



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

---

Corso di Laurea triennale in Ingegneria Biomedica

Tesi di Laurea:

**ASSOCIAZIONE TRA ALTERNANZA DELL'ONDA P  
E FIBRILLAZIONE ATRIALE**

ASSOCIATION BETWEEN P-WAVE ALTERNANS AND ATRIAL  
FIBRILLATION

Relatore:

Prof. Laura Burattini

Tesi di laurea di:

Perrotti GraziaPia

Correlatori:

Dott. Agnese Sbröllini

Dott. Ilaria Marcantoni

A.A 2019/2020

---

## ABSTRACT

Ogni variazione del normale ritmo cardiaco viene definito aritmia. Il ritmo cardiaco viene anche indicato come ritmo sinusale, in quanto viene originato dal nodo seno atriale, un piccolo gruppo di cellule poste nella parte superiore dell'atrio. Per quanto riguarda le alterazioni del ritmo ci sono eventi meccanici ed elettrici che possono desincronizzare la nostra normale conduzione. Per comprendere meglio il meccanismo che è alla base dell'origine del battito, e di conseguenza tutto ciò che riguarda ogni sua alterazione, è necessario esaminare il sistema cardiocircolatorio: in particolare la struttura interna, la fisiologia elettrica e meccanica dell'organo principale, il cuore. Nella fibrillazione atriale l'attività elettrica degli atri è completamente disorganizzata e di conseguenza non corrisponde a un'attività meccanica efficace: le onde di depolarizzazione atriale sono di piccola ampiezza e hanno una frequenza molto elevata, trasmettendo così alle rispettive camere inferiori, i ventricoli, un numero minore di battiti.

La fibrillazione atriale è un'aritmia ad elevata prevalenza e incidenza con una significativa morbilità ed è associata ad un maggior rischio di mortalità, ictus ed embolia periferica. Numerosi studi hanno dimostrato infatti che la fibrillazione atriale è l'aritmia cardiaca più diffusa, poiché colpisce circa l'1-2% della popolazione generale. La diagnosi migliore per stabilire la presenza o meno di aritmie può essere fatta, nella maggior parte dei casi, con un'analisi dettagliata del tracciato ECG a 12 derivazioni durante l'evento aritmico; talvolta, in casi specifici, può anche essere indicato un monitoraggio Holter della durata di 24h oppure l'impianto di un loop recorder. L'ECG è un esame che viene effettuato ponendo degli elettrodi sul soggetto, in grado di rilevare segnali elettrici sulla superficie corporea: permette di visualizzare le deflessioni tipiche del tracciato elettrocardiografico, ma anche eventuali anomalie.

In base alla durata dell'aritmia si distinguono tre diverse forme di fibrillazione: parossistica, permanente e persistente. Il trattamento cronico delle aritmie sopraventricolari invalidanti può essere fatto mediante farmaci antiaritmici, cardioversione o con l'ablazione transcatetere del substrato su cui si innesca l'aritmia.

---

---

Negli ultimi anni è stata dimostrata un'elevata efficacia dell'ablazione, la quale elimina anche i disagi connessi ad una terapia farmacologica a lungo termine. Questa nuova tecnica rappresenta un valido metodo per il mantenimento del normale ritmo cardiaco e il miglioramento della qualità di vita.

Oltre alla ricerca dell'approccio migliore per la gestione della fibrillazione atriale, particolare attenzione è stata rivolta allo sviluppo di nuove tecniche per predire l'insorgere dell'aritmia. In questo elaborato si è preso in considerazione l'osservazione dell'alternanza dell'onda P: essa consiste in un'oscillazione, da battito a battito, della morfologia tipica dell'onda.

Il metodo d'indagine utilizzato, per individuare questa variazione, è l'Adaptive Match Filter (AMF). Il database utilizzato è stato reso disponibile da Physionet e consisteva in un set di record ECG a due canali appartenenti a soggetti affetti da fibrillazione e soggetti in cui non si era mai verificato alcun episodio. È stato implementato un algoritmo utilizzando la piattaforma Matlab in cui il segnale ECG è stato ricampionato a 200 Hz e filtrato con un filtro passa banda, tra 0.3 Hz e 40 Hz. Sono stati poi individuati i picchi R tramite l'algoritmo di Pan-Tompkin per poi applicare l'AMF. È stata così ottenuta e plottata la matrice che rappresenta l'andamento dell'alternanza dell'onda P in funzione del numero consecutivo di finestre. In seguito sono stati mediati i valori, per ogni finestra, della PWA in modo da avere un valore unico rappresentativo dell'alternanza.

Dopo aver ottenuto il valor medio della PWA, per ogni finestra, è stata eseguita la media pesata di tutti i valori non rigettati. Confrontando i valori ottenuti, per entrambi i canali, nei soggetti in cui l'episodio stava per verificarsi e nei soggetti in cui non vi era presenza dell'aritmia, possiamo affermare che un valore elevato di PWA può essere considerato, nella maggior parte dei casi, come indice di rischio ed essere utilizzato come fattore predittivo per l'insorgere della fibrillazione atriale.

---

---

# INDICE

<b>Introduzione</b>	I
<b>Capitolo 1 Apparato cardiovascolare</b>	<b>1</b>
1.1 Sistema circolatorio.....	1
1.2 Anatomia del cuore .....	5
1.2.1 Conformazione esterna.....	5
1.2.2 Conformazione interna.....	7
1.3 Fisiologia del cuore.....	10
1.3.1 Fisiologia elettrica.....	10
1.3.1.1 Sistema di conduzione dell'impulso nel cuore .....	11
1.3.1.2 Il potenziale d'azione cardiaco.....	12
1.3.2 Fisiologia meccanica.....	17
<b>Capitolo 2 Elettrocardiogramma</b>	<b>21</b>
2.1 Genesi.....	21
2.2 Il cuore come dipolo cardiaco.....	24
2.3 Le derivazioni .....	26
2.3.1 Derivazioni bipolari, unipolari, precordiali.....	28
2.4 Le onde elettrocardiografiche .....	35
2.5 I rumori e le interferenze.....	37
2.6 Gli elettrodi e l'elettrocardiografo .....	39

---

---

<b>Capitolo 3</b>	<b>Alternanza elettrocardiografica</b>	<b>43</b>
3.1	Il fenomeno dell'alternanza	43
3.2	Tecnica dell'Adaptive Match Filter	44
<b>Capitolo 4</b>	<b>Fibrillazione atriale</b>	<b>47</b>
4.1	Il meccanismo	47
4.2	Principali cause	50
4.3	Classificazione	53
4.4	Criteri diagnostici	55
4.5	La terapia	58
4.6	Principali patologie associate	66
<b>Capitolo 5</b>	<b>Studio dell'associazione tra P-Wave Alternans e fibrillazione atriale</b>	<b>67</b>
5.1	Descrizione della popolazione	67
5.2	Analisi della popolazione in esame	69
5.3	Risultati	71
5.4	Discussioni	79
<b>Conclusioni</b>		<b>III</b>
<b>Bibliografia</b>		<b>IV</b>
<b>Ringraziamenti</b>		<b>XII</b>

---

---

## Introduzione

Un ritmo regolare è originato dal nodo del seno, un piccolo ammasso di cellule nella parte superiore del cuore, il quale funziona come un vero e proprio “orologio”, impostando la frequenza ed il ritmo, cosiddetto “sinusale”, mediante impulsi elettrici. Le aritmie sono un disturbo del ritmo cardiaco per le quali il battito risulta irregolare e possono essere individuate attraverso caratteristiche descrittive dell'elettrocardiogramma. L'elettrocardiografia rappresenta, quindi, il metodo più efficace per identificare e riconoscere le varie tipologie di aritmia. Le aritmie possono interessare sia atri che ventricoli: le aritmie sopraventricolari sono relativamente comuni, ripetitive e occasionalmente persistenti, ma raramente mettono il paziente in pericolo di vita; mentre quelle ventricolari possono apportare gravi conseguenze al soggetto, talvolta anche molto invalidanti. Tra i vari tipi di aritmie sopraventricolari esistenti, la fibrillazione atriale è certamente quella maggiormente diffusa tra la popolazione a livello mondiale e può presentarsi in tre diverse forme: parossistica, persistente e permanente.

La fibrillazione atriale rappresenta, inoltre, un marker di rischio indipendente per eventi tromboembolici, soprattutto cerebrali. Secondo molti studi, con il passare del tempo, si andrà incontro ad un aumento sempre maggiore della prevalenza e dell'incidenza della fibrillazione atriale: tra le cause vi è, senza dubbio, la crescita consistente della popolazione mondiale, così come l'invecchiamento rapido della stessa con un notevole incremento della popolazione più anziana, esposta ad un maggior rischio di sviluppare l'aritmia; inoltre, l'allungamento della sopravvivenza dei soggetti affetti da condizioni cliniche, strettamente correlate all'aritmia, come ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco e coronaropatia, può incidere sull'aumento dei soggetti interessati da fibrillazione.

Più che ricercare metodi utili al controllo dell'aritmia e al mantenimento del ritmo sinusale, è di grande interesse individuare delle metodologie adatte ad identificare dei predittori specifici per l'insorgere di tale aritmia. In questo modo, sarebbe possibile prevenire episodi di fibrillazione atriale nella popolazione generale, grazie ad un'attenta analisi del tracciato elettrocardiografico.

---

Uno dei possibili indici di rischio è rappresentato dall'alternanza elettrocardiografica. Nello specifico, nel caso di fibrillazioni atriali, si potrebbe prendere in considerazione l'alternanza dell'onda P (in inglese P-wave alternans, PWA).

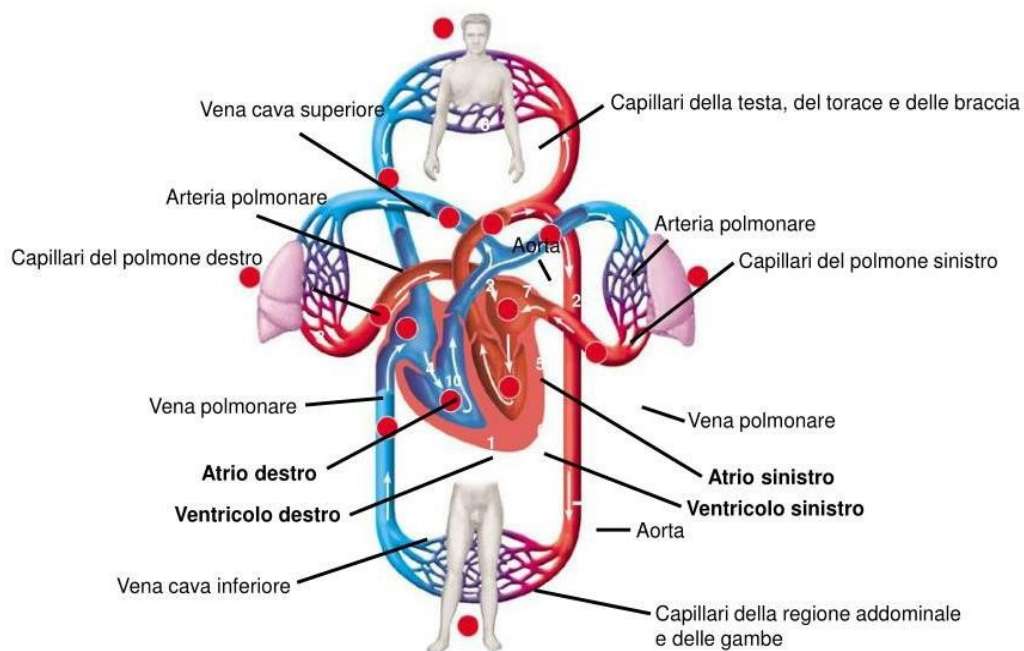
L'alternanza dell'onda P è un fenomeno elettrofisiologico definito come variazione dell'ampiezza dell'onda P da un battito all'altro. Il metodo attraverso il quale può essere ricercata ed individuata, è basato sull'utilizzo del cosiddetto Adaptive Match Filter: una tecnica grazie alla quale è possibile individuare l'alternanza dell'onda P e di conseguenza predire l'insorgere di tale aritmia. Lo scopo di questa tesi, infatti, è quello di ricercare una corrispondenza tra la PWA e l'insorgere della fibrillazione atriale.

# APPARATO CARDIOVASCOLARE

L'apparato cardiovascolare è formato da un insieme di organi che hanno la funzione e il compito di consentire la circolazione del sangue all'interno del nostro organismo, in modo che tutte le cellule ricevano nutrienti ed ossigeno e permette l'eliminazione dell'anidride carbonica e altri prodotti di scarto.

## 1.1 Sistema circolatorio

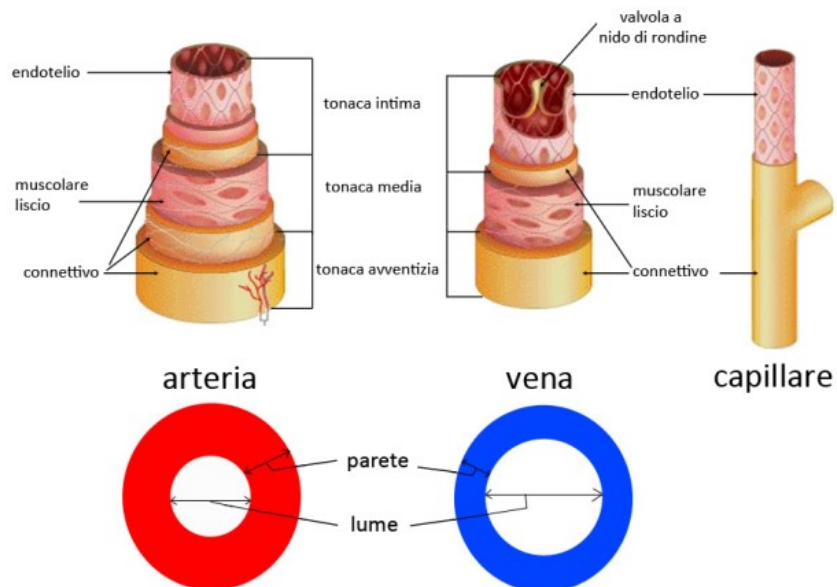
Il sistema circolatorio (Figura 1.1), o cardiovascolare, è formato da un sistema di vasi, in cui il sangue circola sotto la spinta del cuore. Distinguiamo tre tipi di vasi sanguiferi: arterie, capillari e vene [1]. Le arterie consistono in tubi dalla parete spessa formata da tessuto elastico e fibre muscolari che ricevono il sangue dal cuore, muscolo che funziona come una vera e propria pompa per il sangue [2].



**Figura 1.1** Schema dell'apparato circolatorio sanguifero. Le componenti del sistema ad alta pressione (arterie) originano dal ventricolo sinistro per terminare con le arteriole. Capillari e vene fanno parte del sistema a bassa pressione. Il circolo polmonare viene rifornito dall'arteria polmonare che emerge dal ventricolo destro.



