atrio destro vicino allo sbocco della vena cava superiore ed è in grado di generare ritmicamente impulsi elettrici. L'impulso si trasmette velocemente alle cellule degli atri, grazie alle giunzioni serrate, causandone la simultanea contrazione. Poiché non esistono giunzioni serrate tra le cellule degli atri e le cellule dei ventricoli, risultando isolati; l'eccitamento non diffonde direttamente ai ventricoli ma, la contrazione degli atri stimola il nodo AV.

Il nodo AV è localizzato nel pavimento dell'atrio destro, a sinistra dell'orifizio del seno coronarico; il suo compito è ritardare il passaggio dell'impulso tra

atrio e ventricolo per permettere un corretto svuotamento degli atri, e quindi un corretto riempimento dei ventricoli. Quindi, con un leggero ritardo esso genera impulsi che vengono condotti ai ventricoli attraverso il fascio di His e le fibre del Purkinje. Il fascio di His è situato nella porzione prossimale del setto interventricolare e si suddivide nella branca destra e nella branca sinistra. Le due branche decorrono sotto l'endocardio lungo le due superfici del setto del cuore e perifericamente si suddividono formando la rete subendocardica delle fibre di Purkinje.

La rete subendocardica di Purkinje risale dalla zona dell'apice del cuore verso la parte più alta dei ventricoli; in questo modo la contrazione dei ventricoli procede dal basso verso l'alto favorendone lo svuotamento. Tuttavia, ogni punto del sistema di conduzione elettrico del miocardio può diventare, in caso di bisogno, un pacemaker per garantire la contrattilità del cuore.

La frequenza degli impulsi, allontanandosi dal nodo senoatriale in direzione dell'apice, diventa sempre più bassa; il ritmo cardiaco generato dallo stimolo che parte dal nodo senoatriale, prende il nome di ritmo sinusale. Tale impulso, avendo una frequenza maggiore, propagandosi annulla eventuali focus sussidiari di regolazione del ritmo cardiaco che si trovano lungo il sistema di conduzione, a valle del nodo senoatriale. Qualora il nodo senoatriale non espliciti correttamente la sua funzione, il nodo AV ne vicaria la funzione: lo stimolo cardiaco ha una frequenza più bassa del ritmo sinusale e prende il nome di ritmo giunzionale.

L'attività elettrica del cuore viene registrata mediante l'ausilio dell'elettrocardiogramma (ECG). L'ECG standard utilizzato è quello che prevede generalmente 12 derivazioni, cioè 12 diverse proiezioni dell'attività elettrica del cuore: sei punti di vista sul piano (longitudinale) frontale (derivazioni frontali I, II e III; derivazioni periferiche aVR, aVL e aVF) e sei sul piano assiale

(derivazioni precordiali: V1, V2, V3, V4, V5 e V6); è indispensabile per fare numerose diagnosi cardiologiche quali, aritmie, ischemia miocardica, allargamento atriale, ipertrofia muscolate, etc.

Come mostrato in Figura 1.6, il tracciato ECG è suddiviso in: un'onda P,

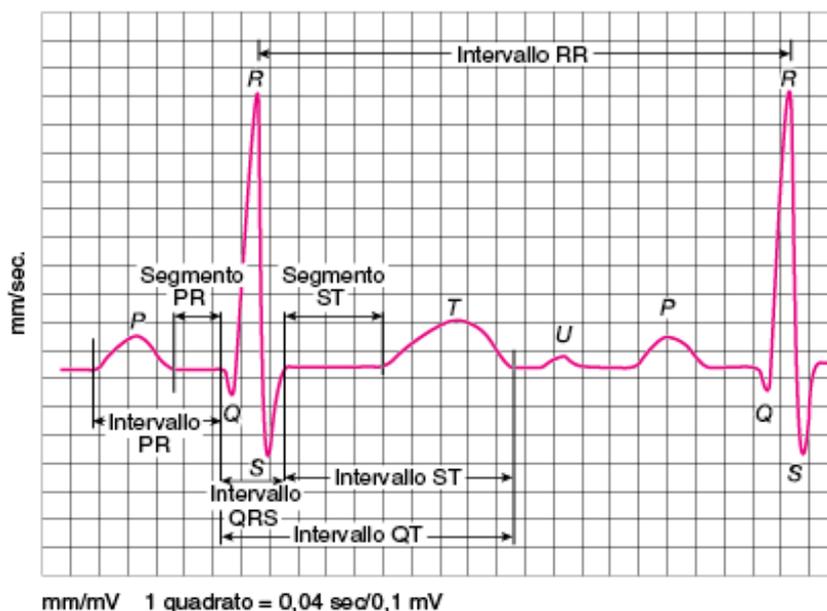


Figura 1.6: Schematizzazione del tracciato ECG

un intervallo PR, un complesso QRS, un intervallo QT, un segmento ST, un onda T ed un onda U. L'onda P rappresenta la depolarizzazione atriale: la sua durata varia tra i 60÷120 ms.

L'intervallo PR rappresenta il tempo che intercorre tra l'inizio della depolarizzazione atriale e l'inizio della depolarizzazione ventricolare; appena l'onda di depolarizzazione raggiunge il nodo AV si ha un rallentamento della conduzione elettrica, sino al raggiungimento del sistema di conduzione ventricolare – fascio di His e branche- e, visto le dimensioni ridotte delle strutture, le forze elettriche in gioco sono minime e quindi non registrabili in superficie, registrando l'intervallo isoelettrico PR: la sua durata fisiologica può variare

tra i $120 \div 200$ ms, nei casi di $PR > 200$ ms si ha un blocco atrioventricolare di 1° grado.

Il complesso QRS è costituito da tre onde che si susseguono e rappresenta, nel complesso, la depolarizzazione ventricolare: l'onda Q è la prima deflessione negativa e rappresenta la depolarizzazione del setto interventricolare; l'onda R è la prima deflessione positiva che rappresenta la depolarizzazione della parte apicale dei ventricoli; l'onda S è la seconda deflessione negativa e rappresenta la depolarizzazione delle regioni basali e posteriori del ventricolo sinistro. Il complesso QRS varia normalmente tra i $60 \div 90$ ms.

Il segmento ST rappresenta il periodo in cui le cellule ventricolari sono tutte depolarizzate e pertanto, non sono rilevabili movimenti elettrici sino all'inizio della ripolarizzazione: ne deriva che generalmente, il segmento ST è isoelettrico (massimi scostamenti fisiologici ± 0.1 mV).

L'onda T rappresenta la ripolarizzazione ventricolare: non sempre identificabile, in quanto può essere di ampiezza molto piccola. L'intervallo QT rappresenta il tempo in cui avviene la depolarizzazione e la ripolarizzazione ventricolare: la sua durata è collegata alla frequenza cardiaca, ed è generalmente compresa tra i $350 \div 440$ ms.

L'Onda U rappresenta la ripolarizzazione dei muscoli papillari: le sue dimensioni spesso sono molto ridotte quindi non sempre è apprezzabile in un tracciato.

1.2 Fibrillazione Atriale

Una delle aritmie cardiache più diffuse è la fibrillazione atriale (FA); si verifica quando un modello diffuso e caotico di pattern di attivazione elettrica nell'atrio, ad alta frequenza e meccanicamente inefficiente, sopprime o

sostituisce il normale meccanismo del nodo senoatriale.

Essa ha una notevole rilevanza clinica in quanto è la maggior causa di: ictus, arresto cardiaco, morte improvvisa e patologie cardiovascolari, nel mondo impattando enormemente sugli oneri del sistema sanitario mondiale.

Nel 2010, il numero stimato di uomini e donne con FA nel mondo era rispet-

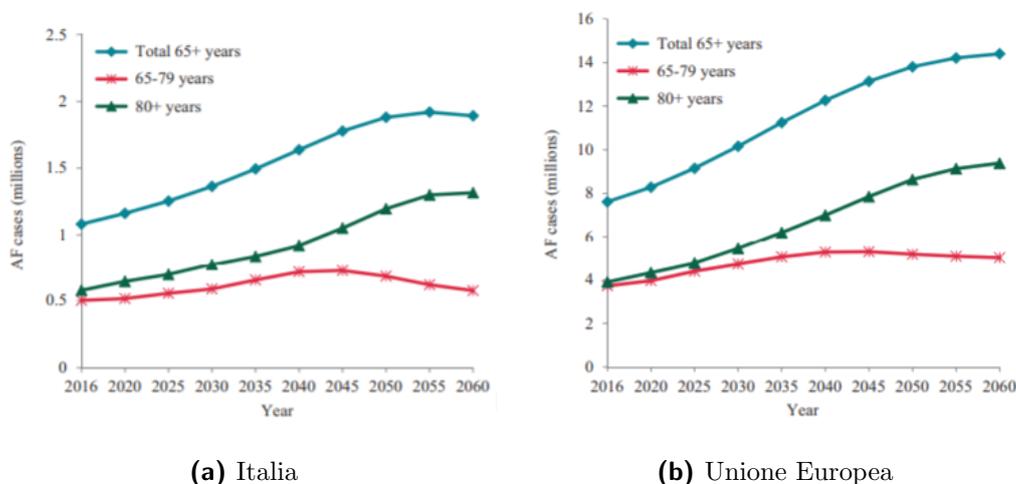


Figura 1.7: Proiezione del numero di anziani con fibrillazione atriale tra il 2016 ed il 2060

tivamente di 20.9 milioni e 12.6 milioni [2], con una più alta percentuale di incidenza prevalentemente nei paesi industrializzati, ma le stime per il futuro sono ancora più allarmanti. Un adulto su quattro, di mezza età, in Europa e negli Stati Uniti svilupperà la FA; entro il 2030 sono previsti dai 14÷17 milioni di pazienti con FA nell'Unione Europea, con 120000 ÷ 215000 nuove diagnosi di FA all'anno [3]. Le stime indicano che la percentuale di incidenza aumenta con l'aumentare dell'età e in pazienti con patologie quali: ipertensione, arresto cardiaco, patologie riguardanti le arterie coronarie, cardiopatie valvolari, obesità, diabete mellito o patologie renali croniche; in Figura 1.7 possiamo vedere le proiezioni tra il 2016 ed il 2060 dell'incidenza di FA in

Italia ed in Europa nella popolazione anziana [4]. Tuttavia, questo aumento previsto di diagnosi di FA può essere attribuito: oltre ad un allungamento della vita media -ergo, un invecchiamento della popolazione - unitamente all'aumento dei fattori che predispongono alla patologia; anche ad un miglioramento delle procedure di individuazione della FA, principalmente quella silente.

L'attività elettrica caotica che causa la FA comporta la perdita della funzione contrattile regolare degli atri provocando: una diminuzione della funzione meccanica cardiaca ed un maggior rischio di formazioni di coaguli – trombi - negli atri, dovuto al il mancato svuotamento atriale, aumentando il rischio di ictus nel paziente.

La fibrillazione atriale viene generalmente classificata, secondo le linee guida del 2016 dell'ESC [5], in base alla durata e alla terminazione spontanea dell'episodio, in 6 tipi:

- Prima diagnosi: FA non precedentemente diagnosticata, indipendentemente dalla durata dell'aritmia o dalla presenza e dalla gravità dei sintomi correlati alla FA;
- FA parossistica: auto-terminante, nella maggior parte dei casi entro 48 ore e comunque non oltre i 7 giorni.
- FA persistente: FA che dura più di 7 giorni;
- FA persistente di lunga durata: FA con una durata ≥ 1 anno;
- FA permanente: la FA è accettata dal paziente (e dal medico);
- FA silente o asintomatica: FA non associata ad una sintomatologia del paziente.

1.2.1 Sintomatologia, Diagnosi e Terapia

I principali sintomi che colpiscono i pazienti con FA sono: palpitazioni, dispnea, vertigini e instabilità posturale, senso di oppressione e o dolore toracico. Tuttavia, la FA può verificarsi in un soggetto apparentemente sano; spesso la FA è asintomatica e non diagnosticata. La diagnosi di FA è elettrografica; i due elementi caratteristici della diagnosi di FA attraverso tracciato ECG sono:

1. scomparsa delle onde di attivazione atriale (onde P), che vengono sostituite da rapide oscillazioni della linea isoelettrica, dette onde di fibrillazione (onde f). Le onde f sono del tutto irregolari, con continue variazioni di forma, di voltaggio e degli intervalli f-f; hanno frequenza molto elevata (400- 600/minuto) e durano per tutto il ciclo cardiaco (sono continue), determinando un aspetto frastagliato della linea isoelettrica;
2. l'irregolarità degli intervalli R-R in corso di FA: un grande numero di impulsi di origine atriale raggiunge la giunzione atrioventricolare (AV), ma solo una parte di essi si trasmette effettivamente ai ventricoli. La quantità di impulsi che raggiunge i ventricoli dipende, infatti, dalle caratteristiche elettrofisiologiche del nodo AV e: dalle altre porzioni del sistema di conduzione, dalla presenza di eventuali vie accessorie, dal tono del sistema nervoso autonomo e dall'azione di farmaci concomitanti. Tutte queste variabili contribuiscono alla costante variazione di durata degli intervalli R-R.

In Figura 1.8 è rappresentato un tracciato ECG caratteristico di presenza di FA e un tracciato ECG in ritmo sinusale, nei quali è facile notare gli elementi caratteristici di un ECG precedentemente descritti sia per il ritmo sinusale

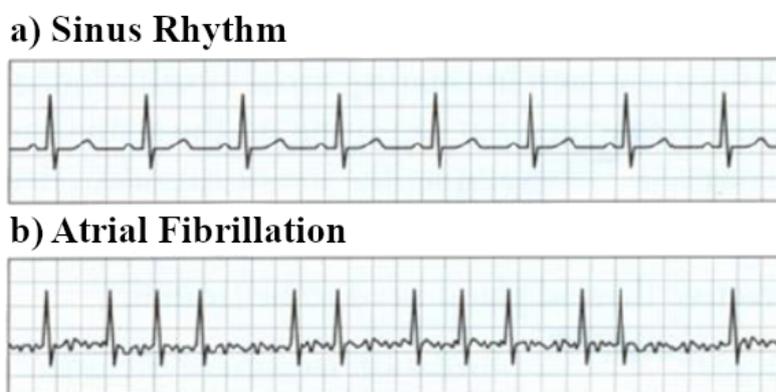


Figura 1.8: Tracciato ECG in: a) ritmo sinusale, b) fibrillazione atriale

sia per la FA.

Quale sia la terapia migliore ad oggi nel trattamento della FA, soprattutto per quanto riguarda le FA persistenti, è poco chiara. Sicuramente, il trattamento della FA è paziente specifico e bisogna tenere conto dell'intera anamnesi del paziente (età, natura della FA, altre patologie presenti, ecc...), ma si possono individuare due tipi di strategie diverse: una volta a cercare di ripristinare e mantenere il ritmo sinusale, l'altra volta al controllo della frequenza cardiaca; e due approcci diversi: farmacologico e non farmacologico. Queste strategie normalmente vengono associate anche ad una terapia anticoagulante per mitigare il rischio di formazione di trombi, e quindi per ridurre il rischio di ictus. Il ripristino del ritmo sinusale può avvenire mediante cardioversione elettrica o cardioversione farmacologica: il primo caso consiste nell'applicazione transtoracica di una corrente continua sincronizzata con l'attività elettrica cardiaca; nel secondo caso vengono somministrati dei farmaci che ripristinano il ritmo sinusale, e quest'ultima strategia è generalmente consigliabile nelle FA di recente insorgenza (<48h). In seguito, nel caso si opti per una terapia di controllo del ritmo, atta al mantenimento del

ritmo sinusale dopo cardioversione elettrica o farmacologica, si elabora una terapia con dei farmaci antiaritmici. Tuttavia, il 30% ÷ 60% di pazienti trattati con farmaci antiaritmici presenta entro l'anno delle recidive aritmiche, non considerando gli effetti collaterali dei farmaci.

Il controllo della frequenza cardiaca mira invece a rallentare la frequenza ventricolare e non a rimuovere l'aritmia, e può essere perseguito o mediante terapia farmacologica, oppure mediante ablazione della giunzione AV ed impianto di pacemaker. Quest'ultima procedura è consigliata quando la terapia farmacologica non può essere perseguita, oppure quando essa risulta inefficace. Un'altra terapia non farmacologica per il trattamento della FA è l'ablazione transcatetere mediante radiofrequenze (RadioFrequency Catheter Ablation RFCA); è una terapia più efficace dei farmaci principalmente in pazienti giovani. L'ablazione transcatetere è una procedura mini-invasiva che mira a ristabilire il ritmo sinusale eliminando il tessuto che causa la FA mediante le radiofrequenze. Essa si è evoluta rapidamente da una procedura sperimentale per il trattamento della FA, ad una procedura di routine nel trattamento della FA nelle principali strutture ospedaliere.

1.2.2 Eziopatogenesi

Durante un evento di FA, l'impulso che genera la contrazione cardiaca non è generato dal nodo SA e, la conseguente depolarizzazione, non segue ordinatamente le fibre autoritmiche fino al nodo AV; la depolarizzazione si verifica in vari punti dell'atrio dando origine a dei focolai ectopici - localizzati soprattutto vicino alle vene polmonari - che non permettono il corretto funzionamento degli atri; il nodo AV viene raggiunto da 400 ÷ 600 impulsi al minuto ma, grazie alla sua funzione di filtro, soltanto una parte è in grado di arrivare ai ventricoli, permettendo comunque al cuore di svolgere la sua

funzione di pompa.

Numerose teorie sono state prodotte per spiegare la genesi ed il mantenimento della FA, e generalmente si ritiene che la sua insorgenza richieda un trigger e un substrato che permetta il persistere dell'aritmia; tuttavia, non vi è ancora una completa chiarezza e concordanza nella comunità scientifica, su quali siano i fenomeni di natura elettro-fisiologica e su quale sia il trigger in questione che permetta alla fibrillazione atriale di persistere.

Le tre principali teorie elaborate sono: la teoria dei rientri multipli (multiple reentrant wavelets); la teoria dell'attività focale ad alta frequenza (focal hypothesis); la teoria dei rientri localizzati con conduzione fibrillatoria (rotor hypothesis).

