ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Fibrillazione atriale: analisi dell'onda P di superficie

Federica Censi, Giovanni Calcagnini, Pietro Bartolini Dipartimento di Tecnologie e Salute

> Rapporti ISTISAN 08/13

Istituto Superiore di Sanità Fibrillazione atriale: analisi dell'onda P di superficie. Federica Censi, Giovanni Calcagnini, Pietro Bartolini 2008, 26 p. Rapporti ISTISAN 08/13

La fibrillazione atriale (FA) è un'aritmia cardiaca caratterizzata da una completa irregolarità dell'attivazione elettrica degli atri. In presenza di tale anomalia, le normali contrazioni atriali vengono sostituite da movimenti caotici, completamente inefficaci ai fini della propulsione del sangue. Nei Paesi occidentali la prevalenza della fibrillazione atriale è stimata tra lo 0,4 % e l'1% nell'intera popolazione, aumentando con l'età fino al 5% oltre i 65 anni e all'8% nelle persone con più di 80 anni. La FA porta ad una ridotta qualità della vita e ad un'elevata morbilità e aumenta il tasso di mortalità. L'analisi dell'elettrocardiogramma (ECG) di superficie in pazienti con FA ha fornito importanti risultati per la comprensione della complessa fisiopatologia della fibrillazione atriale, e per lo studio dell'efficacia e dell'ottimizzazione di terapie farmacologiche ed elettriche. In particolare, un'attenta analisi dell'attività atriale dall'ECG di superficie fornisce importanti indici di predizione di episodi di FA parossistica.

Parole chiave: Fibrillazione atriale, Elettrocardiogramma, Analisi nel dominio del tempo, Analisi morfologica, Indici di predizione

Istituto Superiore di Sanità Atrial fibrillation: surface P-wave analysis. Federica Censi, Giovanni Calcagnini, Pietro Bartolini 2008, 26 p. Rapporti ISTISAN 08/13 (in Italian)

Atrial Fibrillation (AF) is a cardiac arrhythmia characterized by the complete irregularity of the atrial electrical activation. When this arrhythmia is present, normal atrial contractions are substituted by chaotic movements, wholly inefficient to correctly pump the blood. In western countries AF prevalence is estimated between 0.4% and 1% in whole population, increasing with age up to 5% for patients older than 65 years and to 8% for older than 80. AF is associated with a reduced quality of life and an augmented morbidity and increases the mortality rate. Surface electrocardiogram (ECG) analysis in patients with AF furnished important results in terms of comprehension of its complex pathophysiology and to study the efficacy and the optimization of electrical and pharmacological therapies. Particularly, a precise analysis of the atrial electrical activity from surface ECG gives important indexes to predict paroxymal AF episodes.

Key words: Atrial fibrillation, Electrocardiogram, Time-domain analysis, Morphological analysis, Predictive indexes

Per informazioni su questo documento scrivere a: federica.censi@iss.it.

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Censi F, Calcagnini G, Bartolini P. Fibrillazione atriale: analisi dell'onda P di superficie. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2008. (Rapporti ISTISAN 08/13).

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci* Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1º marzo 1988

Redazione: Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

INDICE

Introduzione	1
1. Fibrillazione atriale: problema clinico e approcci metodologici	2
1.1. Il sistema elettrico cardiaco	2
1.2. Fisiopatologia ed epidemiologia della fibrillazione atriale	3
1.3. Metodiche di analisi delle onde P di superficie	5
2. Acquisizione ed elaborazione del segnale ECG di superficie	7
2.1. Pre-elaborazione dell'onda P	8
2.1.1. Dati simulati	8
2.1.2. Dati reali	9
2.1.3. Algoritmi di allineamento	11
2.1.4. Stima automatica della durata dell'onda P	11
2 1 5 Stima automatica delle caratteristiche morfologiche	12
2.1.6. Valutazione degli algoritmi di allineamento	15
3. Dati clinici	17
3.1. Analisi statistica	17
3.2. Valutazione degli algoritmi di allineamento	17
3.3. Effetti dell'allineamento sulla durata dell'onda P	19
3.4 Effetti dell'allineamento sui parametri morfologici dell'onda P	20
3 5 Durata dell'onda P sui dati reali	$\frac{20}{20}$
3.6. Caratteristiche morfologiche e temporali dei pazienti con FA	20
4. Considerazioni conclusive	22
Bibliografia	25

INTRODUZIONE

La fibrillazione atriale è un'aritmia cardiaca caratterizzata da una completa irregolarità dell'attivazione elettrica degli atri, due delle quattro camere cardiache. Durante tale aritmia, le normali contrazioni degli atri sono assenti e gli atri sono caratterizzati da movimenti caotici e quindi inefficaci ai fini della propulsione del sangue. Inoltre il battito cardiaco diviene completamente irregolare.

I principali sintomi della fibrillazione sono palpitazioni, dolore toracico, dispnea, affaticamento, riduzione della tolleranza agli sforzi. Un altro sintomo raro ma grave è la sincope, dovuta ad una diminuita risposta ventricolare.

Sebbene non mortale, la fibrillazione atriale può avere serie conseguenze ed e' causa di un significativo aumento del rischio di complicazioni cardiovascolari.

La fibrillazione atriale, e' una patologia a lungo sottovalutata in passato, della quale si stanno recentemente chiarendo le gravi implicazioni cliniche. Pertanto i moderni sviluppi nell'ambito della diagnosi precoce, della comprensione dei meccanismi di innesco e di mantenimento, del trattamento farmacologico, elettrico e chirurgico sono attualmente motivo di grande interesse per la letteratura scientifica internazionale

A causa di una generale disinformazione, molti pazienti attualmente non sono a conoscenza della reale importanza del problema, e soprattutto delle moderne possibilità diagnostiche e terapeutiche.

1. FIBRILLAZIONE ATRIALE: PROBLEMA CLINICO E APPROCCI METODOLOGICI

1.1. Il sistema elettrico cardiaco

Il cuore è essenzialmente una pompa costituita da tessuto muscolare (miocardio) e divisa in quattro camere distinte: due camere superiori (atri), che contraendosi riempiono di sangue le due camere inferiori (ventricoli), la cui ben più energica contrazione compie la vera e propria azione di pompaggio del sangue nell'organismo. Atri e ventricoli sono separati da due valvole che consentono un flusso unidirezionale e che, per la loro forma, prendono il nome di valvola tricuspide (tra atrio destro e ventricolo destro) e valvola bicuspide o mitrale (tra atrio sinistro e ventricolo sinistro).

Gli atri funzionano da pompe di "innesco" per i ventricoli. Normalmente, essi si contraggono all'incirca un sesto di secondo in anticipo sui ventricoli e in tal modo danno il tempo ad altro sangue di entrare ancora nei ventricoli prima che questi si contraggano.

Il sangue venoso, ricco cioè di anidride carbonica e povero di ossigeno, proveniente dalla circolazione (sistemica) attraverso organi e tessuti, giunge al cuore attraverso un grosso vaso (vena cava), ed entra nell'atrio destro. Dalla contrazione di questo è spinto, attraverso la valvola tricuspide, nel ventricolo destro che contraendosi lo immette nel sistema circolatorio polmonare attraverso l'arteria polmonare. La circolazione polmonare ha il compito di effettuare lo scambio gassoso anidride carbonica/ossigeno. Il sangue divenuto ricco di ossigeno torna al cuore, attraverso la vena polmonare, nell'atrio sinistro. Da qui con modalità del tutto analoghe a quelle viste, attraverso la valvola mitrale viene pompato nel ventricolo sinistro e attraverso l'aorta è immesso di nuovo in circolazione sistemica. Questo sangue ossigenato si diffonde nell'organismo attraverso le arterie e torna al cuore attraverso le vene, fino a ritornare al cuore attraverso le vene cave.

Tale funzionamento mette in evidenza come la complessità del ciclo di funzionamento della pompa cardiaca debba esigere la presenza sia di un dispositivo di controllo che ritmicamente attivi la muscolatura cardiaca, sia di speciali meccanismi di temporizzazione che controllino la sequenza delle contrazioni degli atri e dei ventricoli. La frequenza e la forza delle contrazioni cardiache possono essere aumentate o diminuite da segnali provenienti dal sistema nervoso centrale.

