

ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

---

SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA  
CAMPUS DI CESENA

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**Calcolo delle mappe di fase a  
partire da elettrogrammi  
in fibrillazione atriale**

TESI DI LAUREA IN:  
LABORATORIO DI BIOINGEGNERIA

RELATORE:  
**PROF.SSA ING.  
CRISTIANA CORSI**

PRESENTATA DA:  
**Graziano Vito Lozupone**

CORRELATORE:  
**PROF. ING.  
Stefano Severi**

CORRELATORE:  
**DOTT.SSA  
Maddalena Valinoti**

III SESSIONE  
ANNO ACCADEMICO 2013/2014



*A mio fratello, ai miei genitori.*



# Indice

<b>1</b>	<b>Fibrillazione Atriale: aspetti generali</b>	<b>9</b>
1.1	Prevalenza . . . . .	9
1.2	Eziopatogenesi . . . . .	10
1.3	Sintomatologia . . . . .	13
1.4	Diagnosi . . . . .	13
1.5	Terapia . . . . .	14
<b>2</b>	<b>Ablazione e mappe di attivazione</b>	<b>17</b>
2.1	L'ablazione trans-catetere . . . . .	17
2.1.1	Tecnica e tecnologie . . . . .	18
2.1.2	Studio CONFIRM . . . . .	22
<b>3</b>	<b>Materiale e Metodi</b>	<b>25</b>
3.1	Materiali . . . . .	25
3.1.1	Dati acquisiti . . . . .	25
3.2	Metodi . . . . .	27
3.2.1	Analisi di fase . . . . .	27
3.2.2	Calcolo inversione di fase . . . . .	30
3.2.3	Calcolo attivazioni atriali mediante la fase . . . . .	34
<b>4</b>	<b>Risultati</b>	<b>35</b>
4.1	Costruzione del Gold Standard . . . . .	35
4.2	Risultato qualitativo . . . . .	38
4.3	Risultato quantitativo . . . . .	44
<b>5</b>	<b>Conclusioni</b>	<b>49</b>



# Introduzione

Le aritmie sono tra le patologie cardiache più frequenti nella popolazione occidentale. Tra queste la *fibrillazione atriale* ha il più alto tasso di incidenza. Per curarla, oltre all'approccio farmacologico, sono sempre più praticate, quando possibile, tecniche di intervento invasive come l'ablazione trans-catetere.

La procedura di ablazione, nella pratica clinica, prevede l'isolamento delle vene polmonari rispetto all'atrio sinistro; recenti studi condotti su piccole popolazioni di pazienti hanno evidenziato che l'ablazione di specifiche aree, quali quelle in cui vengono individuati i rotori, potrebbe migliorare l'efficacia della terapia. Per individuare queste aree, è necessario ricercare strumenti e metodologie innovative. L'*analisi di fase* del segnale si presenta appropriata e di notevole efficacia per l'individuazione di attivazioni in fibrillazione atriale, in quanto permette la valutazione di come queste si generano e si propagano.

Dopo aver ottenuto i dati relativi alle attivazioni, è possibile ricostruire delle *mappe di fase* atriale che possono essere utilizzate dal clinico per individuare i punti in cui cauterizzare.

In questo lavoro di tesi sono stati utilizzati i segnali endocavitari atriali acquisiti con un catetere a contatto di nuova generazione per ottenere gli istanti di attivazione nelle diverse zone della camera atriale. I risultati dell'algoritmo messo a punto e testato su segnali in ritmo sinusale, sono stati confrontati con le performance di due metodi riportati in letteratura, evidenziando prestazioni migliori che potrebbero portare alla costruzione accurata delle mappe di fase e quindi ad una precisa localizzazione delle aree da cauterizzare durante la procedura di ablazione.





# Capitolo 1

## Fibrillazione Atriale: aspetti generali

Si definisce *fibrillazione atriale* (FA) una contrazione irregolare e scoordinata degli atri [1][2].

### 1.1 Prevalenza

La fibrillazione atriale è la forma di aritmia cardiaca più diffusa. I dati epidemiologici confermano che colpisce l'1-2% della popolazione occidentale e che l'incidenza di questa patologia aumenta con l'età fino a raggiungere quasi il 20% della popolazione oltre gli 80 anni, con una prevalenza maggiore nei maschi rispetto alle femmine [3]. Recenti studi confermano che la popolazione affetta da FA è in progressivo aumento [4].

La gestione e la cura di persone affette da FA incide sui bilanci dei sistemi sanitari nazionali in termini di accessi al pronto soccorso (1,5% del totale), di prestazioni ambulatoriali diagnostiche, interventistiche e di degenza. Nel caso italiano le stime parlano di circa 3 miliardi di euro annui, cifra nettamente superiore rispetto ad altre nazioni come Grecia, Spagna e Olanda dove le degenze sono mediamente più brevi.

## 1.2 Eziopatogenesi

Il cuore, in condizioni fisiologiche, ha un ritmo detto *sinusale* e l'impulso elettrico (*depolarizzazione*) è generato in atrio destro ad opera di un complesso di cellule *auto-ritmiche* (fig.1.1) che formano il **nodo seno-atriale** (**Nodo SA**). Da qui l'onda di depolarizzazione segue un percorso di conduzione ordinato di fibre, anch'esse auto-ritmiche, le **vie internodali**, fino al **nodo atrio-ventricolare** (**Nodo AV**), localizzato sul pavimento dell'atrio destro.

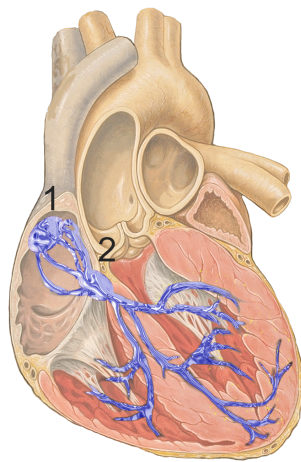


Figura 1.1: Conduzione cardiaca: 1 Nodo AV, 2 Nodo SA

Dal nodo AV, l'impulso passa al *fascio di His*, da cui, si diramano due branche, la destra e la sinistra, che trasmettono l'impulso ai ventricoli attraverso le *fibre di Purkinje* [5].

In presenza di fibrillazione atriale (fig.1.2), la depolarizzazione non genera dal nodo SA e non segue ordinatamente le fibre autoritmiche fino al nodo AV. Si verifica la depolarizzazione in vari punti dell'atrio, dando origine a dei *focolai ectopici* localizzati soprattutto vicino le vene polmonari. Questo fenomeno determina la perdita della piena funzionalità degli stessi atri.

Al nodo AV è raggiunto da un numero di impulsi pari a 400-600 al minuto ma, grazie alla funzione di *pacinig*, soltanto 150 al minuto sono in grado di at-

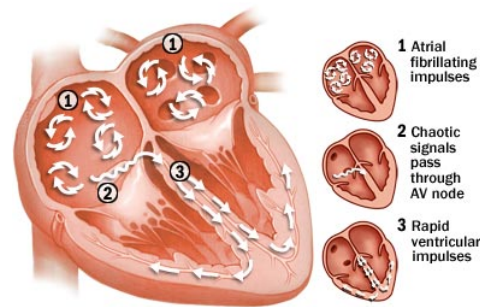


Figura 1.2: Fibrillazione Atriale

tivare i ventricoli, permettendo al cuore di ottemperare alla sua fondamentale funzione di pompa.

Generalmente si ritiene che l'insorgenza di fibrillazione atriale richieda un trigger e un substrato che permetta il persistere dell'aritmia. Tuttavia, non vi è una completa concordanza su quale sia il trigger in questione e quali siano i fenomeni di natura elettro-fisiologica che permettano alla fibrillazione atriale di persistere.

Nel corso degli anni si sono sviluppate diverse teorie che cercano di spiegare i meccanismi alla base della FA, e attualmente quella più discussa è la teoria dei rientri localizzati o detta dei *rotori*.

Secondo Jalife [6], il sostentamento della FA persistente e parossistica, potrebbe dipendere da un piccolo numero di rotori che secondo Winfree [7], consistono in un pattern di rotazione stabile attorno ad un punto detto pivot (fig.1.3). Ad oggi, quindi, esistono diverse teorie che cercano di spiegare questo fenomeno.

Numerose sono le complicanze legate alla FA, tra tutte, la più frequente è la formazione di coaguli (**trombi**) a livello dell'atrio che, rientrando nel flusso circolatorio, possono giungere al cervello e bloccare l'apporto di ossigeno. In un cuore sano, le cause più comuni di FA sono: assunzione di farmaci e alcol, infezioni, movimenti improvvisi, esercizio prolungato.

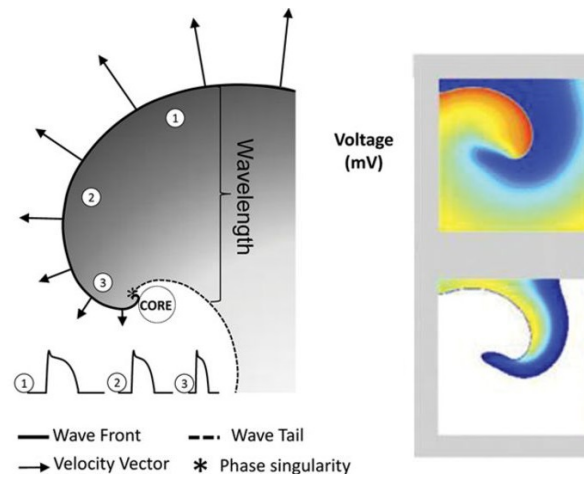


Figura 1.3: Rotori. Pattern di rotazione.