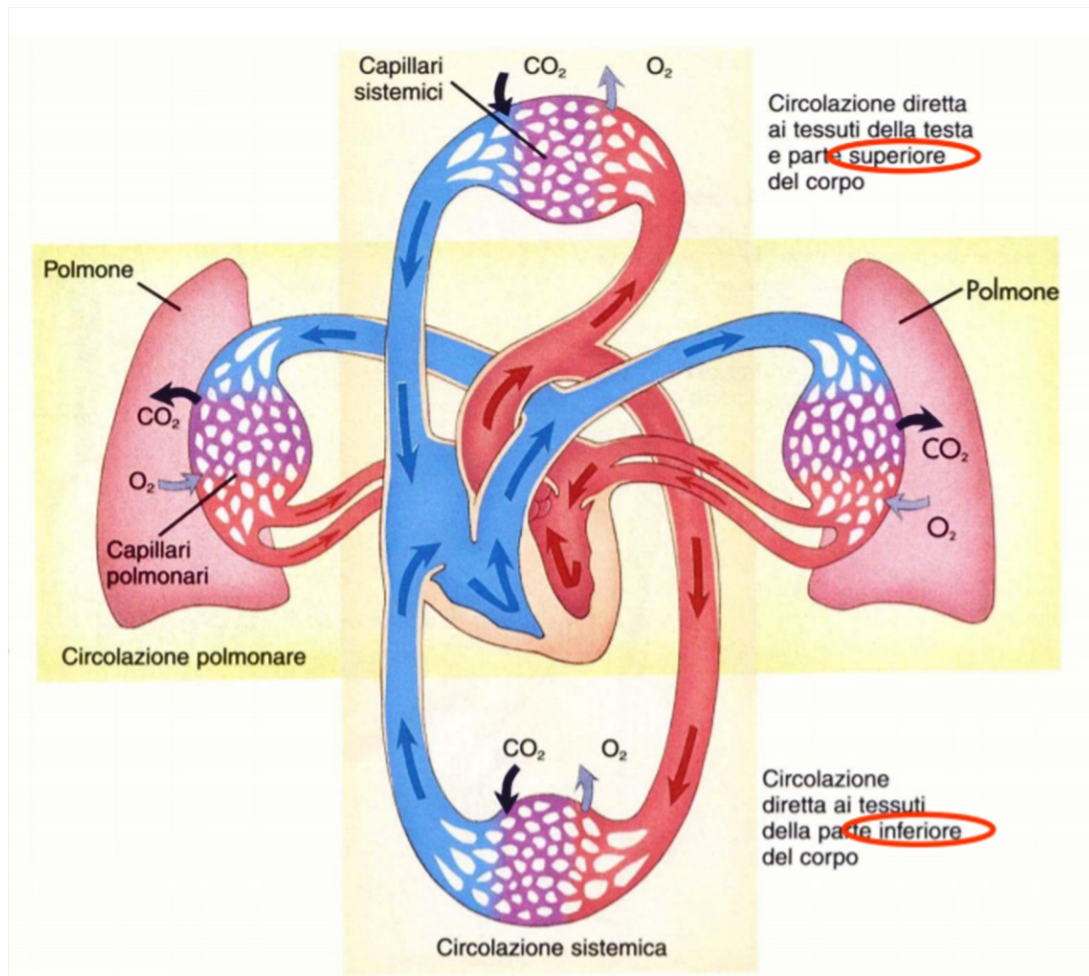
Le arterie sono i vasi sanguigni deputati al trasporto del sangue dal cuore a tutti i tessuti e organi del corpo umano (direzione centrifuga) [2]. Ad eccezione delle arterie polmonari, che trasportano sangue ricco di anidride carbonica e prodotti di scarto, tutte le arterie trasportano sangue ossigenato. Le pareti delle arterie sono costituite da tre tuniche (Figura 1.2), posizionate una sull'altra: una tunica esterna, prettamente elastica, di natura connettivale; una tunica media composta da fibre muscolari lisce e la più interna, costituita da un tessuto dotato di fibre elastiche [1]. Possiamo trovare arterie di grosso, medio e piccolo calibro; se il diametro è inferiore ai 3 mm si parla di arteriole, piccoli vasi che costituiscono le porzioni terminali delle diramazioni arteriose e che si trovano prima rispetto ai capillari corrispondenti. Le arterie si ramificano man mano in vasi sanguigni più sottili, fino ad arrivare a dare arteriole attraverso cui il sangue viene convogliato all'interno di capillari, tubicini dalla parete sottile e permeabile da parte di nutrienti, gas e prodotti di scarto [1].



**Figura 1.2** Conformazione esterna e struttura interna dei principali tipi di vasi sanguigni. A sinistra troviamo le arterie, seguite da vene e capillari.

Dal punto di vista funzionale i capillari rivestono, quindi, il ruolo più importante del sistema vascolare: mentre nel resto dei vasi sanguigni (arterie e arteriole, vene e venule) il sangue è solo di passaggio, nei capillari avvengono invece tutti gli scambi metabolici e respiratori tra il sangue e i fluidi interstiziali garantendo ai tessuti il rifornimento di ossigeno e di sostanze nutritive attraverso i capillari derivanti dalle arterie e, contemporaneamente, l'allontanamento delle sostanze di rifiuto tramite i capillari derivanti dalle vene [1].

Lo svolgimento da parte dei capillari di questo compito, che riveste un ruolo di vitale importanza, è reso possibile dalla loro particolare struttura: infatti, a differenza delle arterie e delle vene, le loro pareti sono costituite da un singolo strato di cellule endoteliali appiattite, grazie al quale risultano molto permeabili [1]. I capillari convogliano poi il sangue verso piccoli vasi sanguigni, le venule, che convergono a formare le vene riportando il sangue verso il cuore. Le vene sono i vasi sanguigni con il compito di trasportare il sangue dai distretti corporei periferici verso il cuore (direzione centripeta) [2]. Ad eccezione delle vene polmonari, che trasportano sangue ricco di ossigeno e sostanze nutritive, tutte le vene trasportano sangue carico di anidride carbonica, quindi povero di ossigeno, e prodotti di scarto. Le pareti delle vene sono formate da tre tuniche sovrapposte una sull'altra (esterna, media e interna), risultano più sottili delle pareti delle arterie e sono caratterizzate dalla prevalenza della componente muscolare su quella elastica [1]. L'organo principale dell'intero apparato cardiovascolare è certamente il cuore. Il cuore è un organo cavo diviso in due parti non comunicanti tra loro, separate dal setto interatriale e interventricolare. Nella metà destra circola sangue venoso, ricco di anidride carbonica, e nella metà sinistra troviamo sangue arterioso, ricco di ossigeno. L'apparato circolatorio è suddiviso in due componenti principali: la grande circolazione, o circolazione sistemica, e la piccola circolazione, o polmonare (Figura 1.3). La grande circolazione ha origine dal ventricolo sinistro con l'arteria aorta la quale, insieme ad altri numerosi vasi, distribuisce il sangue arterioso all'interno dell'intero organismo [2].



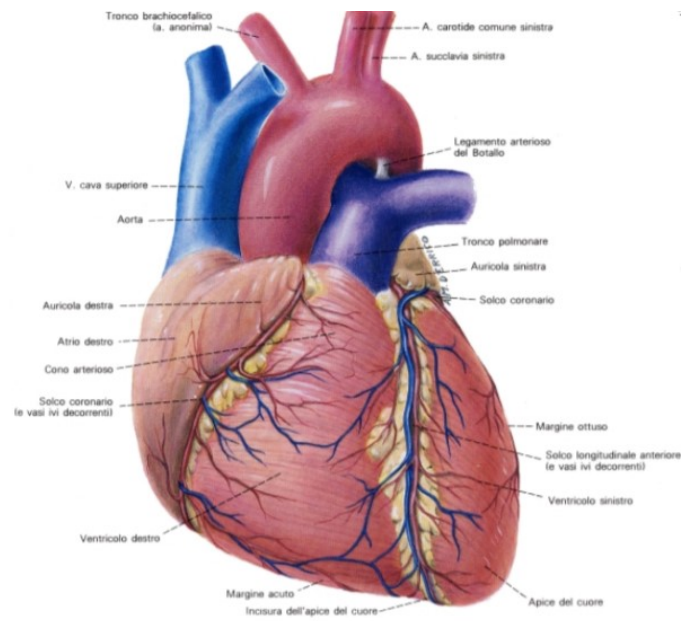
**Figura 1.3** Schema della piccola e grande circolazione. Nella circolazione polmonare, il sangue viene pompato dal lato destro del cuore ai polmoni per lo scambio gassoso. Nella circolazione

## **1.2 Anatomia del cuore**

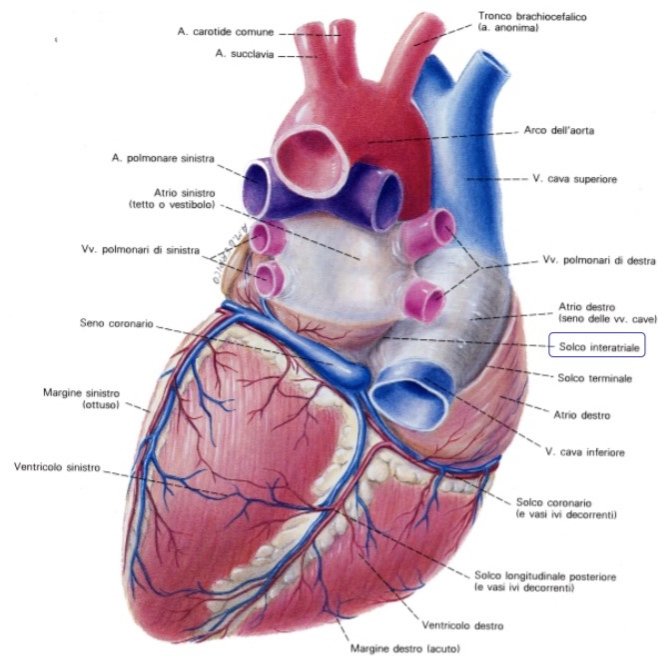
Il cuore è l'organo centrale dell'apparato circolatorio che permette la circolazione del sangue all'interno dei vasi sanguiferi. È un organo di natura muscolare, impari e cavo [2]. È situato nella cavità toracica, più precisamente in una parte di questa, il mediastino anteriore (fra i due polmoni), sopra il diaframma. Non è in posizione perfettamente mediana, essendo per due terzi spostato a sinistra. È contenuto in un sacco connettivale, il pericardio fibroso, rivestito internamente da una doppia membrana sierosa, il pericardio sieroso [2].

### **1.2.1 Conformazione esterna**

La forma del cuore può essere paragonata a quella di un tronco di cono rovesciato, con la base rivolta in alto, a destra e all'indietro e l'apice in basso, a sinistra e in avanti. Esternamente è possibile distinguere una faccia anteriore, denominata faccia sterno-costale (Figura 1.4), o antero-superiore e una faccia posteriore-inferiore, o faccia diaframmatica, (Figura 1.5) in quanto poggia sul centro tendineo del diaframma (centro frenico). Il passaggio dalla faccia sternocostale a quella diaframmatica è netto ed è denominato margine acuto del cuore, mentre verso sinistra la faccia sternocostale continua nel cosiddetto margine ottuso del cuore [2]. Sulla superficie esterna del muscolo cardiaco vi è la presenza dei solchi che segnano i limiti tra le cavità che lo costituiscono. Il solco che delimita la parte atriale da quella pertinente ai ventricoli viene definito solco coronario o solco atrioventricolare: risulta ben visibile posteriormente, ma meno visibile nella parte anteriore a causa della presenza del tronco polmonare, dell'aorta e delle auricole atriali. I solchi longitudinali interventricolari, anteriore e posteriore, si estendono dal solco coronario all'apice del cuore e indicano i limiti fra i due ventricoli. Il solco longitudinale anteriore percorre la faccia sterno-costale, mentre quello posteriore percorre la faccia diaframmatica. Un solco interatriale, visibile nella parte atriale della faccia diaframmatica, indica il limite tra i due atri [2].



**Figura 1.4** Configurazione esterna del cuore: faccia sternocostale. Il solco coronario e il solco longitudinale anteriore accolgono i vasi del cuore.



**Figura 1.5** Configurazione esterna del cuore: faccia diaframmatica e base, viste da dietro e dal basso.

---

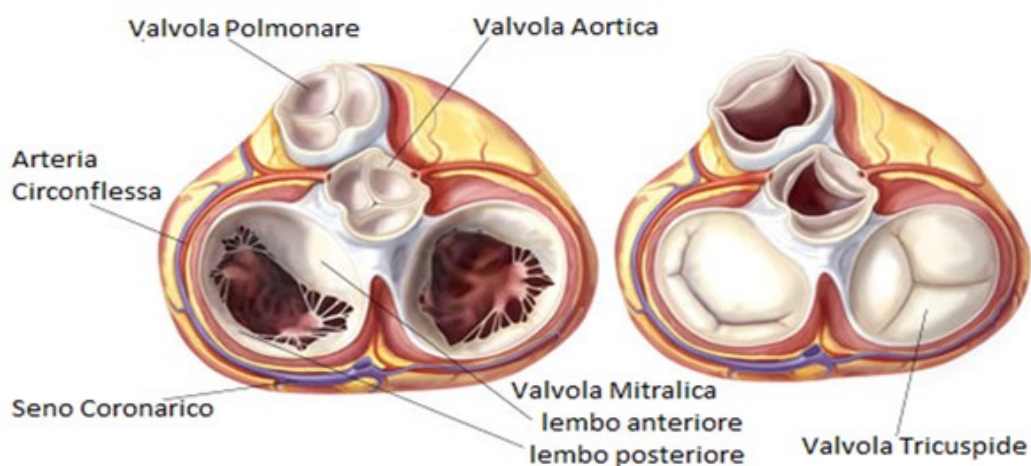
La faccia sterno-costale ha una forma triangolare e in essa sono visibili solo i ventricoli, in quanto gli atri appaiono coperti dai coni di emergenza dell'arteria polmonare e dell'aorta. È percorsa dal solco longitudinale anteriore che si porta in basso e termina a destra dell'apice del cuore, dividendo la superficie in una porzione sinistra meno estesa che occupa circa 1/3 della superficie totale, spettante al ventricolo sinistro, e una porzione destra più vasta, circa 2/3, di pertinenza del ventricolo destro [2]. La faccia diaframmatica del cuore è triangolare e pianeggiante ed è percorsa trasversalmente dal segmento posteriore del solco coronario, che indica i limiti tra la porzione atriale, superiormente, e la porzione ventricolare, inferiormente. Quest'ultima presenta il solco longitudinale posteriore che, a differenza di quello anteriore, origina dal solco coronario, si porta verso il basso e separa la porzione ventricolare sinistra, più estesa, da quella ventricolare destra [2]. La base del cuore è convessa e irregolare a causa della presenza degli sbocchi delle grosse vene. Essa appartiene esclusivamente ai due atri del cuore, separati dal solco interatriale. A destra di questo si trovano gli sbocchi delle vene cave, in alto quello della vena cava superiore, mentre in basso quello della vena cava inferiore. A sinistra del solco interatriale, invece, nella parte spettante all'atrio sinistro, sono presenti gli sbocchi delle quattro vene polmonari destre e sinistre. L'apice del cuore, infine, è rivolto in avanti, a sinistra e in basso e fa parte esclusivamente del ventricolo sinistro [2].

### ***1.2.2 Conformazione interna***

Internamente il cuore viene suddiviso in quattro camere, appaiate funzionalmente a due a due (Figura 1.7). Ogni gruppo di cavità è costituito da un atrio, a parete sottile e posto superiormente, [3] e un ventricolo, [3] a parete più spessa e posto inferiormente. La cavità dell'atrio destro comunica con quella del ventricolo destro mediante un orifizio atrioventricolare munito di valvola, detta valvola tricuspide (Figura 1.6). Quest'ultima svolge un ruolo fondamentale, poiché assicura la chiusura dell'orifizio durante la sistole ventricolare, impedendo quindi



il reflusso del sangue nel sovrastante atrio. In modo analogo, la cavità dell'atrio sinistro comunica con quella del ventricolo sottostante tramite un orifizio atrioventricolare, che presenta una valvola denominata valvola bicuspide o mitrale (Figura 1.6). Le due paia di cavità sono separate da un setto cardiaco in parte di natura fibrosa, ma per la massima estensione di natura muscolare. L'atrio destro si colloca in posizione anteriore, inferiore e a destra rispetto all'atrio sinistro, occupa la parte superiore della faccia sternocostale del cuore, comprende il margine destro (acuto) e la porzione destra della base del cuore. Il solco che divide le due vene cave dall'auricola destra è il solco terminale [3]. La muscolatura di entrambi gli atri è formata dai muscoli pettinati, che nascono dalla cresta terminale e formano una rete che va gradatamente scomparendo [3]. La cavità dell'atrio destro riceve il sangue refluo dalla circolazione sistemica per mezzo delle due vene cave. La vena cava inferiore sbocca con una valvola detta valvola di Eustachio [3] e, così, il seno coronarico è a sua volta dotato di valvola, detta valvola di Tebesio. Quest'ultima chiude l'orifizio quando l'atrio si contrae, in modo che il sangue non ritorni all'interno del seno; attraverso di essa giunge all'atrio il sangue venoso refluo dalla circolazione coronarica [3].



**Figura 1.6** Valvole del cuore (tricuspidale e bicuspidale; polmonare e aortica). Sulla sinistra ventricoli in diastole, con valvole atrioventricolari aperte e polmonare e aortica chiuse. A destra, invece, ventricoli in sistole, con valvole atrioventricolari chiuse e valvola aortica e polmonare aperte.

In alto a sinistra possiamo trovare un'altra cavità, l'atrio sinistro, la quale è un po' più piccola rispetto all'atrio destro. Nell'atrio sinistro si immettono le quattro vene polmonari (vena polmonare superiore destra e sinistra, e vena polmonare inferiore destra e sinistra), che portano al cuore il sangue ossigenato dai polmoni (arterioso); queste infatti, ad eccezione del resto delle altre vene, sono le uniche che, pur trasportando sangue ossigenato, sono chiamate vene. Nella parte inferiore destra troviamo un'altra ampia cavità: il ventricolo destro; questo presenta tre pareti: posteriore, anteriore e mediale [3]. Ha la forma di una piramide triangolare con l'apice rivolto in basso verso la punta del cuore [3]. Riceve il sangue dall'atrio destro e lo trasferisce, con la sistole ventricolare, all'arteria polmonare, affinché sia condotto ai polmoni per ossigenarsi.



