

ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI
BOLOGNA

CAMPUS DI CESENA

SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN INGEGNERIA BIOMEDICA

TITOLO DELLA TESI

*Realizzazione di un sistema di analisi dei dati elettroanatomici
per l'analisi dei pattern di attivazione elettrica in pazienti affetti da fibrillazione atriale.*

Tesi in

Bioingegneria Molecolare e Cellulare LM

Relatore

Prof. Ing. Stefano Severi

Correlatori

Prof.ssa Ing. Cristiana Corsi

Dott. Roberto Mantovan

Presentata da

Maddalena Valinoti

Sessione I

Anno accademico 2013/2014

Indice

Introduzione	1
1. Fibrillazione Atriale	3
1.1 Epidemiologia ed impatto economico	3
1.2 Eziopatogenesi	4
1.3 Sintomatologia e Diagnosi	8
1.4 Terapie	9
1.5 Linee guida ESC per il trattamento della Fibrillazione Atriale	11
2. Ablazione Transcatetere Percutanea	12
2.1 Ablazione transcatetere a radiofrequenza	12
2.2 Rischi e complicanze	13
2.3 Decorso post-trattamento	19
2.4 Risultati dell'Ablazione Transcatetere	21
3. Teoria dei Rotori	23
3.1 Definizione	23
3.2 Studio CONFIRM	26
4. Materiali e Metodi	33
4.1 Acquisizioni in sala di Elettrofisiologia	33
4.2 Acquisizione dei dati	37
4.3 Esportazione dei dati	40
4.4 Analisi e studio dei dati elettroanatomici	43
4.4.1 Mappe di voltaggio	45
4.4.2 Mappe di attivazione	51
5. Risultati	56
5.1 Visualizzazione dell'attività elettrica dell'atrio in FA e in sinusale attraverso una mappa elettroanatomica	56
5.2 Identificazione di Rotori	60
Conclusioni	63
Bibliografia	65

Introduzione

La Fibrillazione Atriale (FA) è l'aritmia maggiormente riscontrata nella pratica clinica e la sua incidenza tende a crescere con l'età e con la presenza di altre cardiopatie. Le nuove tecniche di Ablazione Transcatetere risultano essere un valido mezzo alternativo alla terapia farmacologica, presentando risultati nettamente migliori nel mantenimento del ritmo sinusale e migliorando la qualità di vita del paziente. Sebbene l'isolamento delle vene polmonari rappresenti la metodica clinica più frequentemente utilizzata, non è ancora chiaro se sia utile l'aggiunta di ulteriori lesioni in atrio in maniera tale da aumentare la percentuale di successo di tale procedura. Infatti, poiché i meccanismi che portano all'insorgere dell'aritmia e in particolare che la sostengono ancora oggi non sono ben chiari, si sono sviluppate diverse teorie, tra cui quella dei Rotori, che consistono in pattern di stabile rotazione e diffusione intorno al loro punto di origine (pivot) e che si pensa possano essere i responsabili del sostentamento della fibrillazione atriale.

Secondo Narayan et al.(2013), bruciando i punti in cui si generano tali vortici, dovrebbe aumentare la probabilità di successo della procedura transcatetere.

Questo lavoro di tesi è stato realizzato in collaborazione con l'U.O. di Cardiologia dell'Ospedale "Bufalini" di Cesena, le aziende Boston Scientific e St. Jude Medical con l'obiettivo principale di creare un sistema di analisi dei dati elettroanatomici con il fine di realizzare una mappa elettroanatomica che consenta di poter visualizzare e studiare l'attività elettrica dell'atrio durante la fibrillazione, rivolgendo particolare attenzione all'identificazione di eventuali rotori.

Registrazioni intracardiache effettuate su pazienti affetti da FA sono state ottenute mediante il sistema di mappaggio 3D Ensite Navx della St.Jude Medical a cui è stato collegato il catetere Constellation a 64 elettrodi della Boston Scientific.

Con il catetere, sono stati acquisiti i segnali endocavitari unipolari (EGM), mentre con il sistema Ensite, oltre ad esportare i segnali suddetti, sono stati esportati: l'anatomia (geometria) atriale ricostruita durante la procedura di

ablazione, la posizione degli elettrodi in atrio e i tracciati elettrocardiografici sincronizzati con i segnali EGM.

Per studiare l'attività atriale in stato di FA, sono stati realizzati due tipi di mappa elettroanatomica: una basata sul voltaggio, l'altra basata sugli istanti di attivazione dell'atrio stesso. Infine facendo riferimento agli istanti di attivazione, è stato implementato un algoritmo per la rilevazione automatica di pattern di attivazione interpretabili come rotori e in particolare la zona da cui si originano, informazione potenzialmente utile per un'eventuale procedura di ablazione.

Capitolo 1

Fibrillazione Atriale

1.2 Epidemiologia e impatto economico

La fibrillazione atriale (FA) è un' aritmia cardiaca caratterizzata da un'attivazione e da una contrazione dell'atrio caotica e non coordinata con l'attività ventricolare. Essa rappresenta una delle patologie più diffuse in quanto colpisce l'1-2% della popolazione generale, percentuale destinata ad aumentare con l'incremento della vita media. Più di 6 milioni di persone in Europa presentano questa forma di aritmia e si prevede che la sua prevalenza raddoppierà nel 2050. In Italia secondo uno studio condotto nel 2010, le persone affette da FA sono circa 600 mila.

Lo studio di Rotterdam (1990-1993) [1] (Fig.1) ha evidenziato come la fibrillazione atriale sia strettamente correlata all'età e al sesso: infatti anche se attualmente non risulta ancora chiaro il motivo, gli uomini risultano essere più a rischio delle donne.

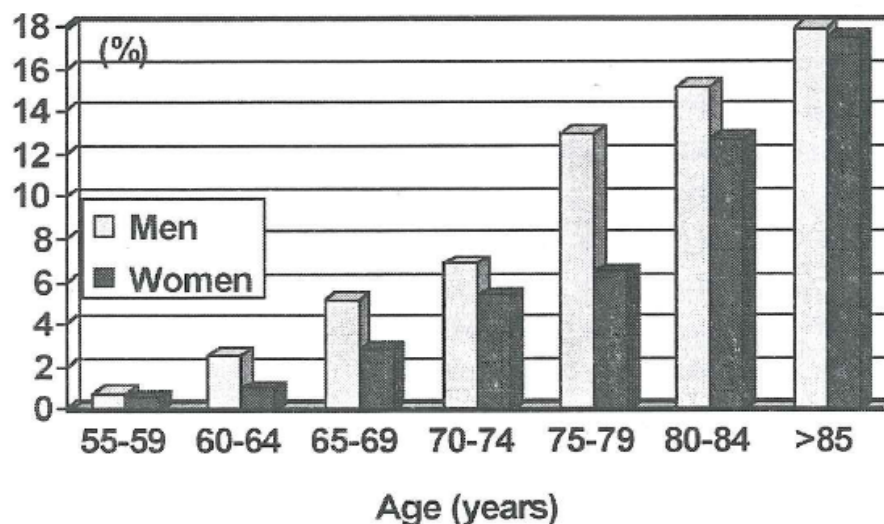


Fig.1 Studio di Rotterdam sulla prevalenza della fibrillazione atriale.[1]

Nello studio ATRIA, la prevalenza della FA è stata dello 0.1% nei soggetti di età <55 anni e del 9% in quelli con età >80.

Nello studio Framingham [1] la prevalenza è progressivamente salita dallo 0,5% nella fascia di età tra 50 e 59 anni a 1,8% tra 60 e 69 anni, 4,8% tra 70 e 79 anni e 8,8% tra 80 e 89 anni. Il 70% dei pazienti affetti da FA ha più di 65 anni, con un'età mediana di 75 anni.

Poiché la fibrillazione atriale è un'aritmia molto diffusa, essa risulta un problema anche da un punto di vista economico, in quanto è stato stimato che il costo di un paziente trattato è circa 3000 euro all'anno per cui la spesa totale, considerando solo l'Europa, è di 13 milioni di euro.

Le ospedalizzazioni influiscono per la maggior parte della spesa complessiva (52%), seguite dai farmaci (23%), visite specialistiche (9%) e da indagini strumentali (8%).

In conclusione, i pazienti affetti da FA richiedono un numero massiccio di risorse sanitarie, considerando i ricoveri ospedalieri, i farmaci, le visite ambulatoriali, le procedure interventistiche e gli accessi al Pronto Soccorso, e in Italia il costo complessivo annuo per i soggetti affetti da FA è circa di 3.286 milioni di euro.

1.2 Eziopatogenesi

In condizioni normali, l'impulso viene generato spontaneamente nel nodo seno-atriale (pacemaker naturale), situato nella parte anteriore della giunzione tra atrio destro e vena cava superiore (Fig.2). L'impulso attraversa le vie internodali e arriva al nodo atrio-ventricolare, il quale rallenta la conduzione elettrica per far contrarre sequenzialmente atri e ventricoli, successivamente passa al fascio di His, da cui si diramano due branche (dx e sx) che trasmettono l'impulso ai ventricoli attraverso le fibre del Purkinje .

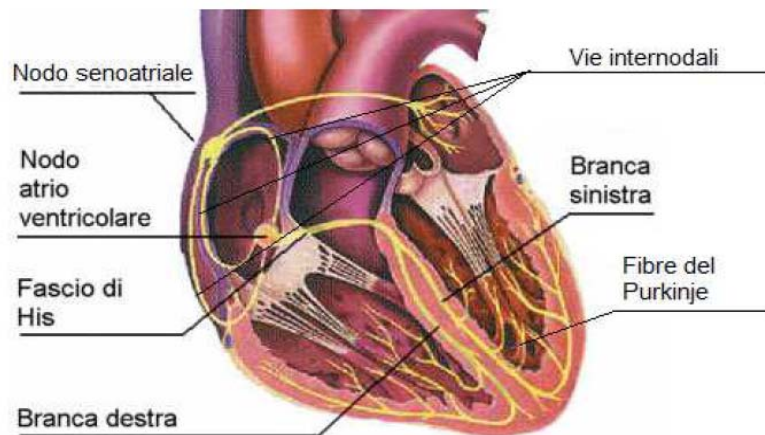


Fig.2 Sistema di conduzione elettrica del cuore.[14]

Il nodo seno-atriale (SA) però non è l'unica sede di insorgenza del ritmo. Infatti in condizioni fisiologiche, tutte le cellule del sistema di conduzione potrebbero generare l'impulso elettrico ad una propria frequenza, ed il fatto che fisiologicamente il pacemaker sia rappresentato dal SA è legato esclusivamente alla sua maggiore frequenza di scarica che impedisce alle altre cellule del sistema di conduzione di generare autonomamente il battito cardiaco.

In stato di FA, il nodo seno-atriale perde il controllo dell'attività cardiaca e l'attività elettrica necessaria alla contrazione viene originata in vari siti nell'atrio, prevalentemente vicino alle vene polmonari. Questo disordine porta alla contrazione contemporanea di singoli gruppi di cellule cardiache, detti "focolai ectopici", causando la perdita della funzione contrattile atriale e la comparsa di una frequenza cardiaca irregolare (Fig.3).

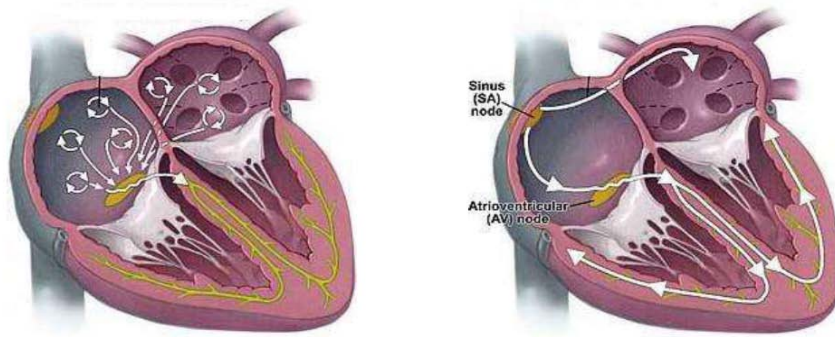


Fig.3 Fibrillazione atriale e ritmo sinusale [15]

La FA può essere classificata come un tipo di tachicardia, caratterizzata da un numero di impulsi al minuto compreso tra i 450 e i 600 e, dallo scatenarsi di questi impulsi, alcune zone dell'atrio si contraggono simultaneamente, altre sono in stato di rilassamento.

In tal modo non si genererà mai una contrazione simultanea degli atri compromettendo la loro funzione di pompa di innesco per i ventricoli.

Fortunatamente, il nodo atrio-ventricolare (AV) lascia entrare nel fascio di His e nei ventricoli 150-180 impulsi al massimo, anche in condizioni di FA, permettendo al cuore di continuare a svolgere la sua funzione di pompa, riempiendosi e svuotandosi. La fibrillazione atriale quindi accelera la funzionalità cardiaca riducendo al 20-30% la sua efficienza e come altre aritmie riduce la gittata cardiaca e l'apporto di ossigeno necessario all'organismo.

I meccanismi che influenzano l'insorgere della patologia possono essere dovuti a fattori cardiaci, come l'ipertensione e le patologie coronariche o a fattori non legati al cuore, come l'obesità e le patologie polmonari (Tab.1)

Cardiaci

Ipertensione
Patologia coronarica
Insufficienza cardiaca congestizia
Patologia cardiaca reumatica (lesioni valvolari, soprattutto stenosi della valvola mitrale)
Disfunzione del nodo del seno
Elettrostimolazione cardiaca, specialmente quella del ventricolo destro
Pericardite
Chirurgia delle cardiopatie congenite, specialmente sugli atri
Cardiomiopatie

Non cardiaci

Invecchiamento (età del paziente e aspettativa di vita alla nascita)
Patologie polmonari
Patologie tiroidee, specialmente ipertiroidismo
Diabete mellito
Sesso maschile
Obesità
Ipo- e iperpotassiemia
Stimolazione adrenergica
Stimolazione vagale
Abuso di alcool e fumo

Tab.1 fattori cardiaci e non cardiaci.

Nelle Linee Guida del 2012, la Società Europea di Cardiologia (ESC) distingue cinque tipologie di FA in base alla presentazione e in base alla durata dell'aritmia [2]:

- **FA di prima diagnosi:** fanno parte di tale categoria tutti i pazienti che presentano per la prima volta la patologia, indipendentemente dalla durata e dai sintomi.
- **FA parossistica:** ripristino spontaneo del ritmo sinusale e gli episodi terminano in meno di sette giorni.
- **FA persistente:** forma di FA caratterizzata da episodi che durano più di sette giorni o la cui interruzione richiede un intervento esterno di tipo farmacologico o elettrico (cardioversione).
- **FA persistente di lunga durata:** gli episodi durano da più di un anno quando si decide di agire per ripristinare il ritmo sinusale.
- **FA permanente:** si ha questo tipo di FA quando anche a seguito di trattamenti, il paziente presenta ancora la patologia. Infatti, si dice che la fibrillazione atriale è permanente quando ormai è accettata sia dal paziente che dal medico, per cui non si cerca più di ripristinare il ritmo sinusale.

Infine esiste anche una forma di FA silente o asintomatica che non dà al paziente sintomi rilevabili e pertanto è non diagnosticata.

1.2 Sintomatologia e diagnosi

Tra i sintomi principali caratterizzanti tutti i tipi di FA vi è la palpitazione. Essa è dovuta all'irregolarità del battito cardiaco e alla frequenza media di contrazione del ventricolo che risulta più alta.

Altri sintomi legati alla perdita di contrazione efficace dell'atrio, e quindi a una riduzione della gittata cardiaca, sono: affaticamento, insufficienza respiratoria e dolore toracico. La fibrillazione atriale può essere anche asintomatica e il trattamento è importante anche in questi casi. Infatti, una FA non trattata può portare a complicazioni gravi, quali ictus o infarto, e dipende da molti fattori tra cui l'età del soggetto e se quest'ultimo presenta già altre patologie.

Di recente è stata proposta dall'EHRA (European Heart Rhythm Association) una classificazione dei sintomi della FA in base alla loro intensità e durata.

La classe I corrisponde all'assenza di sintomi; la classe II corrisponde a sintomi lievi senza compromissione della normale attività giornaliera; la classe III corrisponde a sintomi gravi e con compromissione della attività giornaliera; e infine la classe IV corrisponde a sintomi disabilitanti con interruzione della normale attività giornaliera [2].

Diagnosticare una condizione di fibrillazione atriale è importante anche se spesso risulta difficile, sia perché i sintomi non sono sempre evidenti, sia perché la FA è un evento imprevedibile.

Uno degli strumenti maggiormente utilizzati per riconoscere questa forma di aritmia è l'elettrocardiografo, in quanto il tracciato elettrocardiografico è caratterizzato dall'assenza dell'onda P che diventa una linea irregolare. Infatti gli episodi di FA sono caratterizzati da una attività atriale disorganizzata e frammentata e quindi da una contrazione assente.

Poiché la conduzione nei ventricoli e verso i ventricoli si effettua seguendo un percorso normale, ogni complesso QRS risulterà normale, mentre gli intervalli R-R risulteranno irregolari. (Fig.4)



Fig.4 Tracciato ECG in stato di FA (a) e in ritmo sinusale (b). Si può notare la mancanza dell'onda P corrispondente alla depolarizzazione atriale nel caso (a).[16]

Se gli episodi si presentano ad intermittenza è necessario utilizzare un dispositivo di monitoraggio (holter) per un certo periodo di tempo, che registra continuamente l'attività del cuore.

Altri test diagnostici che possono essere richiesti sono: una radiografia toracica, che consente la valutazione di dimensioni, forma e struttura del cuore oltre che dei polmoni; una prova da sforzo, che permette di valutare il comportamento del muscolo cardiaco quando si trova sotto sforzo e di verificare la presenza di eventuali aritmie; un ecocardiogramma transtoracico, un'ecografia che consente di esaminare sia il cuore sia i grossi vasi; un ecocardiogramma trans esofageo, che fornisce dettagli molto particolareggiati; uno studio elettrofisiologico endocavitario che, attraverso delle sonde, consente la registrazione dell'attività elettrica cardiaca; test ematologici, in particolare quelli che possono indicare la presenza di uno squilibrio che potrebbe essere alla base della fibrillazione atriale.