### Tipologie di Fibrillazione Atriale

Seguendo le linee guida dell'ESC [8], possiamo classificare la FA in:

- *FA di nuova insorgenza*: quando documentata per la prima volta nella storia clinica del paziente;
- *FA ricorrente*: qualsiasi forma recidiva di FA;
- *FA parossistica*: è una forma di FA che termina spontaneamente entro i 7 giorni (nella maggior parte dei casi in 24-48 ore);
- *FA persistente*: FA di durata superiore ai 7 giorni o meno ma caratterizzata dal fatto che non termina spontaneamente, ma necessita di cardioversione farmacologica o elettrica;
- *FA persistente di lunga durata*: durata maggiore ad un anno;
- *FA permanente*: FA dove anche dopo un trattamento di cardioversione si ripresenta in forma recidiva.

## 1.3 Sintomatologia

Il 70% dei pazienti affetti da FA è sintomatico.

Tra i sintomi più riportati ci sono:

- palpitazioni, soprattutto nei casi di FA parossistica;
- dispnea percepita più nei casi di FA permanente;
- dolore toracico;
- facile affaticamento;
- vertigini;
- sincope;

Talvolta la portata dei sintomi è tale da compromettere fortemente la qualità della vita del paziente rendendo imprescindibile un intervento terapeutico. Ci sono altri casi in cui il paziente è asintomatico e la diagnosi è occasionale (**FA silente**).

## 1.4 Diagnosi

Data l'imprevedibilità e la casualità con cui si presentano eventi di fibrillazione atriale la diagnosi può essere difficile, nonostante oggi si disponga di una grande varietà di strumenti.

Il primo passo per una corretta indagine diagnostica è l'anamnesi, accompagnata da un adeguato esame obiettivo con cui rilevare la familiarità della patologia, l'esposizione a fattori di rischio, i sintomi, la loro frequenza, la durata e le circostanze in cui questi si presentano.

Si prosegue con l'indagine strumentale: elettrocardiogramma (ECG), ecocardiografia trans-toracica ed esami di laboratorio.

Ulteriori esami di accertamento possono essere: il test da sforzo, monitoraggio Holter, studio elettrofisiologico, coronarografia, tomografia assiale computerizzata, risonanza magnetica.

Un ruolo di primaria importanza riveste senza dubbio l'ECG(fig.1.4) per la

facilità e la rapidità di esecuzione e per il basso costo operativo. Utilizzando l'ECG si può delineare in prima battuta un quadro generale sul problema che il paziente riferisce.

In particolare, in FA un tracciato non presenta onda P, ha complesso QRS normale e un intervallo R-R irregolare.



Figura 1.4: ECG: *rosso* fibrillazione atriale; *viola* in sinusale

Il carattere di intermittenza di alcune forme di FA rende necessario il monitoraggio continuo Holter, che ha notevoli possibilità in più di registrare un evento di FA nell'arco delle decine di ore di osservazione.

## 1.5 Terapia

La terapia per la fibrillazione atriale ha due principali obiettivi, il primo è recuperare la funzionalità atriale e ristabilire il normale ritmo cardiaco, il secondo è prevenire la formazione di coaguli dannosi a livello sistemico. Questo è possibile con l'utilizzo di farmaci a cui si può aggiungere un intervento di tipo elettrico.

La coagulazione è gestita con la somministrazione di principi attivi ad azione anticoagulante.

La regolazione del ritmo cardiaco è ottenuta con somministrazione di farmaci, la cardioversione farmacologica, oppure con una scarica elettrica sincronizzata con l'attività cardiaca, la cardioversione elettrica.

In pazienti più giovani, se le condizioni di salute generali lo permettono, si interviene con una terza possibilità: *l'ablazione trans-catetere con radio-*

*frequenza*, una tecnica non chirurgica che prevede l'impiego di energia in radiofrequenza, in particolari zone di tessuto cardiaco per mezzo di un catetere, provocandone la cauterizzazione. Questa tecnica permette di evitare una terapia farmacologica che si prolungherebbe troppo negli anni.





# Capitolo 2

## Ablazione e mappe di attivazione

### 2.1 L'ablazione trans-catetere

L'ablazione trans-catetere è una tecnica invasiva utilizzata da diversi anni per il trattamento delle tachicardie sopraventricolari e ventricolari. Si ricorre a questo metodo anche nei casi di FA, per i quali, negli ultimi 10 anni, la procedura si è evoluta rapidamente da sperimentale a consolidata, ed è eseguita frequentemente nelle principali strutture ospedaliere che dispongono di un laboratorio di elettrofisiologia [9] (fig.2.2).

L'intervento di ablazione trans-catetere ha come obiettivo quello di migliorare la qualità della vita del paziente, eliminando i sintomi causati dalla fibrillazione atriale. Parallelamente, si verifica una riduzione del rischio di stroke cerebrale e di scompenso cardiaco.

Affinché si possa considerare un paziente idoneo all'ablazione trans-catetere, è necessario considerare alcuni parametri quali:

- *tipo di FA persistente o parossistica*
- *durata della FA maggiore di 12 mesi*
- *età avanzata*
- *ipertensione arteriosa*
- *presenza di estese cicatrici atriali*

In questi casi, infatti, l'ablazione può portare a delle complicanze operatorie o a dei risultati non soddisfacenti dal punto di vista della risoluzione della FA.

### 2.1.1 Tecnica e tecnologie

Dal punto di vista elettro-fisiologico, l'ablazione elimina i punti ritenuti *trigger* e modifica il substrato che ne causa il mantenimento.

Tali effetti sono ottenuti trasmettendo, mediante catetere, una energia a radiofrequenza che scalda la parte di tessuto miocardico considerata bersaglio e ne provoca la necrosi. Successivamente in quella sede, il processo di cicatrizzazione sostituirà le cellule capaci di condurre impulsi elettrici con tessuto non più conduttivo (*cicatriziale*) (fig.2.1).

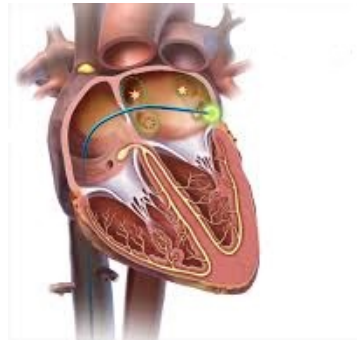


Figura 2.1: Ablazione trans-catetere

La pratica di ablazione avviene in un laboratorio di elettrofisiologia (fig.2.2). Questo deve essere dotato delle apparecchiature che la normativa impone affinché possa essere attivo:

- diagnostica imaging cardiaca TC o RM o ecocardiografo transesofageo;
- lettino porta-paziente radiotrasparente;
- radiografo ;
- poligrafo;

- stimolatore di elettrofisiologia;
- strumentazione elettrocoagulazione;
- dispositivo anestesia generale;
- ventilatore automatico polmonare;
- sistema mappaggio;
- generatore radiofrequenza.



Figura 2.2: Laboratorio elettrofisiologia

Il catetere per ablazione cardiaca è un dispositivo composto di materiale altamente *emo-compatibile*; ha un diametro variabile da 3,5 a 8 mm e comprende al suo interno la parte ablatrice e la parte diagnostica, che vengono fatte scorrere fuori dal catetere principale solo dopo che questo è stato posizionato nel sito di interesse.

L'accesso del catetere alle camere cardiache avviene dalla vena cava inferiore, alla quale si accede da una delle vene femorali oppure può avvenire

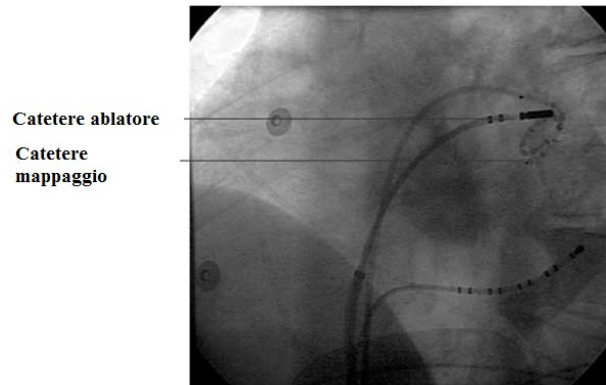


Figura 2.3: Immagine fluoroscopica: sono visibili il catetere mappante e il catetere ablatore

dalla vena cava superiore, alla quale si accede dalle vene brachiali.

La posizione dei cateteri in atrio è monitorata mediante fluoroscopia (fig.2.3).

Il passaggio dal cuore destro al cuore sinistro, per raggiungere le vene polmonari, avviene attraversando il setto interatriale. Il protocollo prevede che nella zona prossima agli osti delle vene polmonari vengano effettuate le ablazioni necessarie ad isolare gli atri dai *potenziali venosi* (fig.2.4).

Il catetere diagnostico acquisisce i segnali elettrici intra-cardiaci (**EGM**) nei punti da sondare e, qualora l'operatore ritenga opportuno, si prosegue all'ablazione con l'altro catetere (fig.2.4).

In ablazione, la punta del catetere eroga una potenza variabile compresa tra 40 e 100W e la temperatura che si raggiunge all'interfaccia tra la punta e la parete cardiaca è compresa tra i 40 e i 60 gradi Celsius.