La prima teoria (multiple reentrant wavelets) fu proposta da Moe [6] e spiega la FA mediante la presenza di molteplici e contemporanei fronti d'onda di depolarizzazione, generati da altrettanti circuiti di rientro, che propagandosi attraverso il tessuto atriale si frammentano e danno origine ad ulteriori numerose onde di attivazione, capaci così di sostenere l'aritmia.

La seconda teoria (focal hypothesis) [7] sostiene l'esistenza di una o più foci atriali capaci di generare impulsi elettrici ad alta frequenza, situati soprattutto nelle vene polmonari, capaci di innescare e di sostenere la FA. La terza teoria (rotor hypothesis) [8], invece, sostiene che la FA è generata e sostenuta da pattern rotatori stabili – onde elettriche spiraliformi – che girano intorno ad un punto, chiamato pivot.

La teoria dei rotori è stata proposta da Narayan et al [8] e, confermata nello studio CONFIRM [9]. Esso è stato condotto utilizzando un sistema di mappaggio elettroanatomico 2D (Rhythm View system, Abbott, ILL, USA) e un catetere a basket a 64-poli (Constellation, Boston Scientific Inc., MA, USA); per la prima volta si è dimostrato che, la FA può essere sostenuta da rotori

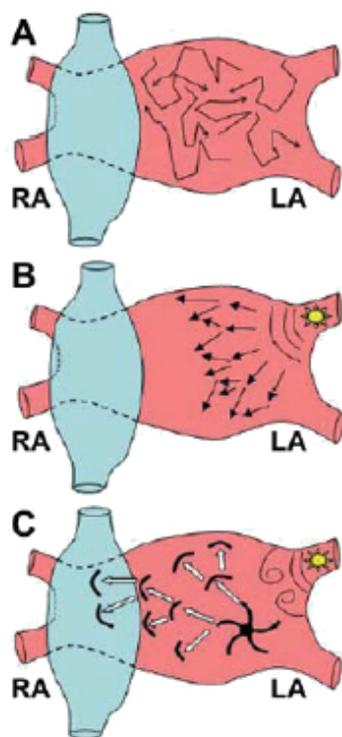


Figura 1.9: Schematizzazione delle tre principali teorie elaborate per descrivere l'eziopatogenesi della FA: **A)** rientri multipli; **B)** attività focale ad alta intensità; **C)** teoria dei rotori

elettrici stabili, nel tempo e nello spazio, la cui ablazione può migliorare l'esito della procedura stessa. Tuttavia, l'identificazione dei rotori come possibili target dei meccanismi della FA e la loro stabilità, rimane controversa[10]; altri studi hanno dimostrato la presenza di rotori mobili nello spazio con una persistenza temporale brevissima [11][12], ed in altri studi condotti con delle mappe ad alta densità non è stata confermata la presenza dei rotori [13][14].

Capitolo 2

Ablazione Transcatetere

2.1 Ablazione

Sebbene non sia ancora chiaro, quali siano i meccanismi che stanno alla base del sostentamento della fibrillazione atriale, più di 20 anni fa, Haissaguerre et al.[6] ha rilevato che battiti ectopici dalle vene polmonari (PVs) possono innescare la FA, stabilendo così la pietra miliare nel campo dell'ablazione in FA mediante l'isolamento delle PVs. Ad oggi, altri studi, hanno dimostrato come le foci in grado di innescare la FA sono primariamente localizzati all'interno delle PVs [15], mentre più raramente sono localizzate in altre strutture anatomiche quali: la vena cava superiore, il seno coronarico e la parete posteriore dell'atrio sinistro [16]. Inoltre, il tessuto atriale circostante le PVs – unitamente a parte della parete posteriore e del tetto dell'atrio sinistro, insieme al setto interatriale e la fascia di tessuto tra PV e auricola sinistra – possiede una caratteristica disposizione delle fibre miocardiche in grado di sostenere l'aritmia, motivo per cui l'isolamento elettrico delle PVs è raccomandato durante una procedura di ablazione in FA. Tuttavia, nonostante l'importanza di questo target ablativo, il tasso di recidive

di FA osservate, soprattutto in pazienti con FA persistente, rimane alto; in pazienti con FA parossistica solo nel 60 ÷ 80% delle procedure di isolamento delle PVs il paziente dopo un anno mantiene ancora il ritmo sinusale, percentuale che si abbassa sensibilmente, 50 ÷ 60%, nel caso in cui il paziente abbia una FA persistente. Queste percentuali evidenziano come ancora i meccanismi di mantenimento della FA, in particolar modo per quanto riguarda le FA persistenti, non siano del tutto chiari. A questo proposito sono state proposte delle strategie ablative aggiuntive al solo isolamento delle PVs, mirate ad eliminare i meccanismi di sostentamento della FA; vengono talvolta effettuate ulteriori ablazioni lineari e/o ablazioni su punti in cui si registrano dei tracciati EGM frammentati, di basso voltaggio, definiti *complex fractionated atrial electrograms* (CFAEs), che spesso provocano la distruzione di vaste, e forse inutili, porzioni dell'atrio. Un'altra strategia, proposta nello studio CONFIRM, precedentemente menzionato, prenderebbe come target ablativi i centri dei rotori elettrici.

L'obiettivo dell'ablazione transcatetere è quindi quello di eseguire una disconnessione elettrica tra: le strutture responsabili dell'aritmia ed il rimanente tessuto cardiaco, creando del tessuto cicatriziale. La tecnica più utilizzata per l'ablazione è la radiofrequenza, dove una corrente ad alta frequenza (300 ÷ 1000Hz) viene erogata dalla punta del catetere, la quale genererà un danno termico del tessuto, che provocherà una necrosi coagulativa e la sostituzione dei miociti con tessuto cicatriziale, privo di capacità conduttiva degli impulsi elettrici, in corrispondenza del punto di erogazione (Figura 2.1).

La procedura di ablazione della FA, rispetto a quella di altre aritmie, risulta essere più complessa: essa richiede il passaggio dei cateteri dal cuore destro al cuore sinistro. Mediante accesso venoso il medico introduce il catetere dapprima nell'atrio destro e successivamente, attraverso un orifizio sito nel

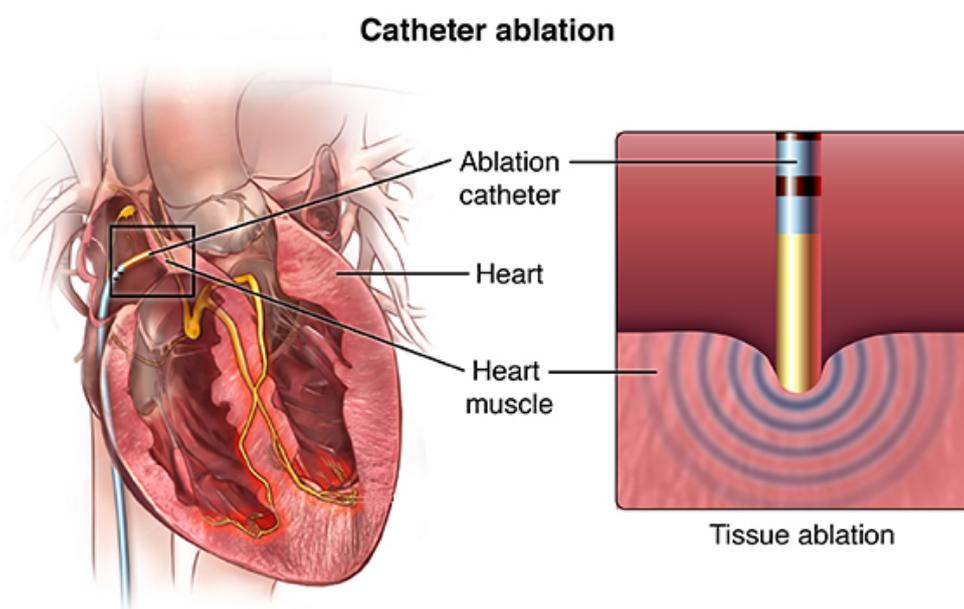


Figura 2.1: Ablazione transcateretere a radiofrequenza

setto atriale – forame ovale –, nell’atrio sinistro. Il forame ovale negli adulti è generalmente chiuso da una membrana fibrosa, che viene quindi forata dal medico, con l’utilizzo della guida fluoroscopica che ne permette una precisa individuazione, mediante puntura transettale. Una volta giunti nell’atrio sinistro si può procedere all’isolamento delle vene polmonari(Figura 2.2).

L’ablazione transcateretere di FA è una procedura invasiva, complessa e impegnativa ed è associata ad un rischio di complicanze anche gravi. Le principali complicanze sono: tamponamento, ictus, stenosi delle vene polmonari e morte; uno studio internazionale del 2005 [17] ha riportato un’incidenza del 6% delle principali complicanze, ed un’aggiornamento del 2010 di questo studio ha portato la percentuale delle complicanze al 4.5% [18]. Tuttavia, degli studi più recenti [19] suggeriscono che il tasso di complicanze dell’ablazione della FA sta diminuendo, come riportato nella Tabella 2.1. Questa riduzione del

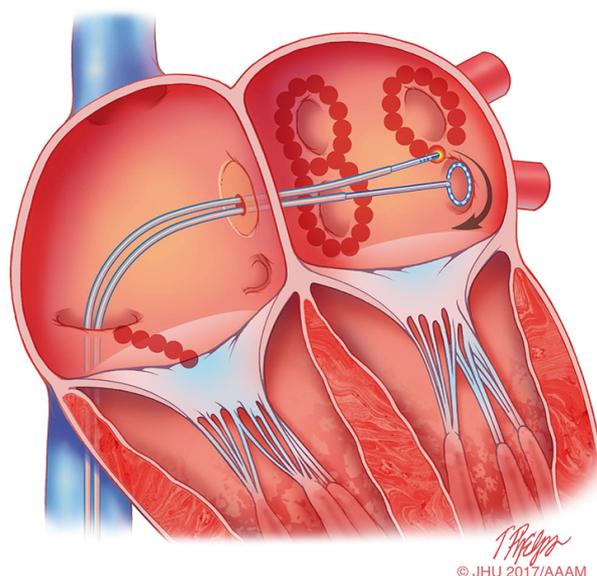


Figura 2.2: Ablazione vene polmonari

tasso di complicanze oltre ad essere dovuto ad un miglioramento tecnologico dei dispositivi medici presenti nelle sale elettrofisiologiche, è dovuto anche ad una maggiore esperienza acquisita dai Centri in cui tali procedure vengono eseguite, in quanto spesso l'esito procedurale, ad oggi, dipende anche dall'esperienza e dalla bravura degli operatori.

2.2 Sistemi di mappaggio elettroanatomico

I test elettrofisiologici e l'ablazione con radiofrequenza si sono evoluti notevolmente negli ultimi anni, permettendo trattamenti curativi per diverse patologie legate al disturbo del ritmo. Man mano che l'esperienza in questo campo è cresciuta, l'ablazione è stata progressivamente utilizzata anche per trattare disturbi del ritmo più complessi. Parallelamente a questa tendenza ci sono stati progressi tecnologici che hanno facilitato tali terapie: uno di questi

Tabella 2.1: Complicanze legate all'ablazione di FA

Complication	Incidence
Air embolism	<1%
Asymptomatic cerebral emboli (ACE)	2% to 15%
Atrial esophageal fistula	0.02% to 0.11%
Cardiac tamponade	0.2% to 5%
Coronary artery stenosis/occlusion	<0.1%
Death	<0.1% to 0.4%
Gastric hypomotility	0% to 17%
Mitral valve entrapment	<0.1%
Pericarditis	0% to 50%
Permanent phrenic nerve paralysis	0% to 0.4%
Pulmonary vein stenosis	< 1%
Radiation injury	<0.1%
Stiff left atrial syndrome	<1.5%
Stroke and transient ischemic attack	0% to 2%
Vascular complications	0.2% to 1.5%

è rappresentato dall'introduzione dei sistemi di mappaggio elettroanatomico (**EAM**, *ElectroAnatomic Mapping*). Il mappaggio, durante un'aritmia, aiuta a comprendere il meccanismo elettrogenico dell'aritmia e a descrivere la propagazione elettrica anomala, permettendo quindi di identificare, come target ablativi, i punti cruciali di origine e conduzione.

L'uso di questi sistemi, inoltre, ha determinato una sensibile riduzione del tempo di fluoroscopia, dimostrato in diversi studi presenti in letteratura [20][21][22], con la conseguente diminuzione del rischio derivante dall'esposizione a radiazioni, conservando la stessa efficacia, in termini di successo

della procedura, e lo stesso tasso di complicanze. La riduzione nell'uso della fluoroscopia, soprattutto per il personale medico infermieristico che si trova a lavora in tali contesti giornalmente, risulta essere un aspetto di notevole importanza; in alcuni centri di eccellenza si parla anche di procedure a raggi zero, cioè procedure di ablazione in cui ci si affida esclusivamente al sistema EAM.

Tuttavia, nonostante i sistemi EAM possano offrire un'assistenza significativa durante una procedura elettrofisiologica, soprattutto in situazioni complesse, un loro errato o inappropriato utilizzo può ostacolare in modo sostanziale gli sforzi di mappatura, e di conseguenza il successo della procedura; essi non devono sostituire un'attenta interpretazione dei dati ed una stretta aderenza dei dati ai principi elettrofisiologici. Ma, se applicata correttamente, tale tecnologia consente di definire la geometria tridimensionale della camera cardiaca, delineare aree di interesse anatomico, evidenziare i punti di ablazione, consentire la manipolazione e il posizionamento del catetere senza guida fluoroscopia, codificare con mappe di colore l'attivazione ed il voltaggio nella regione cardiaca sede dello studio e di conseguenza rappresenta un efficace strumento di supporto all'ablazione.

Ad oggi i principali sistemi EAM utilizzate nelle strutture ospedaliere sono (Figura 2.3): Carto[®] 3 System (Biosense Webster Inc); EnSite Precision[™] (Abbott) e Rhythmia HDx[™] (Boston Scientific). Essi utilizzano varie tecnologie per facilitare la mappatura e l'ablazione; nel paragrafo successivo verrà approfondito il sistema EAM di Abbott, in quanto, da tale sistema derivano i dati presentati ed elaborati in questo progetto di Tesi.

(a) *Carto[®] 3*.(b) *Rhythmia HDxTM*.(c) *EnSite PrecisionTM*.**Figura 2.3:** Sistemi di mappaggio elettroanatomico

2.2.1 Sistema EnsiteTM Precision

Il Sistema EnSite PrecisionTM è disponibile dal 2016 e usa una tecnologia ibrida, che sfrutta un campo di impedenza combinato ad un campo magnetico, per un'accurata localizzazione dei cateteri, consentendo una navigazione quanto più precisa possibile, unitamente ad un accurato tracciamento dei cateteri, durante la creazione delle mappe elettroanatomiche 3D della camera cardiaca in esame.

La tecnologia di tracciamento basata sul campo di impedenza sfrutta un cam-

po elettrico ad alta frequenza (8 kHz) prodotto da 6 elettrodi posizionati sul torace del paziente (Figura 2.4); ogni coppia costituisce una asse del sistema di riferimento, tre coppie di elettrodi formanti i tre assi ortogonali – X,Y,Z – con il cuore sito al centro del sistema di riferimento creato. La localizzazione 3D del catetere è calcolata in base ad un gradiente di impedenza, che viene calcolato in relazione ad un elettrodo di riferimento [23].

Questo sistema colleziona informazioni elettriche attraverso il catetere, in-

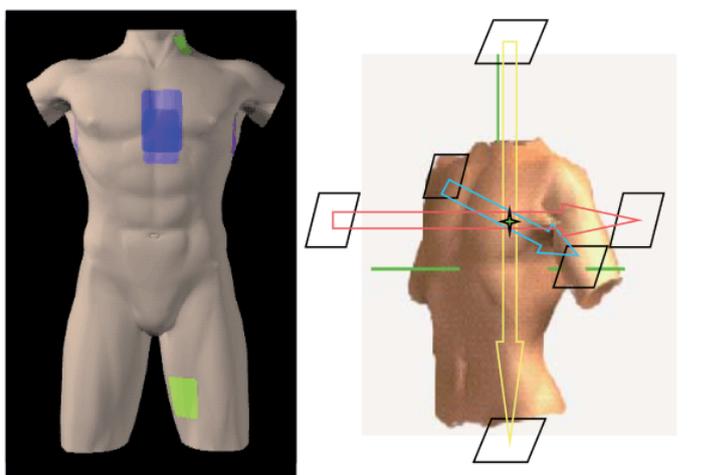


Figura 2.4: Patch utilizzate per definire il sistema di riferimento del campo elettrico

serito nella camera oggetto di studio, ed usa queste informazioni per costruire il modello 3D della camera e creare mappe di attivazione e di voltaggio (Figura 2.5). La mappa di voltaggio visualizza l'ampiezza del segnale, e quindi il voltaggio degli EGM, che viene codificato con un codice colore, e permette di individuare le zone a basso voltaggio, che possono essere caratterizzati dalla presenza di fibrosi; mentre la mappa di attivazione rappresenta, mediante un codice colore, le aree di attivazione dell'atrio, permettendo la visualizzazione della dinamica dell'aritmia.