1.3 Terapie

Esistono diverse strategie cliniche per trattare la fibrillazione atriale e una di queste è la terapia farmacologica che si divide in due tipi: una è volta al ripristino del ritmo sinusale (cardioversione farmacologica) e costituisce un mezzo terapeutico efficace se impiegata entro 48 ore dall'inizio dei sintomi, l'altra è volta al rallentamento della frequenza ventricolare. I farmaci utilizzati in quest'ultimo caso agiscono sui canali del potassio, bloccandoli e cercando di allungare il potenziale d'azione in maniera tale da aumentare il periodo

refrattario delle fibre cardiache e impedendo la generazione di un altro battito a breve distanza temporale.

Secondo le linee guida dell'ESC, il trattamento farmacologico mirato al ripristino del ritmo è indicato in soggetti sintomatici e che presentano la patologia nonostante il trattamento per il ripristino della frequenza, il quale è indicato per pazienti anziani o che presentano pochi sintomi.

Un altro trattamento che mira a ripristinare il normale ritmo sinusale è la cardioversione elettrica (CVE) che consiste in una scarica elettrica sincronizzata con l'attività elettrica del cuore in modo tale da evitare l'erogazione durante la fase di ripolarizzazione, fase vulnerabile del ciclo cardiaco (Fig.5).

Per la CVE bisognerebbe utilizzare dei defibrillatori a forma d'onda bifasica, che si sono dimostrati molto più efficaci di quelli monofasici soprattutto in pazienti ad elevata impedenza trans toracica, come i pazienti obesi. Utilizzando quelli bifasici l'energia richiesta è più bassa: un primo shock a 75 J è sufficiente per interrompere la FA di durata <48 ore, mentre di 100 J per durate maggiori ed evitare shock ripetuti [2].

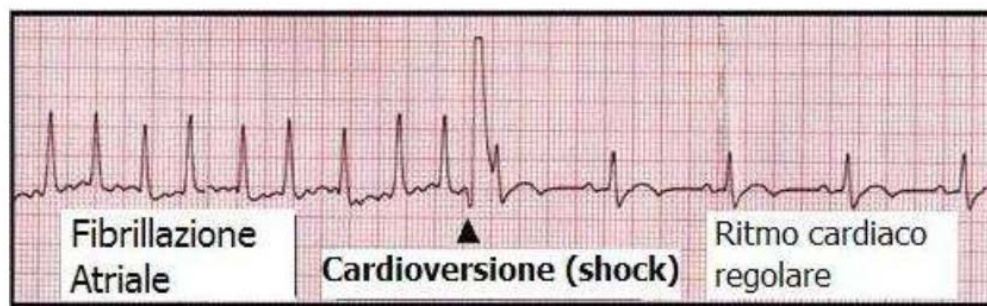


Fig.5 Cardioversione elettrica [17]

Infine, un'altra terapia è l'ablazione trans catetere, procedura non chirurgica che prevede la cauterizzazione di alcune zone del tessuto cardiaco attraverso l'utilizzo di un catetere.

Tale tecnica risulta più efficace di quella farmacologica.

1.4 Linee guida ESC per il trattamento della fibrillazione atriale

Le linee guida hanno lo scopo di assistere il medico nel processo decisionale della pratica clinica quotidiana, anche se il giudizio finale in merito al trattamento più appropriato per il paziente spetta comunque al medico curante. L'obiettivo principale delle linee guida consiste nel riassumere e valutare lo stato dell'arte relativo al trattamento di una patologia al fine di coadiuvare il medico nella scelta della migliore strategia gestionale di ciascun paziente, tenendo in considerazione il rapporto rischi-benefici di una terapia o di una procedura diagnostica e valutando anche in maniera critica i trattamenti attualmente in uso.

Negli ultimi anni sia l'ESC che altre organizzazioni scientifiche hanno realizzato molte linee guida cercando di renderle chiare e facilmente interpretabili a quanti ne usufruiscono, commissionando degli esperti scelti dall'ESC stesso in rappresentanza di tutti i professionisti coinvolti nell'assistenza medica dei pazienti affetti da tale patologia [3].

Per redigerle, gli esperti hanno fatto uno studio molto approfondito sulla diagnosi, sul trattamento e sulla prevenzione di una determinata patologia.

Le linee guida ESC rappresentano la posizione ufficiale della Società in riferimento ad uno specifico argomento e sono soggette ad aggiornamenti periodici.

Capitolo 2

Ablazione Transcatetere Percutanea

E' generalmente accettato che l'insorgenza della FA richieda sia un trigger che un substrato aritmogeno favorente. Per ablazione transcatetere si intende l'eliminazione di parti del muscolo cardiaco ritenute possibili trigger per la fibrillazione atriale. Attualmente la strategia di ablazione più usata consiste nell'isolamento delle 4 vene polmonari mediante lesioni circolari intorno agli osti, agendo verosimilmente sia sui trigger che sul substrato di FA. Le vene polmonari sono ritenute le sedi più comuni di trigger per l'insorgenza della FA, anche se esistono sedi meno comuni di trigger come vena e legamento di Marshall e parete posteriore dell'atrio sinistro che possono essere interessate da lesioni ablativo (Fig. 6)

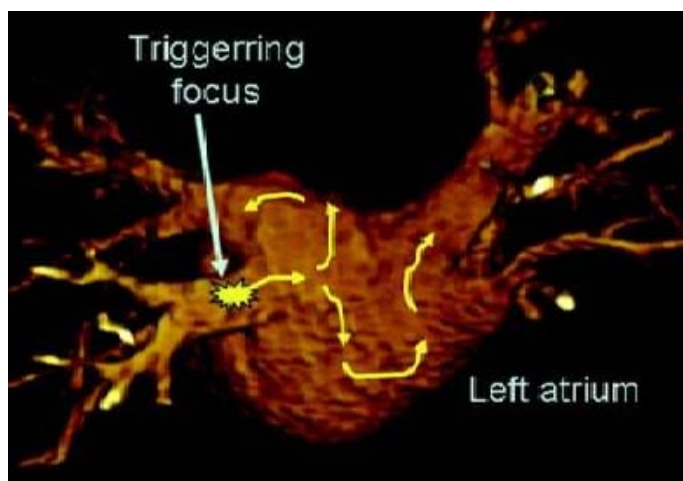


Fig.6 Visualizzazione posteriore dell'atrio sinistro: schematizzazione dell'innescio di FA da un focus situato presso la vena polmonare sinistra, con successiva propagazione dell'aritmia al substrato atriale che la sostiene.[18]

Attualmente questa tecnica risulta essere l'unico trattamento terapeutico potenzialmente risolutivo per la fibrillazione atriale e lo scopo principale

consiste nel ripristino del ritmo sinusale, nell'eliminazione o riduzione dei sintomi e dei rischi ad essa associati, quali ad esempio il cardiopalmo, la formazione di trombi intracardiaci o lo scompenso cardiaco.

Elementi da tenere in considerazione per effettuare la procedura di ablazione sono il tipo di FA (persistente o parossistica), la durata della FA, che deve essere maggiore dei 12 mesi, l'età, in quanto il rischio di perforazioni o della formazione di trombi aumenta in soggetti molto anziani, la dilatazione atriale (maggiore di 5 mm), l'ipertensione arteriosa e la presenza di cicatrici molto estese che riducono la probabilità di successo della procedura [2].

In ogni caso, la procedura transcateretere della FA dovrebbe essere riservata soltanto ai casi in cui almeno un tentativo con la terapia farmacologica è già fallito.

La fonte di energia più utilizzata è la radiofrequenza, anche se negli ultimi anni sono state utilizzate le energie criotermica, ad ultrasuoni e a laser, tecniche ancora in fase di valutazione.

2.2 Ablazione transcateretere a radiofrequenza

L'ablazione transcateretere a radiofrequenza viene eseguita nel laboratorio di Elettrofisiologia e in anestesia locale.

Secondo le leggi per l'Accreditamento dei Laboratori di Aritmologia dell'Emilia – Romagna, una sala di Elettrofisiologia deve essere composta da [4]:

- Lettino radiotrasparente;
- Apparecchio radiologico;
- Poligrafo;
- Set chirurgico per impianto PM (pacemaker) /ICD (defibrillatore cardioverter impiantabile) e isolamento vene polmonari;
- Stimolatore per Elettrofisiologia;
- Strumentazione per Elettrocoagulazione;
- Programmatori per PM e ICD;

- Dotazione di materiale per il mantenimento della sterilità;
- Apparecchio per anestesia generale;
- Ventilatore automatico con set completo per rianimazione anche in comune con altre strutture contigue e complanari;
- Set completo per la pericardiocentesi ;
- Sistema di mappaggio;
- Apparecchio per l'erogazione della radiofrequenza;
- Diagnostica di imaging cardiaca (ecocardiografia trans esofagea o TC o RM) ;
- Kit per la puntura tran settale.

La procedura di Ablazione consiste nel posizionamento attraverso l'aiuto della fluoroscopia di cateteri all'interno delle camere cardiache, con lo scopo di eliminare e isolare elettricamente la regione da cui si origina l'aritmia, attraverso la radiofrequenza rilasciata da un catetere detto **ablatore** (Fig. 7)

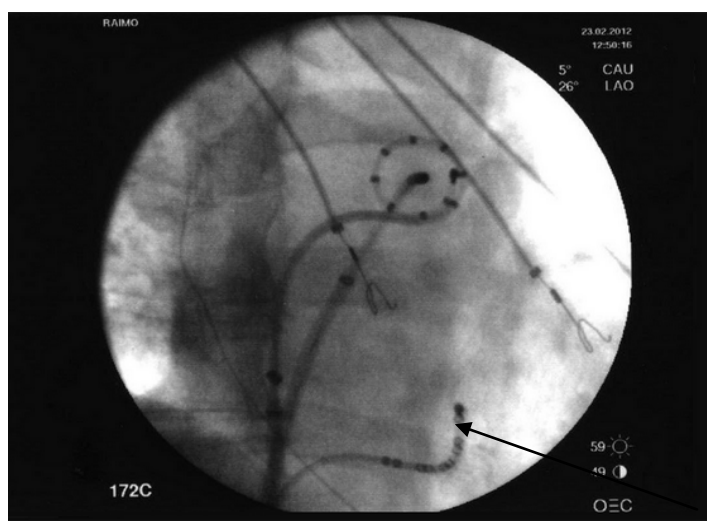


Fig.7 Immagine radiosopica che mostra la posizione del catetere ablatore in atrio sinistro.[19]

Dati sperimentali dimostrano che i tessuti sottoposti per circa un minuto a 70-80°C vengono interessati da una lesione da 3 a 6 mm, profondità sufficiente a generare una lesione trans murale.

La temperatura superficiale può arrivare ai 100°C determinando vaporizzazione dei tessuti superficiali e trasmissione per conduzione ai tessuti sottostanti [5].

L'energia a radiofrequenza viene rilasciata dal catetere ablatore vicino alle 4 vene polmonari, e per raggiungere gli orifizi delle vene situati in atrio sinistro, si fa uso dell'angiografo che permette di visualizzare, attraverso le immagini radiologiche sia i cateteri all'interno della camera, sia l'ago che viene posizionato sulla fossa ovale (la parte più sottile del setto interatriale) per perforarla (Fig.8). Successivamente viene inserito un tubo di materiale plastico detto **introduttore**, dentro il quale avanzano i cateteri sia diagnostici, che hanno solo lo scopo di prelevare i segnali endocavitari (EGM), che terapeutici (ablatore).

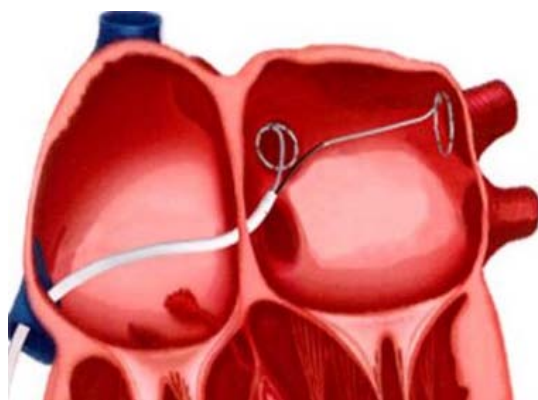


Fig.8 Passaggio dei cateteri dall'atrio destro a quello sinistro attraverso il setto interatriale. [20]

Il protocollo procedurale prevede che le lesioni in prossimità degli osti delle 4 vene, vengano eseguite oltre che con l'aiuto dell'angiografo, anche con l'utilizzo di un sistema di mappaggio 3D elettroanatomico che ricostruisce l'anatomia 3D dell'atrio in real- time non necessariamente utilizzando

immagini TAC o di RMI, ma il catetere ablatore stesso che si trova nella camera cardiaca, il cui contatto con le pareti dell'atrio permette di ricostruire l'anatomia dello stesso (si veda un esempio in figura 9). Oltre alla geometria, il sistema di mappaggio permette di visualizzare con un codice colore anche i potenziali endocavitari e permette di localizzare con esattezza la posizione nello spazio del catetere ablatore (Fig.9)

La ricostruzione elettrica ed anatomica del cuore permette di identificare con grande precisione:

- le aree che dovranno successivamente essere trattate mediante ablazione a radiofrequenza;
- che la lesione sia effettuata sul versante atriale, possibilmente a livello dell'antro, in modo tale da ridurre il rischio di stenosi polmonare e da includere nell'ablazione le zone potenzialmente aritmogene.

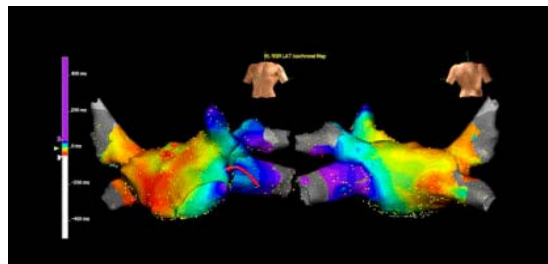


Fig.9 Mappa elettroanatomica dell'atrio sinistro [21]

L'impiego dei sistemi di mappaggio 3D per il trattamento della FA consente inoltre una notevole riduzione dell'utilizzo della fluoroscopia che comporta una diminuzione dell'esposizione del paziente ai raggi X e hanno un'elevata risoluzione spaziale.

Una volta posizionati i cateteri in atrio, viene iniettato del mezzo di contrasto nelle vene polmonari che permette di visualizzare sia la loro anatomia che le loro dimensioni e durante la procedura è necessario stimolare il cuore del paziente, in modo tale da evocare l'aritmia e da identificare da dove essa proviene attraverso il sistema di mappaggio, per poi successivamente procedere con l'ablazione (Fig.10).

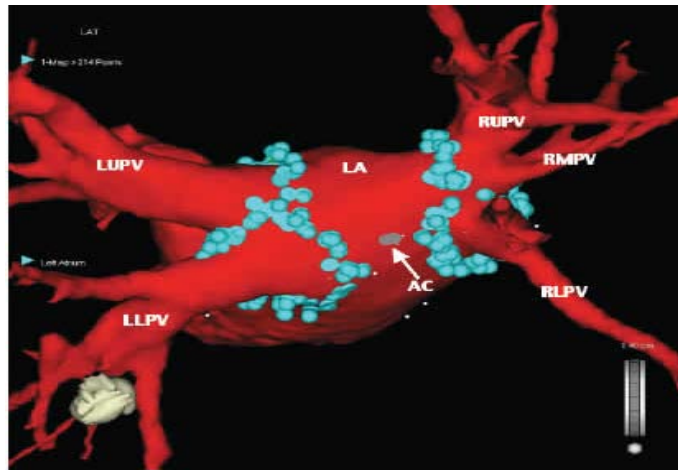


Fig.10 Visualizzazione attraverso il sistema di mappaggio dell'isolamento delle 4 vene polmonari.[22]

L'elettrofisiologo durante l'intervento utilizza sia la mappa elettroanatomica che i tracciati ECG per verificare l'efficacia della procedura.

I sistemi a RF possono essere monopolari o bipolari. Nei sistemi unipolari l'energia scorre tra l'elettrodo attivo del catetere ablatore all'elettrodo passivo o di dispersione posto solitamente sulla schiena del paziente.

Quando la RF viene erogata dall'elettrodo attivo, la corrente fluisce attraverso il corpo che è un conduttore e arriva all'elettrodo di dispersione.

L'elettrodo attivo, avendo un'area molto piccola, ha valori di densità di corrente elevati e quindi si ha un'elevata dispersione che provoca un aumento di temperatura del tessuto circostante [6].

Infatti il riscaldamento è proporzionale al quadrato della densità di corrente, ossia:

$$J = \frac{I}{4\pi r^2}$$

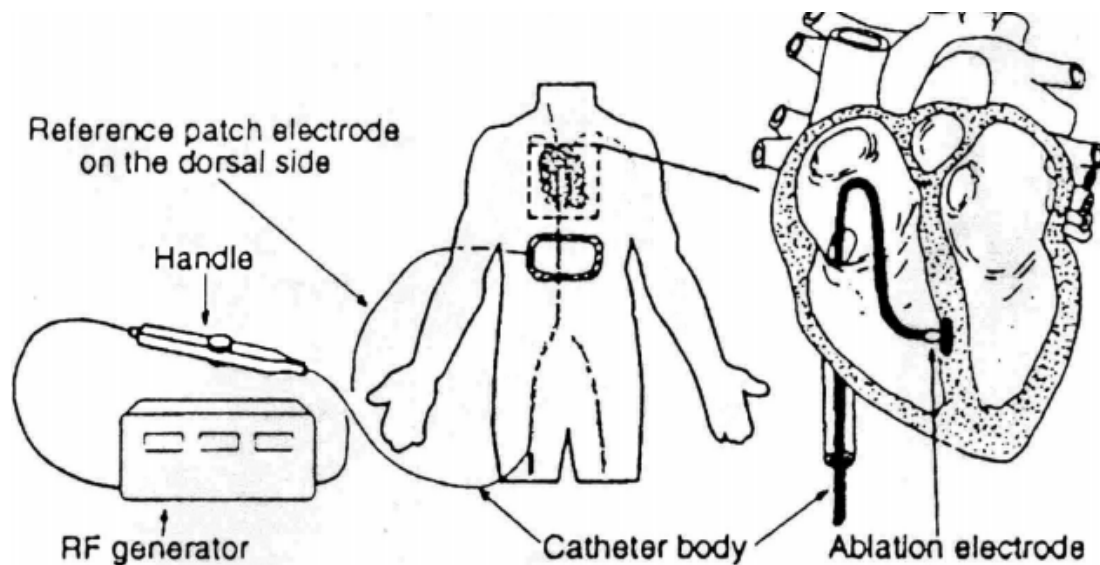
← corrente totale
← area superficie elettrodo

Si può pensare che la maggior parte dell'assorbimento avvenga in un'area di raggio leggermente maggiore di quello dell'elettrodo.