Le cellule cardiache sono in grado di generare autonomamente un potenziale d'azione. L'onda di depolarizzazione prodotta dal gruppo di cellule a frequenza più alta (situate, in condizioni fisiologiche, nel nodo seno-atriale) si propaga attraverso il cuore. Quando quest'onda passa nel miocardio, ne innesca la contrazione. La propagazione produce correnti elettriche che diffondono nei tessuti circostanti ed in piccola parte pervengono fino alla superficie del corpo. Applicando degli elettrodi sulla superficie corporea è possibile registrare l'attività elettrica del miocardio. Il tracciato ottenuto da tale registrazione è noto come elettrocardiogramma (ECG). L'elettrocardiogramma permette quindi di studiare la funzionalità del cuore dai potenziali superficiali.

L'ECG è una registrazione di serie temporali delle differenze di potenziale sviluppate in una o più derivazioni. La derivazione è una combinazione di almeno due elettrodi, alle volte connessi a resistori-peso. L'elettrocardiografia clinica si basa sull'ipotesi che il generatore (cuore) sia rappresentabile da un unico dipolo elettrico giacente nel piano frontale della superficie corporea, che viene quindi ad essere considerata piana. La differenza di potenziale che si registra tra due elettrodi (una derivazione) è quindi la proiezione del vettore di dipolo elettrico cardiaco nella direzione della derivazione.

Il vettore di dipolo elettrico cardiaco è dovuto all'onda di depolarizzazione che si diffonde nel cuore. L'elettrocardiogramma normale è composto da un'onda P, da un complesso QRS (che consta di tre onde distinte, l'onda Q, l'onda R e l'onda S) e da un'onda T (Figura 1). L'onda P è determinata dalle correnti elettriche che si generano quando gli atri si depolarizzano prima di contrarsi. Il complesso QRS è prodotto dalle correnti elettriche che si generano quando i ventricoli si depolarizzano prima di contrarsi, ossia quando l'onda di depolarizzazione si propaga attraverso i ventricoli. L'onda P ed il complesso QRS sono quindi onde di depolarizzazione. L'onda T è determinata da correnti che si generano quando i ventricoli ripolarizzano cioè escono dallo stato di depolarizzazione. L'onda T è quindi un'onda di ripolarizzazione. La ripolarizzazione degli atri avviene quasi contemporaneamente alla depolarizzazione dei ventricoli, e pertanto l'effetto delle correnti generate dalla ripolarizzazione degli atri è mascherato dalle ben più alte correnti prodotte dalla depolarizzazione dei ventricoli (complesso QRS).

Il ritmo normale cardiaco a riposo di un cuore adulto viene inizializzato da impulsi generati dal nodo senoatriale con un ritmo di 60-70 battiti al minuto. Durante il sonno il ritmo si riduce a 30-50 battiti al minuto.

Gli impulsi generati dal nodo senoatriale si diffondono fino al nodo atrioventricolare, dove vengono ritardati e quindi distribuiti nel miocardio ventricolare tramite il sistema His-Purkinje.



Figura 1. Il segnale ECG

1.2. Fisiopatologia ed epidemiologia della fibrillazione atriale

Un'aritmia viene definita come un ritmo cardiaco diverso dal ritmo regolare. Viene causata da anomalie nella generazione degli impulsi, nella conduzione di essi o dalla combinazione di entrambi i fenomeni. Può comportare un serio pericolo per la vita dovuto all'insufficienza cardiaca, alla riduzione del flusso sanguineo nel miocardio, ecc.

La valutazione di un'aritmia richiede la determinazione del luogo in cui si presentano anomalie di conduzione, dei ritmi atriali e ventricolari e della relazione tra gli impulsi atriali e ventricolari. La fibrillazione atriale è un'aritmia cardiaca caratterizzata da una completa irregolarità dell'attivazione elettrica degli atri. Quando gli atri sono in fibrillazione, l'attivazione elettrica atriale raggiunge un ritmo di 350-900 attivazioni al minuto. Il nodo atrio-ventricolare (AV) può condurre questi impulsi ai ventricoli con un ritmo di 90-170 battiti al minuto e spesso anche più alto. Tuttavia gli atri non sono in grado di contrarsi in modo regolare ed efficace ai fini della propulsione del sangue ed il battito cardiaco ventricolare diviene completamente irregolare e solitamente accelerato.

La fibrillazione atriale è la più comune aritmia cardiaca, con una prevalenza dello 0,5% nella popolazione adulta, che aumenta con l'età: la percentuale dei pazienti affetti sale al 5% oltre i 65 anni. Tale aritmia è poi piuttosto comune nei pazienti con altre patologie cardiocircolatorie, come l'ipertensione arteriosa, la malattia coronarica, ma soprattutto le malattie valvolari.

La fibrillazione atriale può essere cronica, cioè continua, persistente oppure parossistica, con episodi di durata variabile da pochi secondi ad alcune ore o giorni.

In particolare se si siano accertati 2 o più episodi di durata inferiore o uguale a 7 giorni, e vi sia stato il ripristino spontaneo del ritmo sinusale, la fibrillazione atriale viene classificata come parossistica; nel caso in cui gli episodi abbiano durata superiore a 7 giorni e/o il ripristino del ritmo sinusale abbia richiesto un trattamento di cardioversione farmacologica o elettrica, la fibrillazione atriale viene classificata come persistente. Nei casi in cui la cardioversione elettrica non sia stata tentata o sia stata inefficace e il paziente permanga in fibrillazione atriale, si parla di fibrillazione atriale permanente.

La fibrillazione atriale può essere asintomatica, oppure può manifestarsi con sintomi quali palpitazioni, dolore toracico, dispnea, affaticamento, riduzione della tolleranza agli sforzi, e sincope, dovuta ad una diminuita risposta ventricolare. La fibrillazione atriale non è di per se un'aritmia mortale, ma può generare una serie di gravi conseguenze come complicazioni cardiovascolari o cerebrovascolari, e una diminuzione della qualità della vita.

Una conseguenza molto importante della fibrillazione atriale è relativa alla formazione di coaguli all'interno del cuore causata dal ristagno di sangue nelle camere atriali "paralizzate" dall'aritmia, che aumenta significativamente il rischio di fenomeni embolici (ictus cerebrale). Per ridurre questo rischio i pazienti con fibrillazione atriale vengono solitamente trattati con farmaci anticoagulanti.

Inoltre la fibrillazione atriale porta ad una diminuzione della qualità della vita dei pazienti affetti, sia in termini di impedimento funzionale (affaticamento), sia come fastidiosa irregolarità del ritmo cardiaco associata a palpitazioni.

Esistono due strategie per il trattamento dell'aritmia: la prima consiste nel ripristino del normale ritmo cardiaco (cardioversione) che può essere ottenuto sia farmacologicamente che mediante defibrillazione elettrica sincrona; la seconda prevede il solo controllo della frequenza cardiaca, cioè della frequenza della contrazione ventricolare. Nel primo caso, i sintomi ed i rischi di fenomeni tromboembolici sono ridotti; tuttavia il mantenimento del ritmo sinusale e' molto spesso difficile, e prevede l'utilizzo di farmaci antiaritmici. Seguendo invece la seconda strategia, la terapia con farmaci anticoagulanti può essere interrotta.

Il principio di funzionamento della cardioversione si basa sulla considerazione che fornire energia dall'esterno può ripristinare il corretto funzionamento del circuito di conduzione cardiaco. I dispositivi attualmente disponibili permettono di eseguire procedure di cardioversione esterna od interna. In alcuni casi può essere altrimenti impiantato un defibrillatore interno in grado di ripristinare automaticamente il ritmo sinusale ogni volta sia necessario. Ovviamente la scelta di una tra le metodologie sopra descritte dipenderà dalla situazione dell'aritmia, nonché dalle necessità del paziente. L'utilizzo di farmaci anticoagulanti costringe il paziente a frequenti esami del sangue per regolare la dose di farmaco da assumere, altro fattore che ha importanti implicazioni sulla qualità della vita dei pazienti in fibrillazione atriale.

Recentemente è stato introdotto un nuovo metodo per il trattamento della fibrillazione atriale mediante ablazione. Le tecniche di ablazione più diffuse sono essenzialmente due: la procedura MAZE e l'ablazione a radiofrequenza. La prima consiste nella incisione dei diversi siti del tessuto cardiaco ritenuti responsabili della propagazione anomala delle onde di attivazione. L'ablazione a radiofrequenza consiste, invece, nella produzione di lesioni del tessuto cardiaco tramite una debole scarica a radiofrequenza fornita direttamente al tessuto interessato tramite l'impiego di un catetere.