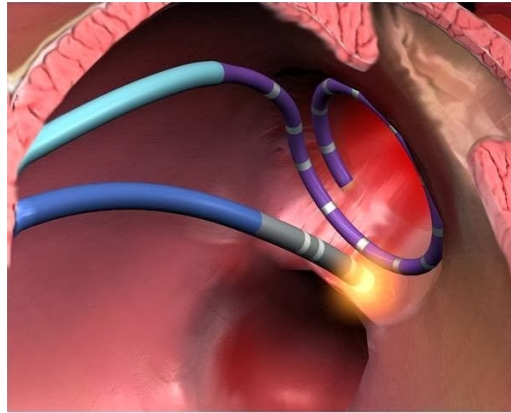


Figura 2.4: Ablazione e misurazione in ostio vena polmonare

Il protocollo procedurale dell'ablazione trans-catetere prevede che le lesioni, in prossimità degli osti delle 4 vene polmonari, vengano eseguite oltre che con il supporto dell'angiografo anche con l'utilizzo di un sistema di mappaggio elettroanatomico 3D che ricostruisce l'anatomia dell'atrio in real-time non utilizzando, necessariamente, immagini TC o RM. È lo stesso catetere ablatore che, a contatto con le pareti dell'atrio, permette di ricostruire l'anatomia 3D.

Oltre la geometria il sistema di mappaggio consente di visualizzare l'attività elettrica dell'atrio secondo una scala di colori.

Durante la procedura viene ricostruita una mappa elettroanatomica basata sugli istanti di attivazione atriale (fig.2.5). Questa mappa consente la visualizzazione sulla geometria 3D della propagazione della attività atriale.

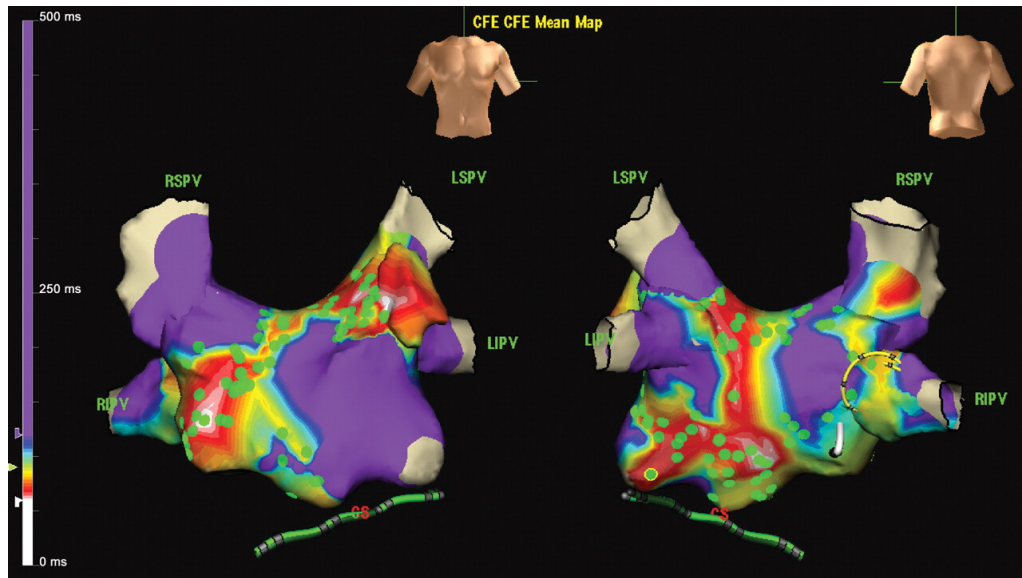


Figura 2.5: Esempio di mappe di attività elettrica

### 2.1.2 Studio CONFIRM

Lo studio CONFIRM (*Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation*) di Narayan et al. [10], ha l'obiettivo di provare la presenza di rotori e di impulsi focali in pazienti affetti da FA. Si dimostra, infatti, che bruciando nei punti in cui si originano i circuiti di rientro, la percentuale di successo della procedura trans-catetere aumenta.

La ricostruzione delle mappe per l'individuazione del punto in questione è stata effettuata mediante uno strumento, il Rhythm View™ (fig.2.6), prodotto dalla Topera Medical, che ha elaborato dati acquisiti dal catetere Constellation™, della Boston Scientific, composto da un basket di 64 elettrodi posti a contatto con le pareti dell'atrio (fig.2.7).

Dei 107 pazienti reclutati nel CONFIRM, 71 sono stati sottoposti ad ablazione convenzionale (isolamento degli atri dai potenziali venosi) e 36 invece ad ablazione guidata dalle mappe di attivazione (tecnica FIRM). Dopo due anni l'82% di questi ultimi non ripresentava FA, nell'altro caso,

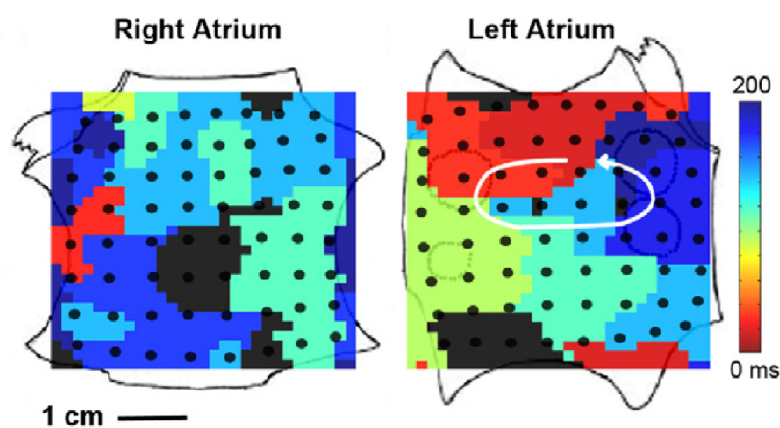


Figura 2.6: Mappe ottenute con sistema Rhythm View™, i punti neri sono i 64 elettrodi del Constellation™.

solo il 44,9% dei pazienti non ripresentava FA; al terzo anno dall'intervento [11] le percentuali erano rispettivamente 77,8% e 38,5%. Pertanto lo studio indica che una ablazione effettuata individuando ed eliminando il punto di origine dei rotori sia di gran lunga più efficace, nel tempo, nella cura della FA.

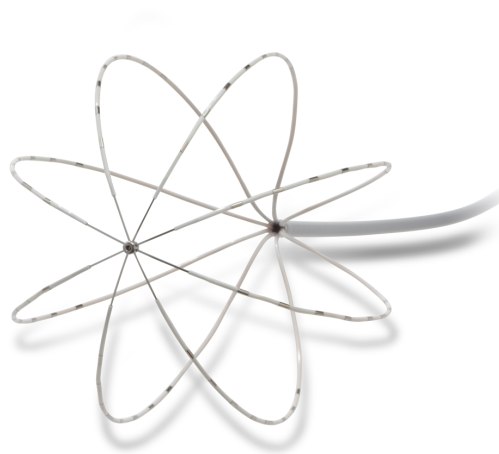


Figura 2.7: catetere Constellation™, Boston Scientific.



# Capitolo 3

## Materiali e Metodi

Questo lavoro di tesi ha avuto come obiettivo lo sviluppo di mappe di fase a partire da segnali EGM acquisiti *in-vivo*.

### 3.1 Materiali

I dati per le mie elaborazioni, sono stati messi a disposizione dalla **Unità Operativa di Cardiologia** dell'ospedale Bufalini di Cesena diretta dal **Dott. Mantovan**.

#### 3.1.1 Dati acquisiti

I dati utilizzati sono segnali EGM, ECG e geometria degli atri. Gli EGM sono stati acquisiti in atrio sinistro con catetere Constellation™, della Boston Scientific, durante la pratica di ablazione trans-catetere, prima in ritmo sinusale, poi in FA.

Gli elettrogrammi sono stati campionati a  $2000Hz$ . Ogni singolo periodo di acquisizione, della durata di circa 10 secondi, è stato definito *segmento*. Un segmento era composto da 64 segnali, acquisiti in punti diversi dell'atrio sinistro.

Sono stati considerati i dati in sinusale provenienti da 4 pazienti:

**Paziente 1:** 1 segmento (63 segnali, 1 segnale non campionato)

**Paziente 2:** 2 segmenti

**Paziente 3:** ritmo sinusale non disponibile

**Paziente 4:** 4 segmenti

**Paziente 5:** 4 segmenti

La geometria è stata ottenuta dal sistema EnSite™NavX™, St. Jude Medical. Il dispositivo è in grado di elaborare contemporaneamente le informazioni di imaging e i dati provenienti dalla misurazione della variazione di campi elettromagnetici, indotta da cateteri in atrio, attraverso delle antenne poste sul paziente secondo una terna cartesiana XYZ (fig.3.1).

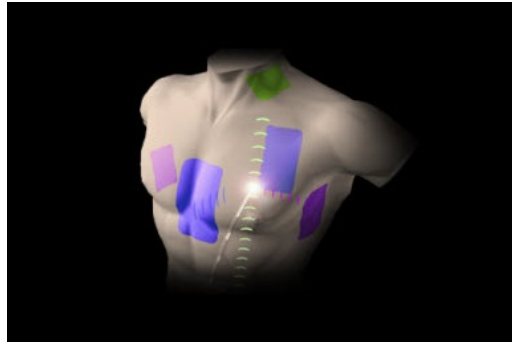


Figura 3.1: Antenne sistema EnSite™NavX™

### Strumenti utilizzati

La elaborazione dei dati EGM e geometria è stata svolta al calcolatore con software MATLAB R2014a, sviluppato dalla MathWorks Inc. Per l'analisi statistica dei dati ottenuti si è utilizzato Microsoft Excel 2010.