**Figura 1.7** Configurazione interna del cuore.



## 1.3 Fisiologia del cuore

Il battito cardiaco consiste nella contrazione (sistole) e nel rilasciamento (diastole) ritmici dell'intera massa muscolare del cuore. L'attività elettrica ha inizio in una regione del cuore detta pacemaker, costituito da cellule muscolari autoritmiche, e si propaga di cellula in cellula (le cellule del miocardio sono infatti accoppiate elettricamente attraverso giunzioni comunicanti).

### 1.3.1 Fisiologia elettrica

La contrazione delle cellule che costituiscono atri o ventricoli è autonoma. Viene innescata dal potenziale d'azione (PA), che nel cuore insorge spontaneamente in porzioni di tessuto cardiaco. All'interno del tessuto cardiaco troviamo tre tipi di fibre muscolari:

- Fibre del sistema specifico di eccitamento (tessuto nodale): dotate di autoeccitabilità, generano spontaneamente il PA;
- Fibre del sistema specifico di conduzione: dotate di elevata velocità di conduzione, permettono la propagazione rapida del PA per garantire l'attivazione sequenziale delle varie parti del cuore;
- Fibre del miocardio da lavoro (miocardio contrattile, atri e ventricoli): vengono attivate dal PA trasmesso dalle fibre muscolari vicine e si contraggono permettendo il lavoro meccanico di pompa.

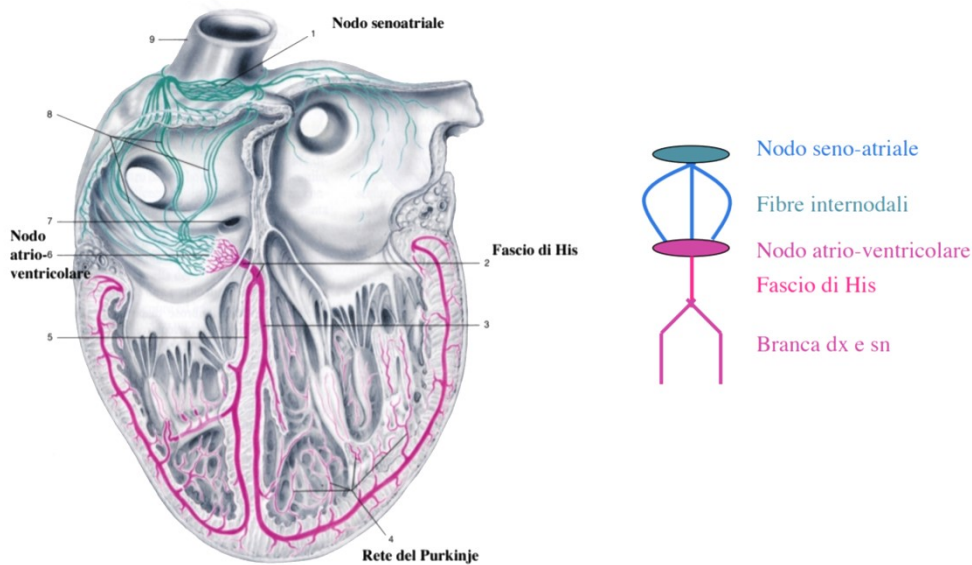
---

### **1.3.1.1 Sistema di conduzione dell'impulso nel cuore**

Per assicurare il corretto funzionamento della pompa cardiaca, l'attivazione degli atri deve precedere quella dei ventricoli. Il generatore del PA (pacemaker), infatti, deve essere localizzato a livello atriale e la sua propagazione rapida da una cellula cardiaca all'altra è assicurata dalle gap junction (sinapsi elettriche). Il sistema di conduzione (Figura 1.8) consta di due settori: il sistema senoatriale e il sistema atrioventricolare.

Il primo ha inizio con il nodo senoatriale (NSA), un piccolo ammasso di cellule miocardiche specifiche poste nella parte superiore dell'atrio destro, in vicinanza dello sbocco della vena cava superiore.

È definito pacemaker, ovvero segna passo, perché in esso si originano automaticamente gli stimoli per la contrazione del cuore. Questi si propagano lungo fasci di cellule miocardiche specifiche che, dal nodo senoatriale, si estendono nel miocardio comune delle pareti atriali. In tal modo i due atri si possono contrarre simultaneamente (sistole atriale) e l'onda di contrazione si propaga in modo da spingere il sangue nei sottostanti ventricoli. Dal NSA si dipartono anche fasci internodali che portano gli stimoli, che inducono la contrazione, al sistema atrioventricolare. Il sistema atrioventricolare ha inizio con il nodo atrioventricolare (NAV) o nodo di Tawara, un piccolo ammasso di cellule miocardiche specifiche posto nella parte mediale dell'atrio destro, in vicinanza dello sbocco del seno coronario [2]. Dal NAV si diparte un fascio di fibrocellule specifiche, il tronco comune o fascio di His, che attraversa il trigono fibroso destro, che si divide poi in due branche, destra e sinistra [2]. Ciascuna branca decorre nel setto interventricolare verso l'apice per poi risalire nei muscoli papillari. Alla base dei muscoli papillari, però, le branche del sistema atrioventricolare si risolvono anche in una serie di piccoli fasci che, intrecciandosi fra loro, risalgono verso la base dei ventricoli (setto atrioventricolare), formando le reti di Purkinje, una per ventricolo. Per mezzo delle reti di Purkinje gli stimoli si propagano al miocardio comune ventricolare che, contraendosi, spinge il sangue negli orifizi arteriosi polmonare e aortico [2].



**Figura 1.8** Fasi del sistema di conduzione del cuore.

### 1.3.1.2 Il potenziale d'azione cardiaco

La cellula miocardica è separata dallo spazio extracellulare attraverso la membrana plasmatica: essa separa l'esterno e l'interno della cellula, i quali sono caratterizzati da diverse concentrazioni dei vari ioni. Questa differenza di concentrazione è alla base della generazione del PA. Per potersi contrarre, la cellula miocardica deve prima sviluppare un PA: cioè, deve andare incontro ad una serie rapida di eventi in seguito ai quali, il potenziale di membrana, da negativo passerà transitoriamente verso valori positivi.

Il potenziale di equilibrio, per un determinato ione, si può calcolare mediante l'equazione di Nernst (1):

$$V_m^{eq} = -\frac{RT}{z_p F} \ln \left( \frac{[Cp]_i}{[Cp]_e} \right) \quad (1)$$

Complessivamente, considerando tutti gli ioni presenti, ione sodio ( $\text{Na}^+$ ), ione potassio ( $\text{K}^+$ ) e ione cloro ( $\text{Cl}^-$ ), è possibile definire il potenziale di membrana tramite l'equazione di Goldman (2):

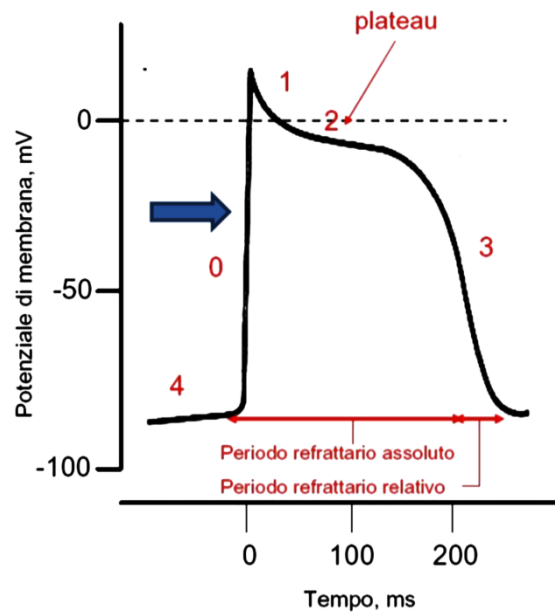
$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{(P_K[\text{K}^+]_e + P_{\text{Na}}[\text{Na}^+]_e + P_{\text{Cl}}[\text{Cl}^-]_i)}{(P_K[\text{K}^+]_i + P_{\text{Na}}[\text{Na}^+]_i + P_{\text{Cl}}[\text{Cl}^-]_e)} \quad (2)$$

Dove  $P_i$  indica la permeabilità (facilità con cui uno ione attraversa la membrana).

Il potenziale di membrana pari a  $-80.3\text{mV}$ , quindi, negativo all'interno della cellula, nelle cellule eccitabili miocardiche prende il nome di potenziale di riposo poiché caratterizza lo stato di riposo. Tale stato si modifica in risposta a stimoli specifici, che determinano flussi ionici attraverso la membrana. La modificazione più importante è il PA consiste in una transitoria inversione del potenziale di membrana. Le cellule miocardiche autoritmiche (cellule del pacemaker) possiedono la peculiare capacità di generare PA spontaneamente in assenza di uno stimolo dal sistema nervoso. Il PA è del tipo “ tutto o nulla”. Solo se il potenziale di membrana viene perturbato oltre un certo valore, tipicamente tra i  $65\text{mV}$  e i  $55\text{mV}$  si innesta un PA. Fin quando il potenziale di membrana si trova al di sotto del valore di soglia, la cellula si comporta come se fosse non eccitabile.

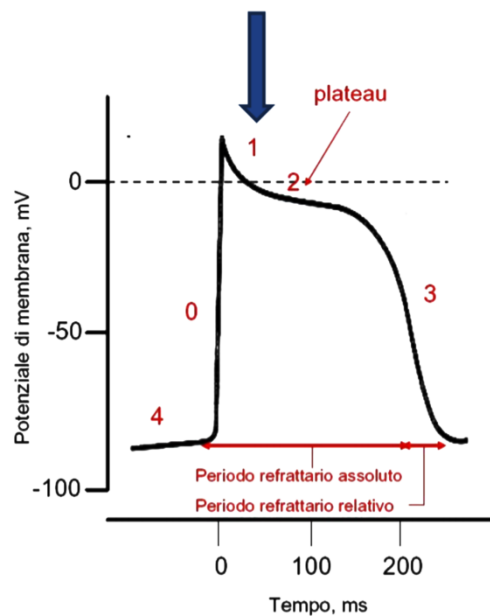
Il PA di una fibra del miocardio si suddivide in 4 fasi:

- **FASE 0** (Figura 1.9): è la fase di depolarizzazione dove gli ioni sodio, in risposta ad uno stimolo elettrico di depolarizzazione (che porta il potenziale a  $-65\text{mV}$ ), entrano nella cellula provocando un'ulteriore depolarizzazione (feedback positivo). Questo processo “a cascata” si ripete fino all'inversione del potenziale di membrana, che tende al potenziale di Nernst del sodio pari a  $+60\text{mV}$ ;



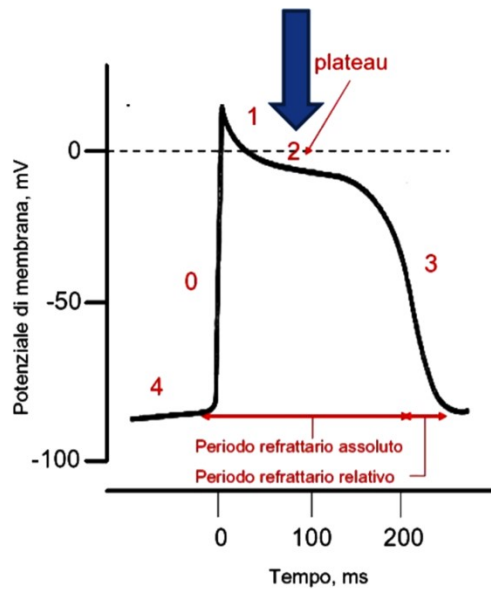
**Figura 1.9** Fase 0 del PA.

- **FASE 1** (Figura 1.10): il potenziale di Nernst del sodio non viene mai raggiunto perché interviene il processo di inattivazione del sodio, che produce una prima ripolarizzazione della fibra;



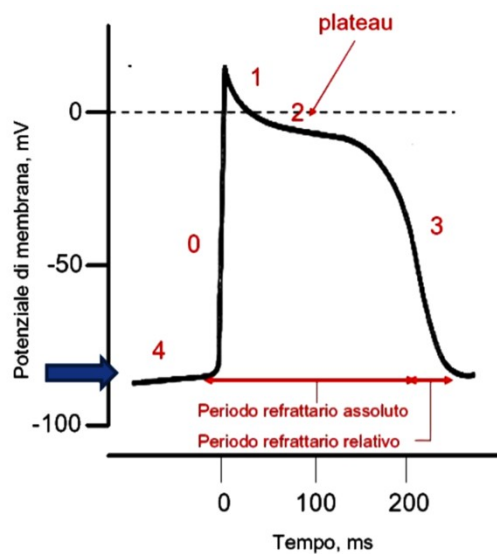
**Figura 1.10** Fase 1 del PA.

- FASE 2** (Figura 1.11): in questa fase cominciano ad aprirsi i canali di  $\text{Ca}^{++}$  e di  $\text{K}^+$ , causando l'ingresso del  $\text{Ca}^{++}$  e l'uscita di  $\text{K}^+$  dalla cellula. Conseguentemente, un eccesso di cariche positive, si mantiene all'interno della membrana;



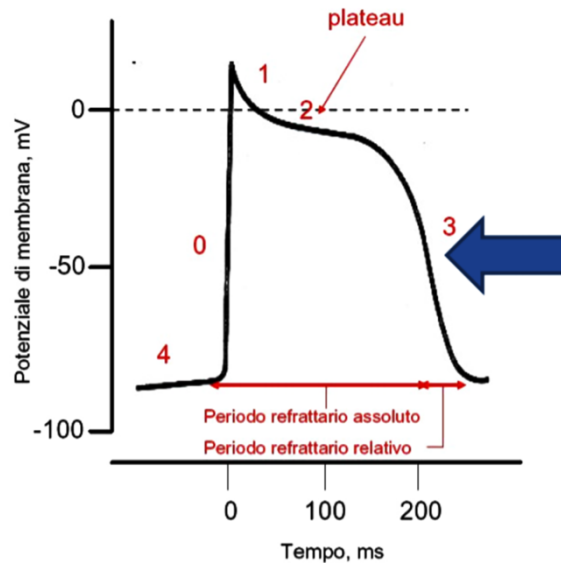
**Figura 1.11** Fase 2 del PA.

- FASE 3** (Figura 1.12): le correnti lente di  $\text{Ca}^{++}$  si inattivano, mentre lo ione  $\text{K}^+$  continua ad uscire dalla cellula; le cariche positive in uscita sono maggiori di quelle in ingresso;



**Figura 1.12** Fase 3 del PA.

- **FASE 4** (Figura 1.13): ripristino delle condizioni di riposo.



**Figura 1.13** Fase 4 del PA.

Una volta completata la dinamica del PA è possibile trovare un intervallo temporale denominato tempo refrattario assoluto, durante il quale la cellula si comporta come non eccitabile e non è più possibile generare alcun PA, per quanto l'impulso di corrente possa essere elevato.

In seguito al periodo refrattario è presente un ulteriore periodo temporale, detto tempo refrattario relativo, durante il quale è possibile stimolare la cellula con impulsi di corrente sufficientemente elevati per generare il PA. Il sistema nervoso autonomo è in grado di influenzare i movimenti ionici attraverso la membrana dei miocardiociti, determinando variazioni dell'attività cardiaca. In particolare il sistema simpatico aumenta l'ingresso di  $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{++}$ , provocando un aumento della frequenza cardiaca, della velocità di conduzione dell'impulso nel nodo atrioventricolare e della forza di contrazione.

Il sistema parasimpatico invece, attraverso il nervo vago, determina un aumento della fuoriuscita di  $\text{K}^+$  e conseguentemente una riduzione della frequenza cardiaca, della velocità di conduzione e della forza contrattile.