1.3. Metodiche di analisi delle onde P di superficie

L'impulso cardiaco inizia, in condizioni fisiologiche, nel nodo seno-atriale e si propaga lungo il tessuto miocardico conduttivo. Durante questo evento, il segnale elettrocardiografico di superficie mostra l'onda P. Se il percorso di depolarizzazione atriale è diverso dal normale e presenta percorsi accessori, rientri e ritardi di conduzione, la morfologia dell'onda P cambia. Onde P con caratteristiche anomale sono state osservate in pazienti predisposti alla fibrillazione atriale, l'aritmia cardiaca maggiormente diffusa associata a morbidità e mortalità significative (1-3).

In effetti, un abbassamento disuniforme della velocità di conduzione nelle regioni atriali insieme a una disomogeneità dei periodi refrattari sono considerate condizioni elettrofisiologiche importanti nel provocare e mantenere la FA (4). Queste anomalie nei percorsi di conduzione atriale si riflettono in onde P prolungate e fortemente variabili, identificabili dall'ECG di superficie.

L'analisi dell'onda P di superficie è stata ampiamente utilizzata per identificare pazienti predisposti alle aritmie atriali, in particolar modo alla FA (1-10). Negli ultimi 20 anni molte ricerche si sono focalizzate sulla caratterizzazione dei dettagli dell'onda P in grado di identificare pazienti predisposti alla FA (1-3). Gli approcci standard sono basati sull'analisi delle caratteristiche nel dominio del tempo dell'onda P, come la durata (2-6).

In questo contesto, l'analisi dell'onda P è effettuata a partire o da registrazioni ECG a 12 derivazioni o dalla vettorcardiografia ottenuta mediante 3 derivazioni ECG ortogonali.

In ogni caso, data l'ampiezza dell'onda P relativamente bassa rispetto al rumore di fondo, ci sono difficoltà tecniche nell'identificazione affidabile dell'inizio e della fine dell'onda P. Inoltre non sono disponibili procedure o metodi standard per la misura della durata dell'onda P. Di conseguenza per entrambi i metodi di registrazione dell'ECG – ECG a 12 derivazioni e vettorcardiografia – è necessario applicare la procedura di media sincronizzata per ottenere un modello di onda P (*P-wave template*), che ha un maggiore rapporto segnale-rumore. Tuttavia anche in questo caso non esistono procedure standard per l'estrazione del *template*: vengono infatti utilizzate diverse tecniche di pre-filtraggio e di filtraggio (11)(12), cosi' come diverse sono le soglie sul rumore di fondo usate per determinare la fine della procedura di media, che vanno da 10μ V a $0,3 \mu$ V (13-15). Inoltre il problema del disallineamento delle onde P è considerato solo da pochi autori (16-17), sebbene provochi un effetto di filtro passa-basso nel segnale stimato, che limita fortemente l'individuazione di potenziali ad alta frequenza e bassa ampiezza (16), influenzando la successiva estrazione e quantificazione delle caratteristiche dell'onda P.

Nonostante ciò, sono stati ottenuti risultati interessanti dalla stima della durata dell'onda P e di altri parametri nel dominio del tempo, come la dispersione e la varianza della durata

dell'onda P in un certo numero di derivazioni (1, 3, 5): l'analisi nel dominio del tempo dell'onda P è stato dimostrato essere in grado di discriminare pazienti ad alto e basso rischio di sviluppare la FA. Tuttavia sono stati trovati valori di soglia molto diversi per la durata, la dispersione e la varianza dell'onda P. A titolo di esempio, le soglie sulla durata dell'onda P suggerite per la discriminazione dei pazienti a rischio variano da 110 ms a 120 ms per quanto riguarda dati estratti dall'ECG convenzionale a 12 derivazioni, e da 110 ms a 155 ms per dati estratti dalla vettorcardiografia (18-19). Questa proliferazione di valori di soglia può dipendere in parte dalla mancanza di standardizzazione delle tecniche di misura e degli algoritmi di media sincronizzata dell'onda P.

La necessità di procedure standardizzate diventa anche più cruciale se si vuole effettuare un'analisi morfologica più complessa (20-22). L'estrazione di caratteristiche morfologiche può essere fortemente influenzata dal livello di rumore residuo così come dalla distorsione del segnale causata dal disallineamento delle onde durante la media sincronizzata. In particolare, l'accuratezza della procedura di media, importantissima per la stima dei micropotenziali collegati all'onda P, dipende in gran parte dalla definizione accurata di un punto fiduciale e dalla costanza dell'intervallo di tempo tra questo punto e l'onda P. Poiché l'allineamento delle onde basato sul complesso QRS non elimina il fenomeno del filtraggio passa basso dovuto alla variabilità dei segmenti PR e/o ST, diventa necessario usare un metodo di allineamento basato sull'onda P prima di effettuare la media sincronizzata.

La valutazione della morfologia dell'onda P è diventata sempre più interessante per descrivere i meccanismi delle aritmie atriali: i pazienti a rischio di FA potrebbero essere identificati in modo più preciso dall'analisi delle caratteristiche morfologiche dell'onda P.

L'analisi morfologica dell'onda P è stata infatti ampiamente utilizzata per valutare i difetti e le anomalie dei percorsi di conduzione atriale. Cambiamenti della polarità dell'onda P così come sottili differenze nella morfologia dell'onda sembrano riflettere percorsi di attivazione anomali (20-21). Irregolarità nella morfologia dell'onda P vettorcardiografica sono state individuate in pazienti affetti da FA e associate a ritardi locali nella conduzione atriale (21). È stato anche dimostrato che diverse forme dell'onda P sono associate a condizioni patologiche del tessuto atriale in pazienti predisposti ad episodi di FA. Inoltre, in presenza di un blocco di conduzione inter-atriale, i cambiamenti della morfologia dell'onda P dipendono dalla direzione dei fronti d'onda di attivazione atriale.

Da un punto di vista metodologico, le caratteristiche morfologiche dell'onda P sono solitamente valutate qualitativamente mediante ispezione visiva: l'onda P è definita positiva, negativa, isoelettrica, unimodale, bifida, bifasica, ecc. (18, 23-25). Questo approccio ha fornito risultati importanti in termini di determinazione di foci ectopici delle aritmie atriali e come guida per l'ablazione del *flutter* atriale. Tuttavia, alcune anomalie dei percorsi di conduzione dell'atrio destro e sinistro si riflettono verosimilmente in cambiamenti morfologici molto sottili e difficilmente osservabili visivamente.

Recentemente sono stati proposti due approcci per la valutazione quantitativa della morfologia dell'onda P. Carlson *et al.* hanno applicato una procedura di identificazione di sistemi al segnale ECG per classificare onde P normali ed anormali (20); più del 90% delle registrazioni sono state classificate correttamente usando un'appropriata combinazione di parametri. Gang *et al.* hanno invece applicato una procedura di singular value decomposition sull'ECG standard a 12 derivazioni, ed estratto indici ECG che identificano pazienti a rischio di FA dopo intervento di angioplastica coronarica, con sensitività e specificità minore del 70% (21).

Il nostro gruppo ha recentemente proposto un approccio basato su un modello di onda P come somma di funzioni Gaussiane. Combinando alcuni parametri del modello con altri parametri nel dominio del tempo, è stato possibile separare completamente pazienti ad alto e basso rischio di FA (22).

2. ACQUISIZIONE ED ELABORAZIONE DEL SEGNALE ECG DI SUPERFICIE

Al fine di analizzare in modo affidabile, automatico ed oggettivo l'attivazione atriale dal segnale ECG di superficie, è necessario acquisire il segnale ECG mediante un sistema che permetta di ottenere, in modo adeguato, quella parte del segnale ECG relativa all'attivazione atriale chiamata onda P, caratterizzata da un basso rapporto segnale-rumore. Al fine quindi di superare le limitazioni tecniche dei metodi standard di acquisizione del segnale ECG, è stato utilizzato un sistema caratterizzato da elettrodi attivi, con banda passante da 0 a 400 Hz, frequenza di campionamento di 2048 Hz e 24 bit di risoluzione (31.25 nV). Il sistema (Figura 2) è costituito da un convertitore analogico/digitale alimentato a batteria che trasferisce i segnali digitali ad un ricevitore PCI montato su PC attraverso una connessione a fibra ottica.

Il sistema è ad alta risoluzione spaziale e ha permesso l'acquisizione del segnale ECG da 32 elettrodi posizionati come riportato in Figura 3. La posizione degli elettrodi è stata scelta per ottenere registrazioni accurate di segnali cardiaci da diverse orientazioni. I segnali ECG sono stati acquisiti unipolari rispetto ad un riferimento comune.