L'interazione dell'onda elettromagnetica (RF) con il tessuto biologico si risolve in un trasferimento di energia al tessuto, in particolare l'onda si trasforma in energia termica ossia in calore.

Per avere una lesione irreversibile bisogna raggiungere una temperatura tessutale di 50°C [6].

L'elettrodo passivo invece, avendo un'area più grande, ha una densità di corrente più piccola per cui non si ha riscaldamento dei tessuti (Fig.11).



Panescu D et al., IEEE Trans. BME, 42: 9, pp. 879- 890, Sept. 1995

Fig.11 Ablazione RF monopolare [23]

Nel sistema bipolare invece, i due elettrodi attivo e passivo sono posti vicini alla zona da ablare:

ciò comporta il passaggio di energia tra piccoli volumi di miocardio, consentendo una lesione transmurale più focalizzata e uniforme.

Il fatto che la radiazione attraversi una regione molto limitata, fa sì che i tessuti circostanti non si riscaldino e quindi non si danneggino.



Fig 13. Dispositivo a RF bipolare (sinistra). Dispositivo a RF monopolare (destra).[21]

2.4 Decorso post-trattamento e risultati dell'ablazione transcatetere

Dopo l'intervento i pazienti sono tenuti in osservazione in Unità Coronarica per 12-24 ore, per poi ritornare nel reparto di Cardiologia. Durante quest' arco di tempo sono sempre sotto monitoraggio ECG e possono deambulare già la mattina successiva.

I giorni successivi alla procedura sono quelli in cui c'è maggiore rischio di ricomparsa dell'aritmia, tale rischio diminuisce con il passare del tempo dal giorno dell'intervento.

Inizialmente il paziente continua con la terapia antiaritmica, successivamente in assenza di recidive tale terapia è sospesa secondo indicazioni precise da parte del medico curante.

In assenza di complicanze, dopo l'ablazione i pazienti possono tornare a casa dopo due giorni e riprendere le loro attività quotidiane, ma per il recupero funzionale è necessaria una settimana.

Il paziente deve continuare la terapia anticoagulante per circa 3 mesi e può essere interrotto in assenza di fibrillazione atriale o di rischi embolici.

Infine sono previsti controlli ambulatoriali a distanza di alcuni mesi a partire da un mese fino ai 12 mesi successivi l'intervento.

Recidive precoci nel primo periodo dell'ablazione, che va dai 15 giorni ai 3 mesi, si verificano in un'elevata percentuale di casi (35%-46%).

Queste recidive però non sono considerate sinonimo di fallimento della procedura, in quanto sono dovute a dei processi infiammatori transitori dell'atrio o di un'incompleta evoluzione cicatriziale delle lesioni provocate dall'ablazione. Infatti circa il 30-50% dei pazienti non presenta più recidive dopo i primi tre mesi anche senza una terapia antiaritmica. Quest'ultima comunque, nelle due settimane successive alla procedura, sembra ridurre notevolmente la comparsa di recidive e quindi di ospedalizzazioni per il loro trattamento e sembra che utilizzando la cardioversione elettrica nei primi trenta giorni dopo l'ablazione si riduca l'incidenza delle recidive tardive (50 % vs 96%) [2].

Per quanto riguarda l'efficacia a lungo- medio termine, da alcuni studi è emerso la superiorità dell'ablazione rispetto alla terapia medica nel prevenire la comparsa di recidive dai 6 ai 12 mesi dopo l'intervento. In particolare, una singola procedura di ablazione previene recidive di FA nel 57% dei casi, invece procedure ripetute associate ad una terapia farmacologica antiaritmica alzano la percentuale a 77%.

La probabilità di successo della procedura dipende molto dal tipo di FA.

Nella FA persistente la sola eliminazione dei trigger mediante l'isolamento delle vene polmonari garantisce risultati soddisfacenti a un follow-up di 18 mesi del 65% in assenza di terapia antiaritmica e del 75% in presenza di terapia.

Nella FA parossistica invece i risultati sembrano essere migliori, in quanto l'ablazione garantisce libertà dalle recidive con una percentuale del 90% con una o due procedure.

Ancora più inefficiente è l'ablazione effettuata in casi di FA persistente di lunga durata (maggiore di 12 mesi), dove discreti risultati si ottengono solo effettuando tante procedure e con una percentuale di successo che si aggira intorno al 38%.

Le probabilità di successo dell'ablazione transcateretere su una casistica mondiale di 16.155 pazienti è riassunta nella tabella 2.

Tipo di FA	N° Centri	N° Pazienti	Successo senza terapia antiaritmica dopo ablazione	Successo mantenendo la terapia dopo ablazione	Successo totale
Parossistica	85	9,590	74,9	9,1	84,0
Persistente	73	4,712	64,8	10,0	74,8
Permanente	40	1,853	63,1	7,9	71,0

Tab.2 Probabilità di successo della procedura trans catetere [24]

2.3 Rischi e complicanze

Una delle più gravi complicazioni dell'ablazione transcatetere riguarda la formazione di trombi e pertanto al paziente prima e dopo l'intervento viene prescritta una terapia anticoagulante.

Quest'ultima, se da un lato evita la formazione di trombi, dall'altra potrebbe favorire l'emipericardio, che consiste in una raccolta patologica di sangue nel sacco pericardico, e altre complicanze vascolari legate sempre alla procedura di ablazione. Il rischio trombotico associato all'intervento, è dovuto al danneggiamento di aree di endocardio di vasta estensione, ma bisogna cercare di raggiungere livelli di anticoagulazione ottimali e sicuri per il paziente.

Altre complicanze frequenti legate all'ablazione sono: ictus, stenosi delle vene polmonari, la paralisi del nervo frenico e le lesioni vascolari locali.

Per quanto riguarda la mortalità, la prevalenza è risultata essere di circa 1 per 1000 in 32.569 pazienti sottoposti a 45.115 procedure [2]. Le principali cause che hanno portato alla morte dei pazienti sono illustrate nelle tabella 3.

Complicanza	Morti / Eventi totale	
	N.	%
Tamponamento	7/331	2,3
Fistola atrio-esofagea	5/7	71,4
Polmonite massiva	2/2	100,0
Tromboembolie		
• Ictus cerebrali	3/59	5,1
• Infarto miocardico	1/3	33,3
Torsade de pointes	1/1	100,0
Setticemia (3 settimane dopo procedura)	1/3	33,3
Arresto respiratorio	1/1	100,0
Occlusione acuta delle vene polmonari laterali	1/6	16,7
Sanguinamento interno (emotorace, ematoma succlavia, perforazione extra-pericardica di vena polmonare)	3/21	14,3
Anafilassi	1/6	16,7
Sindrome da distress respiratorio acuto	1/1	100,0
Perforazione esofagea intraope- ratoria da sonda ETE	1/1	100,0
Sanguinamento intracranico durante terapia anticoagulante orale	1/4	25,0

Tab.3 La tabella mostra la mortalità per ciascun tipo di complicanza [2]

A distanza di circa 2/3 mesi dalla procedura di ablazione si è osservato in una percentuale variabile di casi compresa tra l'1,2% e il 24%, la comparsa ex novo di tachicardie atriali sinistre o/e di flutter atriali atipici (aritmia con contrazione dell'atrio del cuore molto rapida e ben organizzata, dove la frequenza può arrivare anche intorno ai 250-300 bpm).

Per eliminarle è necessaria una nuova procedura di ablazione e spesso hanno un carattere incessante, sono poco tollerate e sono scarsamente rispondenti alla terapia farmacologica.

Per prevenirle, si è pensato di ablate durante l'intervento non solo intorno allo sbocco delle vene polmonari, ma anche sulla parete dell'atrio sinistro, a livello dell'istmo mitralico, della parete posteriore e del tetto. Questa soluzione attualmente è ancora oggetto di controversie, in quanto alcuni sostengono che in realtà creare delle lesioni sulla parete dell'atrio possa generare delle aritmie e non prevenire la loro formazione.

Capitolo 3

Teoria dei Rotori

3.1 Definizione

Nonostante la fibrillazione atriale sia una delle aritmie più diffuse, non sono ancora ben chiari i meccanismi che la generano e che la sostengono. Di conseguenza, nonostante le nuove tecniche di ablazione transcateretere presentino risultati nettamente migliori nel mantenimento del ritmo sinusale rispetto alla terapia farmacologica, non è ancora chiaro se siano utili ulteriori lesioni in atrio oltre a quelle effettuate in prossimità delle 4 vene polmonari, per aumentare la percentuale di successo di tale procedura.

Nei vari anni si sono sviluppate diverse teorie sui meccanismi alla base della FA ma le principali sono:

- La teoria dei rientri multipli o multiple wavelets;
- La teoria dell'attività focale ad alta frequenza;
- La teoria dei rientri focalizzati o dei rotorii;

La prima è stata proposta da Moe e da Abildskow [6] negli anni 60' e spiega la presenza della FA sulla base della presenza di circuiti di rientro multipli che si propagano in maniera random. Secondo tale teoria la FA insorgerebbe a causa della presenza di aree negli atrii caratterizzate da periodi refrattari diversi, che comporterebbe la dissociazione in circuiti di rientro multipli del fronte d'onda di conduzione.

Secondo il modello di Moe, il numero dei circuiti di rientro che si formano e che si auto sostengono nel tempo dipenderebbe dal periodo refrattario, dalla massa e dalla velocità di conduzione delle diverse zone atriali.

Rientri multipli darebbero origine a molteplici fronti d'onda di depolarizzazione i quali, propagandosi attraverso il tessuto atriale, possono frammentarsi e dare origine a nuove onde di attivazione in grado di sostenere

l'aritmia. Le condizioni necessarie affinché si sviluppi un circuito di rientro possono essere anatomiche o elettrofisiologiche.

Secondo *la teoria delle vie anatomiche definite*, affinché si crei un circuito devono esistere due vie distinte di conduzione collegate tra di loro.

Se una delle due vie è caratterizzata da un blocco di conduzione dovuto a un rimodellamento strutturale dell'atrio, l'impulso percorre una strada alternativa con il rischio che quella bloccata venga percorsa in direzione retrograda, dando così il via ad una conduzione circolare.

Il rientro può essere anche *funzionale*, dovuto anche alla presenza di fibre caratterizzate da proprietà elettrofisiologiche differenti come il periodo di refrattarietà.

Facendo riferimento alla figura 14, si ha che, un'attivazione prematura della zona II non riesce ad attivare la zona I e quindi a propagarsi attraverso il percorso più breve, in quanto quest'ultima è ancora in refrattarietà. Pertanto l'attivazione della zona II può propagarsi seguendo una via alternativa raggiungendo la zona I quando il suo periodo refrattario è terminato, attivandola. A questo punto il potenziale d'azione potrà propagarsi nuovamente verso la zona II, riattivandola, facendo in modo che il processo continui, generando un circuito.

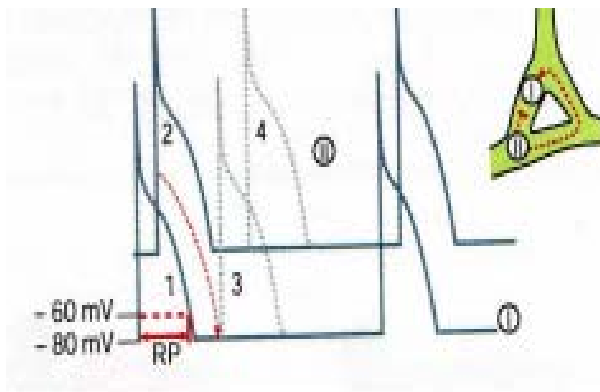


Fig.14 Generazione di un circuito di rientro [25]

Minore è la velocità di conduzione, minore è il periodo di refrattarietà, maggiore è la massa atriale, maggiore sarà il numero di circuiti di rientro.

La teoria focale ad alta frequenza prevede l'esistenza di uno o più foci atriali che si depolarizzano autonomamente generando un potenziale d'azione che determina la fibrillazione dell'intero atrio.

Tali foci generalmente si originano in prossimità delle vene polmonari costituite da fibre muscolari caratterizzate da un periodo refrattario molto breve, condizione favorevole al sostentamento della FA. Tali foci attualmente costituiscono l'obiettivo principale della procedura di ablazione e possono originarsi anche in altre sedi come il legamento di Marshall, il seno coronarico e la vena cava superiore.

L'ultima teoria, oggetto di questo lavoro di tesi, è quella dei rotori, che consiste in "un'onda madre" caratterizzata da una frequenza di scarica molto elevata. Quest'onda che guida e mantiene l'aritmia è localizzata in atrio sinistro, nella regione antrale vicino alle 4 vene polmonari e si propaga nell'atrio attraverso le sue onde figlie in modo irregolare, tanto che l'attività fibrillatoria dell'atrio si può registrare anche in lontananza dal rotore principale.

Si tratta anche in questo caso di circuiti di rientro e secondo la definizione di Winfree [7], un rotore è un pattern di rotazione e diffusione stabile intorno ad un punto detto pivot.

Jalife [8] sostiene l'ipotesi che il sostentamento della fibrillazione atriale persistente e parossistica, possa dipendere da un piccolo numero di rotori situati nella regione posteriore dell'atrio sinistro in cui si trovano anche gli osti delle 4 vene polmonari. Questi rotori attivando gli atri ad altissima frequenza generano una condizione fibrillatoria.

Haissaguerre [9] sostiene che la zona di congiunzione tra l'atrio sinistro e le vene polmonari presenti proprietà fisiologiche peculiari, tali da generare e sostenere un circuito di rientro. Una differenza sostanziale tra la definizione di rotore e quella di wavelets consiste nell'occupazione spaziale del circuito. I rotori occupano una regione molto più ampia rispetto ai circuiti di Moe, infatti diffondono nell'atrio.

La teoria delle multiple wavelets fu dimostrata nel 1985 da uno studio di Alessie et Al.[10], in cui si mappò l'eccitazione atriale del cuore canino

durante gli episodi di FA, mentre la dimostrazione dell'attività focale ad alta frequenza è dovuta al successo della procedura trans catetere che attualmente ha l'obiettivo di bruciare il tessuto cardiaco in cui si sviluppano i "foci ectopici". Per quanto riguarda invece la teoria dei rotori, si sta cercando di dimostrare la loro esistenza ma è ancora oggetto di studio e di controversie.

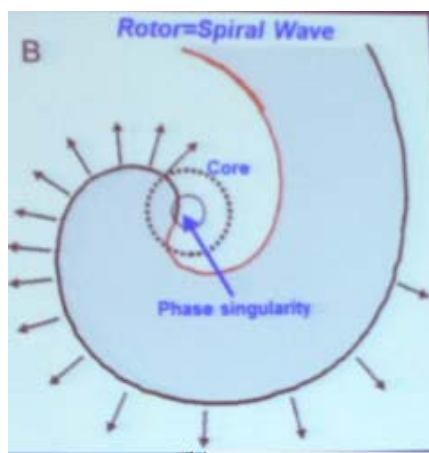


Fig.15 Dinamica di un rotore [26]

3.2 Studio CONFIRM

L'obiettivo dello studio CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) di Narayan et. Al [11], consiste nel provare la presenza di rotori e di impulsi focali in pazienti affetti da FA, dimostrando che, bruciando nei punti in cui si originano i circuiti di rientro, la percentuale di successo della procedura transcatetere aumenta.

Per poter localizzare i rotori è stato creato dalla Topera Medical un sistema di mappaggio in 2D ,Rhythm View, il quale è stato utilizzato durante le procedure di ablazione dei 92 casi clinici esaminati in tale studio.

I soggetti tutti di età superiore ai 21 anni presentavano una FA sintomatica parossistica o persistente e sono state effettuate 107 procedure di ablazione.

Per acquisire gli elettrogrammi è stato utilizzato il catetere Constellation della Boston Scientific, (Natick, Massachusetts), detto anche catetere "Basket". Tale catetere è costituito da 64 elettrodi in platino – iridio e aperto ha la forma di

una sfera (Fig.16). Gli elettrodi sono equamente spazati su 8 spline le quali sono identificate da una lettera (da A fino ad H). Per capire come è orientato il catetere una volta in atrio, sulla spline A è presente un marker fluoroscopico, mentre sulla spline B sono presenti due marker fluoroscopici.



Fig.16 Catetere Constellation [12]

Il catetere Constellation è un catetere diagnostico e ha la particolarità di riuscire a mappare l'intero atrio simultaneamente. Infatti, una volta posizionatosi in atrio, si apre, e gli 8 elettrodi situati sulle spline toccano le pareti dell'intera camera cardiaca, acquisendo in questo modo i segnali endocavitari. Per ottenere una mappatura completa è necessario che il pallone, una volta in atrio, riesca ad aprirsi e a toccare le pareti.

Il Constellation è realizzato in varie dimensioni proprio per adattarsi a quelle dell'atrio del paziente, consentendo in questo modo l'apertura e l'acquisizione di segnali circolari e longitudinali [12] con risoluzione di pochi millimetri, come illustrato in Tabella 3.

Descrizione	Diametro	Spaziatura interelettroica uniforme
Catetere mappante a 64-elettrodi	31mm	2 mm
Catetere mappante a 64-elettrodi	38mm	3 mm
Catetere mappante a 64-elettrodi	48mm	4 mm
Catetere mappante a 64-elettrodi	60mm	5 mm
Catetere mappante a 64-elettrodi	75mm	7 mm

Tab.3 Dimensioni del Constellation [12]

Poiché il catetere fornisce un mappaggio dell'intera camera simultaneamente, risulta essere indicato per poter individuare per poter analizzare la dinamica dell'attivazione atriale ed individuare eventuali circuiti di rientro e quindi la presenza di rotori.