---

### **1.3.2 Fisiologia meccanica**

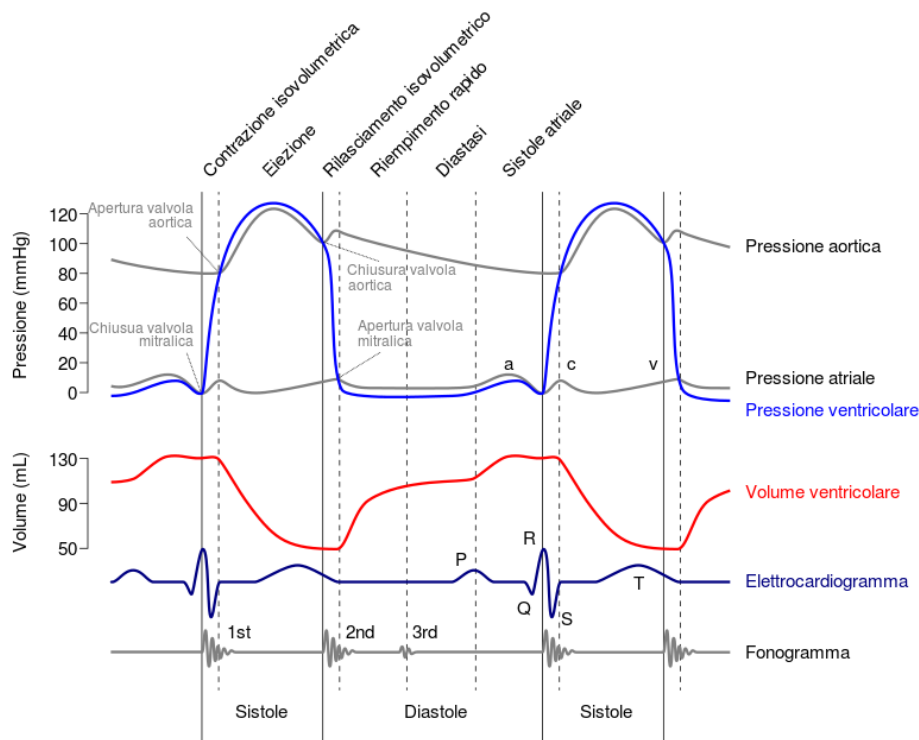
Uno degli aspetti principali dell'attività cardiaca è quello meccanico di pompa. La funzione di pompa è possibile grazie alla presenza nel cuore di fasci di fibre muscolari, più o meno potenti, che, contraendosi, causano la variazione di volume prima degli atri e poi dei ventricoli. Le contrazioni di questi ultimi consentono l'immissione di sangue nel circolo polmonare (ventricolo destro) e nel circolo sistemico (ventricolo sinistro). I ventricoli, inoltre, contraendosi, non si svuotano completamente; alla fine della sistole rimane al loro interno un volume residuo di sangue, che in condizioni basali, è circa il 50% del volume di fine diastole. Si ha, quindi, una gittata sistemica di circa 75mL.

Il ciclo cardiaco è caratterizzato dall'alternarsi di contrazione e rilasciamento delle camere cardiache. Alla contrazione simultanea degli atri (sistole atriale), che causa il passaggio di sangue nei ventricoli, segue quella dei due ventricoli (sistole ventricolare), che causa passaggio di sangue nelle arterie. Alla sistole segue, sia negli atri che nei ventricoli, il rilasciamento, cioè la diastole. L'insieme di sistole e diastole costituisce il ciclo cardiaco, la cui durata è, nell'uomo a riposo, di circa 0,8-0,9s. È importante considerare che le singole onde registrate nell'elettrocardiogramma (ECG), espressione della depolarizzazione e ripolarizzazione delle membrane cellulari delle varie zone miocardiche, precedono le variazioni pressorie cardiache, espressione degli eventi meccanici.

Nella trattazione del ciclo cardiaco si considerano per semplicità gli eventi del cuore sinistro, come mostrato nella Figura 1.14. La sistole atriale causa un aumento di pressione lieve anche nel ventricolo (con un piccolo aumento di volume ventricolare), perché si trova in comunicazione diretta con l'atrio per l'apertura della valvola mitrale e perché si accumula in esso il sangue spinto dalla contrazione atriale. Quando la pressione ventricolare aumenta e supera quella dell'atrio, si evidenzia la chiusura della valvola mitrale: inizia la sistole ventricolare, caratterizzata da un aumento di pressione, prima lento e poi più rapido. In questo momento il ventricolo è una cavità chiusa (sono chiuse mitrale e semilunare aortica), pertanto l'aumento di pressione è dovuto all'incremento di tensione delle fibre ventricolari, senza variazione della loro lunghezza e, quindi,



del volume ventricolare; si parla di contrazione isometrica o isovolumetrica. Quando la pressione ventricolare supera quella dell'aorta (80mmHg), si verifica l'apertura della valvola aortica e il ventricolo si contrae con accorciamento delle fibre, contrazione isotonica, immettendo sangue in aorta, con aumento del flusso ematico e della pressione aortica. Inizialmente si nota una piccola riduzione di volume, corrispondente all'espulsione iniziale di sangue, che ha l'effetto di dilatare la parete dell'aorta ascendente; successivamente si ha una rapida e continua riduzione del volume ventricolare. Durante la diastole, la pressione ventricolare diminuisce fino ad essere inferiore a quella aortica, con conseguente chiusura della valvola aortica. Inizia, quindi, la fase di rilasciamento ventricolare isometrico o isovolumetrico, in cui la pressione ventricolare scende al di sotto di quella atriale e si verifica l'apertura della valvola mitrale. Ne consegue il passaggio di sangue dall'atrio al ventricolo, con il ripristino del volume ventricolare iniziale.



**Figura 1.14** Emodinamica cardiovascolare: cuore sinistro. Vengono rappresentati segnali di natura diversa: pressione aortica, atriale, ventricolare, volume ventricolare, elettrocardiogramma e fonogramma.

Nel cuore destro le modificazioni pressorie si alternano in modo analogo a quelle del sinistro, ma variano sensibilmente le pressioni raggiunte. Infatti, la pressione massima nell'arteria polmonare, durante il periodo di efflusso, è circa 25-30mmHg, mentre durante la diastole ventricolare è di circa 10mmHg. Le pressioni intraventricolari diastoliche sono circa di 4mmHg nel ventricolo destro e 5mmHg nel sinistro. Inoltre, il periodo di efflusso nel ventricolo destro presenta un plateau e non un picco, poiché il sangue si accumula meno nell'arteria polmonare che nell'aorta. Esistono, infine, alcune differenze temporali negli eventi del cuore sinistro e destro: l'inizio della sistole dell'atrio destro precede di poco quella del sinistro, mentre l'inizio della sistole ventricolare destra segue quella del ventricolo sinistro.



---

# L'ELETTROCARDIOGRAMMA

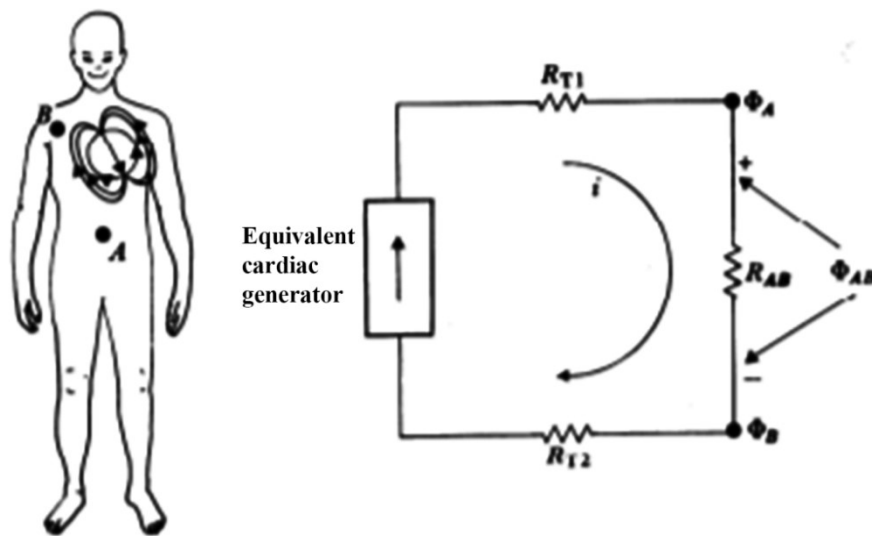
L'osservazione che molti dei fenomeni relativi all'attività fisiologica umana (attività muscolare e neurologica) siano associati a fenomeni elettrici risale al 18° secolo, ad opera di Galvani.

Le due principali "sorgenti" di potenziali elettrici sono i muscoli e i nervi, in particolare le cellule che li compongono.

Il cuore genera tipici pattern di potenziali elettrici che possono essere registrati ed analizzati per la valutazione della loro funzionalità, tramite il tracciato elettrocardiografico, l'ECG.

## 2.1 Genesi

I potenziali bioelettrici sono generati a livello cellulare e la sorgente è di natura ionica. Le cellule che generano tali potenziali sono note come cellule eccitabili e si trovano nei nervi, muscoli e nel tessuto ghiandolare. Le cellule eccitabili esibiscono 2 stati potenziali: potenziale a riposo e PA. I segnali bioelettrici di interesse clinico sono prodotti dall'azione coordinata di gruppi di cellule, il quale si propaga attraverso i fluidi che le circondano, generando delle correnti ioniche e conseguentemente, delle differenze di potenziale tra regioni diverse del corpo. Normalmente, in elettrofisiologia, si misurano proprio tali differenze di potenziale (Figura 2.1) utilizzando elettrodi di misura a contatto con tali gruppi di cellule (elettrodi ad ago) o posizionandoli sulla pelle (elettrodi cutanei). Vengono presi due punti sul torace (A e B), tra cui vi è una resistenza ( $R_{AB}$ ); percorrendo il mezzo toracico il segnale incontra delle resistenze ( $R_{T1}$  e  $R_{T2}$ ). La misura finale del potenziale a livello cutaneo è data dalla differenza del potenziale nei due punti A e B ( $\Phi_A$  e  $\Phi_B$ ).



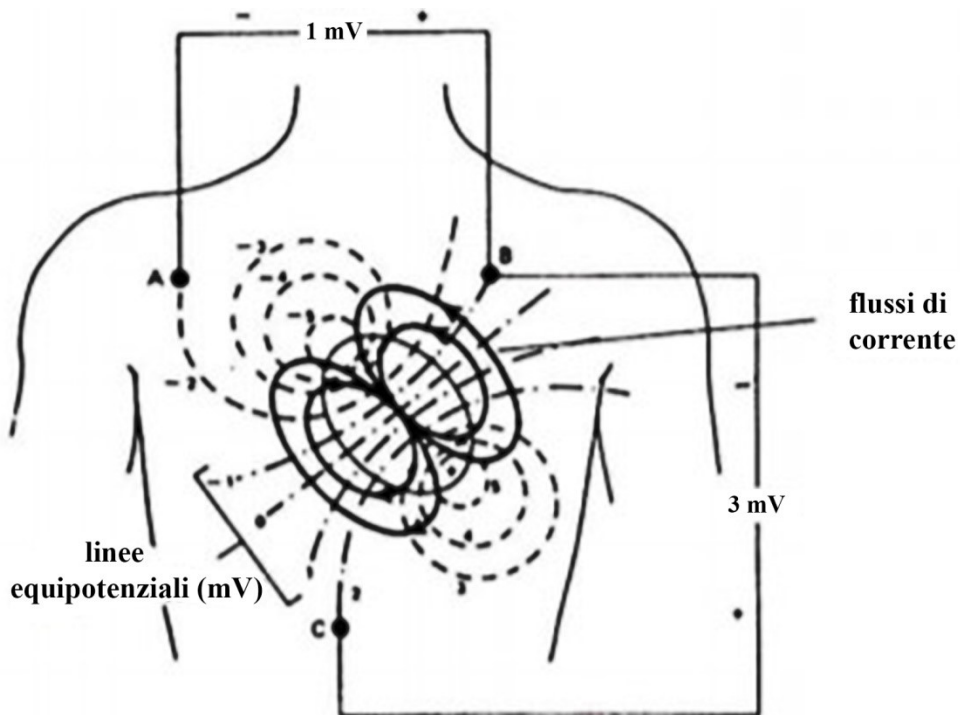
**Figura 2.1** Equivalente elettrico per la misura del potenziale.

I nervi ed i muscoli costituenti il cuore possono essere considerati come una sorgente di cariche elettriche che viaggia in un conduttore, il torace. Il campo elettrico prodotto da queste cariche in movimento affiora sulla superficie del torace con le sue linee equipotenziali (Figura 2.2).

L'azione ritmica del cuore, infatti, è controllata da un segnale elettrico, originato da un gruppo di cellule specializzate, sito in prossimità dello sbocco delle due vene cave, che prende il nome di NSA. Il segnale elettrico, che parte dal NSA, produce la depolarizzazione del tessuto circostante e quindi la contrazione dei muscoli costituenti gli atri: essi pertanto si contraggono pompando sangue nei ventricoli. I segnali che partono dal NSA hanno una frequenza di circa 70-75bpm, che però è variabile ed è connessa alla richiesta di sangue da parte dei muscoli.

Il meccanismo di propagazione dell'impulso elettrico, che parte dal NAV, una volta che sia stato eccitato dal NSA, è tale che la velocità di propagazione nelle due branche del fascio di His sia diversa: il ventricolo sinistro si contrae con un ritardo di circa 0,01s rispetto al ventricolo destro. La polarizzazione procede dalla superficie interna della parete dei ventricoli verso la superficie esterna, e dall'apice del cuore verso la base dei ventricoli. Ne deriva che la mappa dei luoghi, dove si trovano in un certo istante le cariche negative, cambia istante per istante.

Se sulla superficie toracica (ma in realtà il campo è rilevabile in tutto il corpo) vengono posti appositi elettrodi su due linee del campo a potenziale diverso, si può rilevare una differenza di potenziale. Tale differenza di potenziale varia così come variano nel tempo la depolarizzazione e la ripolarizzazione, e la sua registrazione in funzione del tempo assume il nome di ECG.



**Figura 2.2** Linee di potenziale generate durante la depolarizzazione dei ventricoli. A, B e C sono elettrodi posti approssimativamente ai vertici di un triangolo equilatero. Le differenze di potenziale rilevate dipendono dalla posizione degli elettrodi, mentre la forma delle linee equipotenziali è quella ottenibile da un dipolo costituito da due cariche elettriche di segno opposto.

## 2.2 Il cuore come dipolo cardiaco

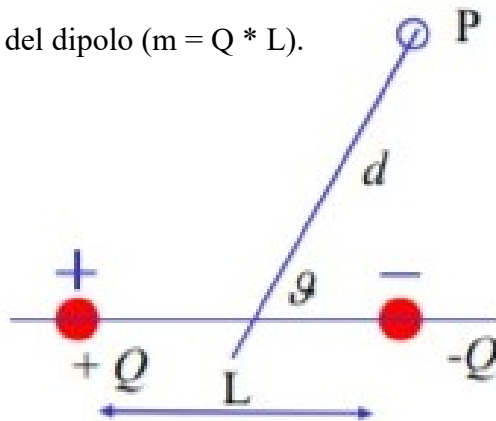
Il potenziale elettrico dovuto ad una qualsiasi carica elettrica  $Q$ , alla distanza  $d$  dal punto di riferimento vale (3):

$$E(d) = \frac{Q}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r d} \quad (3)$$

Inoltre l'effetto globale, di un certo numero di cariche elettriche, è lo stesso che si avrebbe se tutte le cariche fossero concentrate nel loro centro di carica.

È possibile rappresentare in ogni istante tutte le cariche positive del cuore come un'unica carica positiva (di valore pari alla somma di quelle esistenti) posta in un certo punto interno al cuore. Allo stesso modo, tutte le cariche negative (molte delle quali sono sulle membrane polarizzate, oppure fuori di quelle depolarizzate) possono essere rappresentate con una singola carica negativa, posta in un altro punto. Il centro di tutte le cariche positive non coincide con quello di tutte le cariche negative nel corso del processo di depolarizzazione e ripolarizzazione. È perciò possibile immaginare un dipolo elettrico (Figura 2.3) caratterizzato dai seguenti parametri:

- $Q$  = carica del dipolo;
- $L$  = distanza tra le cariche  $+Q$  e  $-Q$  costituenti il dipolo;
- $\theta$  = angolo tra asse del dipolo e la congiungente il punto  $P$  con il punto medio di  $L$ ;
- $m$  = momento del dipolo ( $m = Q * L$ ).

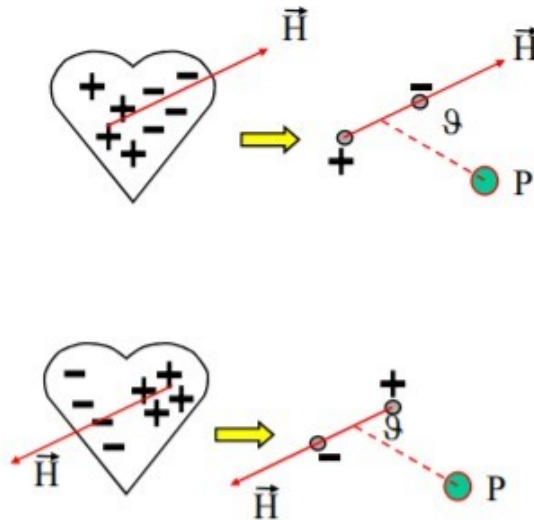


**Figura 2.3** Struttura del dipolo elettrico. Viene indicato con  $Q$  la carica del dipolo,  $L$  la distanza tra le cariche e  $\theta$  l'angolo tra asse del dipolo e la congiungente il punto  $P$  con il punto medio di  $L$ .