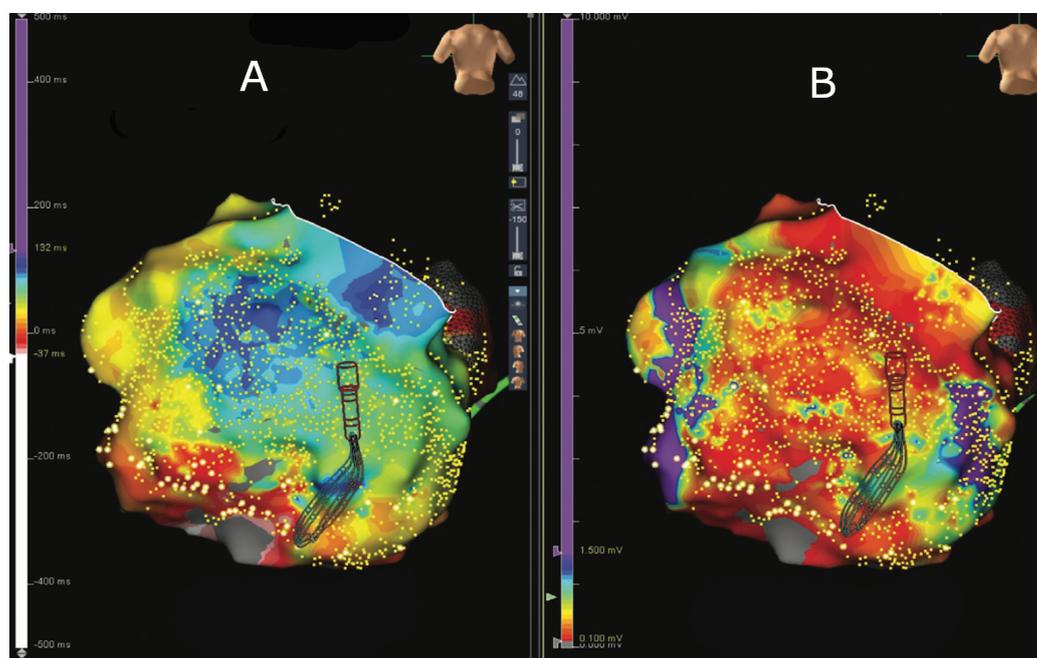


Figura 2.5: A) Mappa di attivazione; B) Mappa di voltaggio

Al fine di migliorare la stabilità delle mappe ed accrescerne la precisione, il campo di impedenza viene combinato con il campo magnetico, così da poter compensare le distorsioni del campo elettrico dovute alla non linearità dell'impedenza nel corpo. Questo quindi richiede un ulteriore sorgente di campo magnetico – *Field Frame*, Figura 2.6a – e dei sensori – *Patient Reference Sensor (PRS)*, Figura 2.6b – che vengono posizionati sul torace e sulla schiena del paziente. Inoltre, i cateteri che usano questa tecnologia ibrida di localizzazione devono essere marcati con la notazione aggiuntiva “*Sensor Enabled*”. Inoltre, il sistema permette di integrare immagini ottenute mediante CT/MR con quelle generate dal sistema stesso: questo aumenta l'affidabilità del dato. Una delle caratteristiche principali di tale sistema EAM, che lo differenzia dagli altri, è che esso è un sistema aperto, cioè permette di interfacciarsi con differenti tipologie di cateteri realizzati da diverse aziende.



Figura 2.6: Componenti necessari per la generazione del campo magnetico

Il Sistema EnSite PrecisionTM (Figura 2.3c) è composto da due sottosistemi:

1. l'amplificatore EnSiteTM: che riceve tutti i segnali provenienti dagli elettrodi, dai cateteri, i segnali ECG che vengono inviati alla Workstation di visualizzazione, previa conversione in formato digitale, pronti per essere processati;
2. la workstation di visualizzazione (*Display WorkStation, DBWS*): che consiste in un pc, monitor, video extender ed Ethernet switch. I monitor generalmente sono due con l'informazione replicata: uno nella workstation gestita dall'Ingegnere di sala, ed uno vicino al letto del paziente, così da essere visualizzato dal medico che effettua la procedura.

In Figura 2.7 possiamo vedere un tipico setup di un laboratorio di elettrofisiologia, allestito con il sistema di mappaggio EnSite PrecisionTM: in tabella sono elencati tutti i componenti di cui è composto

2.3 Cateteri intracardiaci

Durante uno studio elettrofisiologico endocavitario, per ablazione transcatetere di FA, vengono usati diversi cateteri, individuati e scelti dall'e-

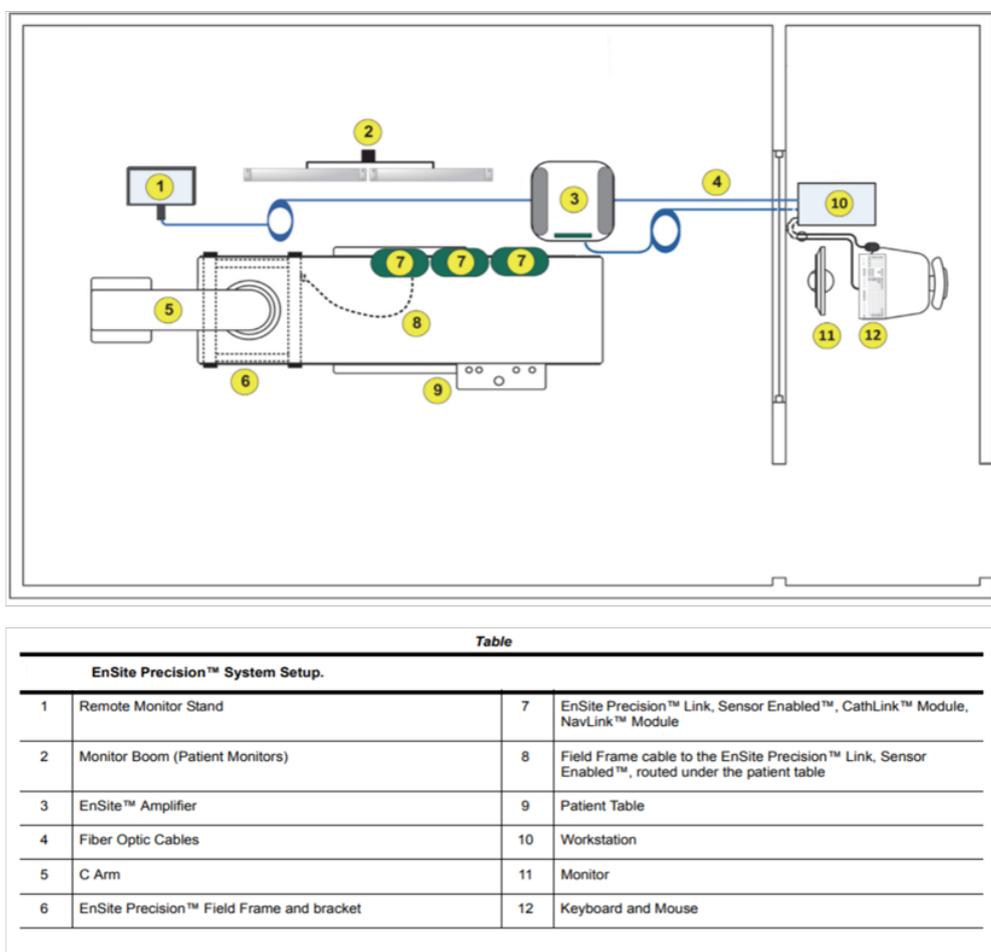


Figura 2.7: Setup sala di elettrofisiologia

quipe medica in base all'anatomia del paziente ed alla patologia presente. Generalmente per procedure di ablazione di FA vengono utilizzati:

- 1 catetere per stimolazione posizionato in seno coronarico (CS): utilizzato per generare degli stimoli post ablazione negli osti delle PVs, per verificare che l'isolamento sia stato effettuato correttamente: gli stimoli che vengono generati devono essere osservabili solo sul versante atriale degli osti e non sul versante venoso, segno di un corretto isolamento;

- 1 catetere ablatore: utilizzato per erogare RF, mappare e stimolare, secondo le necessità dell'operatore;
- 1 catetere diagnostico: utilizzato per la registrazione dei segnali endocavitari, per mappare velocemente e con densità adeguata, e per verificare che l'isolamento delle PVs sia stato eseguito correttamente, visualizzando la mappa di voltaggio.

Un esempio di catetere ablatore, molto usato, prodotto da Abbott che si interconnette al sistema EAM EnSite Precision™ è il, TactiCath™ Contact Force Ablation Catheter, Sensor Enabled™. E esso, godendo anche della tecnologia Sensor Enabled™, sfrutta sia il campo elettrico sia il campo magnetico per l'individuazione della sua posizione nello spazio intracavitario.

Come mostrato in Figura 2.8 il catetere presenta in punta anche un sensore di pressione che permette di misurare la forza di contatto che il catetere stesso esercita sulla parete in esame. Questo aspetto risulta molto importante, in quanto il sistema EAM EnSite Precision™ calcola un indice “*Lesion Index (LSI)*” che dipende da diversi fattori quali appunto: forza di contatto, potenza e durata della radiofrequenza. Questo indice ci fornisce un'informazione sulla qualità della lesione procurata. In molti studi scientifici [24][25] questo indice risulta essere un indice predittivo soddisfacente per l'isolamento delle PVs nei pazienti trattati, affetti da FA.

Nel paragrafo successivo, invece verrà presentato il catetere diagnostico da cui sono stati acquisiti i dati utilizzati in questo progetto di Tesi.

2.3.1 Advisor™ HD Grid

Advisor™ HD Grid (Figura 2.9) è un catetere mappante ad alta risoluzione formato da 16 elettrodi molto piccoli, lunghi $1mm$, disposti in un

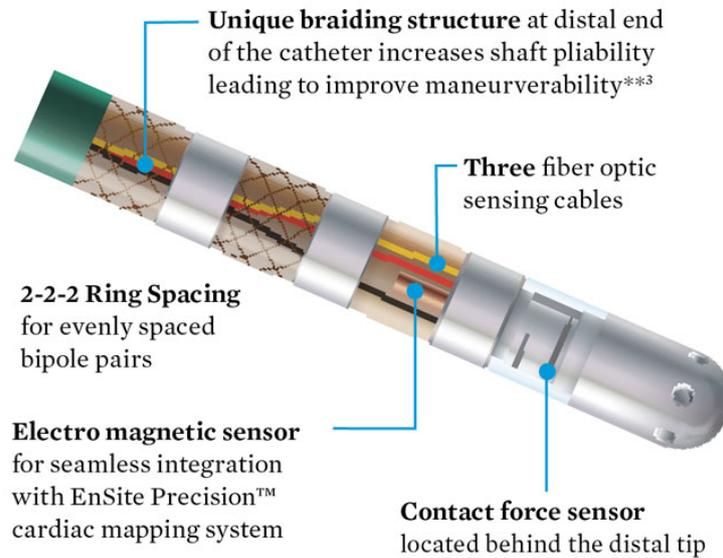


Figura 2.8: TactiCath™ Contact Force Ablation Catheter, Sensor Enabled™

pattern a griglia 4x4; ogni spline della griglia ha dimensioni di soli 2.5 F^1 , e ciò contribuisce a rendere la superficie degli elettrodi molto piccola; inoltre essi sono tutti equidistanti ad una distanza fissa di 3mm. La paletta è composta da un singolo foglio di Nitinol: una lega a memoria di forma di nichel e titanio dotata di una buona biocompatibilità e di una notevole elasticità, caratteristiche che gli permettono agilmente di “spazzolare” la superficie della camera cardiaca in esame. Questo catetere dispone della tecnologia *Sensor Enabled™*, e tra i due elettrodi posti nella parte distale dello *shaft*, asta, è sito il sensore magnetico che permette al catetere di interagire con il campo magnetico generato dal sistema, *Field Frame*.

Una delle peculiarità di questo catetere deriva dall’acquisizione dei segnali

¹Un catetere da 1 French ha un diametro esterno di 1/3 di mm

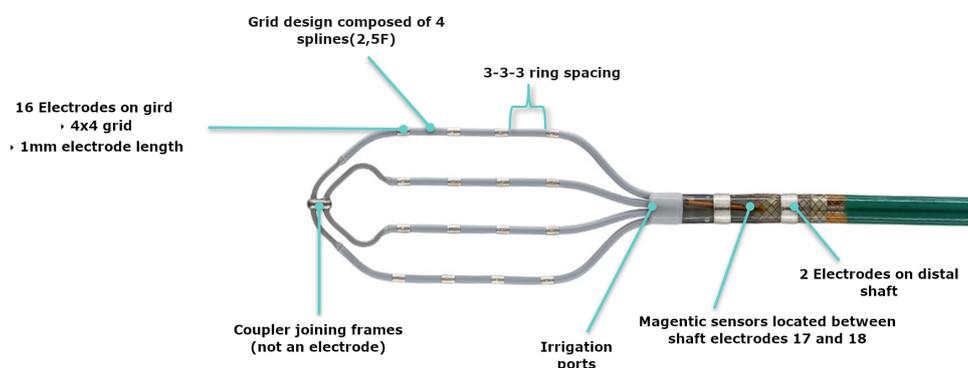


Figura 2.9: Advisor™ HD Grid Mapping Catheter

EGM bipolari. Il catetere, grazie alla sua forma e alla spaziatura fissa degli elettrodi, equidistanti, consente una registrazione bipolare dei segnali sia lungo che attraverso le spline; questo, facilita la mappatura del substrato tenendo conto della direzionalità del segnale.

Per comprendere meglio il concetto analizziamo la formazione del segnale EGM unipolare e bipolare, per vedere meglio i limiti di ciascun segnale e i vantaggi che apporta questo catetere nella loro acquisizione.

Gli elettrogrammi unipolari si formano osservando la tensione nel tempo di un elettrodo rispetto a un riferimento distante. Questo tipo di segnali ci danno informazioni su direzionalità e velocità del segnale acquisito, fornendo ulteriori informazioni utili allo studio dell'aritmia; tuttavia, questo tipo di segnali comporta anche degli svantaggi, che derivano dall'uso di un dipolo di grandi dimensioni che raccoglie informazioni sul campo vicino e lontano del segnale, richiedendo un accurato filtraggio, che può portare alla perdita delle informazioni di nostro interesse.

Le registrazioni bipolari, invece, registrano la differenza di tensione tra due elettrogrammi unipolari che sono registrati in due elettrodi vicini. Nell'e-

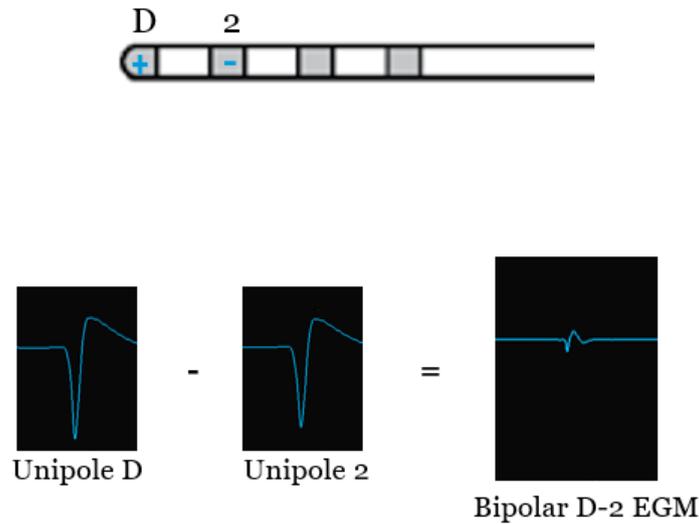


Figura 2.10: Elettrogramma bipolare

sempio in Figura 2.10 si acquisisce il segnale unipolare sull'elettrodo distale e il segnale unipolare sul secondo elettrodo; la differenza tra i due è, l'elettrogramma bipolare risultante D-2: si osserva cosa sta succedendo tra questi due elettrodi. Gli elettrogrammi bipolari sono quindi un buon indicatore della tempistica locale del campo vicino: i segnali prodotti sono un'attivazione nitida e ad alta frequenza che può essere facilmente rilevata da un sistema di mappaggio. Gli elettrogrammi bipolari dipendono da diversi fattori tra cui la dimensione dell'elettrodo, la spaziatura tra i due elettrodi e l'orientamento del catetere; non si ottengono informazioni sulla direzionalità di un fronte d'onda, da una singola registrazione bipolare.

I segnali bipolari dipendono dall'orientamento del catetere e dal verso di propagazione del fronte d'onda. Analizzando l'esempio mostrato in Figura 2.11 abbiamo un catetere posizionato con il fronte d'onda di attivazione che si muove parallelamente alla coppia di elettrodi D-2, ed un catetere posizionato con il fronte d'onda di attivazione che si muove perpendicolarmente

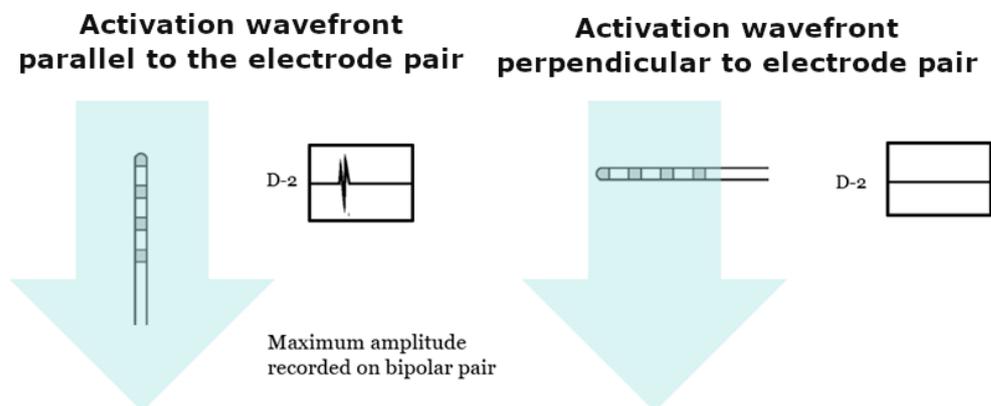


Figura 2.11: Elettrogramma bipolare: sensibilità alla direzione

alla coppia di elettrodi D-2. Nel primo caso, l'elettrodo distale e il secondo vedono il fronte d'onda venire verso di loro e poi allontanarsi in due istanti temporali diversi; c'è una differenza tra il segnale unipolare registrato dall'elettrodo distale e il segnale unipolare registrato dall'elettrodo 2 e il segnale bipolare D-2 risultante riflette la massima ampiezza; mentre, nel secondo caso, l'elettrodo distale e l'elettrodo 2 registreranno il fronte d'onda nello stesso istante temporale, i segnali unipolari risultanti saranno simili, l'elettrogramma bipolare D-2 non riporterà informazioni.

Il catetere AdvisorTM HD Grid è stato progettato per ridurre la variabilità nelle caratteristiche dell'elettrogramma dovute al diverso orientamento del catetere rispetto al fronte d'onda di propagazione: può registrare segnali bipolari sia lungo le spline che attraverso esse, al fine di facilitare la mappatura del substrato analizzato. In Figura 2.12, è possibile vedere due mappe di voltaggio in cui si nota nella parte centrale una notevole differenza, una zona a basso voltaggio nell'acquisizione standard, viene mappata come tessuto sano nella seconda.