Attualmente è l'unico catetere “**contact**” che fornisce una mappa completa istantanea prelevando i segnali direttamente a contatto con la parete.

Per sfruttare le potenzialità del Constellation è necessario posizionarlo in maniera ottimale nell' atrio. Infatti, un mal posizionamento o una scelta sbagliata delle dimensioni del catetere rispetto a quelle della camera atriale, possono causare: la deformazione delle spline rendendo i segnali difficilmente interpretabili e inutilizzabili per la realizzazione di un mappaggio o la non completa apertura del catetere e quindi la non completa mappatura dell'atrio.

Narayan nel suo studio ha rivolto particolare attenzione alla posizione dei Basket in atrio, tenendo conto delle dimensioni della camera cardiaca dei soggetti presi in esame.

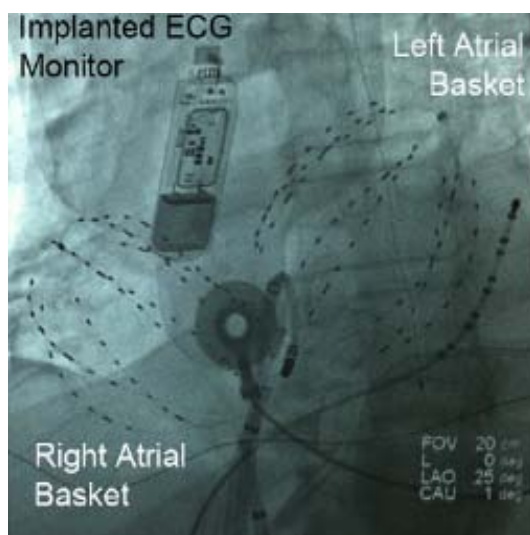


Fig.17 Immagine fluoroscopica che mostra due cateteri basket nell'atrio destro e nell'atrio sinistro. Ai pazienti è stato impiantato un sistema di monitoraggio ECG per tenere sotto controllo l'aritmia dopo la procedura di ablazione.[11]

Solo in 19 pazienti su 92 sono stati inseriti due basket (come nell'esempio in fig. 17), negli altri il Constellation è stato inserito solo in atrio destro.

Attraverso il catetere sono stati acquisiti i segnali bipolari e unipolari endocavitari, e successivamente per dimostrare sia la presenza di rotori che il miglioramento della procedura trans catetere inseguito all'ablazione del loro punto di origine (pivot), sono state eseguite 71 procedure di ablazione convenzionali (isolamento delle 4 vene polmonari), e 36 procedure di ablazione "FIRM-guided", volte all'individuazione ed eliminazione dei circuiti di rientro (su alcuni pazienti la procedura è stata ripetuta).

Le caratteristiche dei 92 casi clinici sono riassunte nella tabella 4:

Characteristics	(n = 71)	(n = 36)	p Value
AF presentation			0.12
Paroxysmal	24 (34%)	7 (19%)	
Persistent	47 (66%)	29 (81%)	
Age, yrs	61 ± 8	63 ± 9	0.34
Male/female	68/3	34/2	1.00
Nonwhite race	9 (13%)	6 (17%)	0.57
History of AF, months	45 (18–79)	52 (38–110)	0.04
Left atrial diameter, mm	43 ± 6	48 ± 7	0.001
LVEF, %	55 ± 12	53 ± 15	0.59
CHADS ₂ score			0.09
0 or 1	38 (54%)	13 (36%)	
2 or more	33 (46%)	23 (64%)	
NYHA functional class			0.47
0 to I	61 (86%)	29 (81%)	
II to III	10 (14%)	7 (19%)	
Comorbid conditions			
Hypertension	50 (70%)	31 (86%)	0.07
Diabetes mellitus	22 (31%)	12 (33%)	0.81
Prior stroke/TIA	12 (17%)	6 (17%)	0.95
Coronary disease	20 (28%)	18 (50%)	0.03
Hypercholesterolemia	48 (68%)	30 (86%)	0.05
Prior conventional ablation	18 (25%)	15 (42%)	0.08
Previously failed >1 antiarrhythmic drug	16 (23%)	16 (44%)	<0.05
Class I	16 (23%)	9 (25%)	0.78
Sotalol	30 (42%)	17 (47%)	0.63
Dofetilide	9 (13%)	8 (22%)	0.20
Amlodarone	27 (38%)	22 (61%)	0.02
Days since amlodarone discontinued	150 (60–365)	365 (69–730)	0.08
Concomitant drug therapy			
ACEI/ARB	45 (63%)	21 (58%)	0.61
Beta-adrenoceptor antagonists	48 (68%)	24 (67%)	0.92
Calcium-channel blockers	21 (30%)	11 (31%)	0.92
Statins	42 (59%)	19 (53%)	0.53

Tab.4 Caratteristiche dei casi clinici [11]

Per quella convenzionale, sono stati utilizzati i sistemi di mappaggio più comuni nella pratica clinica, come il sistema Navx (St.Jude Medical, Minneapolis, Minnesota) o il sistema Carto (Biosense-Webster, Diamond Bar, California). Per l’ablazione “FIRM – guided”, è stato invece utilizzato il sistema di mappaggio 2D Rhythm View realizzato dalla Topera per la ricerca dei rotori. In 101 casi sono state effettuate entrambe le procedure: prima sono stati eliminati i rotori e poi sono state isolate le 4 vene polmonari. Invece in 6 casi è stata invece effettuata solo quella convenzionale. Il sistema di mappaggio 2D ha rilevato in 98 su 101 casi la presenza dei rotori e sono state bruciate le zone da cui essi si sono originati.

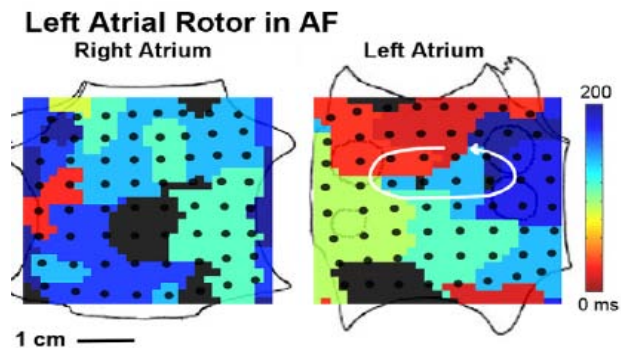


Fig. 18 Individuazione di un rotore attraverso la mappa elettroanatomica in 2D ricostruita dal sistema Rhythm View.[11]

La mappa in figura 18 è la mappa elettroanatomica spazio-temporale ricostruita con il sistema di mappaggio Rhythm View. Questa mappa mostra la presenza di un rotore. Ogni punto nero rappresenta un elettrodo, per cui sono 64. La mappa si basa sui tempi di attivazione: infatti l'impulso, propagandosi, raggiunge gli elettrodi in istanti diversi e ad ogni istante è associato un colore. La seguente figura invece mostra la presenza di un rotore in tre cicli di AF (AF1,AF2,AF3) e i segnali endocavitari corrispondenti alla zona in cui esso è presente.

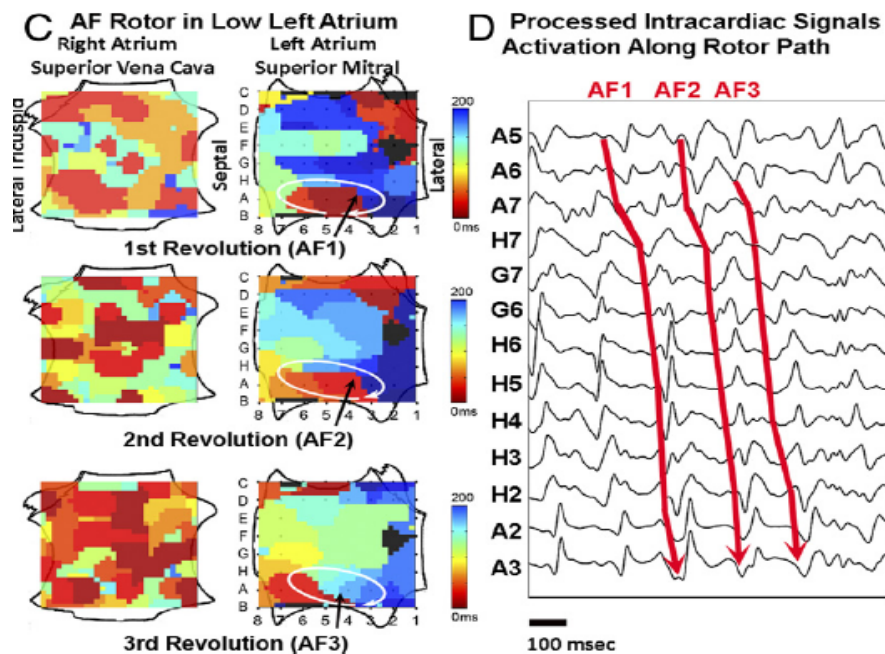


Fig. 19 Mappa elettroanatomica (C) e segnali endocavitari (D) durante 3 cicli di un rotore in AF.[11]

Le lettere presenti sia nella mappa che vicino ai segnali EGM corrispondono alle lettere delle spline e per ogni spline gli elettrodi sono numerati da 1 a 8. Se si osserva con attenzione la figura D, il rotore parte dall'elettrodo A5, si propaga e arriva all'elettrodo A3, formando un circuito.

Lo studio CONFIRM ha concluso per la prima volta che il mantenimento della fibrillazione atriale nell'uomo è causato dalla presenza dei rotori.

I risultati hanno dimostrato un arresto o un' attenuazione della patologia nell'86% dei pazienti su cui è stato utilizzato il metodo FIRM –guided, con successivo ripristino del ritmo sinusale.

I pazienti sono stati sottoposti a controlli per i due anni seguenti l'esecuzione delle procedure, e i monitor ECG impiantati hanno monitorato i pazienti registrando la loro attività cardiaca.

Dall' analisi dei tracciati è emerso che l'82,4 % dei pazienti trattati con tecnologia FIRM non ha presentato episodi di fibrillazione atriale, al contrario del 44,9% di quelli trattati solo con l'ablazione convenzionale.

Capitolo 4

Materiali e Metodi

Questo lavoro di tesi è stato realizzato in collaborazione con l'U.O. di Cardiologia dell'ospedale "Bufalini" di Cesena, presso la quale sono affrontate con la massima professionalità le più importanti disfunzioni aritmiche e cardiache, quali l'extrasistolia ventricolare, la tachicardia ventricolare e la fibrillazione atriale.

La sala di Elettrofisiologia fa uso delle tecnologie più avanzate e sicure che vanno dall'ablazione transcatetere a radiofrequenza all'impianto di elettrostimolatori cardiaci e defibrillatori per la resincronizzazione cardiaca (CRT).

Per creare il sistema di analisi dei dati elettroanatomici, obiettivo di questa tesi, sono stati utilizzati i segnali endocavitari acquisiti con il catetere Constellation, il quale è stato adoperato in due procedure di ablazione trans catetere. Il Constellation è disponibile sul mercato europeo dal 2013 e queste acquisizioni sono fra le prime in Italia.

4.1 Acquisizioni in Sala di Elettrofisiologia

Per la realizzazione di questo lavoro ho frequentato il laboratorio di Elettrofisiologia per circa 6 mesi. I primi due sono stati fondamentali per comprendere nel dettaglio la procedura trans catetere a radiofrequenza e i dispositivi medici impiegati durante la procedura stessa.

Durante i primi mesi, è stato studiato il data export del sistema di mappaggio Ensite Navx della St. Jude Medical (Inc., St. Paul Minnesota), e sono stati esportati dei file di prova, in modo tale da conoscere il formato dei dati utilizzati per la realizzazione delle mappe elettroanatomiche e in particolare come questi sono organizzati all'interno dei file.

Il sistema di mappaggio Navx è in grado di effettuare la ricostruzione elettroanatomica in 3D dell'atrio sfruttando il campo elettrico generato da piastre adesive di riferimento, applicate sul paziente secondo le 3 direzioni dello spazio.



Fig.20 Sistema Ensite Navx [13]

L'operatore, tramite la ricostruzione anatomica ed elettrica dell'atrio, visualizza gli elettrocatereteri e le pareti endocardiche in tempo reale, riducendo l'esposizione ai raggi fluoroscopici.

Il sistema è in grado di ricostruire la geometria 3D basandosi sia sulle immagini TAC o RMI, sia sfruttando il catetere ablatore posto nella camera atriale.

Infatti il catetere, toccando le pareti dell'atrio, acquisisce dei punti, le cui coordinate rispetto ad un catetere di riferimento (solitamente è situato nel seno coronarico) sono elaborate dal sistema Ensite per ricostruire la geometria.

Il sistema è composto da un *amplificatore* di ingresso dei segnali biologici (ECG, EGM,...), connesso alla *Display Workstation* (DWS). Quest'ultima è composta da due monitor (uno locale e uno remoto) e da un computer.

Il computer prevede un software per l'interpretazione e la visualizzazione dei dati provenienti dall'amplificatore; un monitor è posizionato accanto al computer, l'altro vicino al tavolo operatorio e serve all'elettrofisiologo per effettuare la procedura.

Il sistema Ensite è formato da due sottosistemi in grado di fornire due tipologie di mappe elettroanatomiche.

Il primo è il sistema non *contact* Ensite Array, il quale utilizza un catetere mappante a forma di pallone che viene inserito al centro della camera atriale (Fig.21). Il pallone, costituito da 64 elettrodi, non tocca le pareti dell'atrio, per cui per fornire un mappaggio dello stesso, proietta i potenziali sulla geometria ricostruita.

In questo modo si riesce ad ottenere simultaneamente una mappa elettroanatomica dell'intera camera cardiaca.



Fig. 21 Sistema Ensite Array [13]

Il secondo invece è il sistema Ensite Navx, il quale sfrutta il campo elettrico generato dalle piastre (patch) poste sul paziente nelle seguenti direzioni: anteroposteriore, sinistra-destra, e cranio-caudale rispetto al torace del paziente (Fig.22).

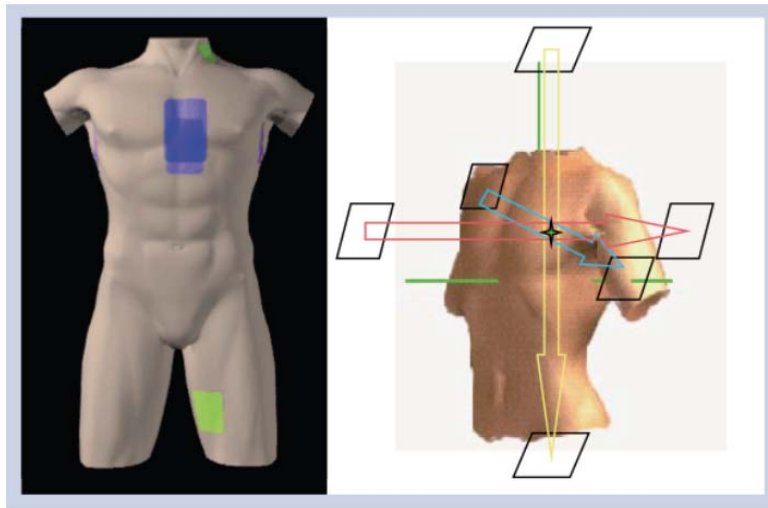


Fig.22 Disposizione delle piastre del sistema Navx [13]

Il campo elettrico è generato da un segnale elettrico esterno a frequenza pari a 8,136 Hz.

Quando si utilizza invece il sistema Ensite Array, il campo elettrico non è generato dalle piastre esterne, ma dal pallone stesso.

Gli elettrodi dei cateteri registrano lo scambio di corrente che avviene tra le piastre consentendo in questo modo la loro visualizzazione nello spazio 3D.

Infatti, quando una corrente elettrica è applicata esternamente sul torace, si verifica una caduta di potenziale all'interno del cuore che viene registrata dai cateteri, permettendo la determinazione della posizione dei loro elettrodi.

Nota la loro posizione, è possibile registrarla istante per istante, ottenendo la geometria 3D.

Durante la procedura di ablazione, vengono realizzate 2 tipologie di mappe elettroanatomiche:

- **Mappa di voltaggio:** la mappa è costruita basandosi sull'ampiezza del segnale e quindi sul voltaggio degli EGM (elettrogrammi), e consente di distinguere le aree normali da quelle a basso voltaggio (inferiore a 1,5 mV), che possono essere caratterizzate dalla presenza di fibrosi.

- **Mappa di attivazione:** la mappa rappresenta tramite un codice colore le zone di attivazione dell'atrio, consentendo la visualizzazione della dinamica dell'aritmia.

Una buona ricostruzione elettroanatomica dipende fortemente dalla qualità dei segnali endocavitari registrati e da un'accurata ricostruzione 3D della geometria, la quale, se non si utilizzano immagini TAC o RMI, risulta essere operatore dipendente.

4.2 Acquisizione dei dati

Prima delle due procedure trans catetere effettuate con il Constellation, ho avuto la possibilità di assistere alla sua configurazione e al suo settaggio sia sul poligrafo, sia sul sistema Ensite.

Inizialmente si era pensato di collegare il Constellation solo al poligrafo, il quale consente solo la visualizzazione dell'andamento nel tempo degli elettrogrammi.

Successivamente, poiché il sistema di mappaggio è in grado di fornire molte più informazioni rispetto al poligrafo utili per la realizzazione di questo lavoro, si è pensato a un modo per inserire il Constellation sul sistema Ensite. Infatti, mentre dal poligrafo è possibile esportare solo i segnali EGM, dal Navx è possibile esportare: la geometria ricostruita durante le procedure, i segnali endocavitari, le coordinate relative alla posizione nello spazio degli elettrodi e il segnale ECG.

Quando si setta un catetere sul sistema di mappaggio, gli si assegna un nome, solitamente in base alla sua posizione nell'atrio (es. CS= seno coronarico) (Fig.22).