Da ciò deriva che il potenziale elettrico  $E$  di un dipolo elettrico, in un punto dello spazio, posto ad una distanza  $d$  molto maggiore rispetto a quella  $L$  caratterizzante il dipolo, è fornito da (4):

$$E(P) = \frac{\mu \cos \vartheta}{4\pi \varepsilon_0 \varepsilon_r d^2} \quad (4)$$

È conveniente studiare l'evoluzione della mappa delle cariche durante il ciclo cardiaco in termini di cambiamento del dipolo equivalente, per il quale il momento elettrico e l'orientamento del suo asse variano da istante ad istante. L'asse del dipolo equivalente viene chiamato asse elettrico istantaneo del cuore (Figura 2.4). Il dipolo equivalente è rappresentabile dal vettore cardiaco  $\vec{H}$ , che risulta espressione di tutte le attività cardiache e le cui proiezioni, su determinati piani o componenti, lungo determinate direzioni, sono rilevabili in intensità e verso a mezzo di misurazioni di differenze di potenziale effettuabili sulla superficie corporea.

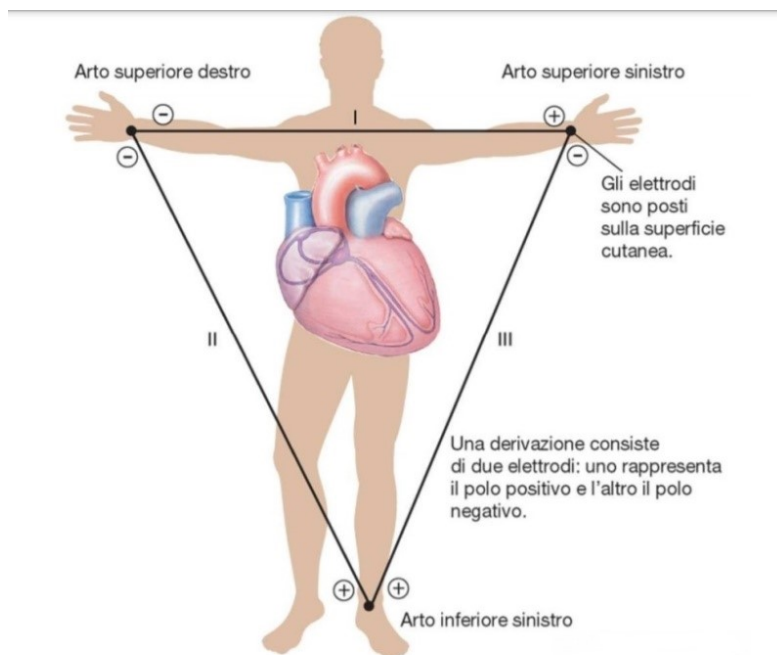


**Figura 2.4** Configurazione dell'asse elettrico istantaneo del cuore, che varia continuamente durante i processi di polarizzazione e depolarizzazione.



## 2.3 Le derivazioni

Dal cuore che batte si genera un segnale elettrico che viene utilizzato a fini diagnostici, in relazione a certe specifiche funzioni del cuore. Per il rilevamento dei potenziali cardiaci sono necessari almeno due sensori (elettrodi cutanei), applicati sulla superficie del corpo e posti in luoghi non equipotenziali (misura di differenze di potenziale). Le differenze di potenziale registrabili dipendono da dove sono stati posti gli elettrodi. Accade, però, che si vogliono confrontare elettrocardiogrammi eseguiti su individui diversi, oppure in tempi diversi sul medesimo individuo, al fine diagnostico di valutare l'esistenza di patologie. È perciò essenziale che le posizioni in cui gli elettrodi sono posti siano normalizzate (standardizzazione). Il problema è quindi quello di determinare i siti in cui applicare gli elettrodi, affinché il tracciato elettrocardiografico sia funzione solo delle condizioni fisiologiche o patologiche del cuore. Il fisiologo olandese Willem Einthoven (premio Nobel per la medicina, 1924) situò gli elettrodi ai vertici di un triangolo equilatero (Figura 2.5), chiamando i tre vertici RA, da Right Arm (braccio destro), LA, da Left Arm (braccio sinistro) e LL, da Left Leg (gamba sinistra).



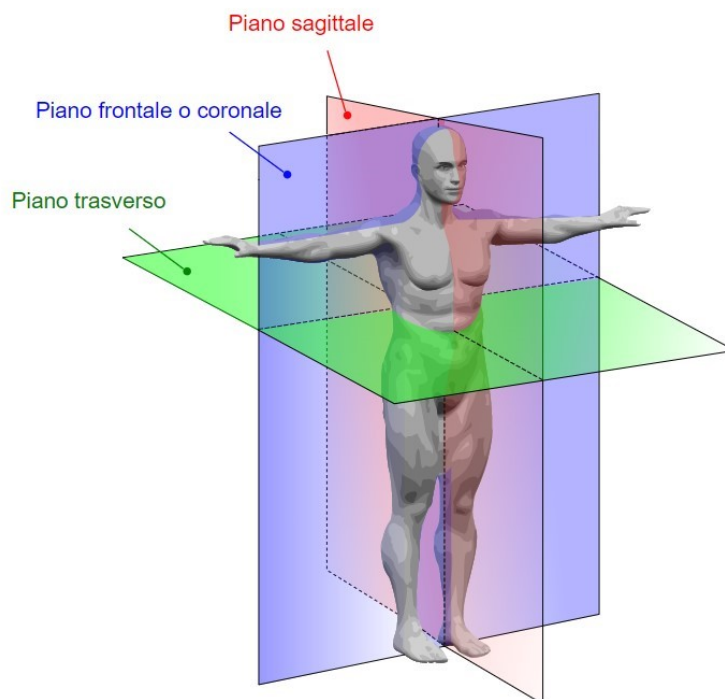
**Figura 2.5** Rappresentazione del triangolo di Einthoven con gli elettrodi posti ai vertici.

Fisiologia D.U. Silverthorn Copyright 2005, 2000 Casa Editrice Ambrosiana

Per quanto riguarda la posizione del punto situato sulla gamba sinistra, ci si basa sul fatto che proiettando il vettore  $H$  nel piano frontale, si deve avere che la somma vettoriale di tale proiezione sia eguale a zero in qualsiasi istante del ciclo cardiaco (I legge di Kirchoff).

Il torace, quindi, è un conduttore sferico omogeneo con al centro il cuore. Le forze elettriche cardiache si generano al centro del conduttore e la risultante, in ogni momento, di queste forze può essere rappresentata da un unico vettore.

I punti di unione arti-tronco sono i vertici di un triangolo equilatero, inscritto nella sezione longitudinale del torace sferico, perché equidistanti e giacenti sullo stesso piano. Possiamo così analizzare le proiezioni del vettore cardiaco sul piano frontale (Figura 2.6). Secondo la concezione di Einthoven, in ogni istante, le differenze di potenziale registrate da coppie di elettrodi, poste ai vertici del triangolo, rappresentano le proiezioni del vettore cardiaco risultante, sulle linee che uniscono gli elettrodi (derivazioni). L'ampiezza delle onde P, QRS e T, misurata sul tracciato registrato in ciascuna derivazione, corrisponde alla proiezione del vettore che rappresenta rispettivamente: l'attivazione atriale, ventricolare e la ripolarizzazione ventricolare.



**Figura 2.6** Piani di proiezione per l'elettrocardiogramma: frontale, trasverso e sagittale. Posizionando gli elettrodi ai vertici del triangolo di Einthoven otteniamo le proiezioni del vettore cardiaco sul piano frontale.

La I legge di Kirchoff (5) afferma che la somma vettoriale della proiezione del vettore cardiaco H sia eguale a zero, in qualsiasi istante del ciclo cardiaco.

$$\mathbf{I} + \mathbf{II} + \mathbf{III} = \mathbf{0} \quad (5)$$

Questa condizione si verifica sempre, in quanto essa rappresenta il primo principio di Kirchoff: in una maglia chiusa, in ogni istante, la somma delle differenze di potenziale deve essere uguale a zero. Il triangolo formato dagli elettrodi è stato chiamato triangolo di Einthoven, e le tre derivazioni sono dette derivazioni fondamentali o di Einthoven.

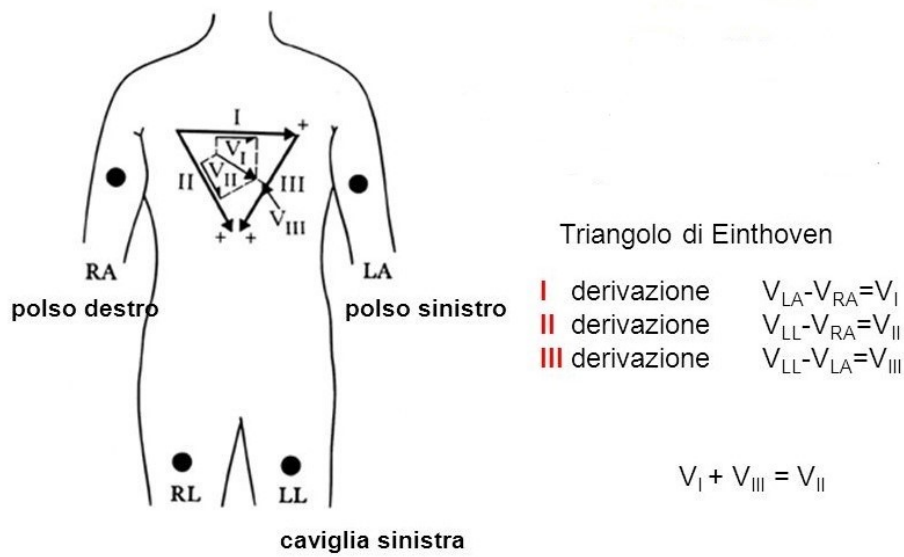
### 2.3.1 Derivazioni bipolari, unipolari, precordiali

L'ECG comprende 12 registrazioni effettuate a livello del torace e degli arti, divise poi in unipolari, bipolari e precordiali.

- 6 dal torace: unipolari toraciche o precordiali (V1-V6);
- 6 dagli arti: 3 bipolari (I, II, III) e 3 unipolari (aVR, aVL, aVF).

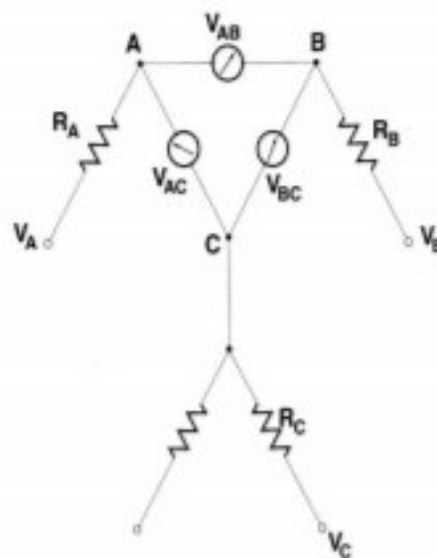
Le derivazioni fondamentali o di Einthoven (Figura 2.7), sono derivazioni bipolari. Si definiscono bipolari nel momento in cui occorre, per l'acquisizione della differenza di potenziale, posizionare due elettrodi sul corpo del paziente. Si hanno le seguenti denominazioni a livello internazionale accettate per le differenze di potenziale misurate:

- tra RA ed LA: prima derivazione (V1);
- tra RA ed LL: seconda derivazione (V2);
- tra LA ed LL: terza derivazione (V3)



**Figura 2.7** Rappresentazione del triangolo di Einthoven e delle tre derivazioni fondamentali bipolari.

Nella pratica, però, gli elettrodi vengono posizionati sui polsi del braccio destro e sinistro e sulla caviglia della gamba sinistra. La misura delle differenze di potenziale in B o all'estremità di  $R_B$  non cambia, essendo tale ramo un circuito aperto, quindi non vi scorre corrente e il potenziale misurato in entrambi i punti non varia (Figura 2.8).



**Figura 2.8** Circuito elettrico equivalente del triangolo di Einthoven.

La scelta della gamba sinistra, anziché della destra, fu all'epoca fondata sulla circostanza che, essendo il cuore situato anatomicamente nella parte sinistra della gabbia toracica, questa offriva maggiori vantaggi dal punto di vista della resistenza elettrica rispetto a quella destra, che risulta più lontana.

In realtà un ECG eseguito utilizzando la gamba destra non sarebbe significativamente diverso. Nella pratica si fa uso anche di un quarto elettrodo, posizionato sulla gamba destra: il potenziale della gamba destra, infatti, viene utilizzato per ridurre, per quanto possibile, le interferenze elettromagnetiche. Come detto in precedenza, è importante che le posizioni in cui gli elettrodi sono posti siano standardizzate a livello nazionale. La codifica a colori per le derivazioni cambia infatti a seconda del paese (Figura 2.9).

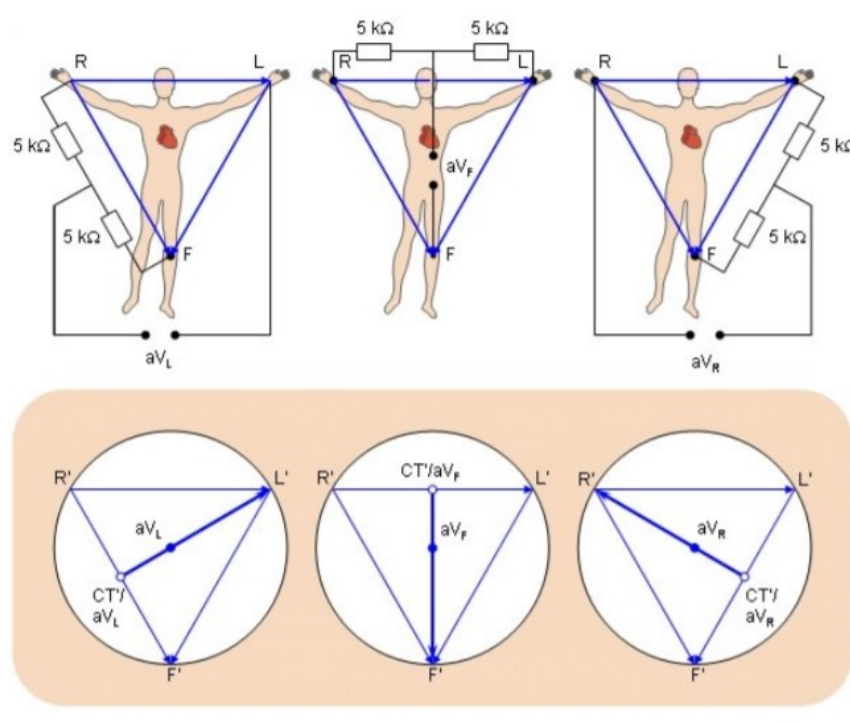
	USA	Europa
RA	bianco	rosso
LA	nero	giallo
LL	rosso	verde

**Figura 2.9** Codifica dei colori utilizzata in Europa e negli USA per rappresentare gli elettrodi posizionati sugli arti.

Oltre alle derivazioni fondamentali, definite attraverso l'applicazione di due elettrodi, è possibile ricavare da queste altre tre derivazioni unipolari. A differenza delle bipolari, le unipolari vengono definite in questo modo poiché utilizzano un solo elettrodo anziché due. Se si utilizzano gli elettrodi nella disposizione del triangolo di Einthoven, la rappresentazione sarà quindi sempre sul piano frontale. Ciò si ottiene utilizzando un riferimento elettrico ricavato dal potenziale che si realizza tra due resistenze di pochi  $k\Omega$  delle quali un capo è collegato rispettivamente, ad esempio, al braccio destro e gamba sinistra e l'altro capo in comune, che rappresenta il potenziale di riferimento.

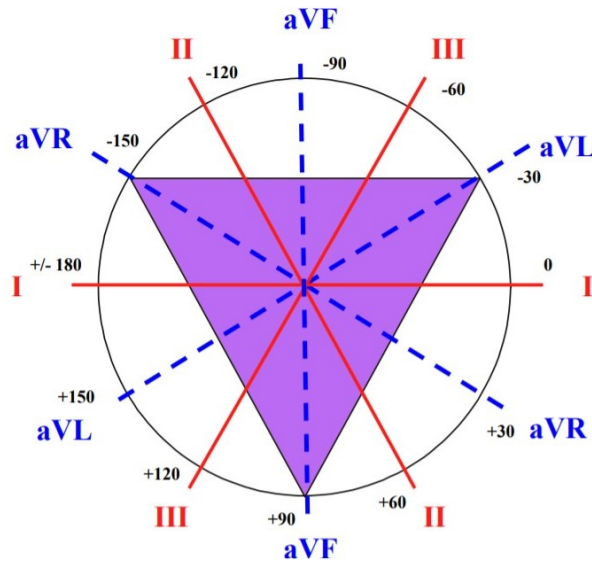
Vi sono tre possibilità di ottenere il potenziale di riferimento e quindi è possibile individuare tre derivazioni (Figura 2.10):

- $aVR$  = il potenziale del braccio destro, utilizzando come riferimento quello ottenuto dal braccio sinistro e gamba sinistra;
- $aVL$  = il potenziale del braccio sinistro, utilizzando come riferimento quello ottenuto da braccio destro e gamba sinistra;
- $aVF$  = il potenziale della gamba sinistra, utilizzando come riferimento quello ottenuto dal braccio destro e da quello sinistro.