Figura 2. Il sistema di acquisizione del segnale ECG di superficie



Figura 3. Posizionamento degli elettrodi

2.1. Pre-elaborazione dell'onda P

Al fine di studiare le procedure di pre-elaborazione dell'onda P necessarie per un'analisi automatica sia morfologica che nel dominio del tempo, sono stati confrontati i modelli di onde P ottenuti mediante media sincronizzata applicando diversi algoritmi di allineamento. Le onde P medie sono state ottenute sia su dati simulati che su dati reali.

Il confronto è stato effettuato in termini di errore sul modello di onda P (*template*), sul disallineamento (misurato in ms), e sulla stima di parametri morfologici e di durata.

2.1.1. Dati simulati

Onde P monofasiche sono state simulate come funzioni Gaussiane; onde P trifasiche e polimorfe sono state ottenute combinando linearmente 3 e 6 funzioni Gaussiane, rispettivamente (Figura 4).

Le onde P simulate hanno una lunghezza di 410 campioni (200 ms per una frequenza di campionamento di 2048 Hz, la stessa usata per le acquisizioni). Per riprodurre le fluttuazioni dell'intervallo PR e l'accuratezza nella stima dell'istante di occorrenza dell'onda R (26), ogni onda simulata è stata disallineata in modo casuale fino a 20 ms (41 campioni) in entrambe le direzioni.

I ritardi temporali sono stati ottenuti come rumore bianco distribuito uniformemente con valor medio nullo. Inoltre, un rumore distribuito uniformemente con valor medio nullo è stato sommato ad ogni onda, al fine di riprodurre l'errore di acquisizione.

La deviazione standard (potenza) del rumore è stata scelta in modo da ottenere rapporti segnale rumore (*Signal-to-Noise Ratio*, SNR) di 10, 15, 20, 25, e 30 dB (Figura 4).



Figura 4. Pannello superiore: onde P simulate senza rumore aggiunto. Pannello inferiore: onde P simulate con rumore aggiunto (SNR=10 dB)

2.1.2. Dati reali

I dati reali consistono in onde P estratte da 100 registrazioni ECG della durata di 5 minuti, ottenute in 10 soggetti usando il sistema descritto. Ogni registrazione è stata pre-elaborata ed analizzata per estrarre le caratteristiche dell'onda P. Il primo passaggio della procedura di preelaborazione consiste nell'individuare le onde P dai segnali acquisiti. Per isolare le onde P, in primo luogo si riconosce l'onda R e successivamente si estrae l'onda P in una finestra temporale lunga 200 ms a partire dai 300 ms precedenti l'onda R (Figura 5).

Il secondo passaggio è un'interpolazione lineare a tratti battito-battito necessaria per rimuovere le oscillazioni della linea di base su ogni onda P. I punti fiduciali per l'interpolazione lineare sono presi sui tratti TP e PQ di ogni battito. Infine si effettua una procedura di media per estrarre il modello di onda P. I battiti ectopici e le onde P con rumore eccessivo o con artefatti sono state escluse dalla media sincronizzata utilizzando un criterio di esclusione basato sul coefficiente di correlazione <0,9.

Durante l'algoritmo di media sincronizzata, il modello di onda P coincide con l'onda P media corrente. All'inizio della procedura di media il modello di onda P è selezionato come l'onda P che correla con il massimo numero di onde P nella registrazione.

Per tenere conto delle variazioni fisiologiche dell'intervallo PR o dell'accuratezza nell'identificazione dell'onda R, le onde P sono allineate prima della procedura di media, usando 3 algoritmi di allineamento rispetto all'onda P, descritti in seguito. Se non si usa nessun algoritmo di allineamento basato sull'onda P, le onde P risultano allineate così come estratte, cioè rispetto all'istante di occorrenza dell'onda R (nel seguito chiamato algoritmo di allineamento rispetto all'onda R).

La procedura di media sincronizzata prosegue fino a che non si mediano 200 battiti. Se il rumore residuo rimane superiore a 1 μ V anche dopo la media di 200 battiti, la procedura di media prosegue finché il rumore si abbassa ad un livello inferiore a 1 μ V. Se ciò non fosse possibile, la derivazione viene esclusa dall'analisi. Il rumore residuo è misurato come la varianza (potenza) del tratto isoelettrico prima dell'onda P (tratto TP).



Figura 5. Estrazione dell'onda P dalle registrazioni ECG



Figura 6. Algoritmo basato sulla minimizzazione della differenza tra 2 porzioni di segnale: scelta delle finestre rettangolari sull'onda

2.1.3. Algoritmi di allineamento

Sono stati implementati 3 algoritmi di allineamento rispetto all'onda R, testati sia su dati simulati che reali: un algoritmo basato sulla funzione di cross-correlazione, un algoritmo basato sulla minimizzazione dell'errore quadratico medio, e un algoritmo basato sulla minimizzazione della differenza tra 2 porzioni di segnale.

2.1.3.1. Funzione di cross-correlazione (algoritmo 1)

Questo algoritmo è basato sul massimo della funzione di cross-correlazione (FCC) φ_{xy} tra l'onda P media x(n) e l'onda P corrente y(n) (15):

$$\Phi_{xy}(m) = \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} x(n-m) y(n)$$

dove x(i)=0 per i<0 o i>N-1 e -N<m<N.

Se m è il campione al quale la FCC ha il suo massimo, l'onda P corrente è spostata lungo l'asse dei tempi di m campioni. Le due forme d'onda allineate sono poi mediate e la procedura si ripete per le onde successive.

2.1.3.2. Minimizzazione dell'errore quadratico medio (algoritmo 2)

Questo algoritmo è basato sul calcolo dell'errore quadratico medio tra l'onda media e l'onda corrente a diversi sfasamenti temporali. Lo sfasamento al quale l'errore quadratico medio è minimo rappresenta l'istante del massimo accordo tra le onde, e l'onda corrente è sfasata di conseguenza (27).

2.1.3.3. Minimizzazione della differenza tra 2 porzioni di segnale (algoritmo 3)

Questo algoritmo di allineamento minimizza la differenza tra le aree di due finestre rettangolari, selezionate sull'onda media ed in cui il segnale presenta due pendenze diverse (28).

Nella fase preliminare, si selezionano le finestre sull'onda media (Figura 6). I parametri su cui si effettuano i calcoli per il confronto sono altezza e larghezza delle finestre (Hr1,Wr1; Hr2,Wr2) e la differenza tra le due aree rettangolari (Δ Ar) sono i parametri su cui si effettuano i calcoli per il confronto.

Nella fase successiva gli stessi parametri sono estratti dall'onda corrente (H1, W1; H2, W2; ΔA), scalando le due finestre sull'onda corrente. Si determinano 2 funzioni: una funzione binaria di abilitazione che è uguale a 0 se le differenze relative tra le altezze dei rettangoli – es. (Hr1-H1)/Hr1 e (Hr2-H2)/Hr2 – sono minori di una certa soglia, e uguale ad 1 in caso contrario; una funzione di errore di allineamento, data dalla differenza assoluta tra le due aree ΔAr - ΔA .

L'allineamento migliore è quindi trovato considerando lo sfasamento del segnale che minimizza la funzione di errore quando la funzione di abilitazione è uguale a zero.

2.1.4. Stima automatica della durata dell'onda P

In seguito alla fase di pre-elaborazione e alla procedura di media sincronizzata, la durata dell'onda P è stimata come segue: l'inizio dell'onda P è stimato come il primo punto, tra 30 campioni consecutivi, in cui il segnale supera una soglia prefissata; analogamente la fine dell'onda P è definita considerando l'ultimo punto, tra 30 campioni consecutivi, dove il segnale

scende sotto la stessa soglia. La durata dell'onda P è stimata come la differenza tra i valori di fine e inizio dell'onda P.

La soglia necessaria a stimare inizio e fine dell'onda è posta pari a 3 volte il rumore residuo sull'onda P (stimato come la deviazione standard della porzione del tratto isoelettrico TP (Figura 7).

La durata dell'onda P è stata stimata sui dati simulati e su quelli reali, su onde P medie ottenute sia senza prevedere l'allineamento delle onde, che applicando i 3 algoritmi di allineamento spiegati nel paragrafo precedente.

Per ogni paziente sono stati estratti i seguenti parametri di durata: durata minima (Pmin) e massima (Pmax) nelle 32 derivazioni e dispersione della durata (Pdisp=Pmax-Pmin).