Catheter[1](name, num electrodes):	CS,10
Electrode[0](name, channel):	D,0
Electrode[1](name, channel):	2,1
Electrode[2](name, channel):	3,2
Electrode[3](name, channel):	4,3
Electrode[4](name, channel):	5,4
Electrode[5](name, channel):	6,5
Electrode[6](name, channel):	7,6
Electrode[7](name, channel):	8,7
Electrode[8](name, channel):	9,8
Electrode[9](name, channel):	10,9

Fig. 23 Configurazione del catetere posto nel seno coronarico.

In questo caso specifico, il catetere è costituito da 10 elettrodi

Per i segnali bipolari, bisogna specificare al sistema le coppie di elettrodi (gli elettrodi sono numerati) tra cui effettuare la differenza di potenziale.

Il numero del canale invece, è il numero della testina a cui sono collegati gli elettrodi e che a sua volta è collegata al pre-amplificatore del sistema Ensite (Fig.24).



Fig. 24 Testina del sistema Ensite [13]

Per quanto riguarda il settaggio del Constellation, per poterlo visualizzare sul sistema Ensite, è stato inserito come se le spline fossero 8 cateteri distinti costituiti da 8 elettrodi ciascuno (Fig. 25).

Catheter[3](name, num electrodes): cost,8	
Electrode[0](name, channel): D,20	
Electrode[1](name, channel): 2,21	
Electrode[2](name, channel): 3,22	
Electrode[3](name, channel): 4,23	
Electrode[4](name, channel): 5,24	
Electrode[5](name, channel): 6,25	
Electrode[6](name, channel): 7,26	
Electrode[7](name, channel): 8,27	
Catheter[4](name, num electrodes): cost,8	
Electrode[0](name, channel): D,28	
Electrode[1](name, channel): 2,29	
Electrode[2](name, channel): 3,30	
Electrode[3](name, channel): 4,31	
Electrode[4](name, channel): 5,32	
Electrode[5](name, channel): 6,33	
Electrode[6](name, channel): 7,34	
Electrode[7](name, channel): 8,35	

Fig. 25 Configurazione di due spline del Constellation. I cateteri sono stati chiamati tutti con il nome Cost.

Le due procedure di ablazione transcatetere in cui è stato utilizzato il Constellation, riguardavano due casi di pazienti affetti da FA parossistica.

In entrambi i casi il catetere è stato inserito durante la procedura per qualche minuto e la geometria è stata ricostruita con il catetere ablatore.

Primo caso: il Constellation, arrivato in atrio, si è aperto anche se non tutti gli elettrodi hanno raggiunto le pareti dell'atrio. In particolare la parte distale del catetere si è un po' schiacciata, per cui la forma assunta dallo stesso non è esattamente quella di una sfera.

Un elettrodo del catetere non ha funzionato, per cui anziché 64 segnali unipolari, il sistema Ensite ne ha registrati 63. In questo caso i segnali EGM sono stati acquisiti con il Constellation sia in sinusale che in FA.

Il sistema di mappaggio acquisisce solo segnali unipolari, poi è il software che, in base al settaggio prima della procedura, calcola i potenziali bipolari.

Di solito durante le procedure di ablazione, si usano esclusivamente segnali bipolari, perché in questo modo si riesce ad attenuare il rumore ventricolare.

Secondo caso: anche nel secondo caso un elettrodo non ha funzionato, per cui i segnali unipolari risultano essere 63 anziché 64.

Il Constellation arrivato in atrio, non si è aperto, probabilmente perché le dimensioni del catetere erano più grandi delle dimensioni dell'atrio. Pertanto questo caso non è stato trattato nel lavoro di tesi.

4.3 Esportazione e analisi dei dati elettroanatomici

I dati che sono stati esportati dal sistema di mappaggio sono: anatomia 3D ricostruita con il catetere ablatore, 63 segnali unipolari EGM acquisiti con il Constellation, i tracciati ECG e le coordinate xyz degli elettrodi di tutti i cateteri utilizzati durante la procedura. Infatti non è stato possibile esportare la posizione soltanto degli elettrodi del Basket, per cui dopo l'esportazione si è trattato di capire quali coordinate escludere e quali fossero del Constellation.

Per la realizzazione del progetto l'ambiente utilizzato è quello Matlab.

I segnali EGM sono stati esportati in unipolare e il formato del file, come anche quello contenente la posizione degli elettrodi, è .csv.

In questo caso la documentazione relativa al data export del sistema è stata utile per capire cosa contenessero i file, in quanto quest'ultimi, oltre all'informazione utile ai fini del progetto, contenevano anche altri dati (Fig.26/27). Per cui è stato necessario fare un'analisi dettagliata dei file per capire cosa potesse essere utile alla realizzazione del lavoro

EP Catheter Unipolar Waveforms

This option exports all EP Catheter waves that are defined as unipolar, whether or not they are currently displayed, over the specified time interval (caliper, window, or starting at cursor). The user has the option of choosing either RAW or FILTERED data—the former is completely unfiltered, while the latter uses whatever filter settings are currently defined for EP Catheter waves in the Velocity GUI. The file format is .csv, comma-separated value, for ease of loading into Excel.

The standard header for this file also contains a list of EP Catheters defined: one row for each catheter giving its name and number of electrodes, followed by one row per electrode giving it name and channel number (pin connection on the CathLink module). After this is a second list of the same information indexed by channel number, with one row for each used channel showing its catheter name and electrode name (position, beginning with Distal).

The main matrix of waveform data contains four columns of time information followed by three columns (data value, data status, and PIU status) for each EP Catheter Unipolar waveform. Each row of the matrix is one instant in time. See the [standard header](#) description for more information.

Fig.26 Data export del sistema relativo ai segnali unipolari

Electrode Locations

This option exports the spatial positions of each EnGuide catheter electrode over the specified time interval (caliper, window, or starting at cursor). The file format is .csv, comma-separated value, for ease of loading into Excel.

Data Export File Format Specifications – EnSite Velocity System v.3.0 software
Item 90089491 Rev A

pg 20 of 70

State: Released Date: 2012.02.14 16:28 GMT

The standard header for this file also contains a list of EnGuide Catheters defined: one row for each catheter giving its name and number of electrodes, followed by one row per electrode giving it name and channel number (pin connection on the CathLink module). After this is a second list of the same information indexed by channel number, with one row for each used channel showing its catheter name and electrode name (position, beginning with Distal).

The main matrix of location data contains four columns of time information followed by five columns of information for each EnGuide electrode channel. These five are its displayed x, y, and z location (accounting for any registration with the EnSite Fusion™ Registration Module or Field Scaling performed), its data status, and its PIU status. See the [standard header](#) description for more information on the status bits. Each row of the matrix is one instant in time.

Fig.27 Data Export del sistema relativo alle coordinate degli elettrodi.

Il formato del file contenente l'anatomia 3D è .xml.

Il sistema Ensite, realizza l'anatomia utilizzando una mesh di triangoli. All'interno del file .xml infatti, sono contenute due informazioni principali: una riguarda le coordinate dei vertici che costituiscono i triangoli e l'altra riguarda come quest'ultimi siano connessi tra di loro.

Dopo un'attenta analisi del file, si è costruito uno script in Matlab che consente di riuscire a salvare le informazioni in formato .mat . In particolare sono state salvate due matrici, una contenente la posizione dei vertici (xyz), l'altra contenente l'informazione della connessione tra quest'ultimi.

Sovrapponendo l'anatomia dell'atrio con le coordinate degli elettrodi del Constellation durante la FA, è stata ottenuta (Fig.29):

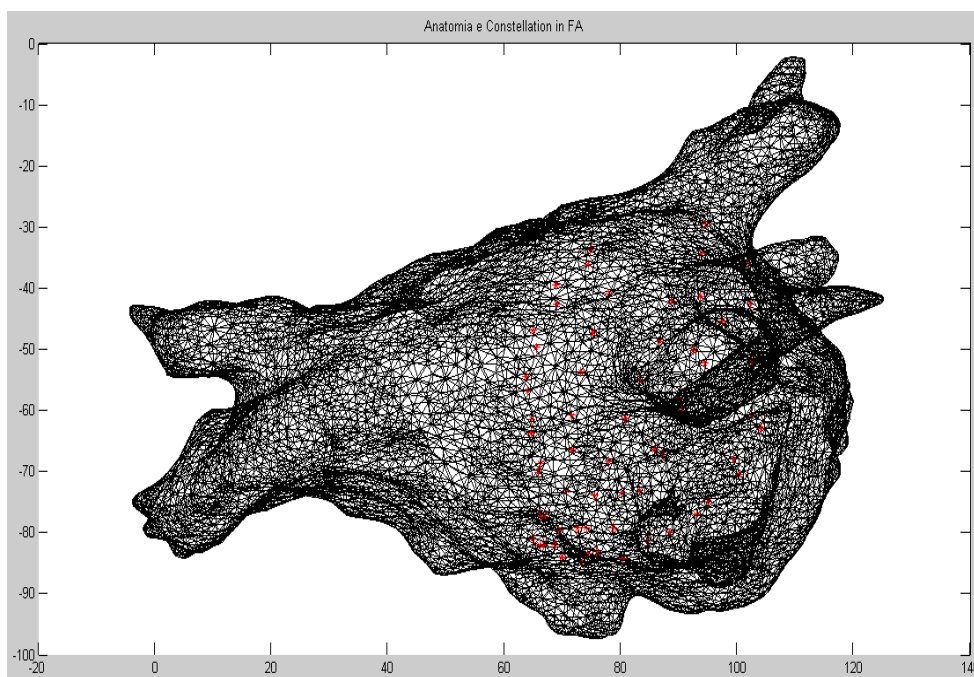


Fig. 28 Anatomia atriale ricostruita con all'interno il Constellation (I 63 elettrodi sono indicati con i punti rossi).

Si può osservare dalla figura 28 che il catetere non si è aperto completamente, infatti, tutti gli elettrodi si addensano in una porzione di atrio mentre un'altra è rimasta scoperta.

In sinusale non cambia molto l'immagine. Infatti l'anatomia è statica: una volta realizzata rimane sempre quella per tutta la procedura, mentre il catetere non è stato spostato in maniera apprezzabile.

4.4 Elaborazione dei segnali elettroanatomici

Dopo aver visualizzato l'anatomia in Matlab, si è trattato di capire come elaborare i dati elettroanatomici per riuscire a costruire delle mappe che ci consentissero di fare un'analisi e uno studio dell'attività elettrica atriale.

In primo luogo è stata esclusa la porzione di atrio non coperta dal catetere e di cui quindi non si avevano i segnali endocavitari.

Pertanto la mappa che è stata realizzata non mostra l'attività dell'intero atrio.

Per fare questo è stato creato un algoritmo che associa ad ogni vertice della geometria l'elettrodo più vicino. Infatti ogni triangolo (patch) dell'anatomia dovrà essere colorato in base al segnale prelevato dall'elettrodo con cui è a contatto o comunque ad esso più vicino.

L'algoritmo si basa su una soglia, per cui tutti i vertici che si trovano ad una distanza da tutti gli elettrodi maggiore di 2,5 cm sono stati esclusi, in quanto ritenuti troppo lontani per poterne valutare l'attivazione.

Si è scelto di utilizzare come soglia 2,5 cm, poiché ci si è resi conto che in realtà alcuni elettrodi sono molto distanti dalla geometria, conseguenza del fatto che il catetere non si è aperto completamente in atrio. Pertanto con una soglia molto bassa, circa una dozzina di elettrodi sarebbero stati scartati.

Inoltre bisogna considerare che l'anatomia è ottenuta con un certo grado di approssimazione e rimane fissa per tutto il tempo di acquisizione, per cui queste approssimazioni si riflettono anche nel calcolo delle distanze tra gli elettrodi che potrebbero risultare significativamente sovrastimate.

Dopo aver associato ogni vertice ad un elettrodo, si è passati all'analisi dei segnali EGM.

Poiché sono state realizzate entrambe le tipologie di mappe, attivazione e voltaggio, sono state implementate due diverse tipologie di elaborazione dei segnali. Innanzitutto, analizzando nel dettaglio i 126 segnali unipolari (63 in FA, 63 in sinusale) alcuni di essi sono stati eliminati in quanto la qualità del segnale non era buona, a causa della presenza di artefatti e/o bassissimo rapporto segnale rumore. Per cui 3 elettrodi nel caso del sinusale non sono

stati presi in considerazione nell'elaborazione, mentre in FA, sono stati considerati tutti e 63 i segnali.

Per analizzare i segnali EGM, si è fatto uso del tracciato ECG, sincronizzato con quello endocavitario.

Infatti, si osserva come la depolarizzazione atriale corrisponda nell'elettrogramma ad un picco negativo (Fig.29).

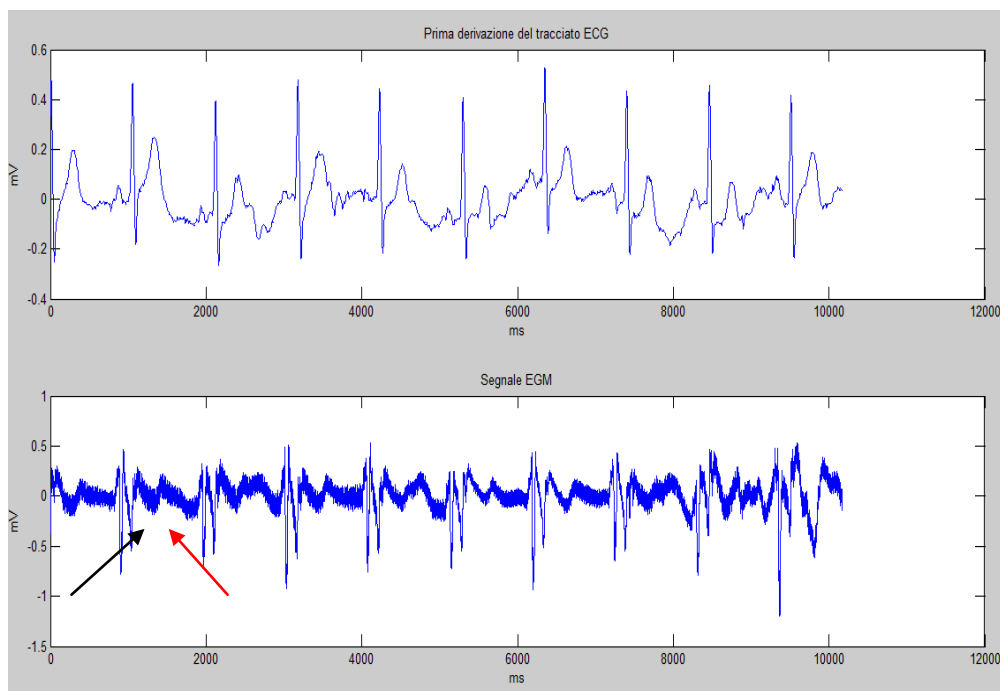


Fig.29 La figura mostra la I derivazione del tracciato ECG sincronizzato con quello EGM in sinusale. La freccia nera indica la depolarizzazione atriale mentre quella rossa indica l'attivazione del ventricolo.

Si può notare come accanto alla depolarizzazione atriale nel segnale EGM, sia presente anche quella ventricolare. L'eliminazione o l'attenuazione di quest'ultima dal segnale unipolare è ancora oggetto di studio. Per quanto riguarda la fibrillazione, invece si ha un andamento come quello in fig. 30:

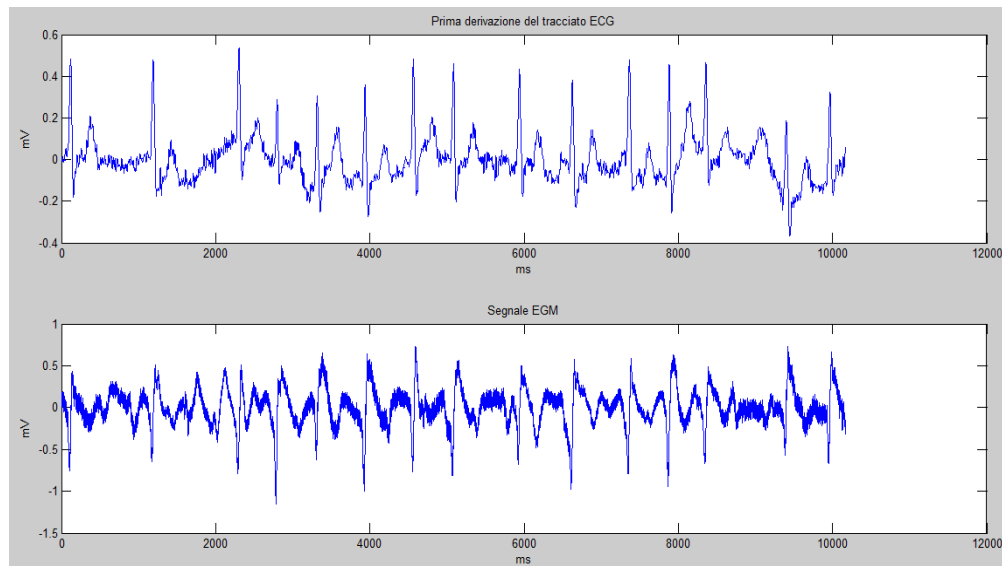


Fig.30 La figura mostra la I derivazione del tracciato ECG sincronizzato con quello EGM in FA

Si può osservare come, a differenza del sinusale in cui le attività ventricolari e quelle atriali sono ben separate, nel caso della FA non è così. Se non avessimo il tracciato ECG sincronizzato, non riusciremmo a distinguere l'istante in cui si attiva l'atrio da quello in cui si attiva il ventricolo.

Infatti in stato di FA, poiché atri e ventricoli non sono sincronizzati, si possono verificare due attivazioni atriali prima di quella ventricolare.

4.4.1 Mappe di voltaggio

Per realizzare le mappe di voltaggio sono stati utilizzati i segnali bipolari.