**Figura 2.10** Rappresentazione delle derivazioni bipolari aumentate, nelle tre diverse configurazioni in cui è possibile trovare il centro terminale di Wilson.

L'orientamento dell'asse elettrico cardiaco si valuta costruendo il vettore risultante su un sistema di coordinate polari (Figura 2.11), ottenute partendo dall'inclinazione degli assi di derivazione agli arti.



**Figura 2.11** Rappresentazione delle derivazioni fondamentali e aumentate sul piano dei fasori.

Tali derivazioni prendono il nome di derivazioni aumentate e vengono indicate rispettivamente con aVR, aVL ed aVF quelle per le quali viene rilevato, sempre rispetto al riferimento, il potenziale del braccio destro, del braccio sinistro e del piede sinistro (a sta per augmented, V per vector, R L F rispettivamente per Right, Left e Foot). La denominazione di aumentate deriva dal fatto che la differenza di potenziale, che si deriva da ogni arto rispetto al potenziale di riferimento, è generalmente maggiore (circa il 50%) di quello che si rileverebbe per lo stesso arto, ma rispetto ad un altro arto da solo, come sulle derivazioni bipolari.

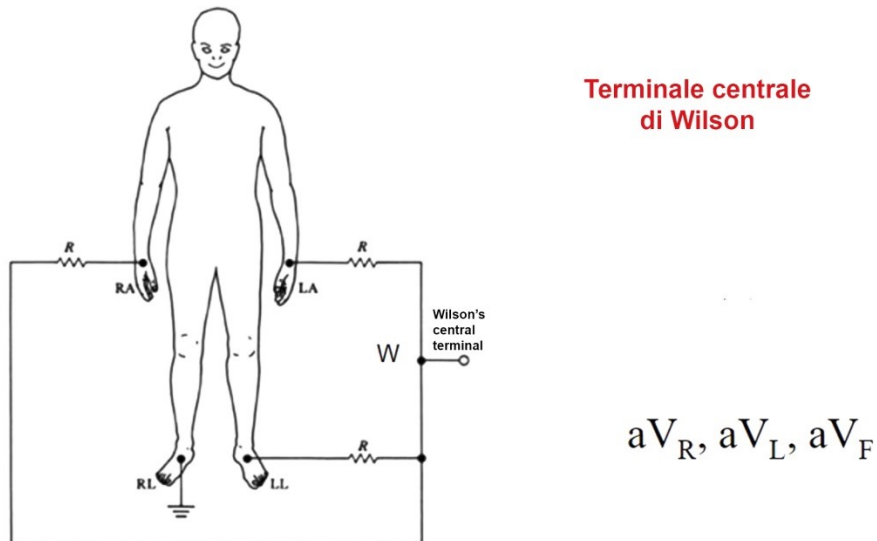
Le derivazioni aumentate possono essere dedotte direttamente dalle derivazioni fondamentali con le seguenti relazioni (6), (7), e (8):

- $aVR = -(I+II)/2;$  (6)

- $aVL = (I-III)/2 ;$  (7)

- $aVF = (II+III)/2.$  (8)

Le derivazioni fondamentali di Einthoven ed aumentate forniscono la proiezione sul piano frontale del vettore cardiaco H. Vi è un'altra disposizione degli elettrodi (derivazioni precordiali) che fornisce la proiezione dello stesso vettore sul piano trasversale, utilizzando derivazioni unipolari. Nel 1944 G.A. Wilson propose di valutare lo spostamento del vettore cardiaco su di un piano orizzontale utilizzando, come riferimento, un centro elettrico chiamato appunto terminale centrale di Wilson (Figura 2.12); è formato connettendo ogni elettrodo, costituente le derivazioni fondamentali, tramite una resistenza R di identico valore (circa  $5\text{ M}\Omega$ ) ad un punto comune che è il terminale centrale.

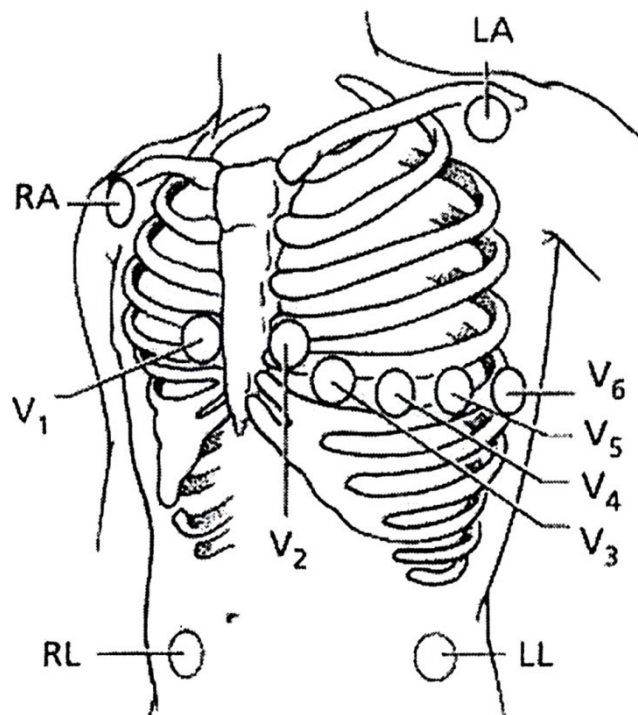


**Figura 2.12** Centro Terminale di Wilson utilizzato come riferimento rispetto al quale si ottiene la differenza di potenziale nelle derivazioni precordiali.



Disponendo, quindi, del terminale di Wilson con un elettrodo esplorante, o contemporaneamente, si sono valutate le differenze di potenziale in determinati siti chiamati V1, V2, V3, V4, V5, e V6, che hanno le seguenti posizioni anatomiche (Figura 2.13):

- V1= quarto spazio intercostale a destra del margine sternale;
- V2= quarto spazio intercostale a sinistra del margine sternale;
- V4= nel quinto spazio intercostale;
- V3= a metà strada tra V2 e V4;
- V5= sulla linea ascellare anteriore allineato con V4 e V6;
- V6= allineato esternamente con V4 e V5.



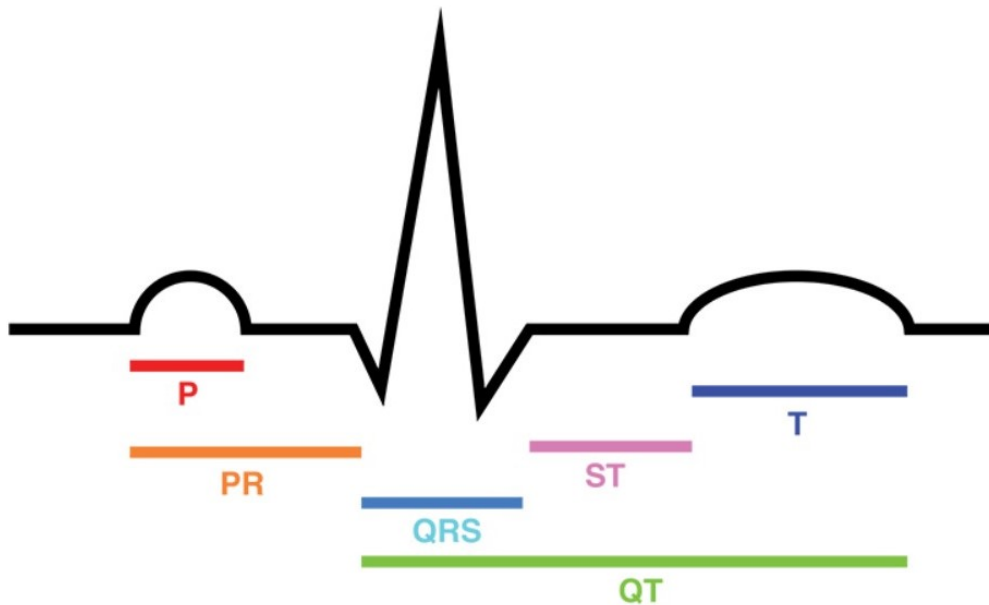
**Figura 2.13** Posizionamento degli elettrodi a livello toracico, nelle derivazioni precordiali.

## 2.4 Le onde elettrocardiografiche

La funzionalità cardiaca è comunemente controllata attraverso l'analisi dell'ECG, che rappresenta il grafico dell'andamento del potenziale cardiaco rispetto al tempo. Dal punto di vista della morfologia, il tracciato elettrocardiografico consiste di tre diverse deflessioni riconoscibili (Figura 2.14).

La prima deflessione, chiamata onda P, corrisponde alla depolarizzazione degli atri (Figura 2.15). Le onde successive, chiamate QRS, derivano dalla depolarizzazione del ventricolo (Figura 2.15). Il complesso QRS è formato da un setto, un apice, ed una base: in particolare l'onda Q è un'onda iniziale negativa, l'onda R è una deflessione positiva che segue l'onda Q ed infine l'onda S è ancora una deflessione negativa che segue l'onda R.

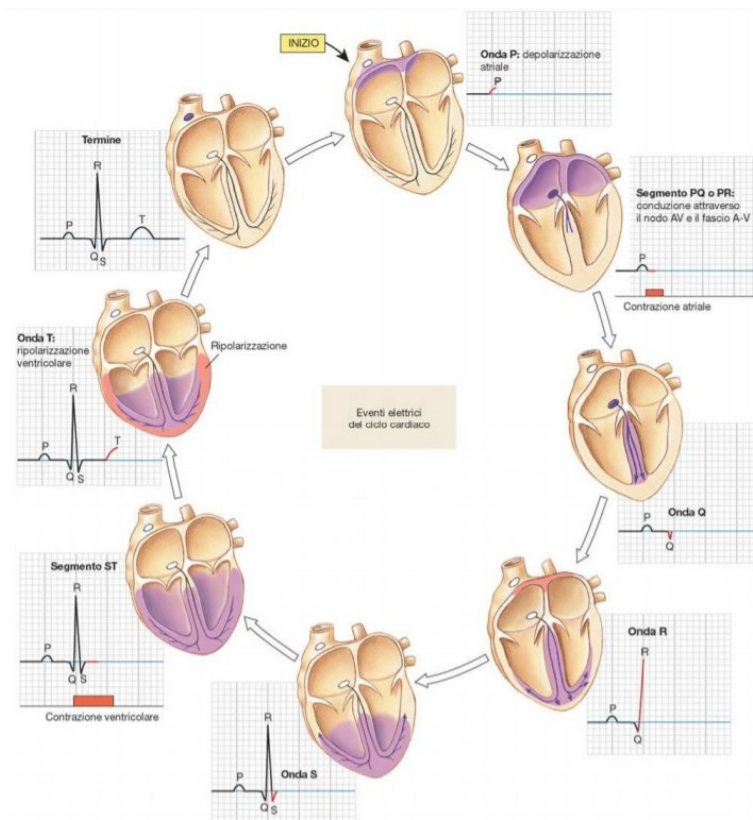
L'onda T rappresenta la ripolarizzazione dei ventricoli (Figura 2.15) ed è a volte seguita dall'onda U, il cui significato è a tutt'oggi poco chiaro. La ripolarizzazione del miocardio atriale (Figura 2.15) è rappresentata da un'onda Ta che cade durante l'intervallo PR o il complesso QRS ed è pertanto di difficile identificazione, poiché la depolarizzazione ventricolare maschera le variazioni di potenziale relative a quest'evento.



**Figura 2.14** Morfologia del tracciato elettrocardiografico. Vengono indicate le tre deflessioni, i segmenti e gli intervalli tipici.

Oltre alle tre deflessioni possiamo distinguere, sul tracciato elettrocardiografico, dei segmenti e degli intervalli ben definiti:

- segmento P-R: (fine onda P - inizio complesso QRS). Gli atri sono totalmente depolarizzati;
- segmento S-T: (fine onda S - inizio onda T). I ventricoli sono totalmente depolarizzati;
- intervallo P-R: tempo conduzione atrioventricolare;
- intervallo Q-T: tempo tra la depolarizzazione e la ripolarizzazione ventricolare.



**Figura 2.15** Associazione tra le varie fasi di depolarizzazione e ripolarizzazione durante il ciclo cardiaco e le corrispondenti onde sul tracciato elettrocardiografico.

Fisiologia D.U. Silverthorn Copyright 2005, 2000 Casa Editrice

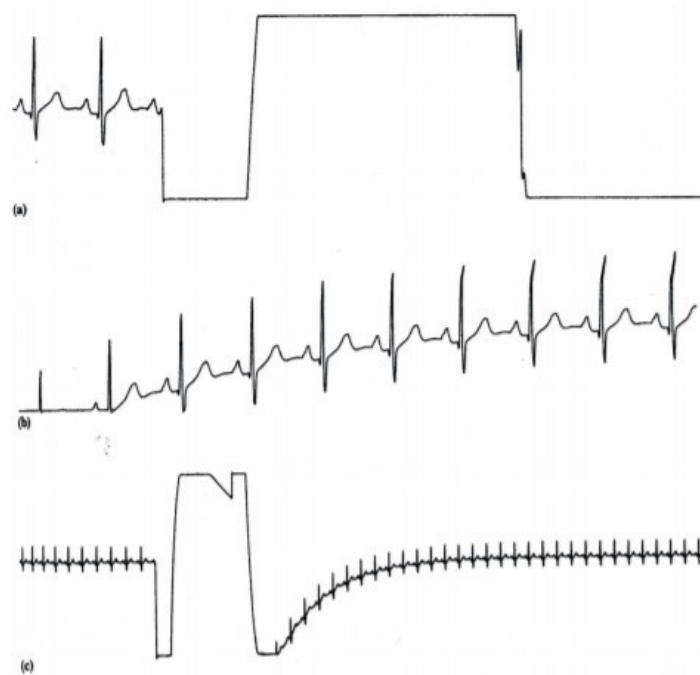
## 2.5 I rumori e le interferenze

Quando parliamo di ECG dobbiamo sempre tener conto dei seguenti disturbi che possono perturbare il nostro tracciato:

- la power source, o interferenza di rete: il sistema non ha una messa a terra buona oppure non ha un buon isolamento (50 Hz – eliminabile con un filtro notch);
- i tremori muscolari (da 30 a 200Hz – di solito eliminabili con un filtro passa basso);
- gli artefatti da respiro o da movimento (pochi Hz, eliminabili con un passa alto);
- offset (saturazione dei segnali).

L'elettrocardiografo classico acquisisce i segnali attraverso gli elettrodi, effettua i filtraggi necessari per l'estrazione del segnale utile, lo processa individuando il complesso QRS e lo confronta con una forma standard tramite correlazione e, infine, stampa il tracciato su carta millimetrata. Se tutto il nostro sistema non è correttamente collegato a terra, però, possono insorgere disturbi dovuti all'interferenza di rete, segnale di circa 50 Hz. Il nostro elettrocardiografo deve quindi essere in grado di rigettare questo disturbo di ampiezza paragonabile al segnale d'interesse. Un altro disturbo molto comune è dovuto ai tremori e gli artefatti da movimento. Il paziente deve essere rilassato, adagiato comodamente sul lettino, in posizione supina e con il dorso, le gambe e gli avambracci denudati e privati di oggetti metallici. Si deve controllare che il paziente non entri in contatto con la struttura metallica del lettino; ciò potrebbe provocare interferenze di corrente alternata sul tracciato [4]. Gli artefatti di movimento, invece, si generano quando l'interfaccia tra elettrodo ed elettrolita si muove generando disturbi (in alcuni casi a bassa frequenza che possono essere filtrati), che tendono a scomparire nel tempo alla scomparsa del disturbo. Nella maggior parte dei casi vengono usati dei filtri che aiutano ad eliminare il disturbo provocando, però, allo stesso tempo, una distorsione del segnale in esame: è necessario quindi trovare un compromesso tra ciò che viene eliminato del disturbo e del segnale.