## 3.2 Metodi

### 3.2.1 Analisi di fase

Per comprendere la mappatura di fase è necessario comprendere, in primis, il concetto di fase. Definito un segnale come variazione periodica, nel tempo o nello spazio (fig.3.2), di una qualsiasi quantità fisica, possiamo definire 3 parametri che lo caratterizzano:

1. *ampiezza*: definisce la grandezza della variazione della quantità fisica;
2. *frequenza*: ciclo di ripetizione dei valori numerici nell'unità di tempo;
3. *fase*: un punto nel ciclo di un segnale; il ciclo è diviso in  $360^\circ$  o  $2\pi$  radianti.

Questi parametri caratterizzano anche gli elettrogrammi ottenuti durante la mappatura cardiaca.

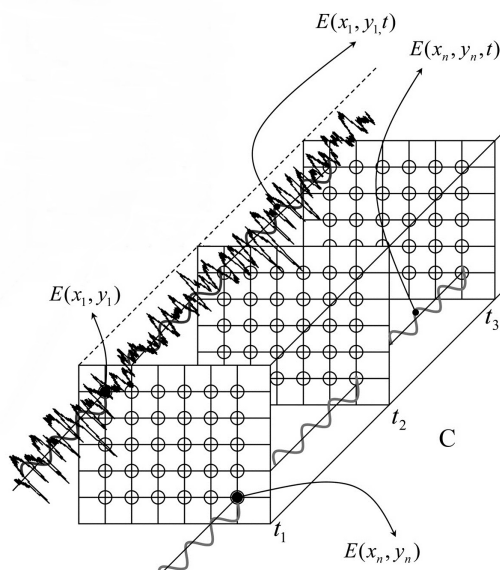


Figura 3.2: Segnale endocardiaco: sviluppo spaziale e temporale

Nella elaborazione dei segnali cardiaci, l'analisi di fase per la costruzione delle mappe di attivazione risulta un approccio robusto e affidabile quando si è in presenza di FA[12].

Quando si vuole valutare le attivazioni nello spazio e nel tempo, la fase risulta essere un parametro indipendente dall'ampiezza istantanea del segnale.

In FA l'ampiezza dell'EMG è un'informazione non attendibile a causa degli artefatti di acquisizione e dell'alta influenza che hanno il substrato anatomico e fisiologico. Perciò non risulta idonea all'elaborazione di mappe di attivazione.

D'altra parte, anche la frequenza non è dipendente dall'ampiezza, e può fornire informazioni di tipo spazio-temporale, ma restituisce un valore medio ottenuto su più acquisizioni e non utilizzabile in real-time.

### Trasformata di Hilbert

La fase istantanea del segnale può essere ottenuta utilizzando la Trasformata di Hilbert. Questa genera un segnale traslato in fase rispetto a quello di partenza. Si definisce *segnale analitico* (3.1) come un segnale complesso la cui parte reale è il segnale periodico di partenza  $x(t)$  e quella immaginaria è la sua trasformata di Hilbert  $H[x(t)]$ . La fase istantanea (3.2) è calcolata come l'argomento del segnale analitico.

$$Y(t) = x(t) + jH[x(t)]; \quad (3.1)$$

$$\psi(t) = \arctan\left(\frac{H[x(t)]}{x(t)}\right). \quad (3.2)$$

### Ricomposizione sinusoidale e Trasformata di Hilbert

Il metodo di ricomposizione sinusoidale e trasformata di Hilbert è stato proposto da Kuklik et al. [13]. La trasformata viene applicata su un segnale che non è più quello acquisito dal catetere, ma un segnale *ricomposto*. Poiché la fase istantanea calcolata sui segnali EGM unipolari è sensibile alla lunghezza R-S, alla presenza di rumore e alla pendenza del segnale, si assume che:

1. la trasformata di Hilbert dà una ricostruzione della fase istantanea più affidabile per segnali con morfologia sinusoidale
2. l'attività locale in un segnale unipolare è legata alla pendenza del segnale (maggiore attività, maggiore pendenza).

Il segnale ricostruito sarà una somma di *wavelets*, una per ogni istante del segnale, la cui ampiezza è proporzionale alla pendenza (*derivata*) del segnale. Una wavelet viene generata solo se la derivata in quel punto è negativa (fig.3.3).

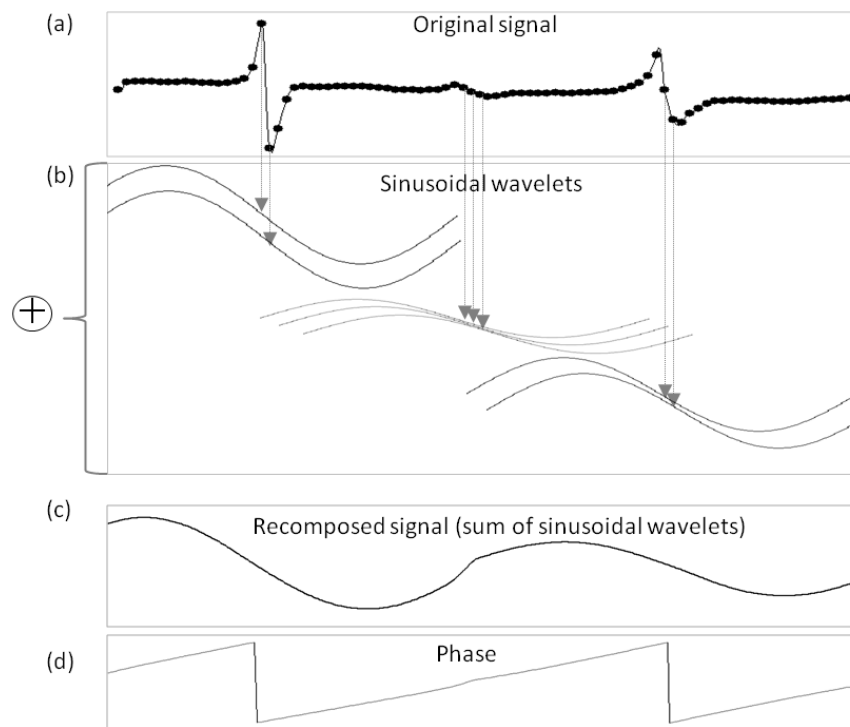


Figura 3.3: Ricomposizione sinusoidale: a)segnale originale b)wavelets c)segnale ricomposto d)fase istantanea

### 3.2.2 Calcolo inversione di fase

L'inversione di fase è definita come il punto in cui la fase istantanea passa da  $\pi$  a  $-\pi$  e, in letteratura, corrisponde alla attivazione atriale [14]. I primi risultati ottenuti usando i metodi di Hilbert, con e senza la ricomposizione del segnale, hanno evidenziato la necessità di filtrare il segnale, in quanto il rumore presente non permetteva un calcolo affidabile della fase istantanea.

#### Filtraggio del segnale

Poiché con i filtri di tipo *infinite impulse response* (**IIR**) si ottiene una distorsione non lineare della fase, si è preferito utilizzare filtri *finite impulse response* (**FIR**) che, invece, inducono nel segnale una variazione di fase lineare[15].

È stato settato nei filtri un elevato valore di ordine (fig.3.4).

È stato applicato un filtro *notch* a  $50Hz$  per eliminare il rumore della tensione di alimentazione e un filtro *passa banda* con  $FT1 = 0.3Hz$  e  $FT2 = 80Hz$ . La  $FT1$  e la  $FT2$  sono state scelte rispettivamente per eliminare la componente continua del segnale e per attenuare le alte frequenze dato che queste deterioravano il risultato del processo di ricomposizione sinusoidale.

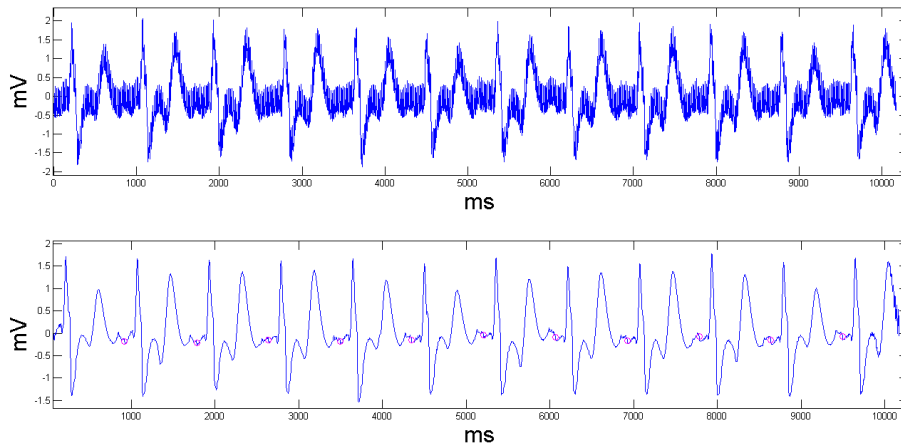


Figura 3.4: Segnale non filtrato (sopra), filtrato (sotto)

### Distanza elettrodo-parete atrio

Per ogni elettrodo del catetere a contatto, onde procedere all'elaborazione di segnali affidabili e non introdurre nell'analisi degli errori dovuti a un posizionamento non corretto del catetere, si è valutata, per ogni elettrodo, la distanza dalla parete atriale durante l'acquisizione.

Valutata la distanza media e la deviazione standard di ogni singolo elettrodo dalla parete e, dopo aver consultato elettrofisiologi, sono stati scartati tutti gli elettrodi aventi somma di distanza media e deviazione standard maggiore o uguale a  $13mm$ .

In tal modo è stata garantita l'affidabilità dei segnali registrati dagli elettrodi restanti.

Per effettuare questo calcolo, sono stati utilizzati i dati della geometria atriale e le coordinate spaziali nel tempo degli elettrodi del catetere in atrio (fig.3.5).