Questa scelta è stata dettata dal fatto che nei segnali unipolari riscontriamo anche l'attività ventricolare. Con i bipolari, tale attivazione e anche il rumore ad alta frequenza che caratterizza i segnali, sono attenuati (Fig.31 e Fig.32):

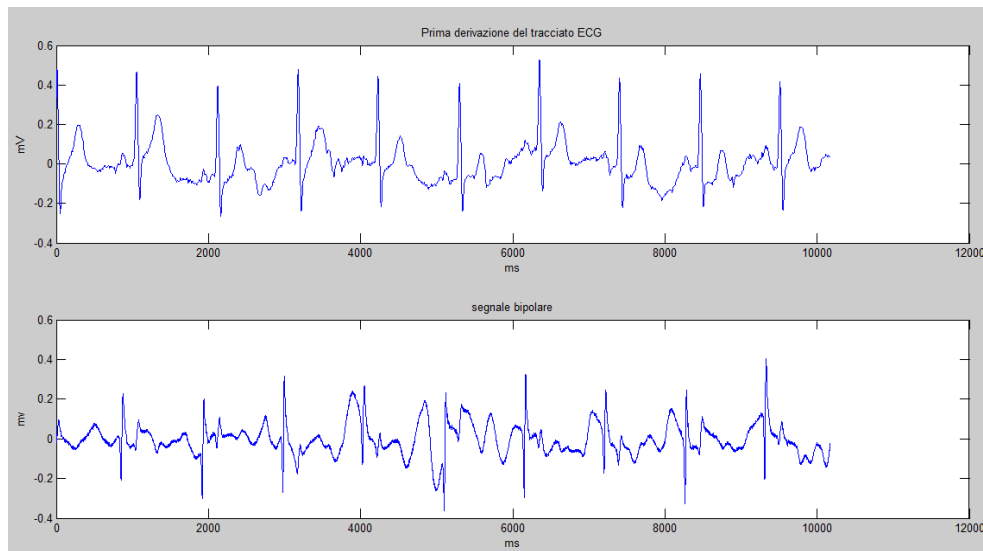


Fig.31 I derivazione del tracciato ECG con il segnale bipolare sincronizzato in sinusale.

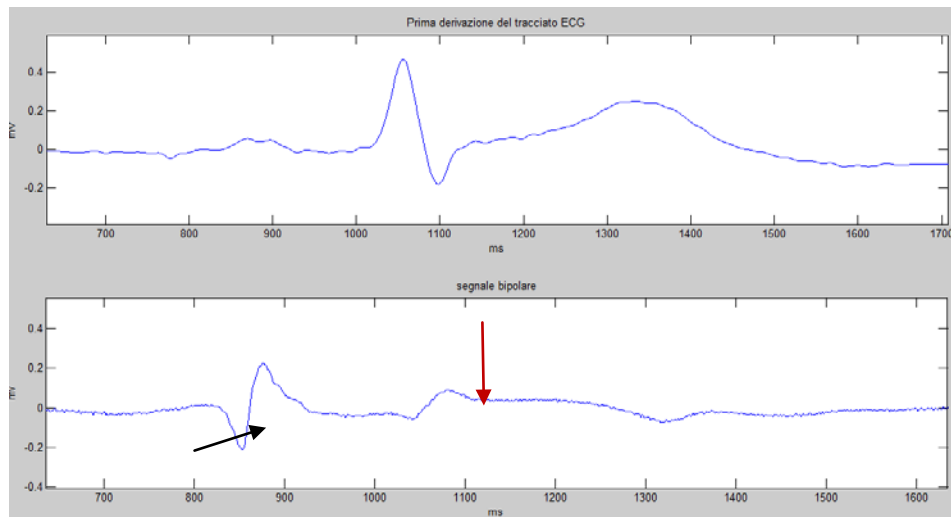


Fig.32 La figura è la stessa della fig.31, soltanto che è stata ingrandita per mostrare che l'attività ventricolare è attenuata. La freccia rossa indica l'attività ventricolare, mentre la nera quella atriale.

I bipolari sono stati creati in modo tale da non perdere l'informazione spaziale degli elettrogrammi. Infatti nel caso sinusale sono 60, mentre nel caso FA sono 63, il numero è rimasto lo stesso. Guardando gli spettri dei due segnali, si può osservare come i disturbi ad alta frequenza vengano attenuati (Fig.33).

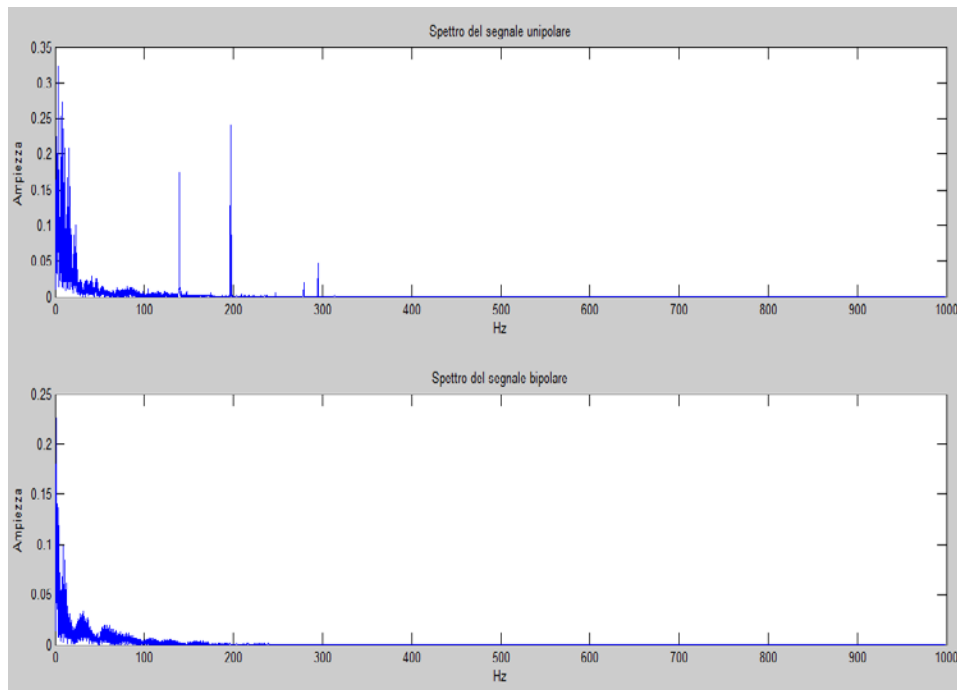


Fig. 33 Spettro del segnale unipolare e spettro del segnale bipolare in sinusale.

Il picco a 200 Hz potrebbe essere dovuto ad un' armonica del disturbo di rete che è stato eliminato con un filtro notch durante la procedura di ablazione dal sistema Navx.

Il segnale bipolare in FA è mostrato dalla figura 34.

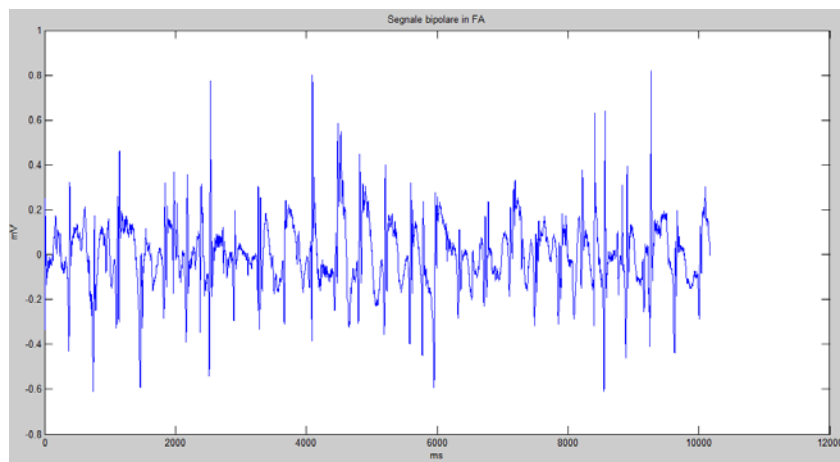


Fig.34 Andamento del segnale bipolare in FA.

Per quanto riguarda invece gli spettri in FA, il contenuto frequenziale non cambia molto rispetto a quello sinusale (Fig. 35)

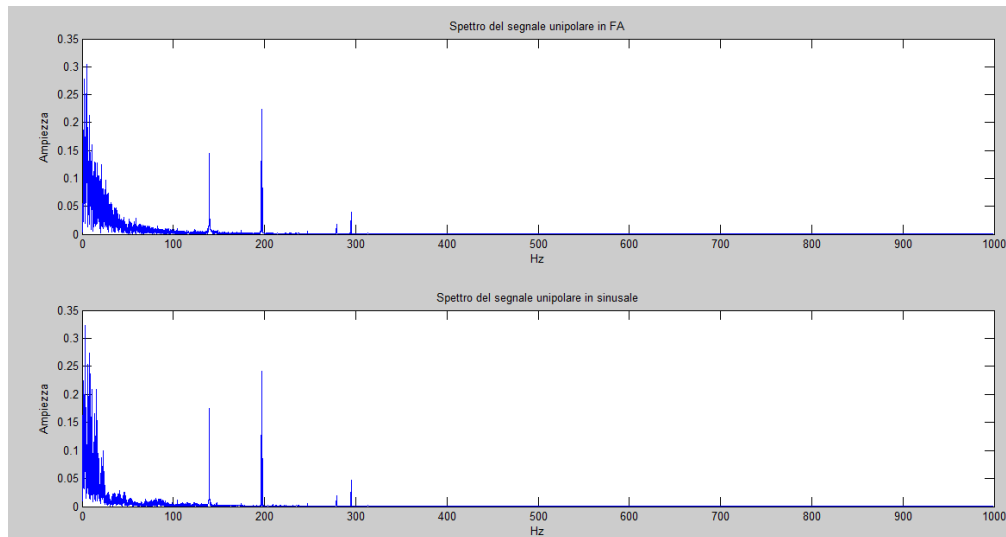


Fig.35 Confronto tra gli spettri del segnale unipolare in sinusale e in FA.

Per poter fare un'analisi in ampiezza è necessario elaborare il segnale bipolare. Osservando l'andamento del segnale bipolare nel tempo si nota un disturbo alle basse frequenze, che è stato eliminato con un filtro passa alto a 15 Hz di frequenza di taglio.

Infatti, poiché ciò che interessa in questo caso è poter dire se l'atrio è attivo, è più o meno attivo e per quanto tempo è attivo, eventuali filtraggi e operazioni di smoothing del segnale che potrebbero alterare sua forma, non costituiscono un problema rilevante.

La frequenza di taglio è stata scelta in maniera tale da "ripulire" il segnale il più possibile, in modo tale da riuscire a vedere con chiarezza le attivazioni dell'atrio (Fig.36).

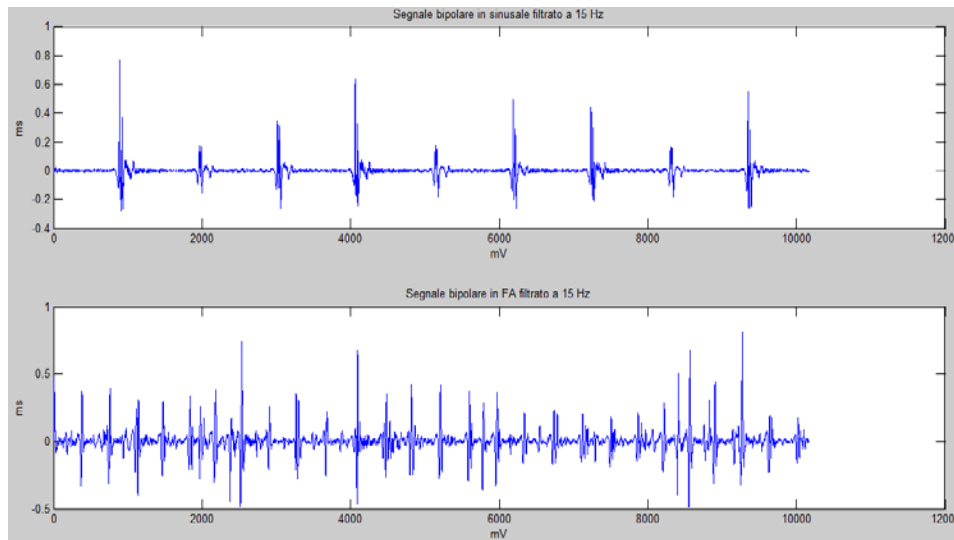


Fig.36 Andamento temporale del segnale EGM in sinusale e in FA dopo il filtraggio.

Il segnale è stato filtrato anche con un filtro passa-basso a 40 Hz.

Dalla letteratura è emerso che per individuare l'attivazione atriale in un segnale bipolare, bisogna osservare l'ampiezza del segnale stesso. Infatti, si ha la massima attivazione in corrispondenza del picco.

Per realizzare le mappe di voltaggio in sinusale e in FA, i segnali non sono stati elaborati in entrambe le situazioni nello stesso modo:

- **Sinusale:** i valori negativi del segnale sono stati azzerati in quanto, per come sono stati costruiti i bipolari (è stato stabilito un verso per la polarizzazione), la parte negativa non costituisce informazione. Infine, per completare l'analisi in ampiezza è stato implementato un algoritmo di smoothing del segnale mediante la media mobile.

Ciò è stato necessario in quanto nel segnale bipolare l'attivazione dell'atrio presenta diversi picchi in successione. Pertanto, se non fosse stata applicata la media mobile, la successione sarebbe stata interpretata come diverse attivazioni, e quindi come se fossero battiti cardiaci che si susseguono con una distanza temporale molto piccola.

La media mobile unisce i picchi formandone uno ed eliminando il problema dei picchi successivi.

La figura 37 mostra un esempio di segnale bipolare in sinusale prima e dopo l'applicazione della media mobile.

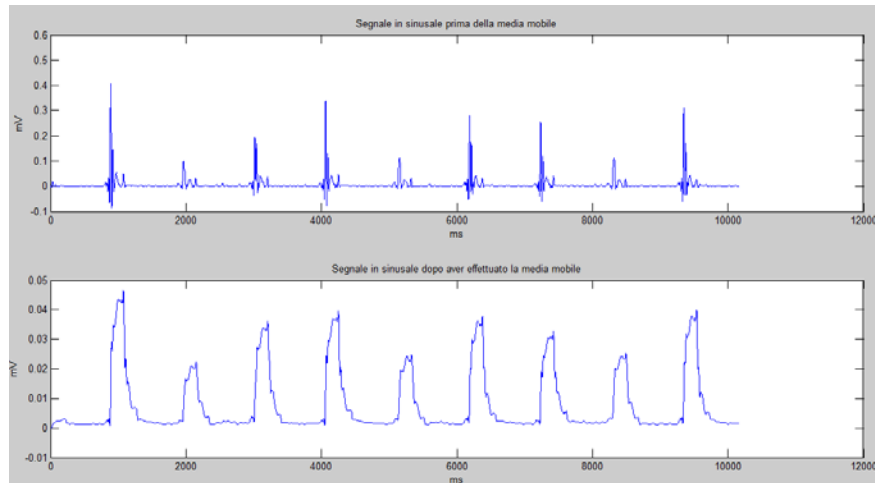


Fig.37 Segnale in sinusale prima della media mobile e dopo.

- **Fibrillazione atriale:** nel caso della fibrillazione atriale non è possibile applicare la media mobile, in quanto ci sarebbe il rischio di fondere attivazioni successive dell'atrio.

Inoltre in questo caso non è facile stabilire un verso di depolarizzazione atriale, per cui i valori negativi non possono essere azzerati.

Pertanto il segnale è stato rettificato e ci si è concentrati sui picchi evitando lo smoothing

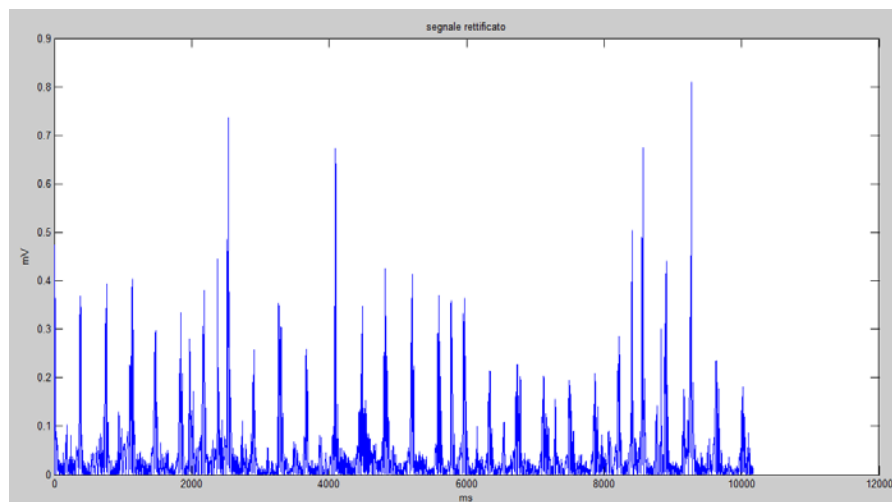


Fig. 38 Segnale rettificato

4.4.2 Mappe di attivazione

Le mappe di attivazione consentono di studiare l'attività atriale fornendo un altro tipo di informazione, ossia quello degli istanti di attivazione delle varie zone dell'atrio.

Questo lavoro di tesi ha posto particolare attenzione alla loro realizzazione, in quanto consentirebbero di poter individuare la presenza di rotori.

Per creare le mappe di attivazione, si è fatto riferimento a segnali unipolari sia in FA che in sinusale.

I segnali unipolari, sono stati filtrati con un filtro passa alto a 15 Hz di frequenza di taglio e con un filtro passa basso a 100 Hz (Fig. 39).