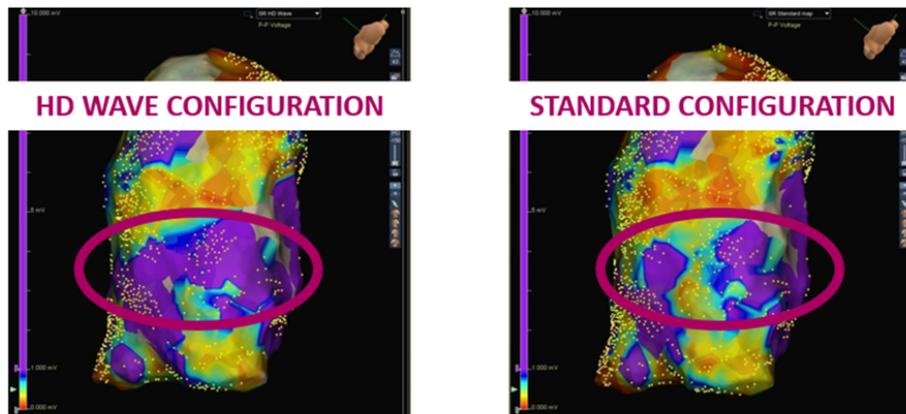


Figura 2.12: Mappe di voltaggio HD wave

Capitolo 3

Materiali e Metodi

I dati elaborati in questo lavoro di Tesi sono stati acquisiti durante il mio periodo di tirocinio svolto presso la sala di elettrofisiologia dell'U.O. di Cardiologia dell'ospedale M.Bufalini di Cesena. I dati endocavitari acquisiti con il catetere AdvisorTM HD Grid, sono stati successivamente elaborati al fine di evidenziare la presenza di driver aritmici. Gli algoritmi sono stati sviluppati in ambiente MATLAB (release R2018b).

3.1 Acquisizione dati in sala di elettrofisiologia

Durante il mio periodo di tirocinio presso la sala di elettrofisiologia ho acquisito la conoscenza degli step fondamentali della procedura di ablazione transcatetere a radiofrequenza, approfondendo anche la conoscenza dei dispositivi medici presenti in sala (Figura 3.1). Questa conoscenza mi ha permesso poi, nello sviluppo del sistema di analisi dei dati elettroanatomici, di comprendere meglio la consistenza dei dati di output del sistema e di definire quale fosse l'approccio migliore per lo sviluppo degli algoritmi.



Figura 3.1: Laboratorio di elettrofisiologia

I dati elaborati sono stati acquisiti con il catetere ad alta densità AdvisorTM HD Grid e riguardano tre pazienti con fibrillazione atriale persistente (Tabella 3.1); i dati esportati dal sistema di mappaggio sono:

- anatomia 3D ricostruita dell'atrio;
- segnali EGM unipolari acquisiti dai 16 elettrodi del catetere;
- posizione 3D degli elettrodi del catetere, durante l'acquisizione;
- segnale ECG;

I segnali EGM e ECG vengono acquisiti in maniera sincrona ad una frequenza di $2KHz$, mentre le posizioni degli elettrodi vengono acquisiti con una frequenza di $100Hz$. Per ogni paziente è stato acquisito un numero di segmenti variabile; per ogni segmento è stato chiesto al medico di rimanere fermo con il catetere nella posizione individuata, per almeno 10 secondi.

Per la ricerca dei rotori, ed in particolare per l'individuazione del loro centro, si ha la necessità di avere un punto di vista stabile sull'aerea d'interesse, in cui vengono registrati i segnali di attività elettrica al fine di individuare i pattern d'interesse per studiarne le caratteristiche di stabilità e di persistenza. Tuttavia, questo aspetto non è banale, in quanto ci sono diverse forze che rendono questi vincoli non semplici da essere soddisfatti (flusso sanguigno, contrattilità cardiaca, respiro). La scelta di analizzare i segnali unipolari

Tabella 3.1: Dati acquisiti in sala di elettrofisiologia

Dati acquisiti	
Paziente 1	6 segmenti
Paziente 2	15 segmenti
Paziente 3	10 segmenti

EGM, è dovuta alla necessità di avere dei segnali che non dipendano dalla loro direzione di propagazione, in quanto si vuole studiare un pattern di attivazione dinamico, quello appunto spiraliforme del rotore. Questa scelta porta con sé lo svantaggio tipico dei segnali unipolari: un segnale in cui sono presenti tutti i contributi di campo lontano, oltre al segnale di attivazione atriale è presente molto rumore ed anche il segnale di far-field ventricolare (**FFV**). Questi disturbi vengono rimossi attraverso il filtraggio dei segnali che consente di eliminare sia il rumore sia il contributo ventricolare.

3.2 Elaborazione dei segnali

I dati esportati dal sistema EAM sono in formato CSV, per quanto concerne i segnali EGM, ECG, e la posizione 3D del catetere; mentre l'anatomia

3D è in formato XML. Il primo passo dell'elaborazione è consistito nello sviluppare degli script per estrarre ed importare i dati di nostro interesse in ambiente MATLAB. Una volta importati i dati e visualizzata la geometria 3D dell'atrio sinistro, l'algoritmo è stato suddiviso in due step: nel primo step si è effettuato il filtraggio del segnale, la sottrazione del FFV e l'individuazione delle attivazioni atriali; nel secondo step invece si sono associati i segnali EGM, registrati dai 16 elettrodi del catetere, alle porzioni di anatomia atriale 3D più vicina, ed è stato sviluppato l'algoritmo per l'individuazione dei rotori.

3.2.1 Ricostruzione dell'anatomia 3D

Il passo preliminare all'analisi vera e propria dei segnali EGM è consistito nella valutazione della geometria esportata dal sistema EAM e, soprattutto, nella verifica della stabilità del catetere AdvisorTM HD Grid, durante tutta la fase di acquisizione dei segnali EGM, e nella valutazione della vicinanza del catetere rispetto alla parete atriale.

Il file XML dell'anatomia 3D dell'atrio esportato dal sistema EnSite PrecisionTM contiene le informazioni sulle mesh triangolari, con cui il sistema realizza la geometria 3D. In ambiente MATLAB lo script sviluppato salva in due matrici le informazioni sulla posizione dei vertici, e sulla loro connessione: una matrice contiene le N posizioni 3D (x,y,z) di tutti i vertici delle mesh (Nx3); un'altra matrice contiene l'informazione relativa alle connessioni dei vertici, memorizzate come triplette di indici (vertici che fanno riferimento alle righe della matrice precedente). Con queste informazioni è possibile ricostruire il modello anatomico paziente-specifico dell'atrio sinistro

Visualizzata la geometria in ambiente MATLAB (Figura 3.2), si è fatta un'analisi visiva della vicinanza del catetere stesso rispetto alla parete dell'atrio

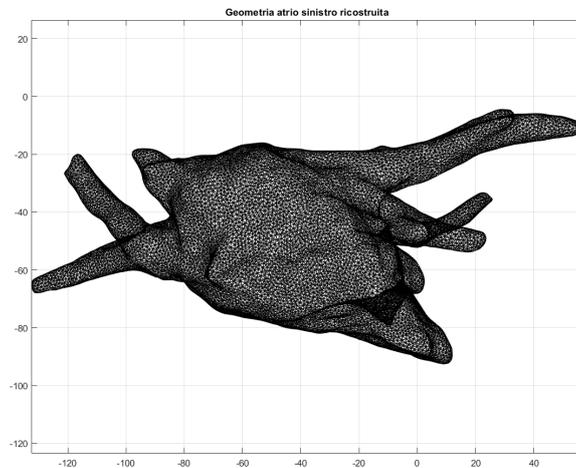


Figura 3.2: Geometria ricostruita dell'atrio sinistro in uno dei pazienti acquisiti.

ricostruita, e dello scostamento del catetere nei 10 secondi di acquisizione dei segnali EGM, in tutti i segmenti (regione dell'atrio coperta dal catetere durante l'acquisizione). Tutti i dati riportati in questo lavoro di tesi presentavano uno scostamento minimo del catetere durante l'acquisizione ($< 3mm$), e grazie alla geometria regolare e semplice del catetere, insieme alle piccole dimensioni dello stesso ($81mm^2$), in quasi tutte le acquisizioni si avevano sempre tutti i 16 elettrodi a contatto. Tuttavia, in generale la valutazione dello spostamento degli elettrodi rispetto all'endocardio non può essere valutata con precisione attraverso un confronto diretto della posizione degli elettrodi del catetere rispetto alla geometria 3D ricostruita, in quanto l'anatomia ricostruita è statica mentre nella realtà il miocardio continua la sua regolare attività meccanica, determinando un disallineamento tra la reale posizione della parete e l'anatomia ricostruita. In questo lavoro di tesi i dati acquisiti riguardavano pazienti in fibrillazione atriale persistente, pertanto l'atrio pre-

senza una motilità molto ridotta rispetto a quella presente in ritmo sinusale; quindi, si è ritenuta attendibile questa analisi visiva.

Un esempio della posizione del catetere è riportata in Figura 3.3

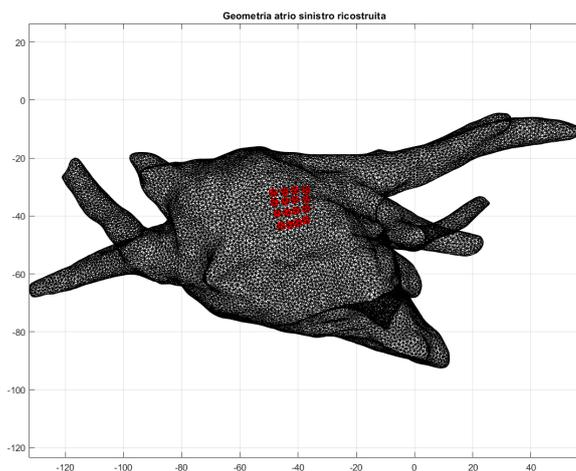


Figura 3.3: Esempio di geometria dell'atrio sinistro e identificazione dei 16 elettrodi del catetere

3.2.2 Pre-Processing dei segnali EGM

La fase di elaborazione dei segnali EGM è iniziata con un preliminare filtraggio mediante filtro Notch a $50Hz$, per eliminare i disturbi dovuti alla frequenza di rete; successivamente per eliminare le componenti ad alta frequenza caratteristiche dei segnali unipolari è stato applicato un filtro passa banda $3\div 80 Hz$. Eseguita questa prima analisi si è proceduto alla sottrazione del far-field ventricolare; questo disturbo, dovuto all'attivazione ventricolare e al fatto che si stanno considerando dei segnali unipolari, è molto ampio – come si può immaginare anche solo considerando le dimensioni e

il tessuto muscolare dei ventricoli rispetto a quello dell'atrio – e va sottratto, perché si vogliono analizzare solamente le componenti dovute all'attività atriale. L'algoritmo per la sottrazione del FFV [26] è strutturato nel seguente modo:

- individuazione dell'attività ventricolare sul segnale ECG: si è determinata la posizione del picco dell'onda R – è stata scelta la derivazione V5 del segnale ECG che mostra chiaramente l'onda R sul piano assiale – utilizzando la funzione di cross-correlazione che individua la similitudine tra il segnale ECG ed un template globale del complesso QRS: nei punti di massima correlazione sono individuati i picchi R;
- eliminazione del FFV sui segnali EGM: è stato ottenuto un template del FFV come media delle attivazioni ventricolari estratte dal segnale EGM, in corrispondenza dei picchi R del segnale ECG, considerando una finestra lunga $250ms$ (Figura 3.4); tale template è stato centrato sul segnale EGM in corrispondenza dei picchi dell'onda R del segnale ECG, ed è stato sottratto dal segnale acquisito (Figura 3.5)

3.2.3 Analisi della fase e detezione delle attivazioni atriali

L'analisi di fase dei segnali cardiaci in presenza di FA risulta essere un approccio robusto per evidenziare le attivazioni atriali [27] [28]. È difficile fare considerazioni sugli istanti di attivazione guardando l'ampiezza del segnale, poiché questo è un parametro fortemente irregolare mentre nel segnale di fase si individua l'istante di attivazione in corrispondenza di un'inversione di fase (PS Phase Singularity), cioè quando abbiamo un salto del segnale di fase da π a $-\pi$ [29].

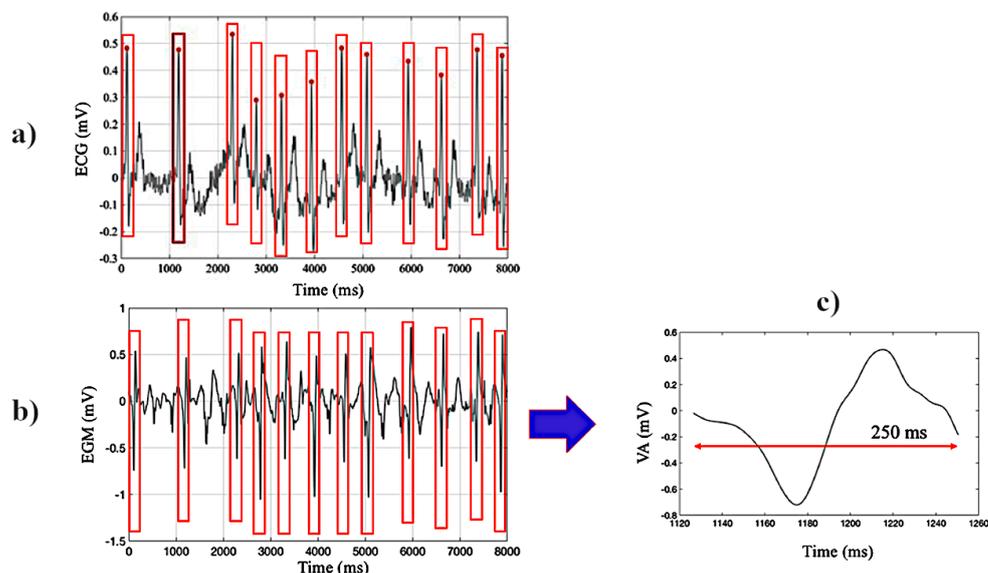


Figura 3.4: Stima del template ventricolare. a) ECG con detezione dei picchi R; b) EGM con finestra centrata nei picchi R; c) esempio di template ventricolare

L'implementazione dell'algoritmo per la detezione delle attivazioni atriali è una versione modificata del metodo proposto da Kuklik et al. [30], che si basa sull'informazione della fase di un segnale sinusoidale ricomposto. Considerando il segnale EGM privo del contributo del FFV il segnale ricomposto è ottenuto come somma di wavelet sinusoidali: per ogni punto del segnale EGM avente derivate negativa, è generata una wavelet di ampiezza proporzionale al valore della derivata e avente periodo uguale al periodo medio del segnale EGM. Il periodo medio è calcolato stimando il periodo dominante di ogni segnale come l'inverso della frequenza dominante (DF); la DF è stata calcolata utilizzando l'approccio proposto da Botteron [31]. Prima di stimare la densità spettrale di potenza usando il metodo di Welch, l'approc-

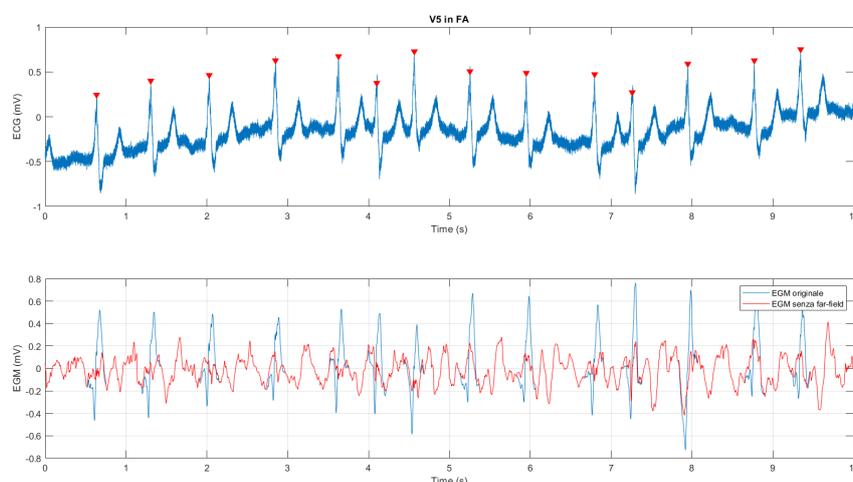


Figura 3.5: Esempio di sottrazione del far-field ventricolare. In alto il segnale ECG, derivazione V5, dove sono indicate, in rosso, i picchi delle onde R; in basso il segnale EGM originale in blu e il segnale EGM privato del far-field ventricolare in rosso.

cio di Batteron prevede un pre-processing dei segnali costituito da tre step: (1) filtraggio passa banda $40 \div 250Hz$; (2) raddrizzamento del segnale; (3) filtraggio passa basso $20Hz$. In pazienti affetti da FA persistente il valore della DF è definito come la frequenza con la più alta potenza nel range di $3 \div 10Hz$. Il segnale ricomposto è ottenuto come somma delle wavelet sinusoidali, e la fase risultante ha un andamento a dente di sega (Figura 3.6). Per stimare la fase del segnale ricomposto usiamo la trasformata di Hilbert: data una funzione del tempo $s(t)$, la trasformata di Hilbert, $\tilde{s}(t)$, è ancora una funzione del tempo. La trasformata di Hilbert si ottiene come uscita di un filtro, detto filtro di Hilbert, caratterizzato dalla seguente funzione di