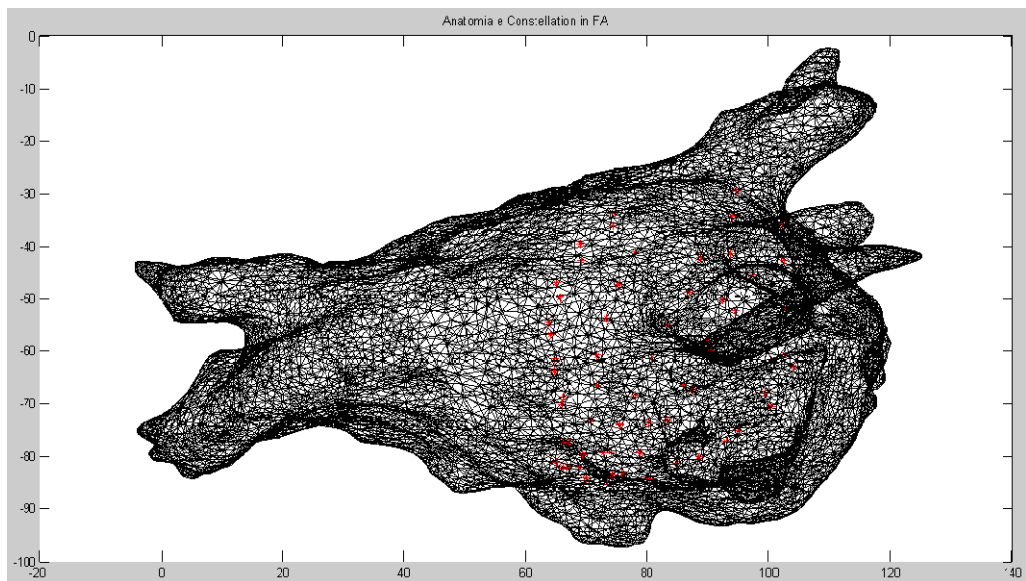


Figura 3.5: Geometria dell'atrio. In rosso gli elettrodi del catetere

### Attivazioni ventricolari

La presenza, nei segnali, di attivazioni ventricolari di ampiezza paragonabile o maggiore all'ampiezza di quelle atriali(fig.3.6), ha reso necessario un intervento di attenuazione sulle prime.

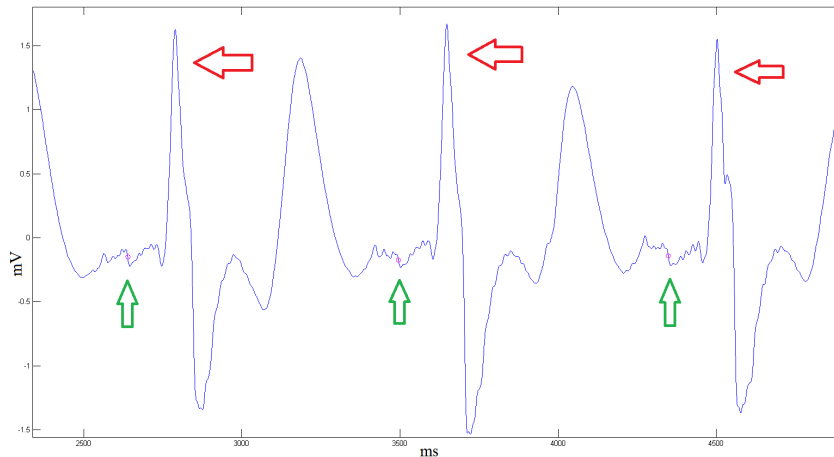


Figura 3.6: Attivazione ventricolare in rosso, atriale in verde.

Per ovviare a questo problema, si è scelto di sottrarre le attivazioni ventricolari tra due segnali provenienti da elettrodi vicini. È stato, così, associato ad ogni elettrodo il più vicino tra quelli non ancora esclusi a causa della distanza eccessiva dalla parete. Questa scelta è giustificata dal fatto che si è ritenuta analoga la registrazione della attività ventricolare ottenuta da due elettrodi vicini, in modo da effettuare una sottrazione dei segnali in determinati intervalli di tempo corrispondenti alla stessa attivazione ventricolare, ottenendo come risultato il suo filtraggio. Quindi, nel segnale ECG, relativo ad ogni segmento, sono stati individuati i picchi del complesso QRS, con un algoritmo basato sulla *cross-correlazione* (fig.3.7).

Successivamente, ad ogni segnale acquisito, in una finestra di 200 campioni a destra e 150 a sinistra dal picco individuato, è stato sottratto il tratto del segnale corrispondente. Il valore risultante è stato normalizzato per rendere più uniforme possibile il segnale, definito in seguito *segnale sottratto* (fig.3.8).



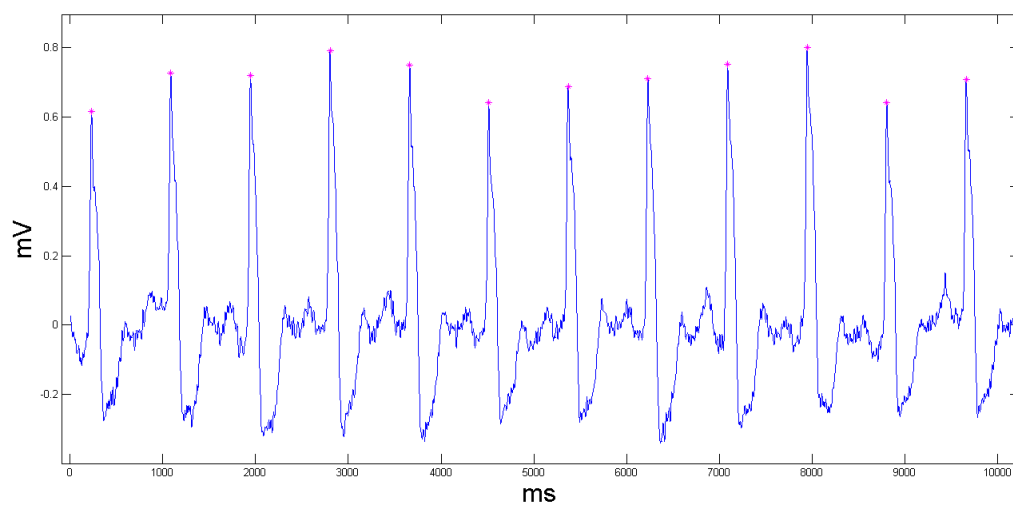


Figura 3.7: Picchi QRS con metodo di cross-correlazione

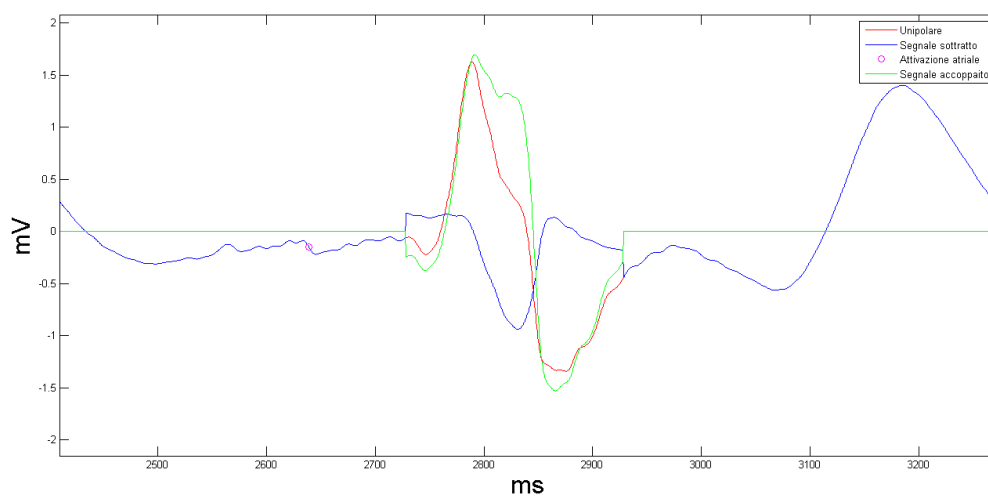


Figura 3.8: Sottrazione attivazione ventricolare ad un segnale unipolare. **Rosso:** segnale *unipolare*; **Blu:** segnale *sottratto*; **Cerchio viola:** attivazione atriale; **Verde:** segnale accoppiato.

### 3.2.3 Calcolo attivazioni atriali mediante la fase

Il calcolo della inversione di fase è stato effettuato sul segnale sottratto con la trasformata di Hilbert con e senza ricomposizione sinusoidale. Rispetto all'applicazione della sola trasformata, il processo di ricomposizione ha individuato un numero di inversioni paragonabile alle attivazioni atriali vere, ma non in sincronia tra loro.

Il metodo di ricomposizione è stato modificato introducendo una soglia massima della durata dei picchi che generano le wavelets di  $50ms$ . Picchi di durata superiore non sono stati tenuti in considerazione ai fini della ricostruzione dell'onda sinusoidale. Queste valutazioni sono state fatte osservando che picchi negativi, con una durata maggiore alla soglia impostata, non erano da considerarsi attivazioni atriali, ma ventricolari oppure era da considerarsi rumore dovuto a diversi fattori quali: il moto del sangue o il movimento indotto dalla respirazione del paziente.

Con una ulteriore elaborazione, si è cercata la massima derivata negativa locale, in una finestra di 400 campioni a sinistra e 200 a destra dell'inversione. L'asimmetria è stata necessaria perché con spostamento maggiore di 200 campioni a destra, si andava a considerare l'attivazione ventricolare, seppure attenuata. A sinistra dell'inversione questo problema non c'era.