Figura 7. Stima della durata dell'onda P

2.1.5. Stima automatica delle caratteristiche morfologiche

L'estrazione delle caratteristiche morfologiche è basata su un algoritmo recentemente introdotto dal nostro gruppo (22). Essenzialmente, ogni onda P viene modellata come una combinazione lineare di funzioni Gaussiane.

2.1.5.1. Il modello basato sulle funzioni Gaussiane

L'onda P media viene modellata come combinazione lineare di funzioni Gaussiane ottenuta da un'interpolazione non-lineare ai minimi quadrati:

$$\hat{\mathbf{y}} = \sum_{i=1}^{n} a_i e^{\left[-\left(\frac{\mathbf{x}-\mathbf{b}_i}{c_i}\right)^2\right]}$$
(1)

dove a è il coefficiente della combinazione lineare, b rappresenta il campione in cui si trova il picco (o la valle) sull'asse temporale, e c descrive la larghezza sulla curva.

Seguendo un criterio simile a quello usato per effettuare la decomposizione del segnale ECG in impulsi Gaussiani (29-30), l'algoritmo usa due livelli di iterazione (Figura 8).



Figura 8. Schema a blocchi dell'algoritmo usato per stimare il modello di onde P

Al livello più esterno, l'algoritmo itera sul numero di funzioni Gaussiane (n) in modo che si possa stimare un nuovo modello; inoltre l'informazione che rappresenta quella porzione del segnale (residuo) non spiegata dal modello è stimata sottraendo il modello di funzioni Gaussiane identificato dal segnale originale.

Al livello più interno di iterazione, i parametri di ogni funzione Gaussiana sono stimati mediante un approccio non lineare ai minimi quadrati, usando un software commerciale. All'iterazione n, l'onda P originale è modellata mediante n funzioni Gaussiane e l'algoritmo deve stimare 3n parametri $(a_i, b_i e c_i, i=1,...,n)$. Tuttavia 3(n-1) parametri $(a_i, b_i e c_i, i=1,2,...,n-1)$ sono inizializzati usando i valor stimati all'ordine n-1, mentre $a_n e b_n$ sono inizializzati dal segnale residuo: a_n è inizializzato come l'ampiezza massima del segnale residuo, e b_n è inizializzato come l'indice al quale il segnale residuo ha il suo massimo. In questo modo,

iterazione dopo iterazione, l'algoritmo tiene traccia dei modelli stimati nelle iterazioni precedenti e l'interpolazione migliora.

La bontà dell'interpolazione è valutata attraverso la stima dell'errore quadratico aggiustato ai gradi di libertà (Degrees of Freedom adjusted R-square, AdjRsq), che tiene conto dei gradi di libertà residui nella stima dell'errore quadratico. I gradi di libertà residui sono dati dalla differenza tra il numero di campioni del segnale e il numero di coefficienti stimati.

Per tutte le onde P analizzate si è raggiunto un valore di AdjRsq maggiore del 99% con un ordine non superiore ad 8.

In ogni caso, per ogni onda P, si è scelto come modello rappresentativo dell'onda, il primo modello di ordine *n* che soddisfacesse le seguenti condizioni:

$$AdjRsq(n) \ge 98\%$$

$$AdjRsq(n+1) - AdjRsq(n) \le 0.1\%$$

$$(2)$$

dove $\operatorname{AdjRsq}(n+1)$ e $\operatorname{AdjRsq}(n)$ sono relativi agli ordini n+1 e n, rispettivamente.

Considerando che AdjRsq(n) è una funzione monotona crescente con l'ordine n, questa condizione implica che per ordini maggiori di n la varianza spiegata migliora di non più dello 0,1%. La Figura 9 mostra un esempio di modello dall'ordine 1 all'ordine 8 per un onda P reale (linea grigia). In Figura 10 sono riportati i valori di AdjRsq(n) e della differenza tra AdjRsq(n+1) e AdjRsq(n) in funzione dell'ordine del modello (pannello superiore ed inferiore, rispettivamente). Le soglie del 98% e dello 0,1% associate alle formule (2) e usate per la scelta del modello migliore sono riportate come linee tratteggiate nel grafici.



Figura 9. Esempio di un modello di somma di Gaussiane (linea nera) dall'ordine 1 all'ordine 8, per un'onda P reale (linea grigia)



Figura 10. Valori di AdjRsq e della differenza tra AdjRsq(n) e AdjRsq(n+1) in funzione dell'ordine del modello

2.1.5.2. Quantificazione delle caratteristiche morfologiche

Il modello migliore di ordine n scelto in base ai criteri dati dalle formule (2) (i.e. numero di Gaussiane necessarie per interpolare l'onda) è usato come un descrittore delle caratteristiche morfologiche dell'onda stessa. Inoltre, poiché più di una funzione Gaussiana può essere usata dal modello per coprire porzioni ripide del segnale, senza realmente riprodurre un picco o una valle, una descrizione morfologica più dettagliata si può ottenere estraendo il numero di massimi e minimi relativi e degli zeri del modello. I seguenti 3 parametri descrivono l'onda P da un punto di vista morfologico:

- 1) l'ordine del modello ottimo (n);
- 2) la somma dei massimi e minimi relativi, (indice di attività frammentata, IAF)
- 3) Il numero di attraversamento dello zero (cambiamenti di polarità, CP).

Per ogni paziente, i 3 parametri morfologici sono stati stimati per ognuno dei segnali estratti dalle 32 derivazioni. In particolare per IAF abbiamo estratto la media, il massimo ed il minimo ottenuti nelle 32 derivazioni; per l'ordine *n*, abbiamo estratto il valore medio ed il minimo, mentre per il CP abbiamo estratto il medio ed il massimo. Quindi i parametri scelti per quantificare le caratteristiche morfologiche dell'onda P per ogni paziente sono: (1) ordine medio (n_{avg}) ; (2) ordine minimo (n_{min}) ; (3) IAF medio (IAF_{avg}) ; (4, 5) IAF minimo e massimo $(IAF_{min} e IAF_{max})$; (6) PC medio (PC_{avg}) ; (7) PC massimo (PC_{max}) .

2.1.6. Valutazione degli algoritmi di allineamento

Sui dati simulati, le prestazioni degli algoritmi di allineamento sono state valutate stimando il valore assoluto della media della differenza tra gli sfasamenti reali e quelli stimati (errore sugli sfasamenti) e la potenza percentuale (varianza) del segnale differenza ottenuto sottraendo l'onda media con l'onda originale simulata (errore percentuale sul modello).

Inoltre, per valutare l'effetto degli algoritmi di allineamento sulla stima della durata dell'onda P, è stata stimata la differenza percentuale tra la durata reale dell'onda P e quella estratta dal modello (errore percentuale sulla durata, %). Allo stesso modo, per valutare l'effetto dell'allineamento dell'onda P sull'estrazione di parametri morfologici, sono stati confrontati i valori dei parametri ottenuti dalle onde P medie con quelli reali.

Sui dati reali, per valutare il ruolo dell'allineamento delle onde nella riduzione del rumore sovrapposto alle onde P, si è stimata la potenza del rumore residuo come varianza della porzione di segnale sul tratto TP. Inoltre è stato stimato l'errore medio sul modello, come la media della differenza tra il modello ottenuto e ciascuna onda P mediata.

L'effetto della procedura di allineamento sulla durata dell'onda P è stato valutato confrontando i risultati ottenuti mediante l'algoritmo automatico precedentemente descritto con quelli ottenuti dall'ispezione visiva di due osservatori indipendenti.

3. DATI CLINICI

Venticinque pazienti informati (12 donne), portatori di pacemaker bicamerale sono stati selezionati presso l'azienda ospedaliera S. Filippo Neri si Roma (Italia). Il modello di pacemaker AT500 combina il monitoraggio delle tachiaritmie atriali con terapie di intervento e di stimolazione. I pazienti erano affetti da FA parossistica e sono stati suddivisi in due classi di rischio, in relazione al numero di episodi registrati dal pacemaker bicamerale nei 6 mesi precedenti lo studio: una classe a basso rischio (BR) senza episodi di FA ed una classe ad alto rischio (AR) che aveva avuto almeno un episodio di FA. Il segnale ECG è stato registrato per 5 minuti, con il pacemaker temporaneamente programmato per avere ritmo atriale spontaneo.

3.1. Analisi statistica

Il confronto tra le due classi di rischio è stato effettuato mediante il test non parametrico Mann-Whitney per dati non appaiati.