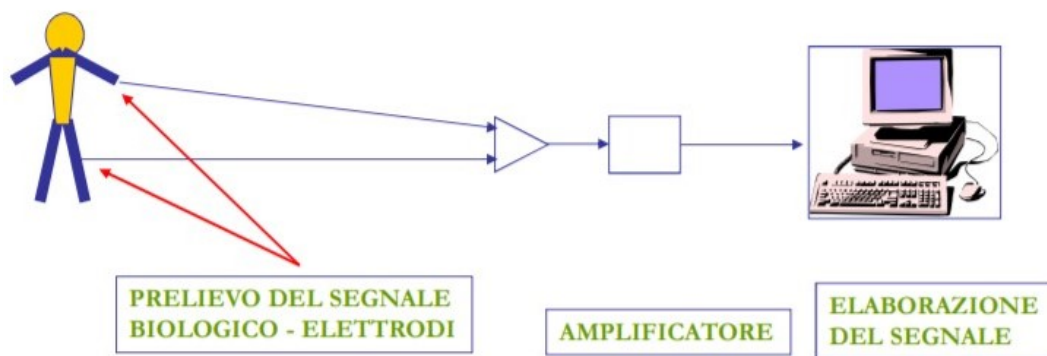
La presenza, inoltre, di dispositivi elettronici come stimolatori cardiaci o defibrillatori può indurre la saturazione del segnale. Quest'ultima può essere provocata anche nel momento in cui uno dei due elettrodi risulti staccato: si ha un segnale infinito che viene ulteriormente amplificato in ingresso all'amplificatore, giungendo così alla saturazione del segnale. Durante il loro funzionamento, infatti, questi rilasciano una scarica e, a causa di queste differenze di potenziale impulsive di notevole ampiezza, la traccia del galvanometro va fuori scala (Figura 2.16). A causa della saturazione dell'amplificatore operazionale si possono perdere in ingresso alcuni secondi di registrazione prima che il galvanometro riprenda a lavorare correttamente. Per sovratensioni o cortocircuiti, a parte i rischi per il paziente, si potrebbero produrre danni permanenti alla strumentazione (rottura del pennino, danneggiamento della strumentazione, modifica delle sensibilità).



**Figura 2.16** Presenza di una forte scarica dovuta all'applicazione di uno stimolatore cardiaco, che impedisce la visione del tracciato per un intervallo temporale di pochi secondi. (a) Inizio del transitorio. (b) Continuazione del transitorio, mostrando il recupero. (c) Transitorio simile a guadagno ridotto per illustrare il ripristino del primo ordine del sistema.

## 2.6 Gli elettrodi e l'elettrocardiografo

Al fine di misurare i biopotenziali generati dal corpo umano è necessario progettare un'opportuna interfaccia tra corpo umano e strumento di misura. Questa interfaccia è realizzata dagli elettrodi per biopotenziali. Tali elettrodi svolgono una funzione di trasduzione tra la corrente ionica, generata nel corpo umano, e la corrente elettronica trasferita alla strumentazione di misura. Si viene quindi a formare una vera e propria catena per l'acquisizione del segnale (Figura 2.17).



**Figura 2.17** Catena di misura per l'acquisizione del segnale: dal prelievo del segnale biologico tramite elettrodi, fino all'elaborazione del segnale tramite strumentazione elettronica.

Gli elettrodi maggiormente utilizzati sono di tipo superficiale, i quali vengono applicati sulla pelle. La pelle è formata da 3 strati principali: l'epidermide (a contatto con l'aria, non vascolarizzato) il cui strato esterno, lo strato corneo, è formato da cellule morte, il derma (vascolarizzato) e lo strato-sottocutaneo (vascolarizzato). Normalmente gli elettrodi sono fatti di metallo, ma spesso è opportuno evitare un contatto diretto con i metalli, per non indurre reazioni cutanee. L'accoppiamento tra pelle ed elettrico è realizzato con un gel contenente ioni cloruro ( $\text{Cl}^-$ ), che funge da elettrolita. In genere si utilizza un elettrodo costituito da un disco di argento ( $\text{Ag}$ ), la cui superficie è stata trasformata in cloruro d'argento ( $\text{AgCl}$ ) per elettrolisi.

L'impedenza di contatto è in larga parte determinata dalle caratteristiche dello strato corneo: esso agisce come una membrana semipermeabile. Al fine di ridurre l'effetto di tale strato è pratica comune utilizzare acetone o carta abrasiva per asportare localmente lo strato corneo. Esistono vari tipi di elettrodi a seconda dell'utilizzo (Figura 2.18):

- elettrodi metallici;
- elettrodi a suzione;
- elettrodi floating;
- elettrodi per uso interno.

Uno degli elettrodi maggiormente utilizzati è quello a disco metallico. Sono realizzati con un disco metallico a contatto con la pelle e un gel elettrolitico. È tra i più utilizzati per ECG e in genere possono essere: usa e getta, pre-gelled o con adesivo. Gli elettrodi a suzione sono in uso principalmente per il monitoraggio delle derivazioni precordiali. Non hanno bisogno di lacci o adesivi, sono riutilizzabili ed è necessario applicare gel elettro-conduttivo. Non possono essere utilizzati per lunghi periodi e hanno comunque una ridotta superficie di contatto. Gli elettrodi floating sono stati studiati per risolvere il problema degli artefatti da movimento: l'elettrodo, infatti, non si muove rispetto al gel elettrolitico. Gli elettrodi ad uso interno o percutanei sono realizzati mediante un ago o un cavo, che passa attraverso la cute. Il ruolo del gel è assicurato dai fluidi corporei. Vengono usati, ad esempio, in casi dove è necessario condurre un monitoraggio diretto del battito cardiaco del feto.



**Figura 2.18** Esempi di elettrodi: elettrodi metallici, floating, a suzione, e per uso interno.





## ALTERNANZA ELETTROCARDIOGRAFICA

Come detto precedentemente, il tracciato elettrocardiografico è caratterizzato da un insieme di deflessioni positive o negative, onde, che hanno delle morfologie ben precise. Accade, però, delle volte, che vi siano dei disturbi o anomalie nel funzionamento dell'apparato cardiocircolatorio. Queste alterazioni sono tali da provocare dei cambiamenti nella forma tipica delle onde elettrocardiografiche, causando il fenomeno dell'alternanza.

### 3.1 Il fenomeno dell'alternanza

L'alternanza è un fenomeno elettrofisiologico caratterizzato da un'oscillazione da battito a battito della morfologia di una forma d'onda dell'ECG [5]. Vista la sua utilità nell'ambito clinico come marker per morte cardiaca improvvisa furono proposti molti metodi per l'identificazione automatica non invasiva. Numerosi studi hanno analizzato l'alternanza dell'onda T (TWA) poiché rappresenta un fattore predittivo per l'insorgere di aritmie ventricolari. La TWA può essere dovuta alle fluttuazioni delle correnti ioniche e delle alternanze del potenziale d'azione cellulare. Il potenziale d'azione, però, è influenzato dall'attività elettrica di tutte le cellule miocardiche ed è quindi ragionevole che tutte le forme d'onda ECG possano essere influenzate dal fenomeno dell'alternanza. Possiamo distinguere vari tipi di alternanza:

- TWA: anomalie della ripolarizzazione ventricolare;
- Alternanza dell'onda P (PWA): anomalie della depolarizzazione atriale;
- Alternanza QRS (QRSA): anomalie della depolarizzazione ventricolare e anomalie della ripolarizzazione atriale.

Per rilevare l'alternanza elettrocardiografica fu utilizzato il metodo dell'Adaptive Match Filter (AMF): questa tecnica ha dimostrato la sua efficacia e specificità nel rivelare e discriminare il fenomeno dell'alternanza. L'AMF è in grado di identificare le alternanze elettrocardiografiche e discriminare tra le sue diverse

possibili manifestazioni, come PWA, QRSA e TWA. In particolare, in questo elaborato prendiamo in considerazione lo studio della PWA.

### 3.2 Tecnica dell'Adaptive Match Filter

L'AMF si basa sulla definizione della frequenza dell'alternanza ( $f_{PWA}$ ) pari alla metà della frequenza cardiaca. Tenendo in considerazione però le variazioni fisiologiche della frequenza cardiaca, il metodo AMF è stato implementato come un filtro passa banda bidirezionale Butterworth di sesto ordine, con una banda passante centrata su  $f_{PWA}$  e con un'ampiezza di 0,12 Hz (valore trovato sperimentalmente). Nello specifico, il nostro filtro è costituito dalla successione di un filtro passa basso con frequenza di taglio  $f_{LPF} = f_{PWA} + d f_{PWA}$ ,  $d f_{PWA} = 0,06$  Hz e un filtro passa-alto con frequenza di taglio  $f_{HPF} = f_{PWA} - d f_{PWA}$ . Il modulo quadrato della funzione di trasferimento AMF è espresso dalla seguente equazione (9) [6] [7]:

$$|H_{AMF}(\omega)|^2 = |H_{LPF}(\omega)|^2 \cdot |H_{HPF}(\omega)|^2 = \frac{1}{1 + \left(\frac{\omega}{\omega_{LPF}}\right)^{2n}} \cdot \frac{\left(\frac{\omega}{\omega_{HPF}}\right)^{2n}}{1 + \left(\frac{\omega}{\omega_{HPF}}\right)^{2n}} \quad (9)$$

dove  $n=3$  (metà dell'ordine AMF),  $\omega_{LPF} = 2\pi f_{LPF}$  e  $\omega_{HPF} = 2\pi f_{HPF}$ .

Essendo l'AMF applicato in modo bidirezionale, non si verifica alcun ritardo di gruppo. Quindi, l'AMF filtra le componenti del segnale (compresi quelli relativi a rumore, linea di base e respirazione), lasciando inalterate solo le componenti tipiche dell'alternanza tipica dell'onda P.

Esso fornisce quindi come uscita, il segnale sinusoidale PWA eventualmente di ampiezza modulata, i cui massimi e minimi devono trovarsi in corrispondenza delle onde P per pertinenza della PWA e non in corrispondenza di altre onde. In assenza di alternanza, la sinusoide si riduce a un segnale costante la cui ampiezza è zero [8].

In questo studio, l'AMF è stato applicato a finestre composte da 128 battiti consecutivi spostandosi sull'intera registrazione ECG, in step di 2 secondi.

Per evitare di prendere in considerazione segnali in cui la PWA potrebbe essere condizionata dalla variabilità della frequenza cardiaca, le finestre sono state rifiutate se la deviazione standard degli intervalli RR era superiore al 10% della media dell'intervallo RR. Analogamente, nel caso in cui fossero identificati battiti ectopici o rumorosi, essi vengono sostituiti dal battito mediano e contati. Questo serve per evitare casi in cui l'interpretazione della PWA possa essere condizionata da battiti non sinusali o artefatti.

Se il numero di battiti sostituiti è superiore al 10% del totale dei battiti presenti nella finestra ECG, la finestra stessa non viene analizzata ed è cioè rifiutata. Infatti, finestre con più di 10 battiti sostituiti sono state rifiutate tramite l'applicazione dei criteri di validità sopra menzionati. Le finestre non accettate non sono state prese in considerazione per il calcolo della PWA. Invece, per ogni finestra ECG accettata, la tecnica basata su AMF ha fornito 128 valori PWA (uno per ogni battito), che sono stati poi mediati per una completa valutazione dell'ampiezza PWA in ogni singola finestra [8].

L'utilizzo dell'AMF nello studio della PWA è di grande importanza poiché essa rappresenta un indice di rischio per l'insorgere di aritmie atriali, come la fibrillazione atriale.



## FIBRILLAZIONE ATRIALE

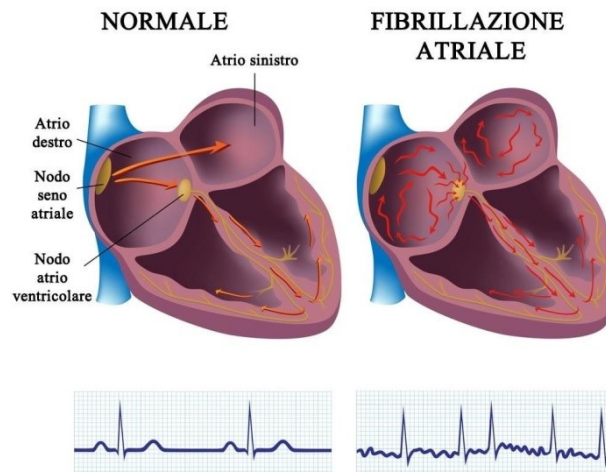
Nella diagnostica cardiaca l'ECG permette di rilevare alterazioni nell'eccitamento che, a loro volta, possono essere causa o conseguenza di disturbi della funzionalità cardiaca. Le informazioni che si ricavano sono relative a:

- Frequenza: distinzione tra frequenza normale (60-90bpm), tachicardia (oltre i 90bpm), bradicardia (sotto i 60bpm);
- Origine dell'eccitamento: ritmo sinusale, nodale o idioventricolare;
- Alterazioni del ritmo: aritmie sinusali, extrasistolie, flutter, fibrillazione;
- Alterazioni della conduzione: ritardi o blocchi di conduzione;
- Alterazioni della propagazione: ipertrofie ventricolari, blocchi di branca;
- Indicazioni di insufficiente circolazione coronarica;
- Indicazioni circa localizzazione, estensione e decorso di un infarto al miocardio.

### 4.1 Il meccanismo

Per quanto riguarda le alterazioni del ritmo ci sono eventi meccanici, farmacologici, elettrici che possono desincronizzare la nostra normale conduzione. Ogni variazione del ritmo sinusale viene definito aritmia. La fibrillazione è un particolare tipo di aritmia che può interessare sia gli atri sia i ventricoli. Il modo più efficace, che consenta con sicurezza di ripristinare il ritmo cardiaco normale in un cuore affetto da fibrillazione ventricolare, è quello di far attraversare il muscolo cardiaco da un impulso di corrente di qualche decina di ampere ad elevata tensione. Questa procedura ha l'effetto di depolarizzare istantaneamente tutte le fibre muscolari e quindi di consentire che, essendo tutte nelle medesime condizioni di disordine, esse possano ripartire tutte con ordine. La fibrillazione atriale (FA), invece, è l'aritmia più diffusa nella popolazione generale. Pur non essendo un'aritmia di per sé pericolosa per la vita, può esporre a delle complicanze che, in alcuni casi, possono rivelarsi molto invalidanti [9].

La FA (Figura 4.1) è meno pericolosa della fibrillazione ventricolare in quanto la circolazione continua, se funzionano i ventricoli, e quindi c'è più tempo a disposizione per provvedere alla terapia. Questa conduzione disordinata investe soltanto gli atri poiché, grazie al setto isolante, i ventricoli non vengono coinvolti.



**Figura 4.1** Rappresentazione della conduzione atriale ordinata contro quella affetta da fibrillazione atriale.

Nella FA l'attività elettrica degli atri è completamente disorganizzata e non corrisponde ad un'attività meccanica efficace. Le onde di depolarizzazione atriale, o onde F di fibrillazione, sono di piccola ampiezza e hanno una frequenza molto elevata (400-600 impulsi al minuto). In queste condizioni il NAV riceve dall'atrio molti più impulsi di quanti sia in grado di condurne, esercitando quindi una funzione di filtro che trasmette ai ventricoli un numero minore di battiti: molti impulsi giungono, infatti, solo parzialmente nel NAV, bloccandosi poi al suo interno. Questa variabilità della conduzione atrioventricolare fa sì che i ventricoli si contraggano in maniera irregolare [9]. Esistono delle modificazioni fisiopatologiche precedenti la comparsa di FA. Qualsiasi tipo di cardiopatia strutturale può innescare un processo lento, ma progressivo, di rimodellamento anatomico tanto nei ventricoli quanto negli atri. A livello atriale, questo processo avviene attraverso la proliferazione e differenziazione dei fibroblasti in miofibroblasti con conseguente aumento di deposizione di tessuto connettivo e

fibrosi. Questo determina poi una dissociazione elettrica tra i fasci muscolari e la disomogeneità della conduzione locale favorendo la nascita e il mantenimento della FA. Questo substrato elettroanatomico porta all'instaurarsi di numerosi piccoli circuiti di rientro che stabilizzano l'aritmia. Dopo la comparsa di FA si verificano un insieme di modificazioni elettrofisiologiche, funzionali e strutturali a carico dell'atrio [10]. Nell'uomo è stato evidenziato, già nei primi giorni dalla comparsa dell'aritmia, un accorciamento del periodo refrattario effettivo, che viene ristabilito già dopo alcuni giorni dal ripristino del ritmo sinusale. L'attivazione e il perpetuarsi di una tachiaritmia necessitano sia di un fattore di innesco che di un substrato per il mantenimento [10].

Numerose teorie sono state proposte per spiegare la genesi della FA. Le tre principali teorie elaborate sono [11]:

- la teoria dei rientri multipli;
- la teoria dell'attività focale ad alta frequenza;
- la teoria dei rientri localizzati.

Secondo la teoria dei rientri multipli la FA viene perpetuata dalla presenza costante di una serie di circuiti indipendenti che si propagano in maniera caotica, all'interno della muscolatura atriale. I fronti d'onda che ne derivano interferiscono costantemente fra di loro ed entrano in collisione, divenendo così numericamente inferiori. L'aritmia viene comunque mantenuta fino a quando il numero dei fronti d'onda non si riduce al di sotto di un livello critico [10]. La terza teoria [12] è fondata sulla presenza di un'onda madre o "rotore" principale a elevatissima frequenza, situato in atrio sinistro, in vicinanza dello sbocco delle vene polmonari, che guida e mantiene l'aritmia e si propaga mediante "onde figlie" in modo irregolare. Nella maggior parte dei pazienti con FA parossistica è possibile identificare il focus d'origine dell'aritmia, mentre in quelli affetti da FA persistente o permanente questo risulta spesso difficile [10].