I dati così ottenuti sono stati confrontati con gli istanti di attivazione "veri" (gold standard - GS) attraverso un'analisi statistica dei risultati.

# Capitolo 4

## Risultati

### 4.1 Costruzione del Gold Standard

Al fine di effettuare un'analisi statistica dei dati, è stato necessario disporre degli istanti di attivazione “veri” con i quali poter effettuare un confronto in merito alle attivazioni rilevate e alla qualità della stessa rilevazione. Le attivazioni di riferimento sono state ottenute manualmente per gli 11 segmenti. La procedura è stata effettuata con la visualizzazione a schermo (fig.:4.1) di:

- prima derivazione dell'ECG;
- segnale da processare;
- derivata del segnale;

L'allineamento dei tre dati, ha permesso di localizzare precisamente l'attivazione.

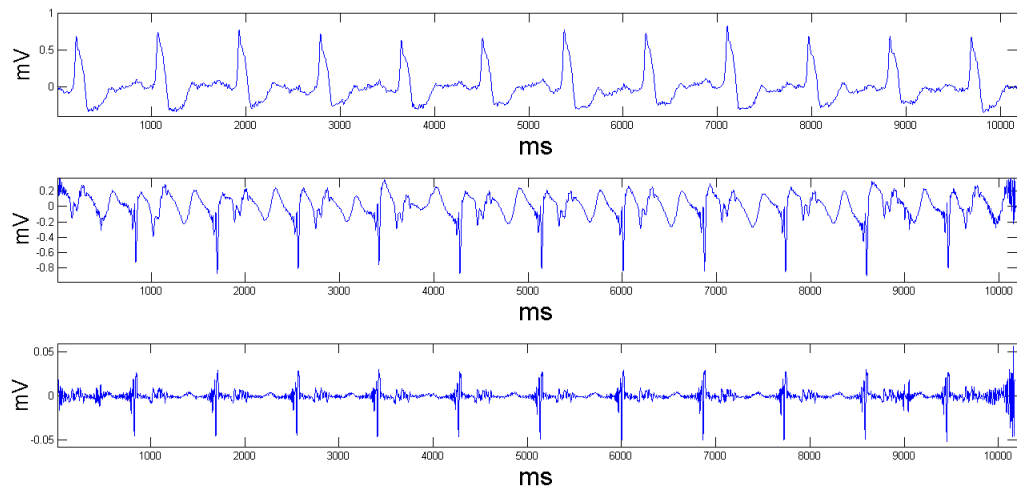


Figura 4.1: Esempio di rilevazione degli istanti di attivazione mediante visualizzazione del segnale ECG (prima derivazione, *pannello in alto*), dell'elettrogramma unipolare (*pannello al centro*) e della sua derivata prima (*pannello in basso*).

**Catalogazione dei metodi**

Sono stati numerati i metodi utilizzati per l'elaborazione dei dati:

**metodo 1:** calcolo delle attivazioni con applicazione della trasformata di Hilbert al segnale sottratto;

**metodo 2:** calcolo delle attivazioni con applicazione della trasformata di Hilbert alla ricomposizione sinusoidale del segnale sottratto;

**metodo 3:** calcolo delle attivazioni con applicazione della trasformata di Hilbert alla ricomposizione sinusoidale tenendo conto della durata dei picchi e della loro ampiezza, il tutto seguito dalla ricerca della massima derivata negativa locale.

## 4.2 Risultato qualitativo

Come possiamo vedere dal grafico (fig.4.2), le attivazioni rilevate applicando al segnale la trasformata di Hilbert sono in numero notevolmente maggiore di quelle effettive, anche se concentrate nelle zone di attivazione. Tale concentrazione determina una coincidenza delle attivazioni rilevate dal metodo 1 con le attivazioni GS. Tuttavia, la maggior parte delle attivazioni rilevate sono vicine all'istante vero di attivazione ma non in corrispondenza. Ancora in figura 4.2 viene mostrato un esempio di istanti di attivazione rilevati dal metodo in confronto con gli istanti veri. Un ingrandimento del tracciato e delle detezioni è mostrato in figura 4.3, in cui è ancor meglio apprezzabile questo effetto di sovrastima.

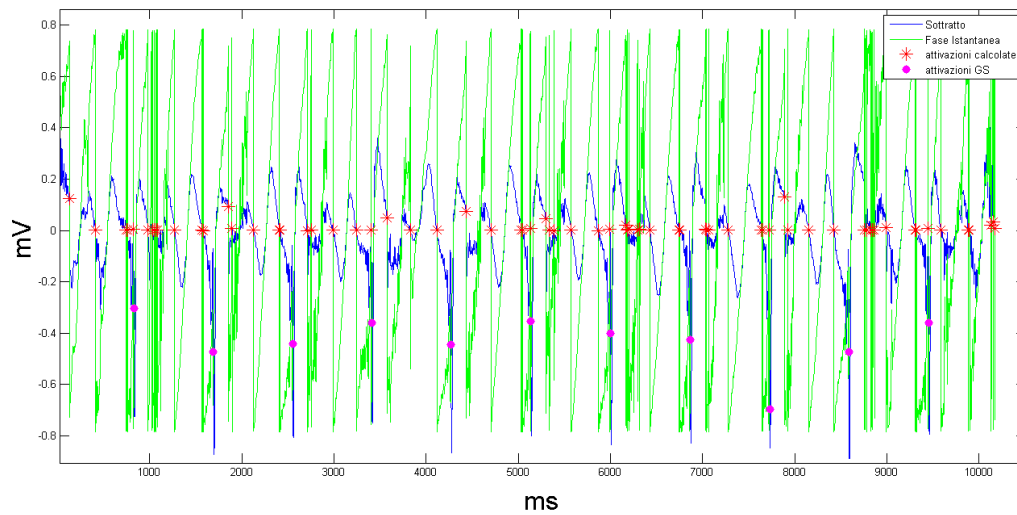


Figura 4.2: Esempio risultati *metodo 1* (Paziente 4, segmento 2)

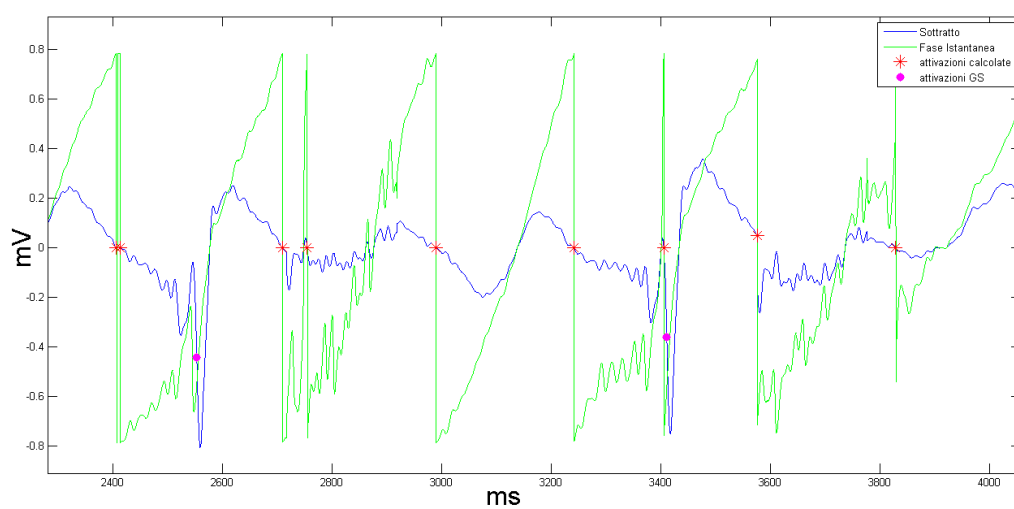


Figura 4.3: Metodo 1 (dettaglio)

I risultati del metodo 2 sono migliori dal punto di vista del numero delle attivazioni, paragonabili a quelle GS, ma in generale non forniscono un dato preciso dal punto di vista temporale, restituendo dei punti di attivazione distanti più di  $20ms$  dalla attivazione vera. Un esempio di questa imprecisione è visibile in figura 4.4, ed è ancora meglio apprezzabile in figura 4.5.

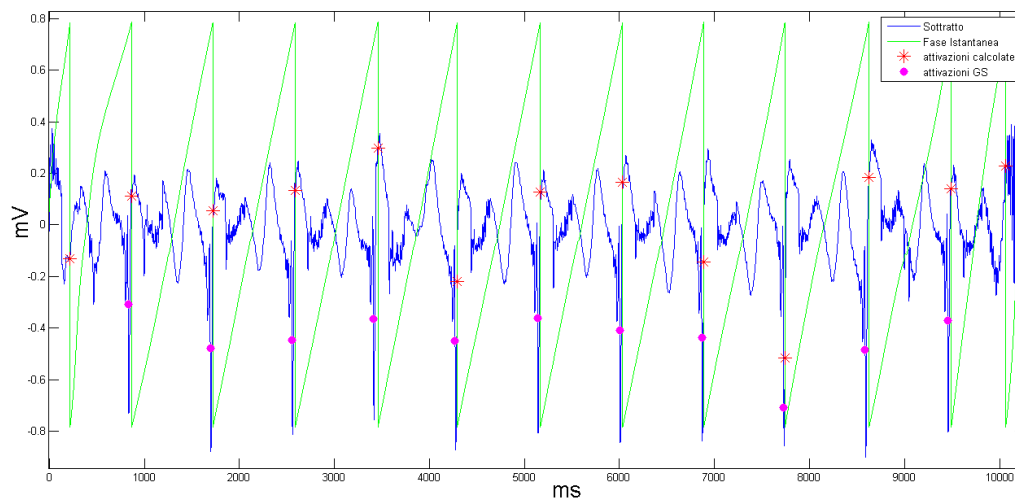


Figura 4.4: Esempio risultati *metodo 2* (Paziente 4, segmento 2)