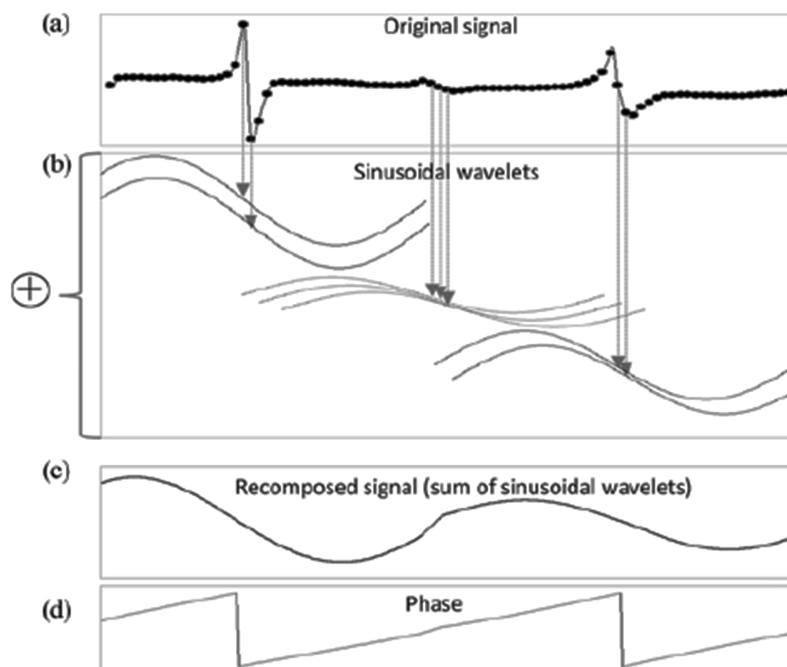


Figura 3.6: Flusso di lavoro della ricomposizione sinusoidale degli EGM; a) segnale originale, b) generazione delle wavelets sinusoidali in corrispondenza di una deflessione negativa, c) ricomposizione del segnale, d) fase del segnale ricomposto

trasferimento:

$$H_H(f) = \begin{cases} -i & \text{per } f > 0 \\ 0 & \text{per } f = 0 \\ +i & \text{per } f < 0 \end{cases} \quad (3.1)$$

quindi avremo un modulo ed una fase pari a:

$$|H_H(f)| = \begin{cases} 1 & \text{per } f \neq 0 \\ 0 & \text{per } f = 0 \end{cases} \quad (3.2)$$

$$\arg \{H_H(f)\} = \begin{cases} -\frac{\pi}{2} & \text{per } f > 0 \\ 0 & \text{per } f = 0 \\ +\frac{\pi}{2} & \text{per } f < 0 \end{cases} \quad (3.3)$$

Nel dominio della frequenza si ha dunque:

$$\tilde{S}(f) = H_H(f)S(f) \quad (3.4)$$

dove $S(f)$ è la trasformata di Fourier di $s(t)$, mentre $\tilde{S}(f)$ è la trasformata di Fourier di $\tilde{s}(t)$. Quindi, la trasformata di Hilbert, $\tilde{s}(t)$ si può ottenere: o come anti trasformata del prodotto, oppure direttamente nel dominio del tempo come convoluzione tra il segnale $s(t)$ e la risposta impulsiva $h_H(t)$ del filtro di Hilbert, che si ricava facilmente e vale:

$$h_H(t) = \frac{1}{\pi t} \quad (3.5)$$

Per calcolare la fase istantanea del segnale EGM costruiamo un nuovo segnale, che sfrutta la trasformata di Hilbert, così fatto:

$$AS(t) = u(t) + jH(u)(t) \quad (3.6)$$

dove $u(t)$ è il segnale originario, che costituisce la parte reale del segnale $AS(t)$, mentre $H(u)(t)$ è la trasformata di Hilbert del segnale $u(t)$, parte immaginaria del segnale $AS(t)$. La fase del segnale è ottenuta dal segnale $AS(t)$ con la seguente formula:

$$\phi = \arctan -\frac{s(t)}{\tilde{s}(t)} \quad (3.7)$$

Nota la fase del segnale è possibile individuare le PS e quindi le attivazioni atriali. Tuttavia, i risultati ottenuti non erano soddisfacenti, soprattutto in presenza di segnali particolarmente rumorosi: l'individuazione delle inversioni di fase non corrispondevano a delle reali attivazioni atriali; quindi, considerando la morfologia tipica delle attivazioni atriali, sono state introdotte delle

condizioni aggiuntive che dovevano essere soddisfatte per poter generare le wavelet sinusoidali per la formazione del segnale ricomposto; queste condizioni aggiuntive riguardavano la pendenza della derivata ($\leq -0.012 \text{ mV/ms}$), l'ampiezza del segnale ($\geq 0.034 \text{ mV}$) e sulla durata dell'attivazione atriale ($[50 - 80] \text{ ms}$) [32]. Con il segnale ricomposto ottenuto si è proseguito con il calcolo della fase e con l'individuazione delle inversioni di fase, e si è definito l'istante di attivazione atriale come il punto di massima derivata negativa nell'intorno, di lunghezza proporzionale al periodo dominante, delle inversioni, sul segnale EGM.

3.2.4 Costruzione della mappa di fase

Terminata la parte di elaborazione dei segnali, individuate le attivazioni sui segnali EGM, è stata costruita la mappa di fase 3D sulla porzione 3D della geometria coperta dal catetere AdvisorTM HD Grid. Per stabilire la regione dell'atrio coperta dal catetere è stata considerata la posizione del catetere durante l'acquisizione rispetto alla geometria 3D; l'algoritmo calcola la distanza che ogni elettrodo del catetere ha rispetto alla geometria 3D, ed assegna una regione della geometria all'elettrodo del catetere più vicino, così da ottenere infine la porzione della mesh 3D coperta del catetere. Tuttavia, visto che si è analizzato inizialmente la posizione del catetere durante tutta l'acquisizione assumendo soddisfatto il vincolo di stabilità imposto, è stata calcolata la distanza degli elettrodi rispetto alla geometria, riferendosi al solo istante iniziale della posizione del catetere, ipotizzando quindi che il catetere rimanga fisso in quella posizione durante tutta l'acquisizione. Quindi ad ogni regione individuata, coperta da un elettrodo del catetere, viene associato il valore di fase corrispondente, senza interpolare i dati, così da proiettare l'informazione rilevata da ogni elettrodo, in termini di fase istan-

tanea, su precise regioni dell'anatomia ricostruita, in modo tale da ottenere per ogni istante temporale la mappa di fase corrispondente. La scelta di non aggiungere informazioni ai segnali originali, introducendo l'interpolazione, è supportata da studi condotti [33] che evidenziano come l'interpolazione della fase possa portare a generare delle PS fantasma, e quindi ad una non corretta localizzazioni di eventuali e futuri rotorii.

3.3 Individuazione dei Rotori

L'algoritmo di detezione dei rotorii si basa sulla ricerca delle singolarità di fase e sullo studio della loro persistenza temporale. La singolarità di fase (PS) è un punto contornato da una sequenziale transizione della fase, che coinvolge punti adiacenti, fino ad una inversione di fase (da $-\pi$ a π). L'approccio usato per la detezione delle PS è basato sull'integrale curvilineo del gradiente della fase [34]:

$$\oint_c \nabla \varphi d\vec{l} \quad (3.8)$$

dove c è una curva chiusa attorno al punto, φ è il valore della fase nello spazio, e ∇ è la derivata spaziale. Viene rilevata una PS se, considerando le differenze di fase consecutive tra punti vicini che si muovono lungo la curva c , c'è solo una grande differenza di fase corrispondente alla transizione verso un nuovo ciclo. Un esempio della mappa delle fasi con una PS, chiaramente definita, è mostrato nella Figura 3.7; questo esempio mostra, in un dominio spaziale 2D, una transizione di fase graduale seguita da un cambiamento di fase –da rosso a blu– lungo il percorso che comprende il punto di PS. Nel caso di una mesh discreta di elettrodi, l'integrale deve essere discretizzato ed approssimato.

Il primo step dell'algoritmo per l'individuazione delle PS effettua una ricer-

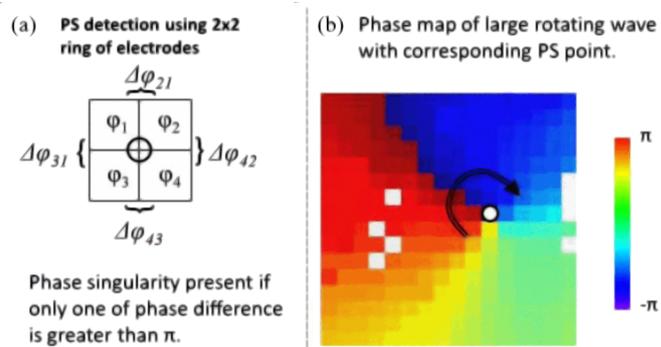


Figura 3.7: Individuazione PS. a) Griglia 2x2 di fase; b) mappa di fase 2D, rotazione graduale di fase intorno alla PS (pallino bianco)

ca delle regioni confinanti; considerando le regioni della geometria dell'atrio sinistro coperte dal catetere –individuate nel punto precedente nella costruzione delle mappe di fase(Figura 3.9)–, l'algoritmo valuta quali regioni hanno dei poligoni in comune, individuando così quali regioni confinano tra di loro. Una volta individuate le regioni confinanti, si calcola il gradiente di fase tra le regioni vicine ($\nabla\phi$); se la regione in esame è circondata da una graduale transizione di fase tra le regioni vicine più un'inversione di fase, il punto medio dei loro centroidi rappresenta il punto di PS. Questo procedimento viene reiterato per tutte le regioni individuate e per tutti gli istanti di tempo del segnale acquisito.

Per ogni intervallo di tempo l'algoritmo è in grado di rilevare diverse PS. Una PS è definita pivot di un rotore se essa persiste nel tempo, quindi bisogna valutare la persistenza delle PS individuate nel tempo.

Un'altra distinzione che viene generalmente fatta in letteratura riguarda i rotori fissi ed i rotori mobili: nel primo caso il pivot del rotore durante la sua evoluzione temporale rimane, appunto, fisso in una posizione oppure il suo scostamento è minimo; nel secondo caso il pivot del rotore segue una propria

direzione nella propria evoluzione. In questo elaborato di tesi sono stati valutati solamente i rotorì fissi: le ridotte dimensioni del catetere AdvisorTM HD Grid non permettono di coprire ampie regioni dell'atrio tali da giustificare la ricerca dei rotorì mobili, avendo effettuando l'acquisizione dei segnali con il catetere in posizione fissa durante l'intera acquisizione.

Per la valutazione della persistenza delle PS è stato implementato un algoritmo che viene iterato più volte; la prima volta che viene eseguito l'algoritmo restituisce in output il rotore più lungo individuato, in termini di durata e PS coinvolte, poi successivamente le PS coinvolte vengono eliminate e l'algoritmo viene reiterato per identificare altri eventuali rotorì.

L'algoritmo è basato sul seguente pseudocodice:

Algorithm 1: Pseudocodice dell'algorithmo per la valutazione della persistenza delle singolarità di fase

```

1 Associo ad ogni PS individuata due etichette (flag e durata);
2 Inizializzo le etichette a zero;
3 RF = 6mm; % distanza massima ammissibile tra due PS;
4 N = lunghezza segnale acquisito;
5 for f ← 1 to N - 1 do
6   K = quante PS sono presenti nell'istante f;
7   Q = quante PS sono presenti nell'istante f+1;
8   Ordina in ordine decrescente di durata le PS in quell'istante;
9   for i ← 1 to K (per ogni PS i dell'istante f) do
10    for j ← 1 to Q (per ogni PS j dell'istante f+1) do
11     if flag[i] == 0 AND (distanza tra i e j < RF) then
12      flag[j]=i;
13      durata[j] = durata[i]+1;
14    end
15  end
16 end
17 end

```

Eseguito il codice in output viene fornito il rotore più lungo trovato, indicando la durata e l'ultimo suo istante. Da queste informazioni e grazie all'etichetta flag, che rappresenta un puntatore all'indietro, è possibile ricostruire l'intero percorso del rotore, andando a ritroso fino al primo istante, ed individuando tutte le PS che ha coinvolto. Questo ci permette anche di eliminare quelle coinvolte e quindi di cancellare il rotore più lungo individuato e reiterare il codice per identificare ulteriori rotori, se presenti.

3.3.1 Validazione algoritmo di ricerca rotori

Per una preliminare validazione del codice di identificazione delle PS, è stata apportata una semplificazione del problema, riducendone la dimensionalità: da uno spazio 3D ad uno spazio 2D. Questa semplificazione ci ha permesso di seguire il flusso del codice per l'identificazione delle PS, individuando e correggendo eventuali bug presenti; questa semplificazione è stata avanzata anche considerando la geometria semplice e regolare del catetere AdvisorTM HD Grid, considerando la regione coperta del catetere come una matrice 2D regolare costituita da 16 regioni, corrispondenti agli elettrodi del catetere. Una volta validato il corretto funzionamento del codice, verificando le regioni confinanti e le PS calcolate, si è proseguito con la validazione dell'algoritmo per la valutazione della persistenza delle PS.

Per la validazione dell'algoritmo che valuta la persistenza delle PS è stata adottata una metodologia diversa. È stato implementato un codice che generava le PS in modo tale che appartenessero a "n" rotori, da noi scelti, aventi lunghezza da noi imposta; quindi, avendo la piena consapevolezza dei rotori presenti, della loro durata, e del numero di rotori simulati si è proceduto dando in input all'algoritmo implementato questi dati simulati. Da questa analisi, implementando diverse release del codice, abbiamo ottenuto una corretta individuazione dei rotori sintetici nel 100% dei casi dati in input.

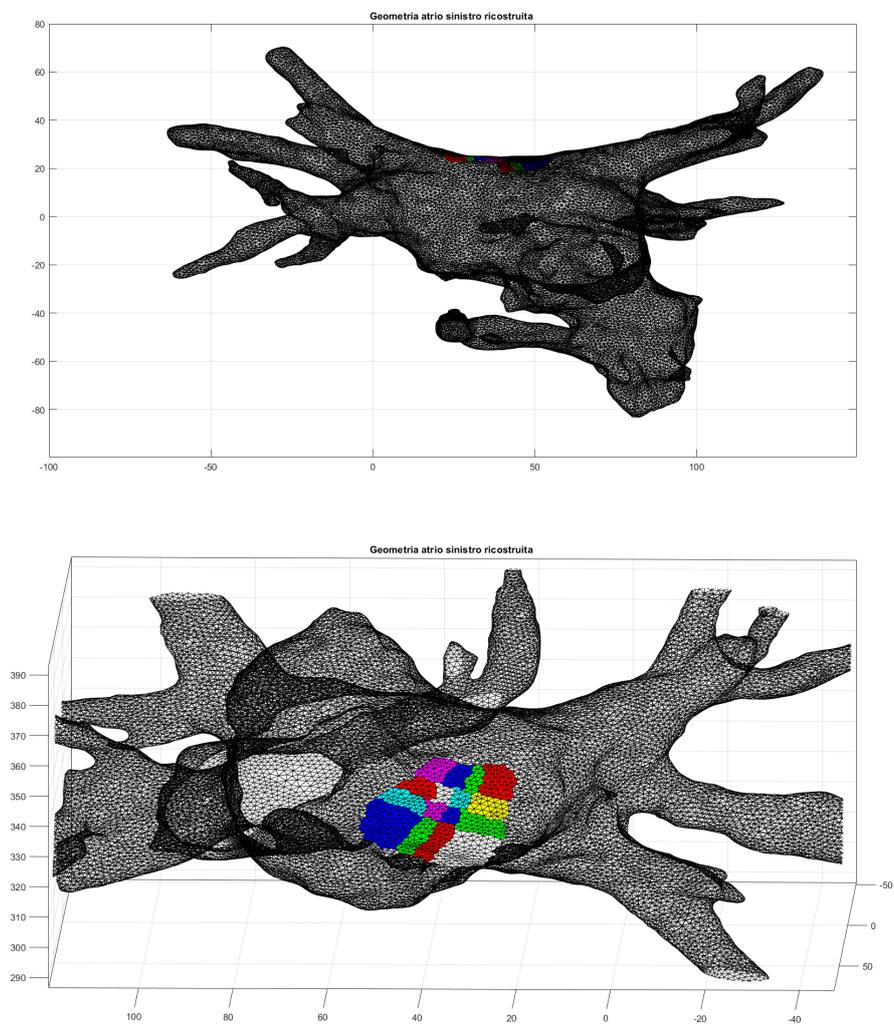


Figura 3.8: Esempio di copertura del catetere nella geometria dell'atrio. In alto viene mostrato il modello dell'atrio, in basso viene riportata la mesh traslata ed ingrandita per visualizzare al meglio le regioni associate ad ogni elettrodo: ad ogni regione è attribuito un colore diverso

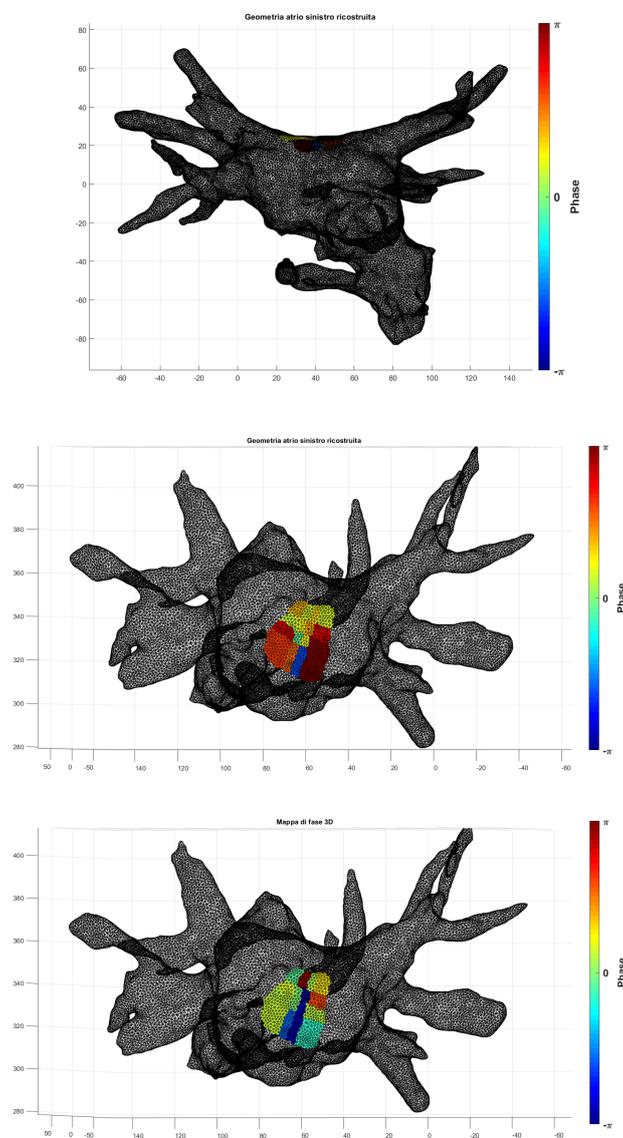


Figura 3.9: Esempi di mappe di fase 3D in due istanti, in uno dei pazienti analizzati. Nel pannello in alto viene mostrato il modello dell'atrio, nei pannelli al centro ed in basso viene riportata la mesh traslata ed ingrandita per visualizzare al meglio le mappe di fase: ogni regione è associata al segnale di fase derivato dall'analisi del segnale EGM corrispondente all'elettrodo più vicino, in due istanti di tempo diversi

Capitolo 4

Risultati

Sviluppato il sistema di analisi dei dati elettroanatomici, abbiamo fornito in input i dati acquisiti durante le procedure di ablazione: i risultati ottenuti sono riassunti nelle Tabelle 4.1, 4.2 e 4.3, riferiti ai tre pazienti oggetto di questa analisi; nelle tabelle per ogni segmento registrato, viene indicata la durata del rotore qualora esso fosse stato individuato.