Per valutare se siti specifici di registrazione fornissero informazioni maggiormente significative rispetto ad altri siti, è stato fatto un confronto statistico derivazione per derivazione, sempre attraverso il test Mann-Whitney. Le curve ROC (*Receiver operating characteristic*) sono state valutate per ottenere i valori di sensitività e specificità a diversi valori di soglia per ogni parametro.

3.2. Valutazione degli algoritmi di allineamento

La Figura 11 mostra l'errore percentuale sull'onda ottenuto dalle simulazioni, senza applicare la procedura di allineamento prima della media. I risultati sono relativi a medie di 50 (cerchi), 100 (quadrati) e 200 (rombi) onde, per valori di rapporto segnale rumore (SNR) pari a 10, 15, 20, 25 e 30 dB. Per onde monofasiche l'errore percentuale sull'onda è circa il 5%, mentre per le trifasiche e le polimorfe è sempre maggiore del 10% (fino a quasi il 30%). Inoltre l'errore sull'onda non diminuisce se il rapporto segnale-rumore (SNR) aumenta. La Figura 12 mostra l'errore percentuale sull'onda quando sono applicati i 3 algoritmi di allineamento, in funzione del SNR, quando sono mediate 50 e 200 onde. In questi casi, l'errore è significativamente minore rispetto al caso di media senza allineamento e diminuisce se SNR o il numero di onde mediate aumenta. L'algoritmo 3 fornisce il minore errore sull'onda per le onde monofasiche, mentre l'algoritmo 2 si comporta meglio quando applicato alle onde polimorfe. Anche gli errori sugli sfasamenti forniscono risultati simili. La Figura 13 mostra un esempio di onda media ottenuta con (linee intere) e senza (linea tratteggiata) procedura di allineamento. La Tabella 1 mostra i risultati ottenuti sui dati reali. Il rumore residuo è quasi lo stesso con e senza allineamento, mentre la differenza percentuale tra le onde medie e la media risultante è maggiore senza la procedura di allineamento.

Tabella 1. Prestazioni degli algori	itmi di allineamento sui dati reali
-------------------------------------	-------------------------------------

	Senza allineamento	Algoritmo 1	Algoritmo 2	Algoritmo 3
Rumore residuo $[\mu V^2]$ (sul tratto TP)	0,12	0,12	0,13	0,12
Errore medio sull'onda $[\mu V^2]$	35,5	28,7	29,1	31,8



Figura 11. Errore percentuale sul *template* per dati simulati, ottenuti senza effettuare la procedura di allineamento



Figura 12. Errore percentuale sul *template* per dati simulati quando sono applicati i 3 algoritmi di allineamento per onde monofasiche e polimorfe



Figura 13. Esempio di *template* per un'onda polimorfa con un SNR pari a 10 dB, quando sono mediate 200 onde, senza procedura di allineamento (linea tratteggiata) e applicando i 3 algoritmi di allineamento (linee grigie). L'onda originale è riportata come la linea nera

3.3. Effetti dell'allineamento sulla durata dell'onda P

La Tabella 2 mostra l'errore percentuale sulla stima della durata su *template* estratti da onde polimorfe simulate: sono riportati solo i risultati ottenuti dall'algoritmo 1 di allineamento, poiché tutti gli algoritmi danno risultati simili. Senza procedura di allineamento, la durata dell'onda P è sovrastimata fino a circa il 14%, indipendentemente dal numero di onde mediate. Allineando le onde P, la durata risulta solo debolmente sottostimata. Come ci si aspettava, tale sottostima aumenta se sia il numero di onde medie o l'SNR diminuiscono. Risultati simili sono stati ottenuti per onde monofasiche e trifasiche.

SNR [db]	Errore percentuale [%]		
	Senza allineamento	Algoritmo 1	
	200 onde	mediate	
30	13,51	-0,63	
25	13,04	-1,91	
20	12,57	-2,24	
15	8,57	-3,23	
10	7,51	-5,61	
	50 onde r	mediate	
30	13,75	-2,56	
25	10,86	-3,23	
20	10,11	-3,90	
15	7,78	-5,96	
10	7,78	-6,67	

 Tabella 2.
 Errore percentuale sulla stima della durata del'onda P su onde simulate polimorfe, senza allineamento e usando l'algoritmo 1; l'algoritmo 2 e 3 danno risultati simili

3.4. Effetti dell'allineamento sui parametri morfologici dell'onda P

La Tabella 3 confronta la stima dei parametri morfologici ottenuti con e senza allineamento delle onde mediate, con i valori reali. Poiché tutti gli algoritmi danno risultati simili per ogni valore di SNR e indipendentemente dal numero di onde mediate, i risultati sono riportati senza specificare questi dettagli. Per le onde monofasiche e trifasiche non c'e' differenza tra valori reali e quelli ottenuti dalle onde mediate. Per le onde polimorfe senza allineamento i valori IAF e di ordine sono state sottostimate. Quando le onde sono allineate, i parametri morfologici associati alle onde polimorfe sono stimati correttamente.

Parametri morfologici	Valore reale	Senza allineamento	Con allineamento
	Onde polimorfe		
Ordine	6	3	6
IAF	5	3	5
СР	2	2	2
		Onde monofasiche	
Ordine	1	1	1
IAF	1	1	1
CP	0	0	0

Tabella 3. I parametri morfologici estratti con e senza allineamento

3.5. Durata dell'onda P sui dati reali

La variabilità inter-operatore sulla stima della durata dell'onda P, definita come la differenza assoluta tra i risultati ottenuti da due operatori indipendenti divisa per la somma delle misure, ha un valore percentuale medio di 3,5%. La variabilità intra-operatore è risultata pari a 2,5%. Noi assumiamo che il valore reale della durata dell'onda P è pari al valore ottenuto dalla media dei valori stimati dai due osservatori.

Senza allineamento, la durata dell'onda P stimata automaticamente è risultata, rispetto al valore reale, sempre sovrastimata di un valore medio di 14,56 \pm 5,23%. Quando le onde P sono allineate, la durata dell'onda P è sia sovrastimata che sottostimata. L'errore percentuale assoluto è risultato del 3,43% \pm 3,12%.

3.6. Caratteristiche morfologiche e temporali dei pazienti con FA

Il livello di rumore dopo la media è risultato mediamente di $0,71\pm0,23$ µV. Il numero medio di derivazioni misurabili è stato del 29,9 su tutta la popolazione.

Secondo la definizione di pazienti ad alto e basso rischio, 9 pazienti appartengono alla classe a basso rischio e 16 pazienti a quella ad alto rischio.

La Tabella 4 mostra i risultati ottenuti per i parametri di durata e morfologici.

Parametri	Pazienti		Mann-Whitney
	LR	HR	<i>p</i> -value
n _{avg}	5,70±0,74	6,58±0,72	<0,01
n _{min}	3,00±1,12	4,47±0,64	<0,01
FCI _{avg}	6,05±1,01	7,28±1,51	<0,05
FCI _{max}	11,56±1,33	12,47±2,00	0,134
FCImin	2,44±1,41	2,73±1,28	0,091
PCavg	0,98±0,34	1,83±0,70	<0,001
PCmax	4,00±0,87	5,40±1,30	<0,05
P _{max} (ms)	138,8±4,2	162,8±12,0	<0,01
P _{min} (ms)	105,3±8,3	112,1±14,4	0,296
P _{disp} (ms)	33,4±6,3	50,52±10,0	<0,001

Tabella 4. parametri morfologici e di durata per i due gruppi di pazienti

Solo P_{min} è risultata non significativamente diversa tra i due gruppi, mentre P_{max} e P_{disp} sono significativamente diversi (p<0,01 e p<0,001, rispettivamente). Per quanto riguarda i parametri morfologici le onde P per il gruppo a basso rischio sono descritte da un numero di funzioni Gaussiane minore rispetto al gruppo ad alto rischio (n_{avg} 5,70±0,74 vs. 6,58±0,72, p<0,01 e n_{min} 3,00±1,12 vs 4,47±0,64, p<0,01).

Il numero medio di massimi e minimi relativi è leggermente maggiore nel gruppo ad alto rischio rispetto al gruppo a basso rischio $(6,05\pm1,01 \text{ vs } 7,28\pm1,51)$, senza significatività statistica.

Il numero medio di zeri, invece, è significativamente aumentato nel gruppo ad alto rischio rispetto al gruppo a basso rischio $(1.83\pm0.70 \text{ vs } 0.98\pm0.34, \text{ p}<0.001)$.