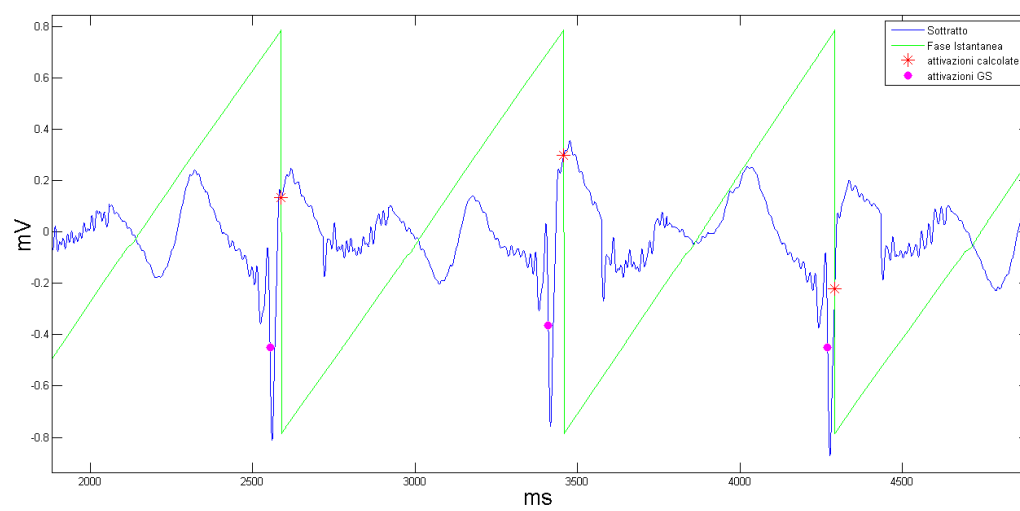


Figura 4.5: Metodo 2 (dettaglio)

Il terzo metodo ha riportato dei risultati soddisfacenti, dal punto di vista del numero di attivazioni misurate e della loro collocazione temporale. Dal tracciato in figura 4.6 e da un suo dettaglio in figura 4.7 è apprezzabile questa corrispondenza in cui le attivazioni trovate sono quasi sempre sovrapposte alle attivazioni GS.

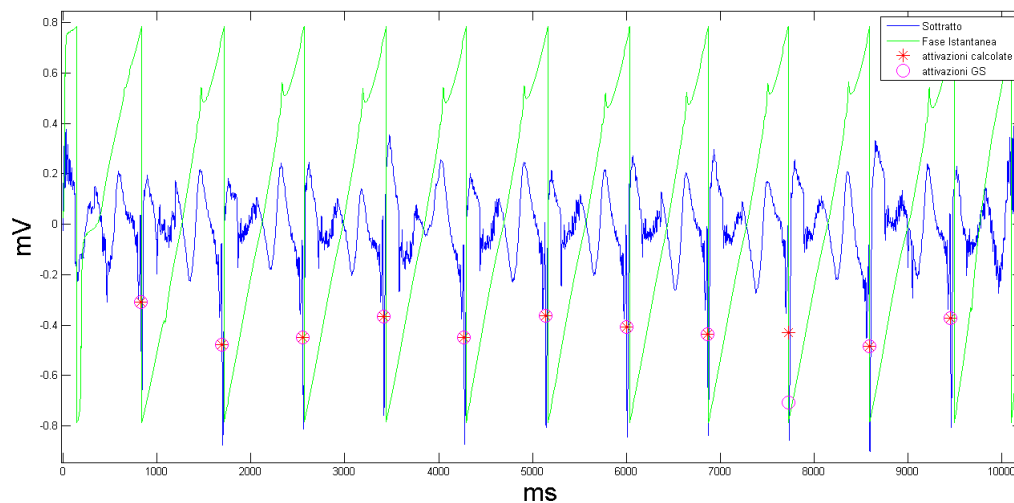


Figura 4.6: Esempio risultati *metodo 3* (Paziente 4, segmento 2)

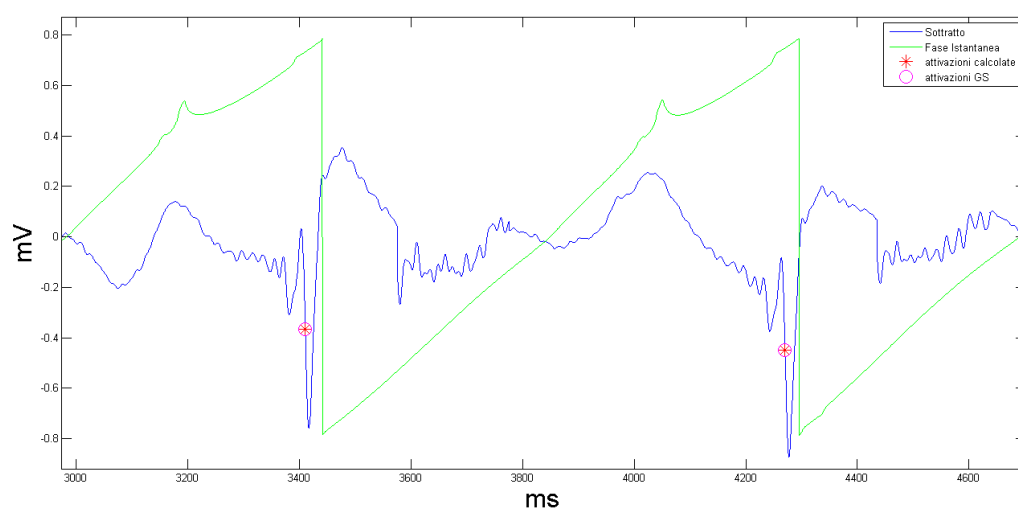


Figura 4.7: Metodo 3 (dettaglio)

### 4.3 Risultato quantitativo

Il GS indica 5252 attivazioni atriali totali.  
Per l'analisi statistica sono definite le attivazioni:

- **vere positive:** attivazioni calcolate con un'attivazione GS calcolata in un intervallo di  $\pm 5ms$  ;
- **false positive:** attivazioni calcolate prive di un'attivazione GS in un intervallo di  $\pm 5ms$ ;
- **false negative;** attivazioni GS prive di un'attivazione calcolata in un intervallo di  $\pm 5ms$  .

Da questi parametri è stata calcolata la *sensibilità* come il rapporto tra vere positive e gold standard.

Si è definita *predittività positiva* il rapporto tra vere positive e somma di vere positive e vere negative; questo parametro ha misurato la probabilità che l'attivazione calcolata, fosse corrispondente ad una vera attivazione.

Di questi due parametri è stata calcolata la media sugli 11 segmenti disponibili e la corrispondente *deviazione standard (DS)*. È stato, inoltre, valutato l'errore percentuale per i metodi 2 e 3, confrontando la differenza di lunghezza, in percentuale di campioni, tra il periodo del segnale ottenuto con attivazioni GS e quello misurato con le attivazioni calcolate. Nelle tabelle successive vengono riportati i risultati qualitativi per ogni metodo implementato.

METODO 1		SEGNALI CONSIDERATI	ATTIVAZIONI GOLD STANDARD	ATTIVAZIONI RILEVATE DA METODO 1	VERI POSITIVI	FALSI POSITIVI	FALSI NEGATIVI
PAZIENTE 1	SEGMENTO 1	35	315	2260	232	2028	83
PAZIENTE 2	SEGMENTO 1	44	440	3396	399	2997	41
	SEGMENTO 2	49	539	2754	440	2314	99
PAZIENTE 4	SEGMENTO 1	49	539	3901	424	3477	115
	SEGMENTO 2	57	627	4545	487	4058	140
	SEGMENTO 3	54	648	3528	377	3151	271
	SEGMENTO 4	47	576	2674	311	2363	253
PAZIENTE 5	SEGMENTO 1	41	574	2732	311	2421	263
	SEGMENTO 2	25	300	1148	159	989	141
	SEGMENTO 3	31	433	2753	232	2521	201
	SEGMENTO 4	29	261	800	52	748	209
Totale		461	5252	30491	3424	27067	1816

La sensibilità media di questo metodo di analisi è risultata del 63,2% con DS di 19,8%, la predittività positiva media, dell'11,2% con DS del 2,5%. Non è stato valutato l'errore percentuale per questo metodo.

METODO 2		SEGNALI CONSIDERATI	ATTIVAZIONI GOLD STANDARD	ATTIVAZIONI RILEVATE DA METODO 2	VERI POSITIVI	FALSI POSITIVI	FALSI NEGATIVI
PAZIENTE 1	SEGMENTO 1	35	315	328	14	314	301
PAZIENTE 2	SEGMENTO 1	44	440	398	31	367	409
	SEGMENTO 2	49	539	541	57	484	482
PAZIENTE 4	SEGMENTO 1	49	539	589	102	487	437
	SEGMENTO 2	57	627	681	159	522	468
	SEGMENTO 3	54	648	649	103	546	545
	SEGMENTO 4	47	576	552	32	520	532
PAZIENTE 5	SEGMENTO 1	41	574	572	36	536	538
	SEGMENTO 2	25	300	292	19	273	281
	SEGMENTO 3	31	433	443	32	411	401
	SEGMENTO 4	29	261	276	39	237	222
Totale		461	5252	5321	624	4697	4616

Questo metodo ha mostrato una sensibilità media dell'11,2%, DS 6,7% e una predittività positiva del 10,8%, DS 6% .  
L'errore percentuale medio é stato del 5,1% con una DS del 4,2%.