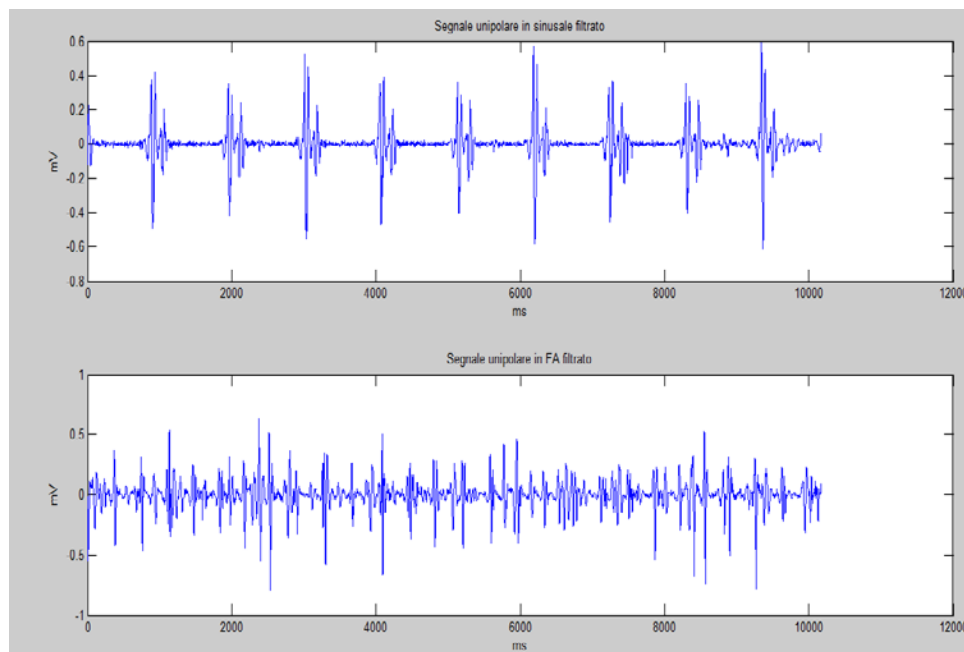


Fig. 39 Segnale unipolare dopo il filtraggio sia in FA che in sinusale

Per la realizzazione delle mappe di attivazione, ci si è concentrati sulla derivata dei segnali EGM, in quanto dalla letteratura è emerso l'attivazione atriale si ha in corrispondenza dei minimi locali della derivata del segnale endocavitario. In altre parole, l'attivazione atriale corrisponde alla massima pendenza negativa del segnale EGM.

Il primo step è stato quello di calcolare le derivate degli elettrogrammi sia in FA che in sinusale.

Queste ultime, una volta calcolate, sono state cambiate di segno, in maniera tale da utilizzare direttamente un comando Matlab che calcola i massimi di una funzione (Fig.40).

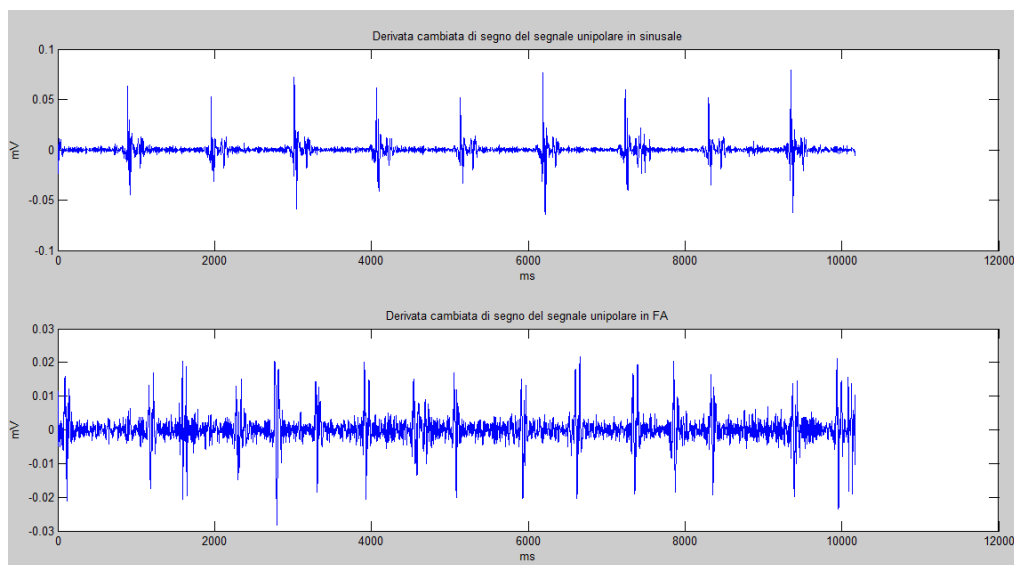


Fig.40 Derivate dei segnali EGM cambiate di segno

Per riuscire a rilevare in maniera univoca ogni attivazione, in quanto anche la derivata presenta picchi successivi che potrebbero essere interpretati in maniera errata come tante attivazioni, è stata fissata una soglia per ogni segnale.

Per fissare le soglie, è stata fatta un'analisi manuale del segnale relativo a ciascun elettrodo, in quanto non è stato possibile, per ragioni di tempo, implementare un algoritmo totalmente automatico per fissarle in modo robusto, in maniera tale da non perdere qualche attivazione.

Per il sinusale, non si sono riscontrate grosse difficoltà, anche perché il segnale è abbastanza regolare, e si riesce a distinguere ciò che è attivazione da ciò che non lo è.

In fibrillazione invece, la situazione è diversa. E' stato molto più difficile stabilire le attivazioni, considerando anche il fatto che il segnale non ha una risoluzione ottimale (Fig.40).

Ovviamente questo non è un metodo generalizzabile, ma per questa tesi è stato utilizzato, poiché si era in possesso dei dati di un solo paziente.

Oltre all'istante di attivazione, è stato calcolato anche l'istante di inattivazione che corrisponde al massimo della derivata non ribaltata. Infatti l'inattivazione corrisponde alla massima pendenza positiva del segnale unipolare. In figura 41, è mostrato un esempio di segnale unipolare e la corrispondente derivata cambiata di segno con i rispettivi tempi di attivazione e inattivazione.

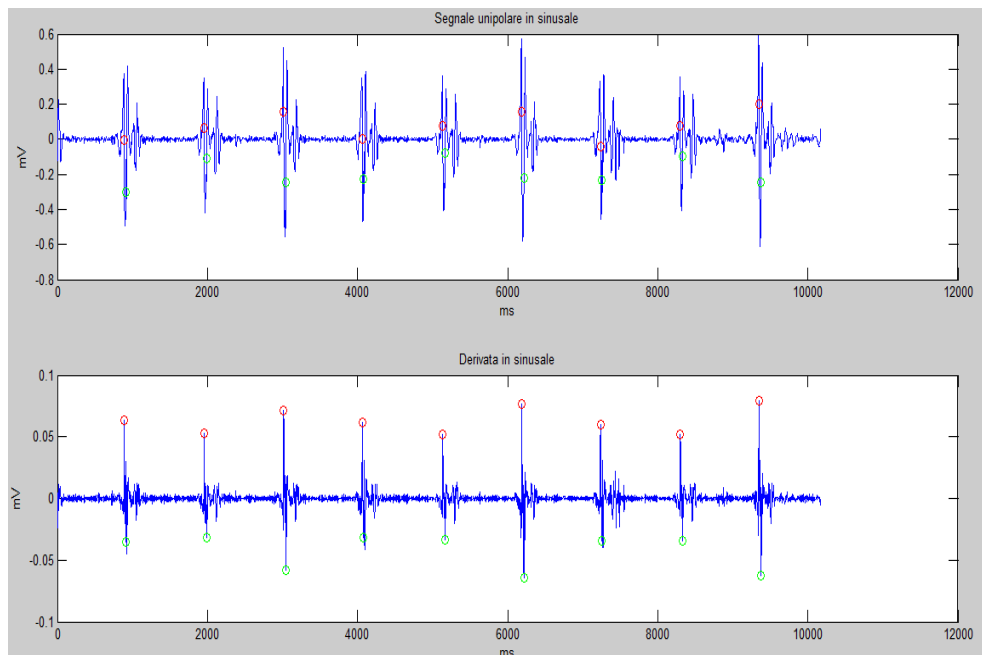


Fig.41 Segnale e derivata con gli istanti di attivazione e inattivazione. Gli istanti di attivazione sono rappresentati con il cerchio rosso, quelli di inattivazione con il cerchio verde.

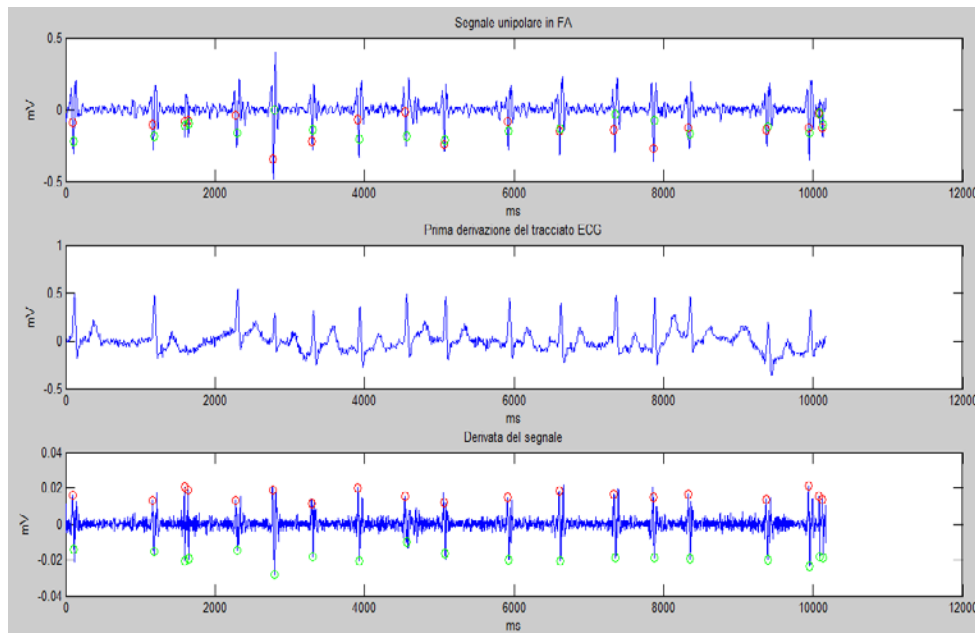


Fig.42 Segnale e derivata con gli istanti di attivazione e inattivazione. Gli istanti di attivazione sono rappresentati con il cerchio rosso, quelli di inattivazione con il cerchio verde.

Si può notare dalla figura 42, che nel caso della FA, anche settando una soglia per ogni elettrodo, non sempre si riesce a stabilire un solo istante di attivazione e di inattivazione per ciascuna reale attivazione.

Durante il settaggio della soglia in FA, il tracciato ECG è stato utile per verificare che oltre all'attivazione dell'atrio, non si stesse rilevando anche quella del ventricolo.

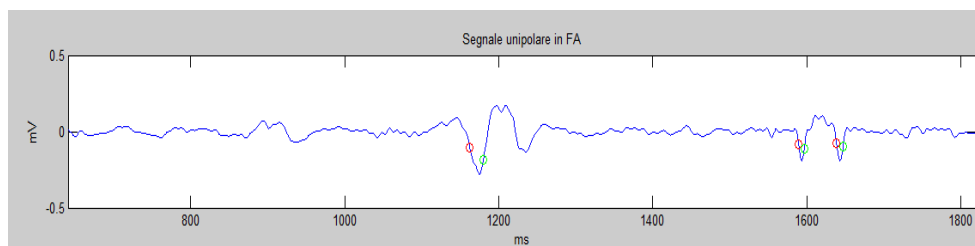


Fig.42 Segnale unipolare in FA. Il cerchio rosso rappresenta l'attivazione, quello in verde l'inattivazione.

Una volta calcolati i tempi di attivazione e di inattivazione sia in FA che in sinusale, sono stati realizzati dei segnali a onda quadra che variano tra 0 e 1.

In particolare quando l'atrio è attivo, il segnale vale 1, quando è inattivo il segnale vale zero (Fig.43).

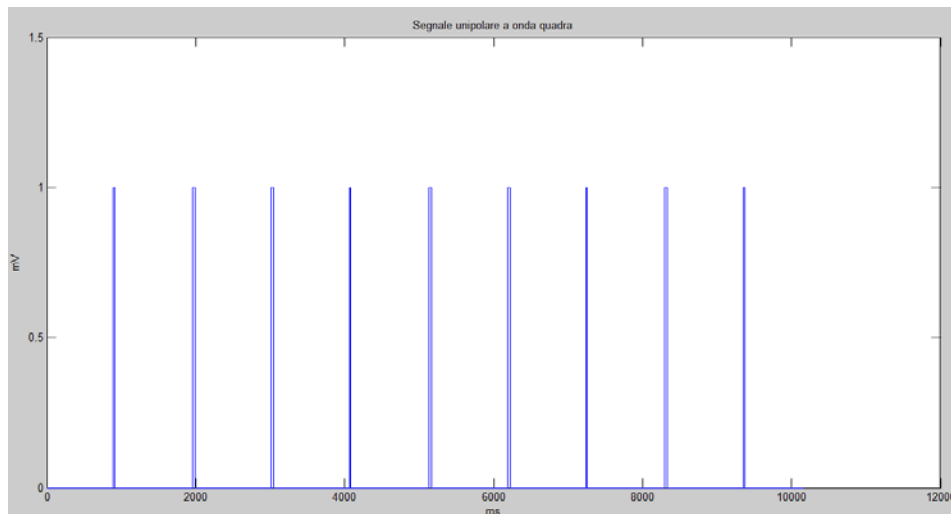


Fig. 43 Segnale in sinusale a onda quadra ricostruito con i tempi di attivazione e inattivazione.

Operando in questo modo si perde completamente la forma del segnale, ma l'informazione che si vuole estrapolare dall'elaborazione di quest'ultimo riguarda esclusivamente l'attivazione dell'atrio, in altre parole se l'atrio è attivo o non attivo (on/off).

Capitolo 5

Risultati

Dopo aver effettuato l'elaborazione dei segnali, si è passati alla realizzazione delle mappe elettroanatomiche e all'implementazione di un algoritmo per individuare la presenza di rotori in atrio.

5.1 Visualizzazione dell'attività elettrica dell'atrio in FA e in sinusale attraverso una mappa elettroanatomica .

Per costruire le mappe, i triangoli che costituiscono l'anatomia 3D sono stati associati agli elettrodi in base alla distanza da quest'ultimi. In questo modo, ad ogni elettrodo è stata associata una zona dell'atrio che sarà colorata in base agli elettrogrammi acquisiti dall'elettrodo stesso.

L'algoritmo implementato per l'associazione elettrodo-vertice è realizzato in maniera tale da non attribuire lo stesso vertice a due elettrodi.

Per la costruzione della mappa di voltaggio è stato utilizzato un comando Matlab che impiega di default una colormap che va dal blu (valori bassi) al rosso (valori elevati) per colorare le patch della geometria. Al comando basta fornire in ingresso: i segnali, i vertici associati a ciascun elettrodo e un intervallo di valori (un potenziale massimo e un potenziale minimo), necessario a scalare i colori. Infatti, al potenziale massimo è associato il rosso, al potenziale più basso il blu, mentre ai valori intermedi sono associati i colori compresi tra il blu e il rosso.

Nel caso del sinusale, poiché i valori negativi sono stati azzerati, come potenziale più basso è stato scelto lo 0. Per quanto riguarda quello massimo, è stata fatta un'analisi del segnale bipolare per individuare il picco di attivazione più basso di tutti e per settarlo come potenziale più basso.

In questo modo, anche le attivazioni più piccole sono rappresentate dal colore rosso, consentendo di essere visualizzate.

Per quanto riguarda la mappa di voltaggio in FA, è stato settato, oltre al potenziale massimo, anche quello minimo, in quanto la parte negativa non è stata azzerata.

La figura 44 mostra la mappa elettroanatomica di voltaggio realizzata in sinusale. L'immagine si riferisce un frame del video (Fig.44). Infatti sono stati realizzati 4 video (due per il voltaggio e due per l'attivazione) che mostrano il cambiamento nel tempo delle mappe elettroanatomiche in base ai segnali.

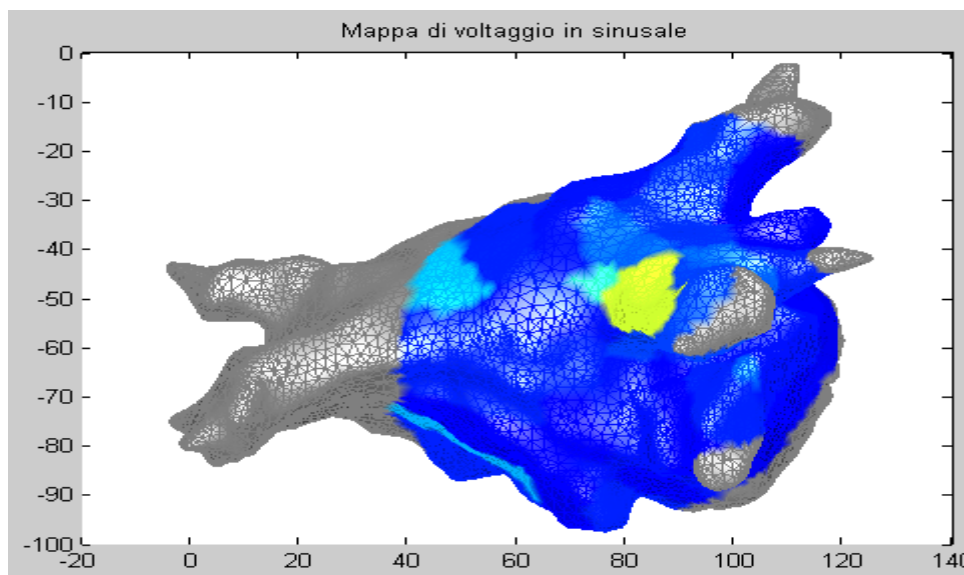


Fig.44 La figura mostra l'atrio in stato di inattivazione. La zona colorata di grigio è la parte dell'atrio che non è stata coperta dal catetere.

La figura 44 mostra l'atrio nel suo stato di inattivazione: la zona gialla, probabilmente è dovuta al fatto che, per qualche segnale, il potenziale massimo fissato, è troppo basso, per cui rimane sempre sullo stato di "quasi" attivazione.