Il confronto derivazione per derivazione ha mostrato che le derivazioni con le differenze più significative sono diverse per la durata, l'ordine e gli indici IAF e CP: A9 per l'ordine, A32 per IAF, A1 per CP and A5 per P_{disp} . La differenza maggiore è stata ottenuta per l'ordine nella derivazione A9 (p=0,009). Le derivazioni e le aree dove la durata dell'onda P è risultata minima o massima sono diverse tra i pazienti.

I parametri con la migliore sensitività e specificità sono risultati essere $P_{disp} e n_{avg}$: una $P_{disp} > 40$ ms separa significativamente i pazienti ad alto e basso rischio, con una sensitività dell'89% e una specificità dell'87%; un $n_{avg} > 6,2$ separa le due classi di pazienti con una sensitività del 78% e una specificità del 93%. Se $P_{disp} > 40$ ms e $n_{avg} > 6,2$ sono combinati, i valori di sensitività e di specificità raggiungono il 100% (nella nostra popolazione (Figura 14).



Figura 14. P_{disp} vs n_{avg} per i pazienti a basso rischio (punti neri) e per quelli ad alto rischio (punti grigi)

4. CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Durante la fibrillazione atriale, l'attività elettrica degli atri è molto disordinata, con conseguente assenza di coerenza nella contrazione meccanica atriale. L'assenza di un'attivazione atriale coordinata sembra essere responsabile delle maggiori manifestazioni cliniche della fibrillazione atriale, come una diminuzione dell'efficienza emodinamica, un aumentato rischio di tromboembolismo, un battito fortemente irregolare. Nonostante tale assenza di coerenza nella contrazione, il meccanismo di pompa cardiaca difficilmente risulta compromesso. Il corretto meccanismo di pompa cardiaca è, infatti, gestito essenzialmente dai ventricoli, per questo tale patologia è raramente mortale. Tuttavia, molti studi clinici hanno mostrato che la fibrillazione atriale non è un'aritmia così lieve come si è sempre ritenuto, generando in realtà una significativa morbidità. Inoltre, gli effetti collaterali indotti a lungo termine, nonché i numerosi disagi provocati al paziente fanno sì che l'intervento precoce per il ristabilimento del ritmo sinusale debba essere sempre all'attenzione di ogni medico.

Poiché non è ancora chiaro come e perché la fibrillazione atriale s'induca e si sostenga, negli ultimi anni un'attenzione sempre crescente è stata focalizzata sui reali meccanismi patofisiologici collegati sia all'induzione sia al mantenimento della fibrillazione atriale. Questa aritmia potrebbe essere dovuta alla presenza di siti con frequenza di depolarizzazione maggiore di quella propria del nodo seno-atriale che rappresenta il segnapassi cardiaco naturale (teoria dell'origine focale) o al non corretto propagarsi dell'impulso di attivazione (teoria del rientro).

L'attività elettrica relativa alla propagazione dell'impulso negli atri è rappresentata dall'onda P nel segnale ECG di superficie.

Dati i valori tipici di rapporti segnale-rumore dell'onda P presente sull'ECG di superficie, il corretto allineamento delle onde P prima della procedura di media è necessario al fine di effettuare un'analisi affidabile sia in termini di estrazione di parametri morfologici che di determinazione di caratteristiche nel dominio del tempo.

Se le onde P sono allineate rispetto al complesso QRS, l'errore sull'onda media può essere maggiore del 25% e non c'e' miglioramento se il numero di onde mediate aumenta. Se si effettua un allineamento rispetto all'onda P, l'errore sulla media è molto minore e diminuisce quando il rapporto segnale-rumore o il numero di onde mediate aumenta.

Sui dati reali, tutti gli algoritmi di allineamento rispetto all'onda P hanno le stesse prestazioni in termini di estrazione dell'onda media e l'algoritmo 2 risulta più facile da implementare e più veloce.

Se non si effettuano procedure di allineamento prima della media sincronizzata sulle onde P simulate, l'errore sulla stima della durata è maggiore del 14% nel caso peggiore (minore rapporto segnale-rumore e minor numero di onde mediate). Anche nel caso migliore la sovrastima è comunque maggiore del 7% che corrisponde a circa 14 ms. Quando viene applicata la procedura di allineamento rispetto alle onde P, la durata dell'onda P è sottostimata come ci si aspettava, poiché la durata reale dell'onda P è calcolata dall'onda P è simulata senza rumore sovrapposto. Tuttavia, tale sottostima, per le condizioni realistiche di 200 onde mediate e di un rapporto segnale-rumore maggiore di 20dB, corrisponde a circa 4 ms. Sui dati reali la durata dell'onda P è sovrastimata, mediamente, di circa 28 ms (circa 15%). La durata dell'onda P stimata su un'onda media calcolata allineando le onde, è sia sovrastimata che sottostimata; l'errore assoluto è, mediamente, del 3%, cioè di circa 6 ms.

La durata dell'onda P è associata a vari fattori come l'allargamento atriale e le anomalie dei percorsi di conduzione atriale. Poiché è riconosciuto che i difetti di conduzioni intra-

atriale predispongono alle aritmie, molte ricerche si sono dedicate alla ricerca dei valori di soglia per la durata dell'onda P per riconoscere pazienti a rischio di FA cronica, ricorrente e transitoria.

I parametri nel dominio del tempo hanno un ruolo importante nel predire il rischio di FA così come nel guidare le strategie terapeutiche antiaritmiche. Per intensificare la loro applicabilità clinica, si devono risolvere problemi metodologici e tecnici. Se l'onda P è correttamente estratta, allineata e mediata, l'algoritmo automatico per la stima della durata dell'onda P potrebbe essere usata per ottenere risultati affidabili e riproducibili.

I dati riportati mostrano che una stima corretta e affidabile della durata dell'onda P richiede attenzione agli aspetti tecnici dell'elaborazione dell'onda P. Un errore di quasi 30 ms per la durata dell'onda P è inaccettabile se si ha l'obiettivo di determinare valori di soglia per la stratificazione del rischio di FA.

L'algoritmo automatico usato per la stima della durata dell'onda P (paragrafo 2.1.4.) risulta essere affidabile, fornendo un errore assoluto di 6 ms rispetto alla durata stimata mediante ispezione visiva.

Cambiamenti nella polarità dell'onda P così come deboli differenze nella forma dell'onda P riflettono difetti e anomalie dell'atrio destro e sinistro. Le caratteristiche morfologiche dell'onda P sono state finora qualitativamente valutate mediante ispezione visiva; solo recentemente è stata sviluppata un'analisi morfologica quantitativa (20-22). Naturalmente solo se l'onda P è correttamente estratta, tale analisi quantitativa può portare risultati affidabili.

Tuttavia la stima dei parametri morfologici è risultata anche più sensibile all'allineamento delle onde P: gli indici morfologici sono stimati correttamente solo quando le onde P sono allineate prima della media sincronizzata. L'estrazione dell'onda media senza allineamento provoca un effetto di filtro passa basso e cancella sottili e importanti cambiamenti della forma. La pre-elaborazione corretta dell'onda P è quindi estremamente importante in ogni procedura per l'estrazione di parametri morfologici.

La morfologia dell'onda P può essere efficacemente modellata da una combinazione lineare di funzioni gaussiane (interpolazione Gaussiana). Poiché le funzioni Gaussiane hanno un'estensione limitata nel tempo, possono adattarsi facilmente all'onda P e ai suoi frastagliamenti: un'interpolazione polinomiale potrebbe solo parzialmente rappresentare quei dettagli nella morfologia dell'onda che riflettono le anomalie di conduzione atriale, a meno che non si utilizzino ordini del modello eccessivamente alti. Tuttavia ordini maggiori di 4 generano forme d'onda che non hanno un'estensione temporale limitata. Tale caratteristica rilevante è invece preservata da una combinazione lineare di funzioni Gaussiane.

Il modello proposto garantisce una quantificazione affidabile ed automatica delle caratteristiche morfologiche dell'onda P, che va oltre l'ispezione visiva. L'interpolazione ottima è scelta come il primo ordine che spiega almeno il 98% della potenza del segnale e per il quale gli ordini successivi riducono la potenza non spiegata di meno dello 0,1%.

I parametri scelti per sintetizzare le caratteristiche morfologiche dell'onda P possono considerarsi dei marcatori dell'attività elettrica frazionata che caratterizza la depolarizzazione atriale dei pazienti con FA parossistica durante ritmo sinusale.