METODO 3		SEGNALI CONSIDERATI	ATTIVAZIONI GOLD STANDARD	ATTIVAZIONI RILEVATE DA METODO 4	VERI POSITIVI	FALSI POSITIVI	FALSI NEGATIVI
PAZIENTE 1	SEGMENTO 1	35	315	315	305	10	10
PAZIENTE 2	SEGMENTO 1	44	440	430	351	79	89
	SEGMENTO 2	49	539	539	467	72	72
PAZIENTE 4	SEGMENTO 1	49	539	541	497	44	42
	SEGMENTO 2	57	627	618	535	83	92
	SEGMENTO 3	54	648	649	518	131	130
	SEGMENTO 4	47	576	540	410	130	154
PAZIENTE 5	SEGMENTO 1	41	574	577	505	72	69
	SEGMENTO 2	25	300	303	200	103	100
	SEGMENTO 3	31	433	432	370	62	63
	SEGMENTO 4	29	261	263	201	62	60
Totale		461	5252	5207	4359	848	881

Con l'elaborazione effettuata con il terzo metodo, la sensibilità è risultata dell'82,6%, DS 8,9% e la predittività positiva dell'83,7%, DS 8,5%. L'errore medio è stato pari a 3,2% con deviazione standard di 3,4%.





# Capitolo 5

## Conclusioni

In questo lavoro di tesi è stato studiato ed implementato un algoritmo in grado di rilevare gli istanti di attivazione atriale in pazienti affetti da fibrillazione atriale.

L'elaborazione del segnale del potenziale endocavitario si è rivelata piuttosto complessa, e sono state affrontate e risolte diverse problematiche, man a mano che queste si presentavano.

Si è partiti dai segnali acquisiti in atrio sinistro con catetere Constellation™, durante le pratiche di ablazione trans-catetere, eseguite presso l'U.O. di Cardiologia del Bufalini di Cesena.

È stata indispensabile una fase di studio per l'individuazione di metodologie presentate in letteratura per l'analisi dei segnali EGM e per la detezione degli istanti di attivazione. La trasformata di Hilbert e la ricomposizione sinusoidale sono state applicate ai segnali, evidenziando la necessità di ulteriori interventi sul segnale per arrivare ad una rilevazione precisa ed accurata degli istanti di attivazione.

In particolare, i segnali sono stati selezionati in base alla minima distanza tra l'elettrodo da cui provenivano e la parete dell'atrio. Quelli con una distanza maggiore ad una certa soglia sono stati scartati.

È stato poi necessario filtrarli in modo da migliorarne la qualità eliminando il rumore dovuto al sistema di acquisizione e ad interferenze "fisiologiche".

La strategia, messa a punto per attenuare dal segnale unipolare il contributo della attivazione ventricolare, è stata quella di accoppiare i segnali registrati

da elettrodi vicini, ipotizzando che il contributo dell'attivazione ventricolare fosse lo stesso per entrambi. I segnali accoppiati sono stati sottratti nella sola parte in cui era evidente l'attività dei ventricoli, individuata mediante l'applicazione di un algoritmo di cross-correlazione.

Successivamente si è proceduto all'analisi per rilevare gli istanti di attivazione atriale.

È stato modificato il metodo di ricomposizione sinusoidale con l'introduzione di ulteriori vincoli basati su considerazioni "elettrofisiologiche".

Gli istanti di inversione di fase ottenuti sono stati corretti cercando la minima derivata locale del segnale in un intorno. I dati ottenuti sono stati raccolti per un'analisi statistica che potesse misurare la performance dei diversi metodi su segnali acquisiti in ritmo sinusale. Questi dati hanno evidenziato la forte dipendenza del metodo 1 dal rumore e dalla morfologia non sinusoidale dell'elettrogramma. Il metodo 2, di contro, ha confermato che il calcolo della inversione di fase mediante la trasformata di Hilbert, dà risultati molto soddisfacenti per segnali con morfologia sinusoidale, ma con una sensibilità e una predittività comunque basse, a causa della traslazione delle attivazioni rispetto alle attivazioni GS.

Con il metodo 3, i risultati sono nettamente superiori ai precedenti.

### **Sviluppi futuri**

Quanto sviluppato in questa tesi e validato su segnali endocavitari atriali in ritmo sinusale, verrà testato su elettrogrammi acquisiti durante FA indotta.

La conoscenza precisa degli istanti di attivazione potrebbe consentire l'approfondimento di diverse questioni cliniche aperte. Tra queste, alcune teorie proposte recentemente indicano punti preferenziali di ablazione, come le zone della parete atriale dove si sviluppano i rotori. Questo migliorerebbe l'efficacia della terapia. Un'altra possibilità è quella di indagare la correlazione tra pattern di attivazione atriale e rimodellamento strutturale della parete atriale.

# Elenco delle figure

1.1	Conduzione Cardiaca . . . . .	10
1.2	Fibrillazione Atriale . . . . .	11
1.3	Rotori. Pattern di rotazione. . . . .	12
1.4	ECG fibrillazione atriale . . . . .	14
2.1	Ablazione trans-catetere . . . . .	18
2.2	Laboratorio elettrofisiologia . . . . .	19
2.3	Immagine fluoroscopica . . . . .	20
2.4	Ablazione e misurazione . . . . .	21
2.5	Mappe attivazione . . . . .	22
2.6	Mappe attivazione . . . . .	23
2.7	Constellation . . . . .	24
3.1	Antenne sistema EnSite <sup>TM</sup> NavX <sup>TM</sup> . . . . .	26
3.2	Elettrogramma . . . . .	27
3.3	Ricomposizione Sinusoidale . . . . .	29
3.4	Filtraggio . . . . .	30
3.5	Geometria . . . . .	31
3.6	Attivazione Ventricolare . . . . .	32
3.7	Picchi QRS . . . . .	33
3.8	Sottrazione Ventricolo . . . . .	33
4.1	Gold Standard . . . . .	36
4.2	Metodo 1 . . . . .	38
4.3	Metodo 1 dettaglio . . . . .	39
4.4	Metodo 2 . . . . .	40

4.5	Metodo 2 dettaglio . . . . .	41
4.6	Metodo 3 . . . . .	42
4.7	Metodo 3 dettaglio . . . . .	43

## Bibliografia

- [1] Antonio Raviele et al. «Linee guida AIAC 2012 per la gestione e trattamento della fibrillazione atriale». In: *Giornale italiano di cardiologia* (2011), pp. 7–49.
- [2] LINEE GUIDA. «Linee guida AIAC per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale. Aggiornamento 2013». In: *G Ital Cardiol* 14.3 (2013), pp. 215–240.
- [3] Jan Jan Heeringa et al. «Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study». In: *European Heart Journal* (2006).
- [4] Gerald V Naccarelli et al. «Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States». In: *The American journal of cardiology* 104.11 (2009), pp. 1534–1539.
- [5] Silverthorn Dee U. *Fisiologia umana. Un approccio integrato*. 2010.
- [6] Jose Jalife. «Rotors and spiral waves in atrial fibrillation». In: *Journal of cardiovascular electrophysiology* 14.7 (2003), pp. 776–780.
- [7] AT Winfree. «Stably rotating patterns of reaction and diffusion». In: *Prog Theor Chem* 4 (1978), pp. 1–51.
- [8] A John Camm et al. «Guidelines for the management of atrial fibrillation». In: *European heart journal* (2010), p. 2378.
- [9] Sakis Themistoclakis et al. «Ablazione transcatetere della fibrillazione atriale». In: () .

- 
- [10] Sanjiv M Narayan et al. «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». In: *Journal of the American College of Cardiology* 60.7 (2012), pp. 628–636.
- [11] Sanjiv M Narayan et al. «Ablation of rotor and focal sources reduces late recurrence of atrial fibrillation compared with trigger ablation alone: extended follow-up of the CONFIRM trial (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation)». In: *Journal of the American College of Cardiology* 63.17 (2014), pp. 1761–1768.
- [12] Mark-Anthony Bray e John P Wikswo. «Considerations in phase plane analysis for nonstationary reentrant cardiac behavior». In: *Physical Review E* 65.5 (2002), p. 051902.
- [13] Pawel Kuklik et al. «Reconstruction of instantaneous phase of unipolar atrial contact electrogram using a concept of sinusoidal recombination and Hilbert transform». In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* (2014).
- [14] Karthikeyan Umamathy et al. «Phase mapping of cardiac fibrillation». In: *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 3.1 (2010), pp. 105–114.
- [15] Leonardo Calandrino e Marco Chiani. *Lezioni di comunicazioni elettriche*. Pitagora, 2006.

# Ringraziamenti

Ringrazio per primi i miei genitori che, con il loro sostegno silenzioso ma quotidiano, mi hanno permesso di intraprendere questo percorso di studi lontano da casa.

La Prof.ssa Corsi per avermi permesso di avvicinarmi a questo lavoro di tesi ed essere stata, con il Prof. Severi e la Dott.ssa Valinoti, sempre pronta ad accogliere ogni mia domanda. In questo gruppo, pieno di competenze e voglia di trasmetterle, ho imparato tanto, anche perché tanto è stato il tempo che mi è stato dedicato.

Ringrazio tutti quelli che ho incontrato in questi anni di vita a Cesena, tutti hanno lasciato in me un segno, mi hanno accompagnato fino a questo importante giorno. Quelli che tra questi continueranno ad arricchire la mia vita. Ringrazio chi mi è sempre vicino, nonostante tutto.

GRAZIE