Calcolato il periodo dominante – definito come l'inverso della frequenza dominante (DF) - medio, è stato considerato rotore stabile la singolarità di fase che persisteva nel tempo per una durata superiore a due volte il periodo dominante medio del segmento in esame, all'interno della regione coperta dal catetere.

In questo lavoro di Tesi, data la copertura di soli 81 mm^2 della superficie dell'atrio, imposta dalle dimensioni del catetere Adivor HD Grid, non è stato possibile studiare ed analizzare i rotori mobili, in quanto è possibile che in essi la singolarità di fase si sposti molto rapidamente nell'atrio, e quindi potrebbe verificarsi che esse transitino all'interno dell'area coperta dal catetere e poi dopo un intervallo Δt di tempo variabile escano; potrebbe essere questo il caso del paziente1 segmento 5, in cui il rotore individuato potrebbe

essere solo una parte del rotore mobile che è transitato nell'area coperta dal catetere.

Dalle tabelle inoltre si nota come la quantità dei segmenti acquisiti per ogni paziente sia molto variabile; tuttavia durante la procedura di ablazione il medico cerca di acquisire i segnali nelle regioni in cui gli studi scientifici evidenziano una più alta probabilità di individuazione di pattern spiralforni, come tetto, parete posteriore, regioni vicine agli osti delle vene polmonari e regione compresa tra auricola e ostio vena polmonare sinistra, ma spesso non sono facilmente raggiungibile con il catetere, oppure il medico non riesce a mantenere una certa stabilità del catetere nella regione voluta, oppure la regione è coperta da vaste aree di fibrosi e quindi non si ha segnale elettrico utile: tutti questi fattori possono influenzare il numero di segmenti che si possono acquisire durante la procedura di ablazione.

Nei paragrafi successivi verranno presentati i risultati di ogni paziente, mostrando la posizione del catetere durante l'acquisizione dei segnali, e un istante delle mappe di fase dove sono stati individuati dei rotori. Nelle mappe di fase mostrate nelle figure si potrà notare l'andamento crescente della fase, tradotto con un codice colori che va dal blu al rosso, fino ad arrivare in un punto dove si ha una discontinuità di fase, in cui si passa dal blu al rosso immediatamente.

4.1 Paziente 1

Nel primo paziente sono stati acquisiti 4 segmenti (Tabella 4.1), cioè sono stati acquisiti i segnali elettroanatomici in 4 posizioni nell'atrio sinistro riportate in Figura 4.1. È stato individuato un solo rotore di durata di circa un secondo sul tetto dell'atrio sinistro, in prossimità della vena polmonare

sinistra inferiore (Figura 4.2).

Tabella 4.1: Risultati paziente 1

Paziente 1		
Segmento 1	Nessun rotore stabile individuato	durata 1.06s
Segmento 2	Nessun rotore stabile individuato	
Segmento 3	Rotore stabile	
Segmento 4	Nessun rotore stabile individuato	

4.2 Paziente 2

Nel secondo paziente sono stati acquisiti 15 segmenti (Figura 4.3, 4.4 e 4.5), e sono stati individuati tre rotori (Tabella 4.2):

1. il primo rotore di durata pari a 10 secondi, equivalente alla dura dell'intera acquisizione, è sito sulla parete anteriore dell'atrio sinistro adiacente all'auricola, in prossimità della vena polmonare sinistra inferiore (Figura 4.6);
2. il secondo rotore di durata pari a 1.59 secondi è stato individuato nella regione di atrio compresa tra le due vene polmonari di destra (Figura 4.7);
3. il terzo rotore di durata pari a 7.81 secondi è stato identificato nel pavimento della vena polmonare inferiore di destra (Figura 4.8).

Tabella 4.2: Risultati paziente 2

Paziente 2		
Segmento 1	Nessun rotore stabile individuato	
Segmento 2	Nessun rotore stabile individuato	
Segmento 3	Rotore stabile	durata 10s
Segmento 4	Nessun rotore stabile individuato	
Segmento 5	Rotore stabile	durata 1.59s
Segmento 6	Nessun rotore stabile individuato	
Segmento 7	Rotore stabile	durata 7.81s
Segmento 8	Nessun rotore stabile individuato	
Segmento 9	Nessun rotore stabile individuato	
Segmento 10	Nessun rotore stabile individuato	
Segmento 11	Nessun rotore stabile individuato	
Segmento 12	Nessun rotore stabile individuato	
Segmento 13	Nessun rotore stabile individuato	
Segmento 14	Nessun rotore stabile individuato	
Segmento 15	Nessun rotore stabile individuato	

4.3 Paziente 3

Nel terzo paziente analizzato la geometria acquisita durante la procedura di ablazione non è stata completa, per cui è difficile riconoscere con precisione in quali regione dell'atrio sia posizionato il catetere. In questo caso di studio sono stati acquisiti 9 segmenti (Figura 4.9 e 4.10), e sono stati individuati due rotori (Tabella 4.3):

1. un rotore nel segmento 3, parete anteriore dell'atrio, di durata pari al

tempo totale dell'acquisizione (Figura 4.11);

2. un rotore nel segmento 4, parte sinistra dell'atrio vicino all'osteo della vena polmonare, di durata pari a 1.18 secondi (Figura 4.12).

Tabella 4.3: Risultati paziente 3

Paziente 3		
Segmento 1	Nessun rotore stabile individuato	
Segmento 2	Nessun rotore stabile individuato	
Segmento 3	Rotore stabile	durata 10s
Segmento 4	Rotore stabile	durata 1.18s
Segmento 5	Nessun rotore stabile individuato	
Segmento 6	Nessun rotore stabile individuato	
Segmento 7	Nessun rotore stabile individuato	
Segmento 8	Nessun rotore stabile individuato	
Segmento 9	Nessun rotore stabile individuato	

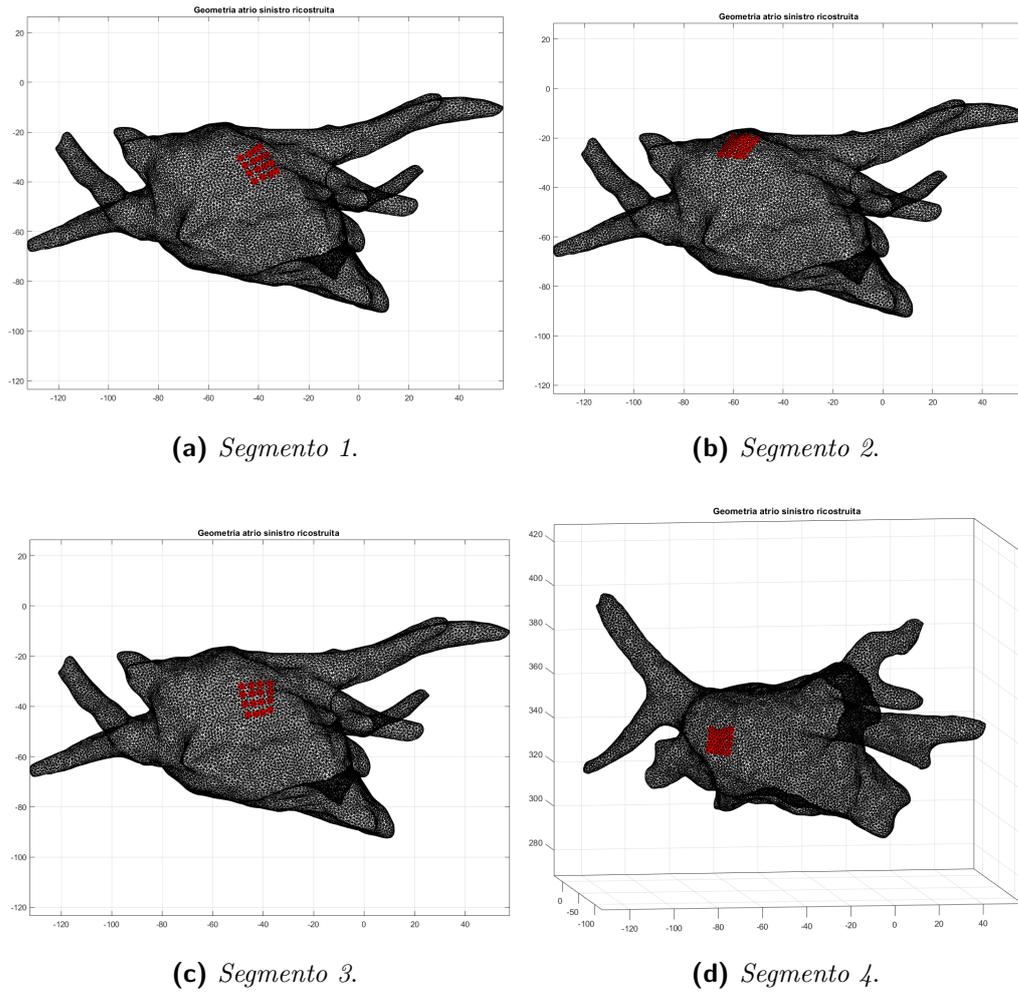


Figura 4.1: Posizione del catetere durante le acquisizioni del paziente 1

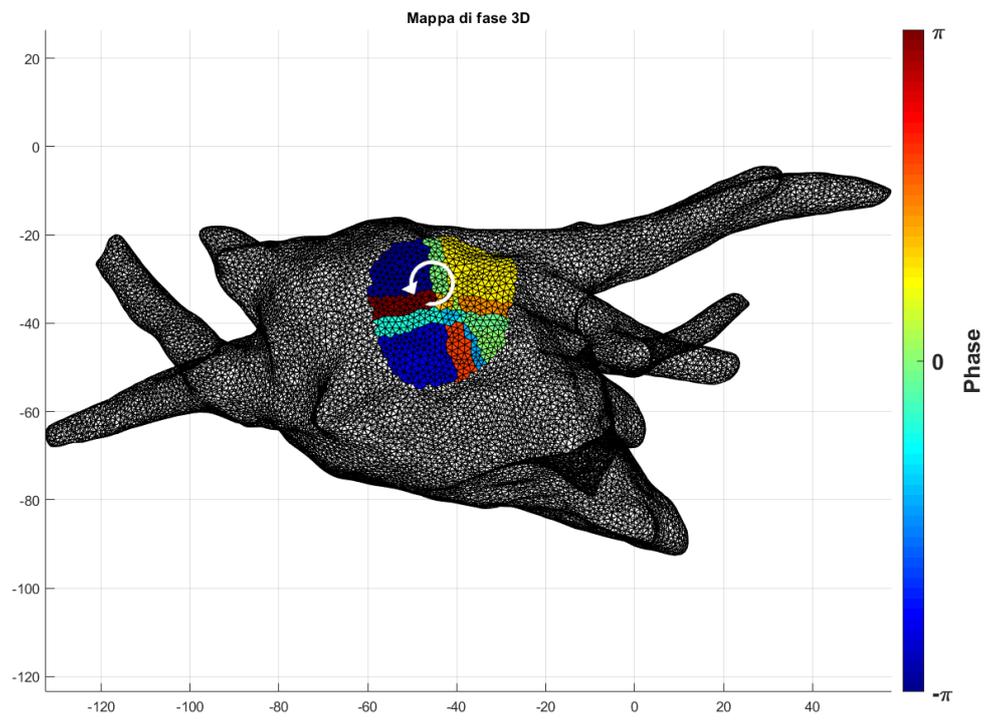
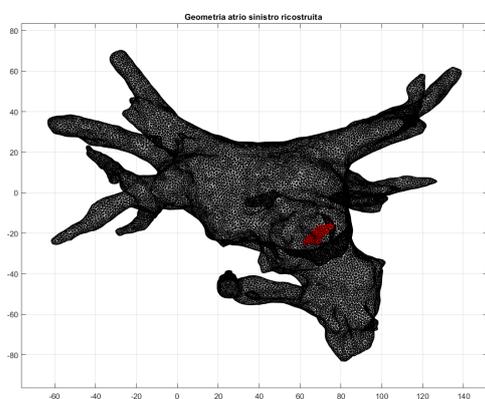
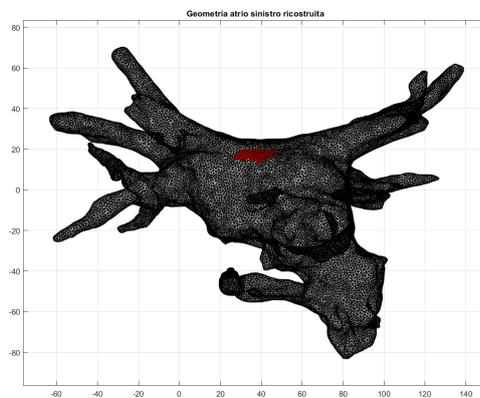


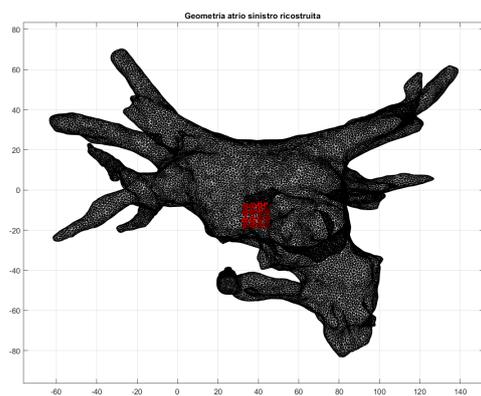
Figura 4.2: Mappa di fase 3D statica, in un istante, del rotore individuato nel paziente 1



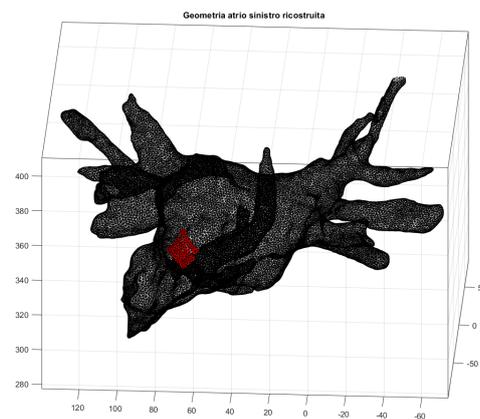
(a) *Segmento 1.*



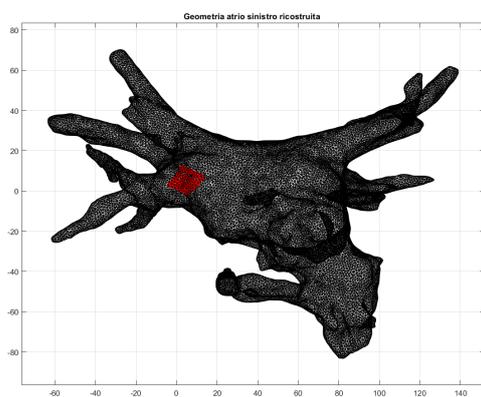
(b) *Segmento 2.*



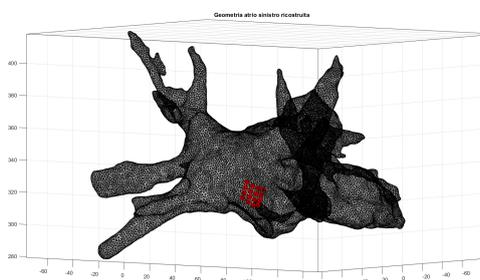
(c) *Segmento 3.*



(d) *Segmento 4.*



(e) *Segmento 5.*



(f) *Segmento 6.*

Figura 4.3: Posizione del catetere durante le acquisizioni del paziente 2 (Dal segmento 1 al segmento 6)