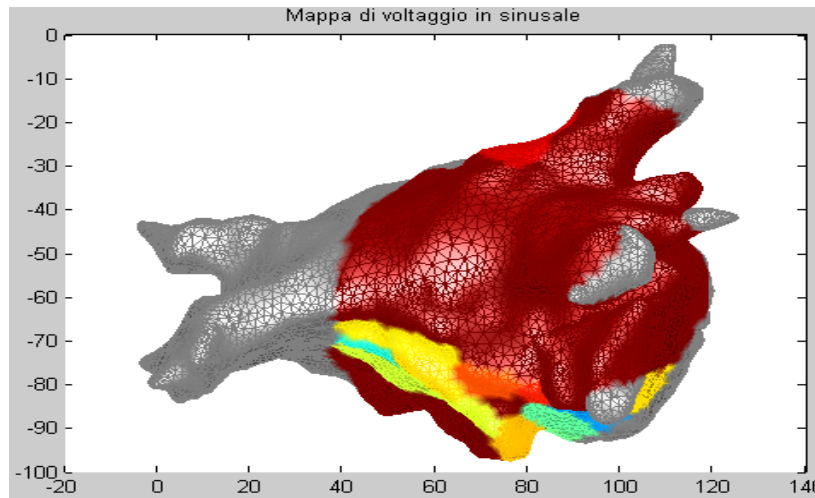


Fig.45 La figura mostra l'atrio in stato di attivazione. La zona colorata di grigio è la parte dell'atrio che non è stata coperta dal catetere.

Per quanto riguarda il sinusale, la mappa ricostruita rispecchia quello che accade ad un cuore sano quando si attiva.

Infatti, osservando il video, si vede come l'attivazione parta dal basso (proviene dall' atrio destro) e man mano, in maniera organizzata, si dirige verso la parte alta dell'atrio sinistro.

Per quanto riguarda la FA si può notare l'attivazione caotica che la caratterizza (Fig.46):

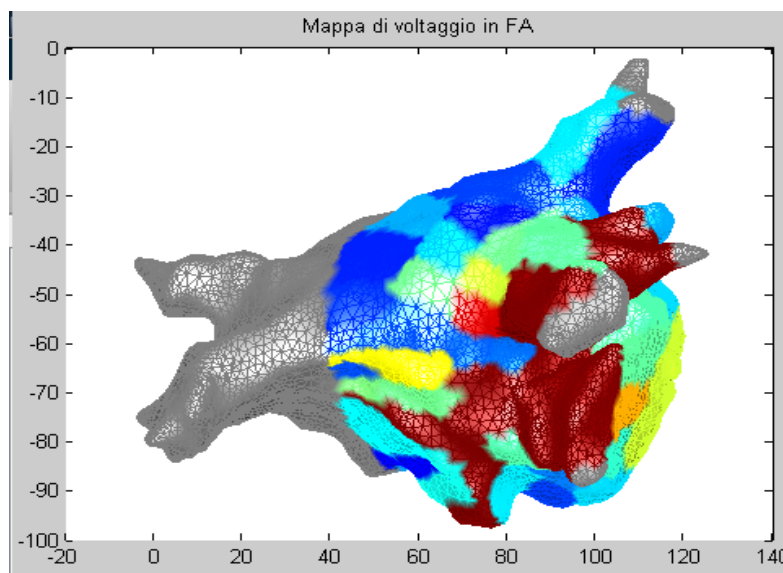


Fig.46 Attivazione elettrica dell'atrio in stato di FA.

Anche in questo caso, si è avuto un riscontro positivo con ciò che accade ad un atrio in stato di FA. Come si evince dalla figura, le zone che si attivano sono in prossimità delle 4 vene polmonari, oggetto della procedura trans catetere e definite “foci ectopici” dell’aritmia.

Dal video che è stato realizzato si vede come l’attività sia disorganizzata e veloce.

Per quanto riguarda invece le mappe di attivazione sia in sinusale che in FA, è stato più semplice stabilire i potenziali massimi e minimi, in quanto il valore del segnale è compreso tra 0 e 1.

Infatti l’immagine ottenuta (Fig.47) non presenta più colori diversi, ma soltanto il blu e il rosso (off/on).

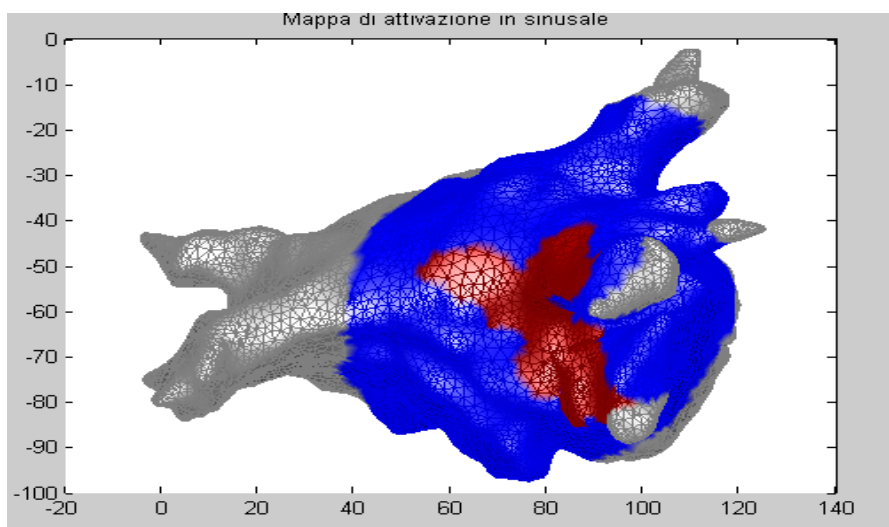


Fig. 47 Mappa di attivazione dell’atrio in sinusale. Il colore rosso indica le zone dell’atrio che si stanno attivando.

Osservando il video della mappa di attivazione, si può notare come quest’ultima parte dal basso e raggiunga l’estremità più alta dell’atrio stesso.

La mappa di attivazione è più facile da interpretare rispetto a quella di voltaggio: l’attività elettrica dell’atrio risulta più chiara.

Osservando le zone che si attivano in stato di FA, è evidente come l'attivazione parta da punti diversi nell'atrio e in particolare vicino agli osti delle 4 vene (Fig.48).

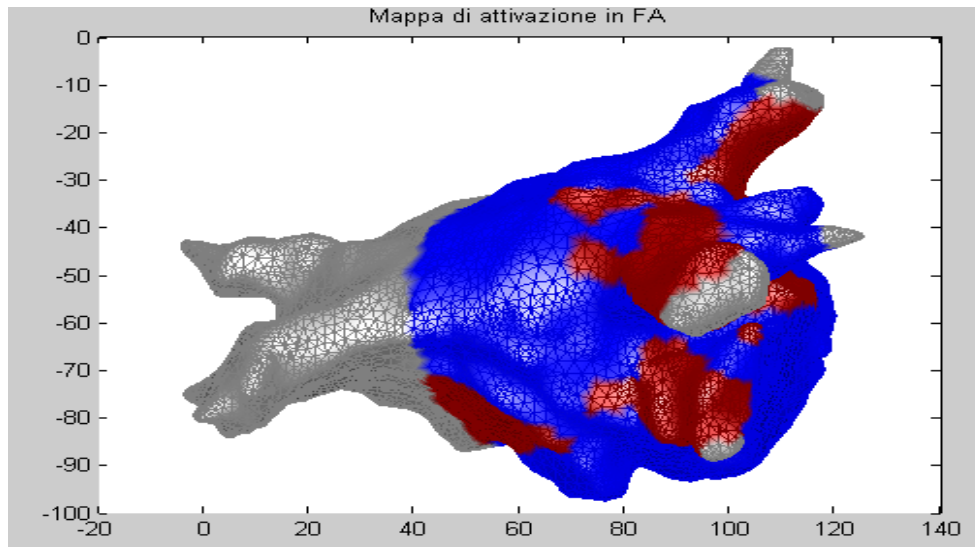


Fig. 47 Mappa di attivazione dell'atrio in sinusale. Il colore rosso indica le zone dell'atrio che si stanno attivando.

5.2 Identificazione di rotori

Dopo aver realizzato le mappe di attivazione grazie alle informazioni ottenute sugli istanti di attivazione e inattivazione atriali, è stato realizzato un algoritmo per la rilevazione della presenza di eventuali rotori in atrio durante la fibrillazione atriale.

E' stata creato uno script che calcola il primo istante di attivazione tra tutti i 63 segnali.

Successivamente sono stati calcolati gli istanti di attivazione successivi al primo considerando sempre tutti e 63 i segnali.

In questo punto dell'algoritmo si è trattato di capire quanti istanti di attivazione successivi al primo calcolare. E' stata scelta una finestra di 20 attivazioni e, durante il calcolo, l'algoritmo ha fornito anche l'informazione spaziale relativa alla zona dell'atrio che si sta attivando. Ciò è reso possibile in

quanto, per ottenere le mappe, ad ogni vertice dell'anatomia è stato associato un elettrodo.

Una volta calcolate le regioni dell'atrio relative alle 20 attivazioni successive, è stata costruita in Matlab una function che, dando in ingresso due regioni, testa se quest'ultime sono confinanti.

Infatti, partendo dalla prima regione (corrispondente alla prima attivazione), il test valuta se la prima regione è confinante con le altre 19 regioni corrispondenti alle 19 attivazioni successive alla prima.

In questo modo, se sono presenti 4 regioni confinanti corrispondenti a 4 attivazioni della finestra, e se queste 4 regioni formano un cerchio, allora è possibile ipotizzare la presenza di un rotore.

L'algoritmo fornisce in uscita una risposta logica : 1 corrispondente al ritrovamento di un rotore, 0 se il rotore non è stato trovato.

In questo caso si è scelto un numero di regioni pari a 4 per identificare un rotore.

Il test ovviamente verifica che l'ultima regione di una successione di 3 confini con la prima della successione stessa.

Se nella prima finestra tramite l'algoritmo non emerge nulla, si ricomincia daccapo considerando come prima attivazione la seconda delle 20 calcolate precedentemente (la finestra trasla di un'attivazione).

Inoltre, il costo computazionale aumenta al crescere del numero di finestre e, per ridurlo, l'algoritmo fornisce automaticamente in uscita 0 nel caso in cui non trovi alcuna regione confinante con la prima, corrispondente alla prima attivazione.

Se invece trova la regione confinante con la prima, prosegue nel cercare, sempre tra le attivazioni della finestra, la terza regione confinante, fornendo sempre 0 in uscita nel caso in cui non la trovi oppure proseguendo in caso contrario. Questa procedura si ripeterà sistematicamente per ogni regione.

L'algoritmo fornisce, nel caso in cui trovi dei rotori, anche le regioni in cui si è manifestato e la loro sequenza.

Considerando una finestra di 20 attivazioni, non sono stati rilevati rotori ad aumentare di molto la finestra non sarebbe stato molto corretto, in quanto i

rotori hanno una dinamica molto veloce: infatti partendo da una regione, dopo pochissimi ms dovrebbero essere rilevati in una delle regioni confinanti.

Come già accennato nel cap. 4, bisogna tener presente che la mappa di attivazione non è precisissima in quanto è stato necessario raggiungere un compromesso: una soglia bassa avrebbe consentito di considerare tutte le attivazioni del segnale, anche quelle più piccole, con il rischio non in maniera univoca quelle più grandi; mentre una soglia troppo elevata avrebbe risolto il problema in quelle più grandi, ma tutte le attivazioni più piccole non sarebbero state considerate.

Il settaggio della soglia in FA è stato più difficile, non tanto per la caratteristica del segnale legato alla patologia in sé, ma soprattutto per la qualità. Infatti, in alcuni segnali è stato molto difficile stabilire cosa fosse attivazione, proprio perché quest'ultime si confondevano con i picchi spuri presenti sul segnale.

.

Conclusioni

In questo lavoro di tesi si è cercato di realizzare un sistema di analisi dei dati elettroanatomici con lo scopo di studiare l'attività elettrica atriale in pazienti affetti da FA, rivolgendo particolare attenzione alla ricerca dei rotori. Per raggiungere tale obiettivo, è stato utilizzato il catetere Constellation della Boston Scientific e il sistema Ensite Navx della S.J. Medical. I dati elettroanatomici sono stati forniti dall'U.O. di Cardiologia dell'ospedale "Bufalini" di Cesena e sono state eseguite due procedure di ablazione trans catetere, utilizzando il Constellation come catetere diagnostico.

Uno dei due casi non è stato trattato in questo elaborato, in quanto il catetere non ha raggiunto l'apertura in atrio, per cui i segnali erano inutilizzabili ai fini di questa trattazione.

Una volta acquisiti i segnali unipolari, questi sono stati elaborati per creare le mappe, in particolare: per la realizzazione della mappa di voltaggio, sono stati creati i segnali bipolari, i quali sono stati accuratamente elaborati per poter realizzare la mappa; per la realizzazione della mappa di attivazione invece, sono stati elaborati i segnali unipolari al fine di estrarre i tempi di attivazione e inattivazione della camera atriale.

La mappa di voltaggio e la mappa di attivazione consentono di studiare l'attività elettrica dell'atrio, fornendo due informazioni diverse: la prima indica se l'atrio si sta attivando, la durata dell'attivazione e quanto è attivo; la seconda invece ci fornisce un'informazione del tipo on /off, attivo non attivo.

Le mappe di voltaggio e le mappe di attivazione, descrivono molto bene il comportamento dell'atrio sia in stato di FA sia in sinusale.

Infatti nelle mappe in sinusale, si vede come la depolarizzazione parta dal basso e si propaghi verso l'alto in modo organizzato, mentre in FA i punti in cui si scatena l'impulso sono random all'interno della camera cardiaca, collocati soprattutto in prossimità degli osti delle 4 vene polmonari.

Infine è stato realizzato un algoritmo il cui scopo è quello di individuare la presenza di rotori. I rotori sono dei pattern di stabile rotazione e diffusione

intorno ad un punto detto pivot (punto da cui si originano), i quali potrebbero causare l'insorgenza o il mantenimento della fibrillazione atriale.

Dall'informazione ottenuta sugli istanti di attivazione e inattivazione dell'atrio in FA, da cui sono state costruite anche le mappe di attivazione, l'algoritmo fornisce in uscita una risposta logica, 0 o 1. Restituisce zero se non è stato trovato nessun rotore, 1 se viene individuato un pivot. In questo secondo caso, vengono evidenziate anche le regioni in cui il rotore si manifesta e l'ordine di attivazione di queste.

Nel caso analizzato l'algoritmo non ha trovato nessun rotore.

Un importante miglioramento degli algoritmi messi a punto in questo studio, riguarda la definizione di soglia sul segnale unipolare utilizzato per individuare gli istanti di attivazione.

A causa della qualità del segnale unipolare, le attivazioni si possono confondere con dei picchi spuri presenti sul segnale e quindi è stato molto difficile settare la soglia.

Inoltre, nell'unico caso studiato, il catetere durante la procedura non si è aperto completamente, per cui si è rilevato che pochi elettrodi si trovavano a contatto diretto con la parete atriale. In questo studio preliminare, per non escludere molti elettrodi e quindi per non perdere informazione spaziale è stata scelta una soglia di 2.5 cm per definire l'intorno anatomico da associare all'elettrodo più "vicino". Tale limite è accettabile ma riduce la risoluzione dei segnali e quindi di conseguenza la possibilità evidenziare la presenza del rotore. Nel futuro prossimo, sono state pianificate presso l'Ospedale Bufalini di Cesena altre procedure di ablazione con l'utilizzo del catetere Constellation e i risultati di questo studio verranno utilizzati per ottimizzare il posizionamento del catetere, così come il posizionamento dei segnali ottenuti in questi interventi costituiranno un test ulteriore per gli algoritmi sviluppati in questa tesi.

Bibliografia

- [1] Luca Mainardi, Leif Sornmo, Sergio Cerutti “ *Understading Atrial Fibrillation: the signal processing contribution*” 2008;
- [2] “*LINEE GUIDA AIAC 2010 PER LA GESTIONE E IL TRATTAMEMENTO DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE*” Vol.13, numero 2, giugno 2010
- [3] EACTS, “*Linee guida per il trattamento della fibrillazione atriale*” Giornale italiano di Cardiologia, vol. Febbraio 2011, 2010.
- [4] <http://bur.regione.emilia-romagna.it/>
- [5] Antonio de Simone, Pietro Turco, Vincenzo la Rocca, Pasquale Nocerino, Stella Greco, Giuseppe stabile “*Ablazione della fibrillazione atriale: isolamento delle vene polmonari o modifica del substrato?*” Laboratorio di Elettrofisiologia, Casa di cura San Michele –Maddaloni (CE).
- [6] Moe GK. “*On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation*” Arch Int Pharmacodyn 1962;183-8.
- [7] Winfree AT: “*Stably rotating patterns of reaction and diffusion*”.Theor Chem 1978;4: 1-51.21. Schuessler RB, Grayson TM, Bromerg.
- [8] Jalife J. “*Rotors and Spiral waves in atrial fibrillation.*” J Cardiovasc Electrophysiol 2003;14:776-780.
- [9] Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. “*Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins.*” N Engl J Med 1998;339:659–66. 3.

- [10] Allessie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, Hollen J. “*Experimental evaluation of moe’s multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation*”.
In: Zipes DP, Jalife J (Ed.). *Cardiac arrhythmias*. New York: Grune & Stratton; 1985. p. 256-276.
11. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, Cain ME;
- [11] Sanjiv M. Narayan, MD, PHD, David E. Krummen, MD, Kalyanam Shivkumar, MD, PHD, Paul Clopton, MS, Wouter-Jan Rappel, PHD, John M. Miller, MD
“*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 Vol. 60, No. 7, 2012 by the American College of Cardiology Foundation;
- [12] www.bostonscientific.com;
- [13] www.ensitevelocity.com
- [14] <http://www.medicoebambino.com/>
- [15] <http://www.benessere.com/>
- [16] <http://it.wikipedia.org/>
- [17] <http://www.ablazione.org/>
- [18] <http://www.lafibrillazioneatriale.it/>
- [19] <http://carminemuto.it/>
- [20] <http://www.cardiopeople.com/>
- [21] <http://www.medicalexp.it/>
- [22] <http://www.cardiolink.it/>
- [23] M. Cavagnaro, “Ablazione a rf,” *Corso di Strumentazione Biomedica II - Univ. Sapienza di Roma*, 2009.
- [24] <http://www.aots.sanita.fvg.it/>
- [25] <http://www.foliacardiologica.it/>
- [26] Comtois P. et al. *Europace* 2005