L'esigenza di uno screening affidabile, accurato ed economico per la stratificazione del rischio di FA è sentita da molti autori (31-32). Tuttavia l'eterogeneità dei metodi di acquisizione ed elaborazione dell'onda P ha rallentato lo sviluppo di predittori standard accettati dalla letteratura internazionale. Le diverse frequenze di campionamento, risoluzioni e procedure di media e di filtraggio hanno portato allo sviluppo di diversi criteri per la discriminazione dei pazienti. Inoltre non sono stati proposti standard per la misura dell'onda P, in termini di stima della durata o di calcolo di parametri morfologici. Se fossero utilizzati

metodi automatici, probabilmente si troverebbero valori simili di soglia nella stratificazione del rischio in diverse popolazioni. Inoltre metodi automatici potrebbero facilitare l'analisi di segnali ECG ottenuti da elettrodi multipli, che sembrano migliorare la predizione di FA (33,34). Un elevato numero di derivazioni infatti migliora l'identificazione delle anomalie di conduzione determinabili da derivazioni orientate in modo diverso.

BIBLIOGRAFIA

- 1. Dilaveris P, Gialafos J. Future concept in P-wave morphological analyses. *Card Electrophysiol Rev* 2002;6:221-4.
- Platonov PG, Carlson J, Ingemansson MP, Roijer A, Hansson A, Chireikin LV, Olsson SB. Detection of inter-atrial conduction defects with unfiltered signal-averaged P-wave ECG in patients with lone atrial fibrillation. *Europace* 2000;2:32-41.
- 3. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82(8A):2N-9N.
- 4. Clavier L, Boucher JM, Lepage R, Blanc JJ, Cornily JC. Automatic P-wave analysis of patients prone to atrial fibrillation. *Med Biol Eng Comput* 2002;40(1):63-71.
- 5. Dilaveris PE, Gialafos JE, Sideris S. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J* 1998;135:73-8.
- 6. Jordaens L, Tavernier R, Gorgov N, Kindt H, Dimmer C, Clement D. Signal-averaged P-wave: predictor of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9(8 Suppl):S30-4.
- 7. Dilaveris PE, Gialafos JE. P-wave dispersion : a novel predictor of paroxysmal atrial fibrillation. *A.N.E.* 2001;6:159-65.
- Darbar D, Jahangir A, Hammill SC, Gersh BJ. P-wave signal-averaged electrocardiography to identify the risk for atrial fibrillation. *Pace* 2002;25:1447-53.
- 9. Michelucci A, Bagliani G, Colella A, Pieragnoli P, Porciani MC, Gensini G, Padeletti L. P-wave assessment: state of the art update. *Card Electrophysiol Rev* 2002;6:215-20.
- 10. Dimmer C, Jordaens L, Gorgov N, Peene I, François K, Van Nooten G, Clement DL.Analysis of the P wave with signal averaging to assess the risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery.Cardiology. 1998;89(1):19-24.
- 11. Ehlert FA, Korenstein D, Steinberg JS. Evaluation of P wave signal-averaged electrocardiographic filtering and analysis methods. *Am Heart J* 1997;134(6):985-93.
- Valverde ER, Quinteiro RA, Bertran GC, Arini PD, Glenny P, Biagetti MO. Influence of filtering techniques on the time-domain analysis of signal-averaged P wave electrocardiogram. J Cardiovasc Electrophysiol 1998;9(3):253-60.
- 13. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Chrissos D, Andrikopoulos GK, Richter DJ, Lazaki E, Gialafos JE. Detection of hypertensive patients at risk for paroxysmal atrial fibrillation during sinus rhythm by computer-assisted P wave analysis. *J Hypertens* 1999;17(10):1463-70.
- 14. Rosenheck S. Signal-averaged P wave in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20(10 Pt 2):2577-86.
- 15. Stafford PJ, Cooper J, Garratt CJ. Improved recovery of high frequency P wave energy by selective P wave averaging. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19(8):1225-9.
- 16. Scott WA, Donnerstein RL. Alignment of P waves for signal averaging. *Pacing Clin Electrophysiol* 1990;13(12 Pt 1):1559-62.
- 17. Jane R, Rix H, Caminal P, Laguna P. Alignment methods for averaging of high-resolution cardiac signals: a comparative study of performance. *IEEE Trans Biomed Eng* 1991;38(6):571-9.
- 18. De Sisti A, Leclercq JF, Stiubei M, Fiorello P, Halimi F, Attuel P. P wave duration and morphology predict atrial fibrillation recurrence in patients with sinus node dysfunction and atrial-based pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25(11):1546-54.

- Chelucci A, Michelucci A, Padeletti L, Porciani MC, Conti A, Pieragnoli P, Stochino ML, Cangiano I, Montesi GF, Calamai GC, Vaccari M, Gensini GF. Multiparametric evaluation of risk of atrial fibrillation following coronary artery bypass surgery. *New Trends Arrhyth* 1995;XI:239-40.
- 20. Carlson J, Johansson R, Olsson SB. Classification of electrocardiographic P-wave morphology. *IEEE Trans Biomed Eng* 2001;48:401-405.
- 21. Gang Y, Hnatkova K, Mandal K, Ghuran A, Malik M. Preoperative electrocardiographic risk assessment of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:1379-86.
- 22. Censi F, Calcagnini G, Ricci C, Ricci RP, Santini M, Grammatico A, Bartolini P. P-wave morphology assessment by a gaussian functions-based model in atrial fibrillation patients. *IEEE Trans Biomed Eng* 2007;54(4):663-72.
- Fitzgerald DM, Hawthorne HR, Crossley GH, Simmons TW, Haisty WK Jr. P-wave morphology during atrial pacing along the atrioventricuar ring. ECG localization of the site of origin of retrograde atrial activation. *J Electrocardiol* 1996;29:1-10.
- 24. Tang CW, Scheinman MM, Van Hare GF, Epstein LM, Fitzpatrick AP, Lee RJ, Lesh MD. Use of P-wave configuration during atrial tachycardia to predict site of origin. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1315-1324.
- 25. Hamdan MH, Kalman JM, Barron HV, Lesh MD. P-wave morphology during right atrial pacing before and after atrial flutter ablation-A new marker for success. *Am J Cardiol* 1997;79(10):1417-20.
- 26. Pan J, Tompkins WJ. A real-time QRS detection algorithm. IEEE Trans Biomed Eng 1998;32:230-6.
- 27. Sakoe H, Chiba S. Dynamic programming algorithm optimisation for spoken word recognition. *IEEE Trans Acoust Speech Sign Proc* 1978;26:43-9.
- 28. Barbaro V, Bartolini P, Fierli M. New algorithm for the detection of the ECG fiducial point in the averaging technique. *Med Biol Eng Comput* 1991;29(2):129-35.
- 29. Benchimol Barbosa PR, de Souza Bomfim A, Barbosa EC, Ginefra P, Helena Cardoso Boghossian S, Destro C, Nadal J.Spectral turbulence analysis of the signal-averaged electrocardiogram of the atrial activation as predictor of recurrence of idiopathic and persistent atrial fibrillation.Int J Cardiol. 2006 Mar 8;107(3):307-16.
- 30. Suppappola S, Sun Y, Chiaramida SA. Gaussian pulse decomposition: an intuitive model of electrocardiogram waveforms. *Ann Biomed Eng* 1997;25(2):252-60.
- Dilaveris PE, Gialafos EJ, Andrikopoulos GK, Richter DJ, Papanikolaou V, Poralis K, Gialafos JE. Clinical and electrocardiographic predictors of recurrent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23(3):352-8.
- 32. Aytemir K, Ozer N, Atalar E, Sade E. P-wave dispersion on 12-lead electrocardiography in patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Pace* 2000;23:1109-12.
- 33. Yamada T, Fukunami M, Shimonagata T, Kumagai K, Sanada S, Ogita H, Asano Y, Hori M, Hoki N. Dispersion of signal-averaged P wave duration on precordial body surface in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1999;20(3):211-20.
- Finlay DD, Nugent CD, Donnelly MP, Lux RL, McCullagh PJ, Black ND. Selection of optimal recording sites for limited lead body surface potential mapping: a sequential selection based approach. *BMC Med Inform Decis Mak* 2006;17:6-9.

La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN deve essere preventivamente autorizzata. Le richieste possono essere inviate a: pubblicazioni@iss.it.

> Stampato da Tipografia Facciotti srl Vicolo Pian Due Torri 74, 00146 Roma

Roma, aprile-giugno 2008 (n. 2) 5° Suppl.