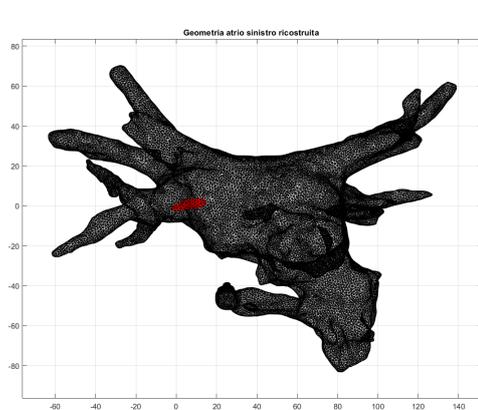
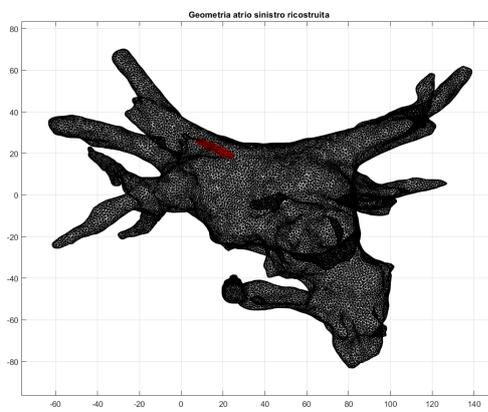
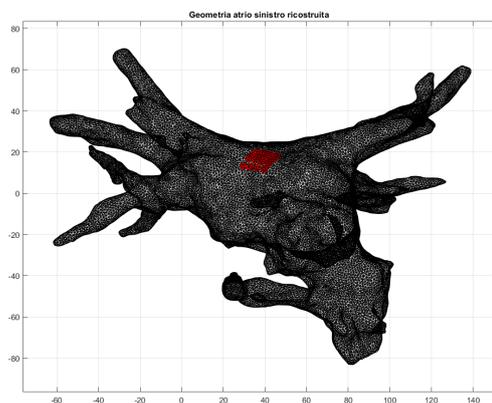
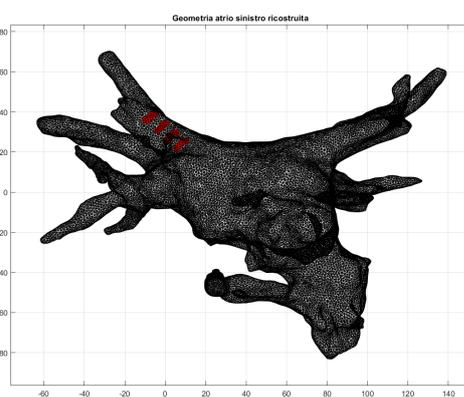
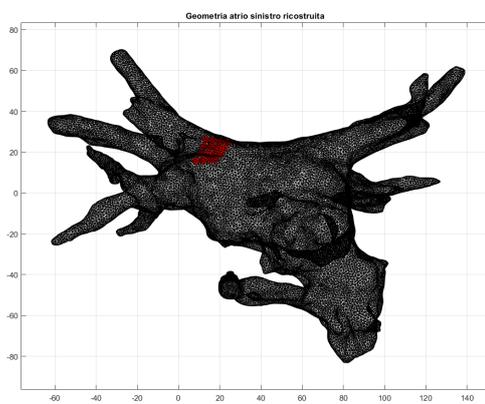
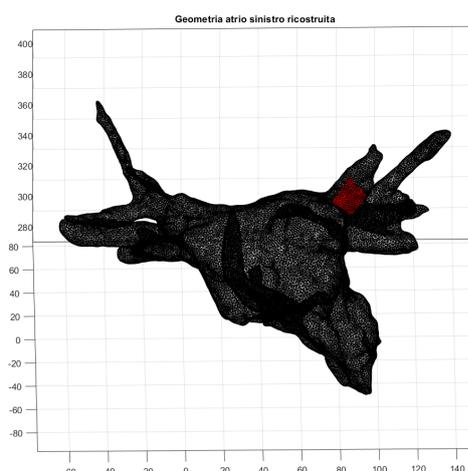
(a) *Segmento 7.*(b) *Segmento 8.*(c) *Segmento 9.*(d) *Segmento 10.*(e) *Segmento 11.*(f) *Segmento 12.*

Figura 4.4: Posizione del catetere durante le acquisizioni del paziente 2 (Dal segmento 7 al segmento 12)

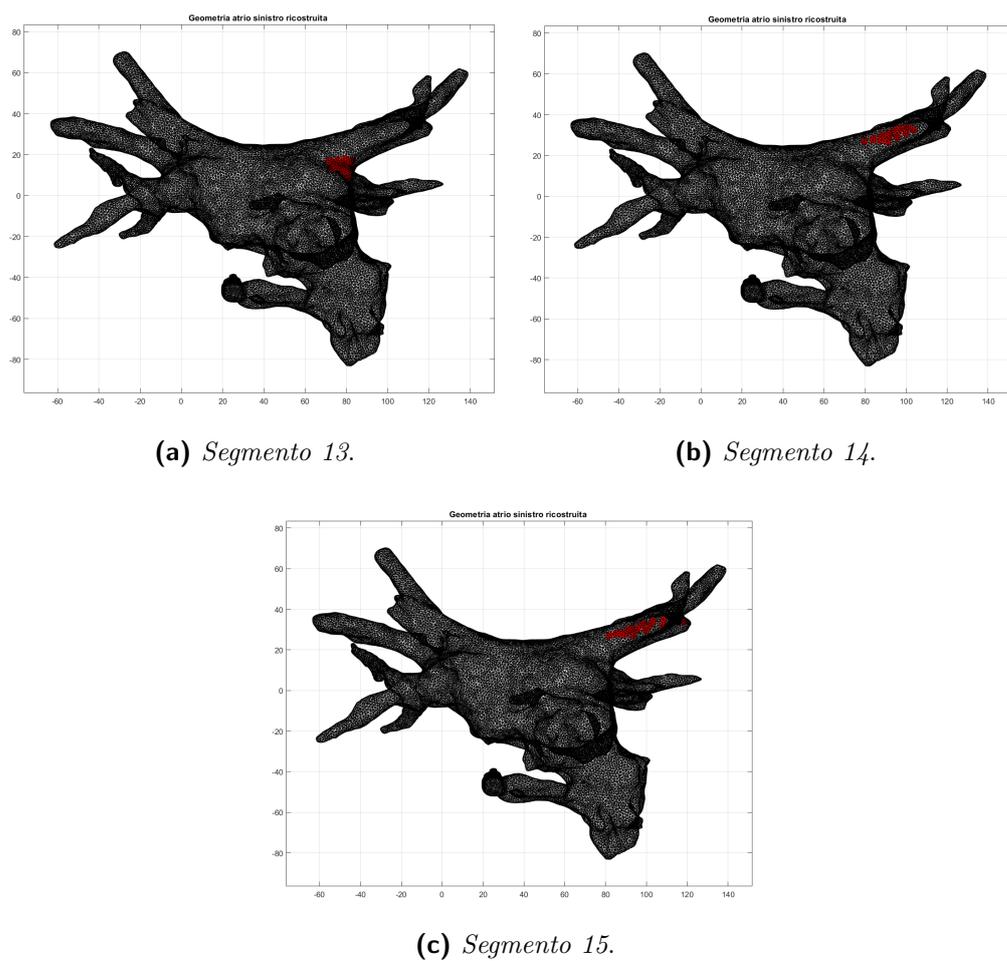


Figura 4.5: Posizione del catetere durante le acquisizioni del paziente 2 (Dal segmento 13 al segmento 15)

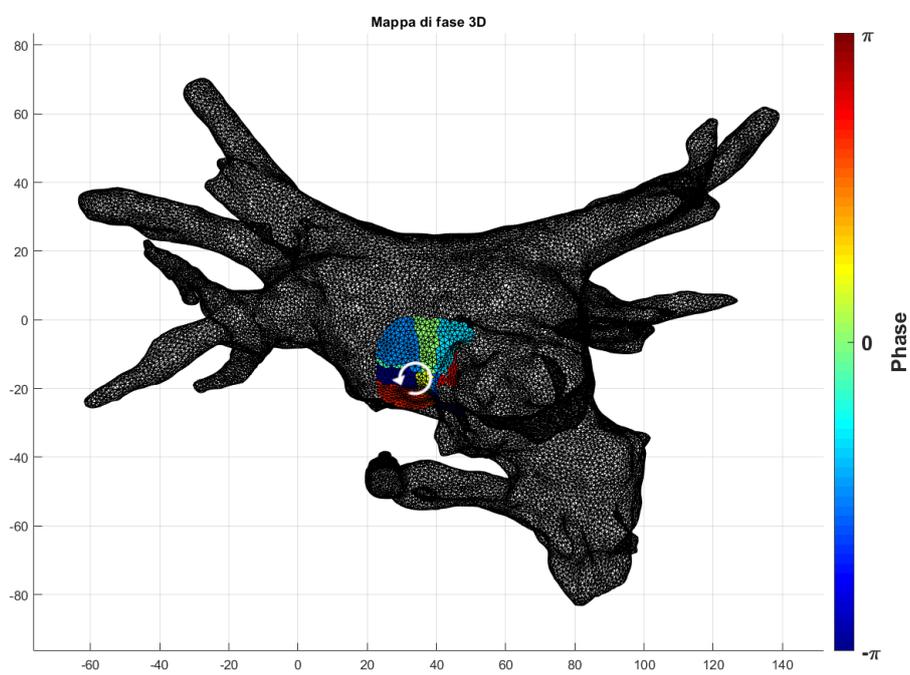


Figura 4.6: Mappa di fase 3D statica, in un istante, del rotore individuato nel segmento 3 nel paziente 2

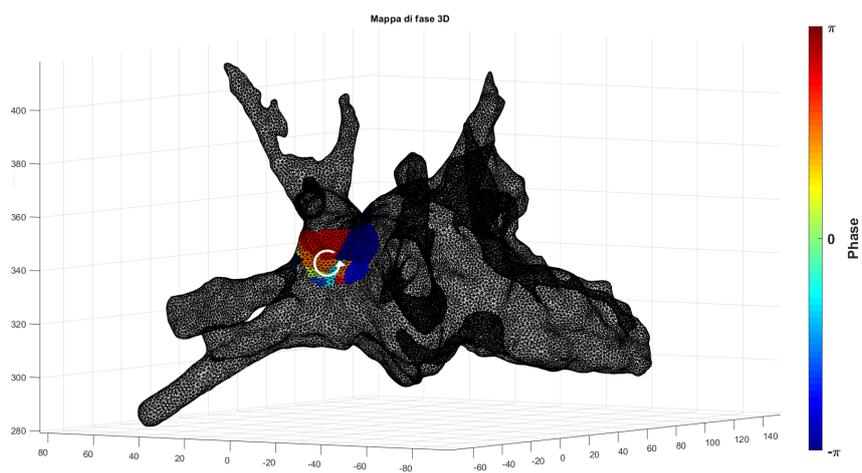


Figura 4.7: Mappa di fase 3D statica, in un istante, del rotore individuato nel segmento 5 nel paziente 2

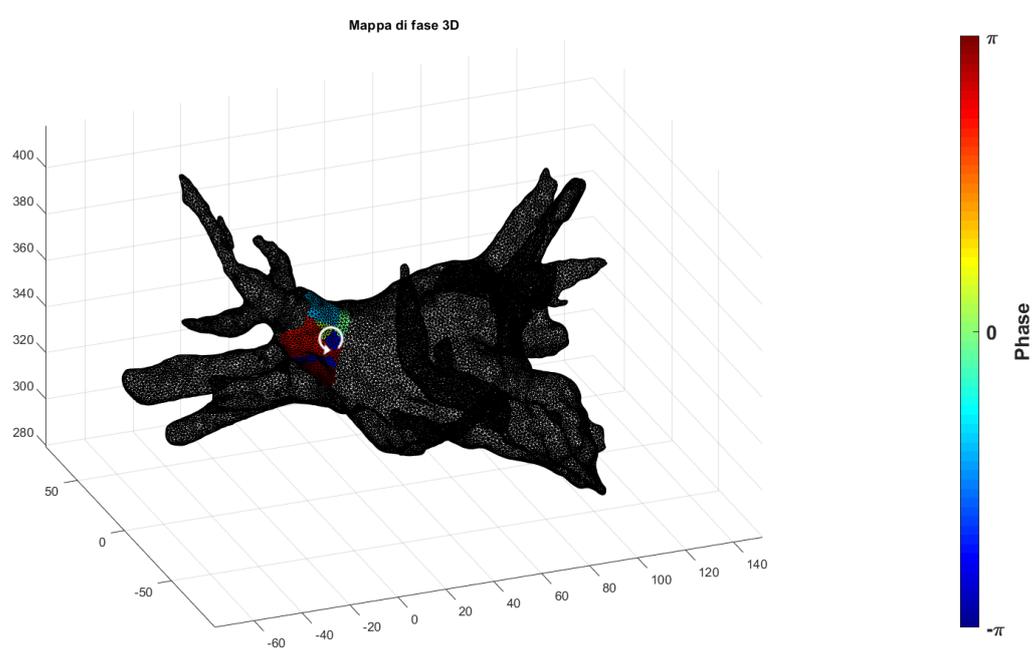


Figura 4.8: Mappa di fase 3D statica, in un istante, del rotore individuato nel segmento 7 nel paziente 2

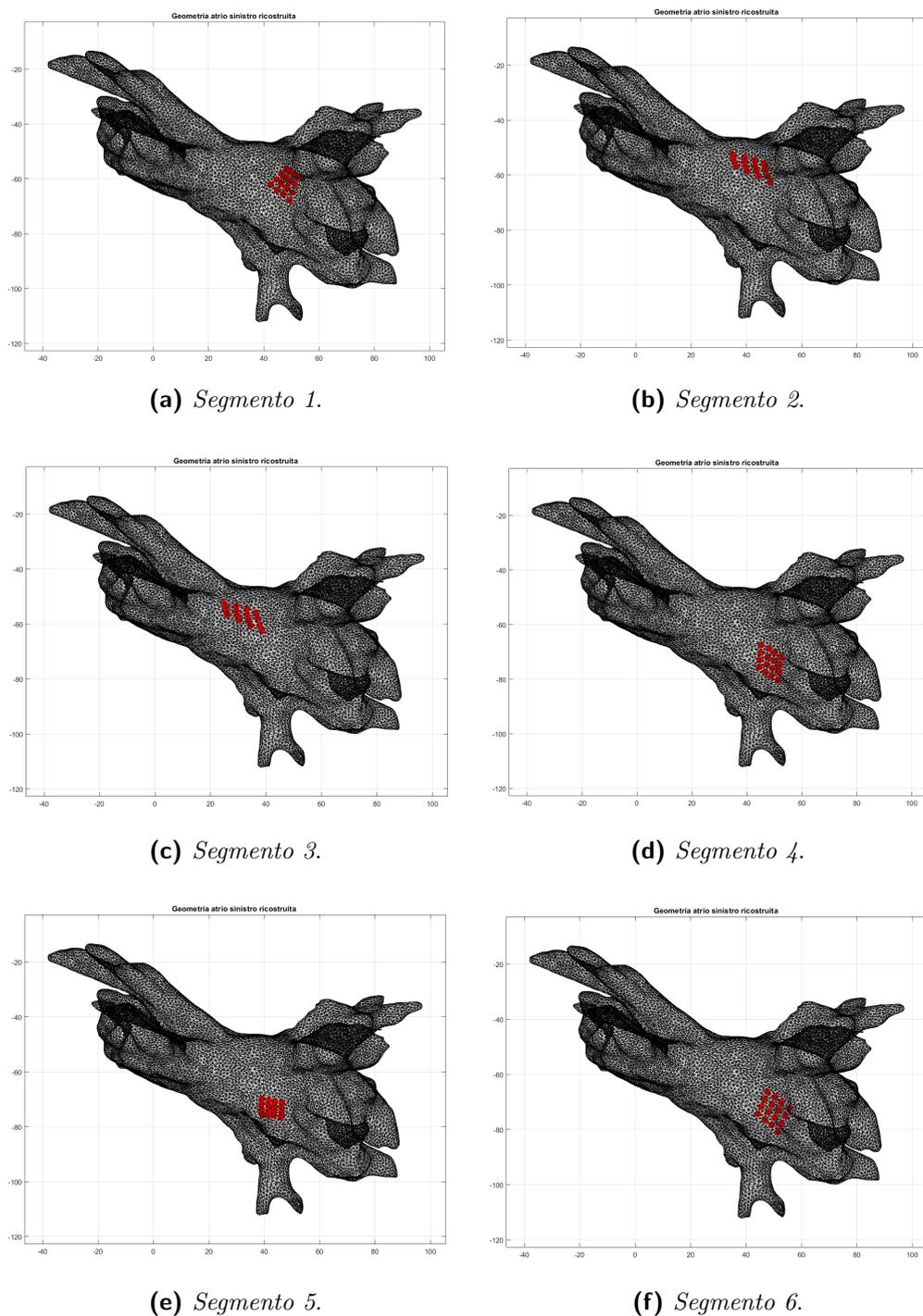


Figura 4.9: Posizione del catetere durante le acquisizioni del paziente 3 (Dal segmento 1 al segmento 6)

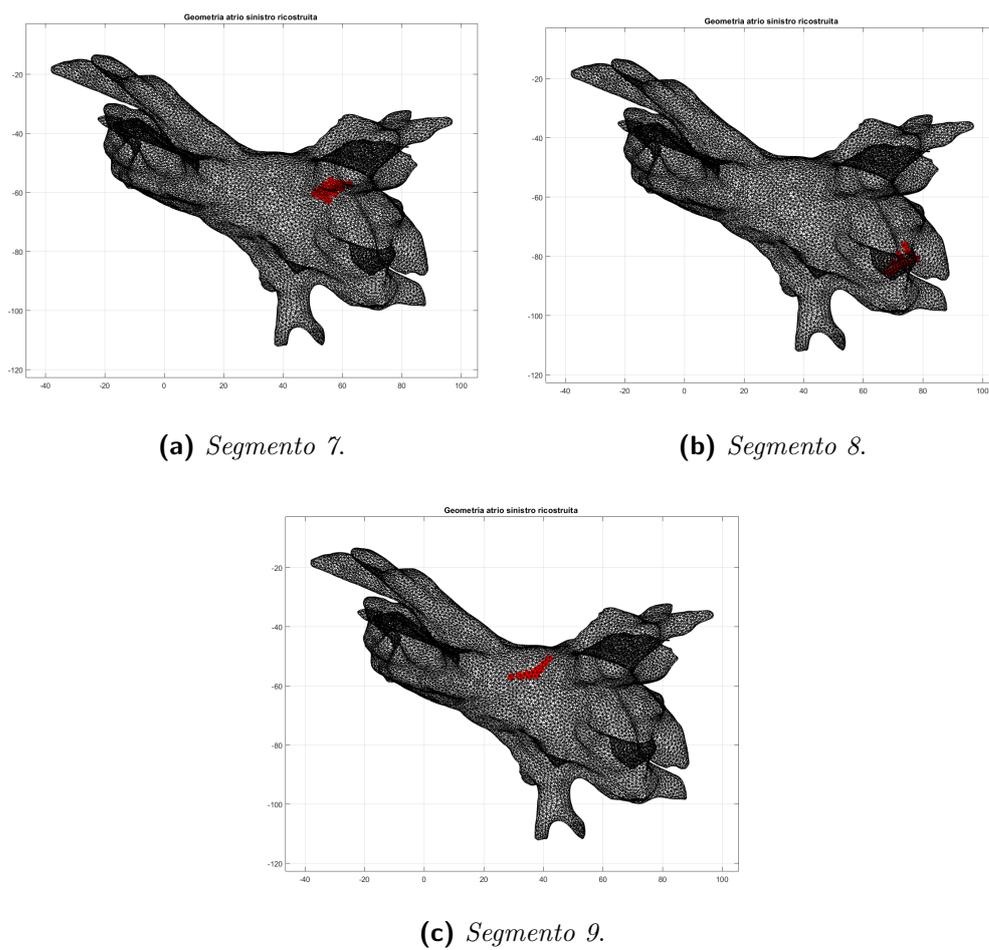


Figura 4.10: Posizione del catetere durante le acquisizioni del paziente 3
(Dal segmento 7 al segmento 9)

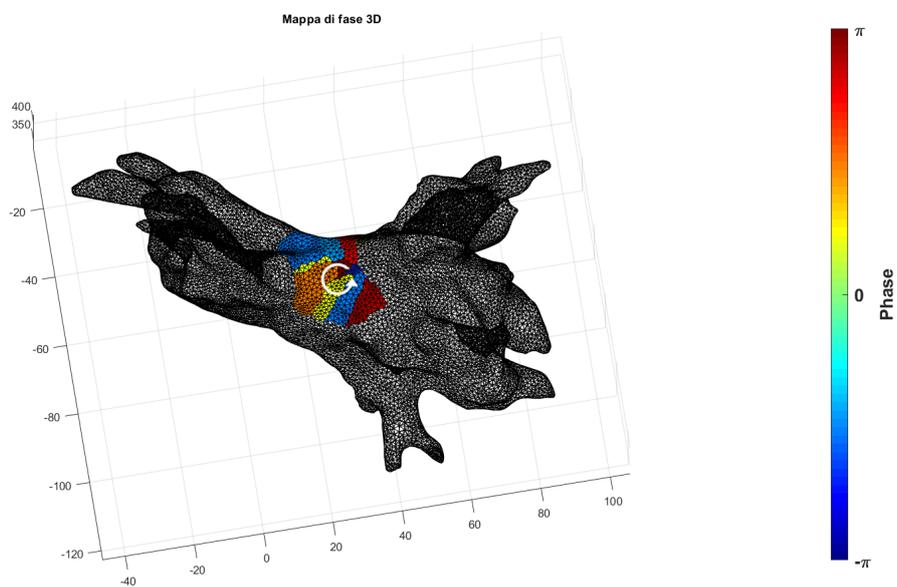


Figura 4.11: Mappa di fase 3D statica, in un istante, del rotore individuato nel segmento 3 nel paziente 3

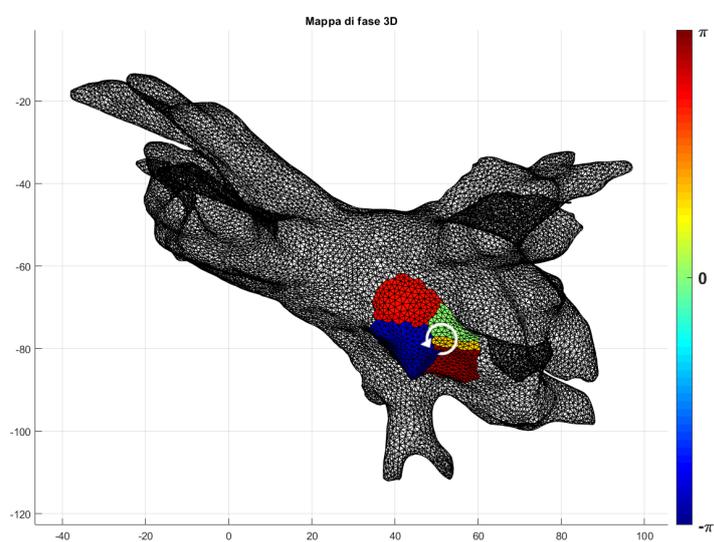


Figura 4.12: Mappa di fase 3D statica, in un istante, del rotore individuato nel segmento 4 nel paziente 3

Conclusioni e sviluppi futuri

In questo progetto di tesi è stato implementato un sistema che analizza i dati elettroanatomici, acquisiti con catetere ad alta risoluzione durante procedura di ablazione transcatetere in pazienti affetti da FA, al fine di valutare l'attività elettrica dell'atrio, con un focus particolare sulla ricerca dei rotori. Nel capitolo 3 è stato illustrato l'approccio utilizzato per la localizzazione e la detezione dei rotori sulla superficie 3D dell'atrio sinistro; il workflow è consistito in due step: 1) preprocessing dei segnali acquisiti e costruzione della mappa di fase, 2) stima della singolarità di fase e detezione dei rotori. Nel primo step si è ricavata la fase del segnale ricostruito, ottenuto come somma di wavelet sinusoidali, utilizzando la trasformata di Hilbert. Nota la fase di ogni segnale acquisito dal singolo elettrodo è stato possibile riportare tale informazione sulla regione dell'atrio coperta da esso, così da ottenere la mappa di fase 3D. Ottenuta la mappa di fase è stato necessario individuare le singolarità di fase, cioè valutare la fase tra le regioni adiacenti, calcolandone il gradiente, e analizzando la graduale transizione della fase fino a giungere al punto di inversione, punto di discontinuità in cui vi è il passaggio della fase da $-\pi$ a π ; individuate le PS vengono definiti rotori le PS che hanno una persistenza temporale superiore al doppio del periodo dominante medio del segmento.

Dall'elaborazione di tutti i segnali acquisiti dai 3 pazienti analizzati in que-

sto progetto di tesi, sono stati individuati, in 2 dei 3 pazienti studiati, dei rotori stabili che perduravano per l'intera acquisizione, 10s. Questo dato, avvalorato dall'alta risoluzione di acquisizione dei dati, se confermato, analizzando un campione di soggetti molto più ampio e magari multicentrico, potrebbe validare la teoria dei rotori come meccanismo per la genesi ed il mantenimento della FA. Infatti, l'esistenza dei rotori è oggetto di dibattito nella comunità scientifica. Alcuni sostengono che in realtà essi siano dovuti ad artefatti causati dai cateteri a bassa risoluzione, cateteri con cui questa teoria fu inizialmente avanzata; averli individuati utilizzando dei dati acquisiti con cateteri ad alta risoluzione supporterebbe la loro esistenza. Questo lavoro di tesi è il primo studio che valuta la presenza di rotori con questo catetere, AdvisorTM HD Grid, ad alta risoluzione.

I risultati di questo lavoro rappresentano un punto di partenza per numerosi altri studi di notevole interesse per il loro potenziale impatto nella pratica clinica. Un possibile sviluppo futuro di questo progetto potrebbe considerare l'analisi e lo studio di diversi cateteri diagnostici e verificare quanto il catetere possa influenzare la detezione dei rotori.

Utilizzando questo sistema di analisi dati, a conferma della teoria dei rotori, sarebbe utile riacquisire i dati posizionando il catetere nella medesima posizione, pre-ablazione delle vene polmonari e post-ablazione delle vene polmonari, per verificare se i rotori individuati persistono, e se essi sono influenzati dalla nuova riorganizzazione elettrica dell'atrio.

Un altro aspetto da considerare nella detezione dei rotori è quello legato all'esportazione di tale metodica nella pratica clinica, per poter dare al medico uno strumento utile che possa aiutarlo durante le procedure di ablazione di FA, effettuate con l'ausilio dei sistemi di mappaggio elettroanatomico. Questo sistema di analisi automatica dei dati endocavitari, potrebbe essere alla

base di una metodologia di visualizzazione delle mappe di fase che durante la procedura di ablazione, forniscano informazioni sull'individuazione delle singolarità di fase sulla mappa e valutino real-time la loro persistenza, dando quindi la possibilità di individuare eventuali rotori; questo potrebbe dare al medico la possibilità di individuare come target ablativo il centro del rotore, per portare un miglioramento dell'efficacia del trattamento dei pazienti affetti da fibrillazione atriale persistente.

Bibliografia

- [1] John Willis Hurst, James C Fang, Valentin Fuster, Giuseppe Mercurio, and Richard A Walsh. *Il cuore: il manuale*. McGraw-Hill, 2016.
- [2] Sumeet S Chugh, Rasmus Havmoeller, Kumar Narayanan, David Singh, Michiel Rienstra, Emelia J Benjamin, Richard F Gillum, Young-Hoon Kim, John H McAnulty Jr, Zhi-Jie Zheng, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study. *Circulation*, 129(8):837–847, 2014.
- [3] Massimo Zoni-Berisso, Fabrizio Lercari, Tiziana Carazza, and Stefano Domenicucci. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clinical epidemiology*, 6:213, 2014.
- [4] Antonio Di Carlo, Leonardo Bellino, Domenico Consoli, Fabio Mori, Augusto Zaninelli, Marzia Baldereschi, Alessandro Cattarinussi, Maria Grazia D’Alfonso, Chiara Gradia, Bruno Sgherzi, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the italian elderly population and projections from 2020 to 2060 for italy and the european union: the fai project. *EP Europace*, 2019.
- [5] Paulus Kirchhof, Stefano Benussi, Dipak Kotecha, Anders Ahlsson, Dan Atar, Barbara Casadei, Manuel Castella, Hans-Christoph Diener, Hein

- Heidbuchel, Jeroen Hendriks, et al. 2016 esc guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with eacts. *European journal of cardio-thoracic surgery*, 50(5):e1–e88, 2016.
- [6] Michel Haissaguerre, Pierre Jaïs, Dipen C Shah, Atsushi Takahashi, Méleze Hocini, Gilles Quiniou, Stéphane Garrigue, Alain Le Mouroux, Philippe Le Métayer, and Jacques Clémenty. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *New England Journal of Medicine*, 339(10):659–666, 1998.
- [7] GK Moe. Atrial fibrillation as a self sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J*, 58:59–70, 1959.
- [8] Sanjiv M Narayan, David E Krummen, Kalyanam Shivkumar, Paul Clopton, Wouter-Jan Rappel, and John M Miller. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: Confirm (conventional ablation for atrial fibrillation with or without focal impulse and rotor modulation) trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(7):628–636, 2012.
- [9] Sanjiv M Narayan, Tina Baykaner, Paul Clopton, Amir Schricker, Gautam G Lalani, David E Krummen, Kalyanam Shivkumar, and John M Miller. Ablation of rotor and focal sources reduces late recurrence of atrial fibrillation compared with trigger ablation alone: extended follow-up of the confirm trial (conventional ablation for atrial fibrillation with or without focal impulse and rotor modulation). *Journal of the American College of Cardiology*, 63(17):1761–1768, 2014.
- [10] Ramanathan Parameswaran, Aleksandr Voskoboinik, Alexandra Gorelik, Geoffrey Lee, Peter M Kistler, Prashanthan Sanders, and Jona-

- than M Kalman. Clinical impact of rotor ablation in atrial fibrillation: a systematic review. *Ep Europace*, 20(7):1099–1106, 2018.
- [11] María S Guillem, Andreu M Climent, Miguel Rodrigo, Francisco Fernández-Avilés, Felipe Atienza, and Omer Berenfeld. Presence and stability of rotors in atrial fibrillation: evidence and therapeutic implications. *Cardiovascular research*, 109(4):480–492, 2016.
- [12] João Salinet, Fernando S Schlindwein, Peter Stafford, Tiago P Almeida, Xin Li, Frederique J Vanheusden, María S Guillem, and G André Ng. Propagation of meandering rotors surrounded by areas of high dominant frequency in persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 14(9):1269–1278, 2017.
- [13] Maurits Allessie and Natasja de Groot. Rotors during af: drivers or bystanders?, 2013.
- [14] Geoffrey Lee, Saurabh Kumar, Andrew Teh, Andrew Madry, Steven Spence, Marco Larobina, John Goldblatt, Robin Brown, Victoria Atkinson, Simon Moten, et al. Epicardial wave mapping in human long-lasting persistent atrial fibrillation: transient rotational circuits, complex wavefronts, and disorganized activity. *European heart journal*, 35(2):86–97, 2013.
- [15] Michel Haïssaguerre, Dipen C Shah, Pierre Jaïs, Méléze Hocini, Teiichi Yamane, Isabel Deisenhofer, Michel Chauvin, Stéphane Garrigue, and Jacques Clémenty. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation*, 102(20):2463–2465, 2000.
- [16] Antonio Raviele, Andrea Natale, Hugh Calkins, John A Camm, Riccardo Cappato, Shih Ann Chen, Stuart J Connolly, Ralph Damiano Jr,

- Roberto De Ponti, James R Edgerton, et al. Venice chart international consensus document on atrial fibrillation ablation: 2011 update. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 23(8):890–923, 2012.
- [17] Riccardo Cappato, Hugh Calkins, Shih-Ann Chen, Wyn Davies, Yoshito Iesaka, Jonathan Kalman, You-Ho Kim, George Klein, Douglas Packer, and Allan Skanes. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation*, 111(9):1100–1105, 2005.
- [18] Riccardo Cappato, Hugh Calkins, Shih-Ann Chen, Wyn Davies, Yoshito Iesaka, Jonathan Kalman, You-Ho Kim, George Klein, Andrea Natale, Douglas Packer, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 3(1):32–38, 2010.
- [19] Hugh Calkins, Gerhard Hindricks, Riccardo Cappato, Young-Hoon Kim, Eduardo B Saad, Luis Aguinaga, Joseph G Akar, Vinay Badhwar, Josep Brugada, John Camm, et al. 2017 hrs/ehra/ecas/aphrs/solaece expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Ep Europace*, 20(1):e1–e160, 2017.
- [20] Simon C Sporton, Mark J Earley, Anthony W Nathan, and Richard J Schilling. Electroanatomic versus fluoroscopic mapping for catheter ablation procedures: a prospective randomized study. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 15(3):310–315, 2004.
- [21] Heidi Luise Estner, Isabel Deisenhofer, Armin Luik, Gjin Ndrepepa, Christian von Bary, Bernhard Zrenner, and Claus Schmitt. Electrical isolation of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation: reduction

- of fluoroscopy exposure and procedure duration by the use of a non-fluoroscopic navigation system (navx®). *Europace*, 8(8):583–587, 2006.
- [22] Michela Casella, Valentina Ribatti, Valentina Catto, Giulia Vettor, Gaetano Fassini, Viviana Biagioli, A Russo Dello, and Claudio Tondo. Benefits of electroanatomic ablation of conventional cardiac arrhythmias: from fluoroscopy to zero x-ray mapping. *Minerva cardioangiologica*, 66(1):49–62, 2018.
- [23] Fred HM Wittkamp, Eric FD Wever, Richard Derksen, Arthur AM Wilde, Hemanth Ramanna, Richard NW Hauer, and Etienne O Robles de Medina. Localisa: new technique for real-time 3-dimensional localization of regular intracardiac electrodes. *Circulation*, 99(10):1312–1317, 1999.
- [24] Luca De Mattia, Martino Crosato, Stefano Indiani, Elena Causin, Claudia Licciardello, Paolo Antonio Maria Squasi, Alessandro De Leo, and Vittorio Calzolari. Prospective evaluation of lesion index-guided pulmonary vein isolation technique in patients with paroxysmal atrial fibrillation: 1-year follow-up. *Journal of atrial fibrillation*, 10(6), 2018.
- [25] Sri Sundaram, William Choe, J Ryan Jordan, Charles Boorman, Nate Mullins, Austin Davies, Austin Stucky, and Sunil Nath. Two year, single center clinical outcome after catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation guided by lesion index. *Journal of atrial fibrillation*, 11(1), 2018.
- [26] Stef Zeemering, Bart Maesen, J Nijs, Dennis H Lau, M Granier, Sander Verheule, and Ulrich Schotten. Automated quantification of atrial fibrillation complexity by probabilistic electrogram analysis and fibrillation

- wave reconstruction. In *2012 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pages 6357–6360. IEEE, 2012.
- [27] MARK-ANTHONY BRAY, SHIEN-FONG LIN, Rubin R Aliev, Bradley J Roth, and John P Wikswo Jr. Experimental and theoretical analysis of phase singularity dynamics in cardiac tissue. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 12(6):716–722, 2001.
- [28] Richard H Clayton and Martyn P Nash. Analysis of cardiac fibrillation using phase mapping. *Cardiac electrophysiology clinics*, 7(1):49–58, 2015.
- [29] Karthikeyan Umapathy, Krishnakumar Nair, Stephane Masse, Sridhar Krishnan, Jack Rogers, Martyn P Nash, and Kumaraswamy Nanthakumar. Phase mapping of cardiac fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 3(1):105–114, 2010.
- [30] Pawel Kuklik, Stef Zeemering, Bart Maesen, Jos Maessen, Harry J Crijns, Sander Verheule, Anand N Ganesan, and Ulrich Schotten. Reconstruction of instantaneous phase of unipolar atrial contact electrogram using a concept of sinusoidal recomposition and hilbert transform. *IEEE transactions on biomedical engineering*, 62(1):296–302, 2014.
- [31] Francisco Castells, Raquel Cervigon, and Jose Millet. On the preprocessing of atrial electrograms in atrial fibrillation: understanding botteron’s approach. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 37(2):133–143, 2014.
- [32] Maddalena Valinoti. *New insights on atrial fibrillation mechanisms through the analysis of structural and electrical features*. PhD thesis, alma, 2018.

-
- [33] Laura Martinez-Mateu, Lucia Romero, Ana Ferrer-Albero, Rafael Sebastian, José F Rodríguez Matas, Jose Jalife, Omer Berenfeld, and Javier Saiz. Factors affecting basket catheter detection of real and phantom rotors in the atria: A computational study. *PLoS computational biology*, 14(3):e1006017, 2018.
- [34] Pawel Kuklik, Stef Zeemering, Arne van Hunnik, Bart Maesen, Laurent Pison, Dennis H Lau, Jos Maessen, Piotr Podziemski, Christian Meyer, Benjamin Schäffer, et al. Identification of rotors during human atrial fibrillation using contact mapping and phase singularity detection: technical considerations. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 64(2):310–318, 2016.