## 4.2 Principali cause

La FA è l'aritmia cardiaca più frequente poiché si riscontra nell'1-2% della popolazione generale. In Europa oltre 6 milioni di persone sono colpite da tale aritmia e si prevede che la sua prevalenza aumenterà almeno del doppio a causa dell'invecchiamento della popolazione. Prendendo in considerazione che tale aritmia può rimanere non diagnosticata per lungo tempo, definita FA silente [13], numerosi pazienti non si presentano mai in ospedale [14]. Per tale motivo, la "reale" percentuale della popolazione con FA è probabilmente più vicina al 2% [13]. Il numero di soggetti affetti da FA aumenta con l'avanzare dell'età, passando da <0.5% nella fascia di età compresa tra 40 e 50 anni al 5-15% nei soggetti di 80 anni [15-19] e colpendo più frequentemente gli uomini rispetto alle donne. La FA è collegata a numerose condizioni cardiovascolari [20] [21], la cui coesistenza va a perpetuare l'aritmia promuovendo il substrato su cui si mantiene. Le condizioni associate alla FA, più che semplici fattori causali, rappresentano anche un marker di rischio cardiovascolare.

I principali fattori di rischio per l'insorgere di tale aritmia sono [10]:

- età avanzata;
- ipertensione arteriosa;
- valvulopatia;
- scompenso cardiaco;
- broncopneumopatia cronica ostruttiva;
- difetti cardiaci congeniti.

L'età avanzata contribuisce all'aumento del rischio di sviluppare FA. La perdita graduale delle fibre nodali, accompagnata da un aumento del grado di fibrosi miocardica e la progressiva sostituzione dei miocardiociti da parte di tessuto adiposo, dovuti all'invecchiamento, possono incidere sull'insorgere della fibrillazione.

Un'ulteriore causa responsabile dell'aumento di FA nella popolazione più anziana è la presenza di comorbidità come [10]:

- diabete mellito;
- obesità;
- scompenso cardiaco;
- coronaropatia.

L'ipertensione arteriosa rappresenta un fattore di rischio per FA di primo riscontro e per complicanze ad esse correlate, come ictus e tromboembolie sistemiche [10] (occlusione di vasi periferici, polmonari o sistemici, a causa di materiale, coagulo, frammentatosi e distaccatosi da un trombo). Lo scompenso cardiaco sintomatico viene riscontrato nel 30% dei pazienti con FA, mentre la FA è presente nel 30-40% dei pazienti con scompenso cardiaco. Lo scompenso cardiaco può rappresentare sia una conseguenza della FA, ma può anche esserne la causa per effetto di aumentate pressioni atriali e di un sovraccarico di volume [10]. La tachicardiomiopatia deve essere sospettata in presenza di disfunzione ventricolare sinistra (VS) accompagnata da un'elevata frequenza ventricolare in assenza di segni di cardiopatia strutturale. Viene confermata qualora si verifichi una normalizzazione o un miglioramento della funzione VS dopo adeguato controllo della frequenza o ripristino del ritmo sinusale [10]. Una valvulopatia viene riscontrata nel 30% circa dei pazienti con FA [20] [21]. Per valvulopatia si intende qualunque malattia che interessi le valvole cardiache e sono essenzialmente caratterizzate dalle stenosi e le insufficienze.

Le cardiomiopatie, compresi i disturbi cardiaci elettrici primari [22], comportano un aumentato rischio di FA, soprattutto nei pazienti più giovani. In precedenti indagini, i difetti del setto interatriale sono risultati associati alla FA nel 10-15% dei casi [10]. Una coronaropatia è presente in almeno il 20% della popolazione affetta da FA [20] [21]. La presenza di disfunzione tiroidea può rappresentare una causa di FA e favorire la comparsa di complicanze ad essa correlate [10]. Il meccanismo che si trova alla base dell'insorgenza della fibrillazione atriale è causato da un aumento del tono adrenergico mediato dal rilascio prolungato e massivo di ormoni tiroidei. Anche l'obesità rappresenta un fattore di rischio ed è

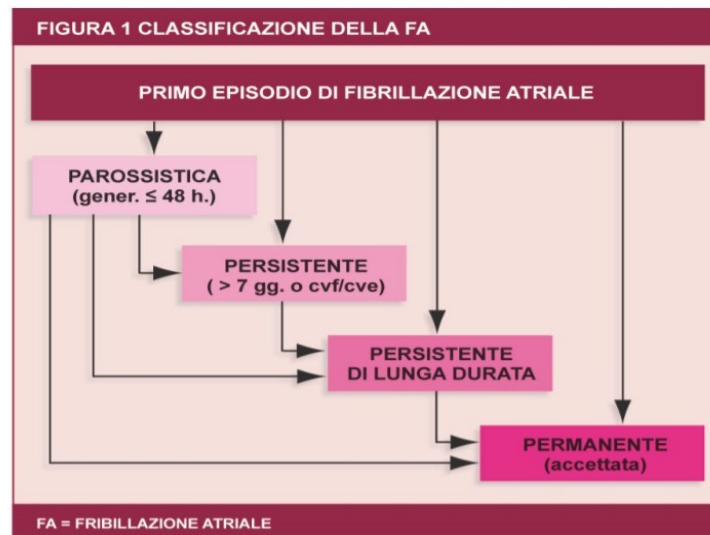
riscontrata nel 25% dei pazienti con FA [21], che presentano un indice di massa corporea medio di 27.5 kg/m<sup>2</sup> (pari ad un moderato sovrappeso) secondo i dati riportati da registro tedesco. Il diabete mellito con necessità di trattamento medico è riscontrato nel 20% dei pazienti con FA e può contribuire al danneggiamento del miocardio atriale [10]. Il diabete, attraverso lesioni microvascolari e l'alterazione del sistema autonomico che accompagnano questa malattia, sembra avere un peso rilevante nell'insorgere della fibrillazione atriale [23]. La broncopneumopatia cronica ostruttiva è riscontrata nel 10-15% dei pazienti con FA e rappresenta più un marker di rischio cardiovascolare in generale che un fattore specifico per lo sviluppo di FA [10]. La sindrome delle apnee notturne, specie se in presenza di concomitante ipertensione, diabete mellito o cardiopatia strutturale, può costituire un fattore di rischio per la nascita di FA in seguito all'aumento delle pressioni e dimensioni atriali e per le modificazioni del tono autonomico [10] (il sistema nervoso ortosimpatico e parasimpatico sono due sistemi in continua comunicazione e che si trovano attivi contemporaneamente andando a costituire il cosiddetto tono "autonomico"). Una patologia renale cronica viene riscontrata nel 10-15% dei pazienti con FA. L'insufficienza renale può comportare un aumentato rischio di complicanze cardiovascolari correlate alla FA [10]. Esiste poi un tipo di fibrillazione atriale, definita primitiva o isolata (lone atrial fibrillation). In letteratura la lone atrial fibrillation è stata variamente definita, ma la diagnosi dovrebbe essere riservata a una FA che insorge in individui più giovani (età < 60 anni) rispetto alla FA classica [24]. I soggetti affetti non presentano segni clinici di una concomitante patologia nota o fattori di rischio per lo sviluppo dell'aritmia. La fibrillazione atriale "lone" è caratterizzata da un minor rischio di progressione verso la forma permanente, di eventi ischemici-cerebrali, e scompenso cardiaco [24] [25]. Sembrerebbe inoltre che, alla base dell'aritmia, giochino un ruolo fondamentale le modificazioni del tono del sistema nervoso autonomo e l'azione combinata delle sostanze stimolanti (caffeine, nicotina) oltre alla predisposizione genetica [26].

Numerosi studi hanno infatti dimostrato che vi sia una “predisposizione genetica” nei parenti di pazienti affetti da FA. In particolare, l’eziopatogenesi della FA nelle persone in cui non sono presenti malattie cardiovascolari, è da attribuirsi a un disturbo del ritmo cardiaco, cioè ad un difetto molecolare dei miocardiociti determinato geneticamente.

### 4.3 Classificazione

Dal punto di vista clinico, è possibile distinguere 5 tipi di FA (Figura 4.2) in base alla presentazione e alla durata dell’aritmia [10]:

- FA di prima diagnosi;
- FA parossistica;
- FA persistente;
- FA persistente di lunga durata;
- FA permanente.



**Figura 4.2** In figura è stata riassunta la classificazione della FA universalmente accettata, in aderenza alle linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) [23].

I pazienti che manifestano un episodio di FA per la prima volta sono definiti affetti da FA di prima diagnosi, indipendentemente dalla durata dell'aritmia e dalla presenza di severità dei sintomi ad essa collegati. La FA parossistica comprende le forme che terminano spontaneamente, generalmente entro 48h [10]. Nonostante gli episodi parossistici possano durare anche fino a 7 giorni, il limite temporale di 48h è importante da un punto di vista clinico in quanto, trascorso questo lasso di tempo, la conversione spontanea è poco probabile e deve essere presa in considerazione l'opportunità di instaurare una terapia anticoagulante. La FA persistente, invece, comprende le forme la cui durata è superiore a 7 giorni o che necessitano di cardioversione farmacologica o elettrica per ripristinare il ritmo sinusale [10]. La FA persistente di lunga durata comprende le forme di durata >1 anno nel momento in cui viene adottata una strategia di controllo del ritmo. La FA permanente non può essere convertita in ritmo sinusale e comprende quelle forme accettate dal paziente per le quali non vengono intrapresi interventi di controllo del ritmo. Qualora venga adottata una strategia di controllo del ritmo, l'aritmia viene riclassificata come "FA persistente di lunga durata" [10]. Più lunga è la durata della fibrillazione atriale, meno probabile è la sua conversione spontanea a ritmo sinusale e più difficile è la sua cardioversione a causa del rimodellamento atriale che ne deriva [27]. Questa classificazione risulta utile per la gestione clinica dei pazienti con FA. Molte decisioni terapeutiche necessitano di un'attenta valutazione dei fattori addizionali individuali e delle comorbidità.

## 4.4 Criteri diagnostici

La FA è un'aritmia cardiaca che presenta le seguenti caratteristiche [10]:

- l'ECG di superficie mostra intervalli RR "assolutamente" irregolari, caratterizzati da un andamento non ripetitivo;
- non viene individuata la presenza di onde P all'ECG di superficie. In alcune derivazioni dell'ECG, soprattutto in V1, si può osservare un'attività elettrica atriale apparentemente regolare;
- la durata del ciclo atriale, quando riscontrabile, cioè l'intervallo fra due impulsi atriali, è generalmente variabile ed è < 200 ms.

Alcune aritmie sopraventricolari, in particolare le tachicardie atriali e il flutter atriale, possono manifestarsi con intervalli RR rapidi ed irregolari, che sono comuni alla FA. Per differenziare la diagnosi di FA dalle altre forme più rare di aritmie sopraventricolari, caratterizzate da intervalli RR non regolari, è generalmente necessario ottenere un tracciato ECG durante l'aritmia [10]. Un ritmo irregolare deve far sempre sospettare la presenza di FA, ma per formulare la diagnosi è necessario eseguire un ECG. I vari passaggi da eseguire per il monitoraggio nei pazienti con FA nota sono differenti da quelli per i pazienti nei quali deve essere ancora definita la diagnosi. Nel momento in cui si sospetti che la sintomatologia sia correlata all'aritmia, deve essere preso in considerazione il monitoraggio Holter o l'impiego di registratori esterni di eventi [10]. I metodi disponibili per il monitoraggio ECG discontinuo comprendono l'ECG standard programmato o determinato dall'insorgenza dei sintomi, il monitoraggio Holter (della durata variabile da 24h a 7 giorni), i dispositivi automatici o attivati dal paziente e i loop recorder esterni [10]. I loop recorder impiantabili senza l'ausilio di elettrocateri forniscono un monitoraggio per un periodo di 2 anni, con rilevazione automatica della FA sulla base dell'analisi degli intervalli RR. Questi vengono inoltre collegati con il centro medico di riferimento ed è in grado di trasmettere le registrazioni al cardiologo che potrà di volta in volta valutare l'ECG. Quando l'episodio di FA è in corso al momento della registrazione è sufficiente l'utilizzo dell'ECG a 12 derivazioni per confermare la diagnosi.

I dispositivi impiantabili che consentono la registrazione dell'ECG intracardiaco atriale, come i pacemaker e i defibrillatori bicamerale, sono in grado di identificare correttamente una FA, soprattutto quando viene adottato come valore di cut off un'aritmia della durata  $\geq 5$  min [10]. Episodi atriali di durata superiore (es.  $> 5.5$  h) possono associarsi ad eventi tromboembolici [28] [29]. La gestione iniziale del paziente con FA sospetta o certa deve basarsi su un'approfondita anamnesi. La valutazione clinica deve comprendere la determinazione dell'EHRA score, la stima del rischio di ictus e la ricerca di eventuali complicanze. La prima cosa da effettuare, nel processo diagnostico, è stabilire il momento di insorgenza dell'episodio aritmico che permette di definire il tipo di FA. La maggior parte dei pazienti con FA di durata  $< 48$ h possono essere cardiovertiti a ritmo sinusale senza rischio di ictus se viene impiegata eparina a basso peso molecolare (EBPM). Nei casi di FA  $> 48$ h o quando non si possa determinare con certezza la durata, prima della cardioversione può essere eseguita un'ecocardiografia transesofagea (ETE) per escludere la formazione di trombi intracardiaci [30]. È necessario valutare il rischio di ictus. La maggior parte dei pazienti con FA acuta deve essere sottoposta a terapia anticoagulante, fatta eccezione per quelli che presentano un basso rischio di complicanze tromboemboliche e che non devono essere sottoposti a cardioversione [10]. Dopo il trattamento iniziale, devono essere ricercate eventuali cause che sottendono la FA.

L'esame ecocardiografico può rivelarsi utile per identificare una patologia ventricolare, valvolare o atriale e rare cardiopatie congenite. Altrettanto utili possono essere i test di funzionalità tiroidea (misurazione dell'ormone tireostimolante sierico), un emocromo completo, misurazione della pressione arteriosa e test per il diabete mellito (misurazione della glicemia a digiuno) [10]. In pazienti selezionati possono essere eseguiti anche test di funzionalità epatica. Nei pazienti con segni o fattori di rischio per malattia coronarica può essere ritenuto opportuno eseguire un test da sforzo, mentre quelli con segni persistenti di disfunzione VS e/o segni di ischemia miocardica devono essere sottoposti ad angiografia coronarica [10]. La FA si presenta con sintomi spesso aspecifici come palpitazioni, dispnea, dolore toracico, astenia, ed intolleranza alla sforzo fisico, sintomi comuni a molteplici malattie cardiache (heart failure, infarto miocardico,

altri tipi di aritmia) ed extracardiache (anemia, patologie respiratorie). La FA silente (asintomatica) può manifestarsi sia attraverso una complicanza correlata alla FA (ictus ischemico o tachicardiomiopatia) o tramite diagnosi in seguito all'esecuzione occasionale di un ECG [10]. Nei pazienti affetti da FA il nodo atrioventricolare funziona come filtro di frequenza impedendo che non tutti gli impulsi generati nell'atrio passino nelle camere ventricolari [31] [32]. La European Heart Rhythm Association (EHRA) ha stilato una classificazione dei sintomi che prende in considerazione la presenza e l'intensità degli stessi [25] (Tabella 4.3).

Classificazione dei sintomi FA correlati	
CLASSE EHRA	DEFINIZIONE
EHRA I	“Nessun sintomo”
EHRA II	“Sintomi lievi”: nessuna difficoltà a svolgere le usuali attività quotidiane
EHRA III	“Sintomi severi”: difficoltà a svolgere le usuali attività quotidiane
EHRA IV	“Sintomi invalidanti”: incapacità a svolgere le usuali attività quotidiane

**Tabella 4.3** Classificazione dei sintomi FA correlati secondo l'EHRA SCORE, EHRA= European Heart Rhythm Association, liberamente adattata dalle linee guida ESC [25].

Un medesimo paziente può manifestare nella vita talvolta episodi sintomatici e talvolta asintomatici [31] [32]. A volte gli episodi di FA silente possono precedere quelli sintomatici (nel 17% dei casi). In ogni caso l'elevata prevalenza della FA asintomatica impone, in tutti i pazienti con un rischio elevato di eventi ischemici cerebrali, la necessità di proseguire la terapia anticoagulante orale anche se al momento della visita si osserva la presenza di ritmo sinusale. L'impatto della FA sulla qualità di vita è variabile. I dati disponibili mostrano una riduzione della qualità della vita nei soggetti con FA rispetto ai controlli sani [33].



## 4.5 La terapia

Gli obiettivi principali di una terapia per la fibrillazione atriale sono [34]:

- alleviare i sintomi della fibrillazione atriale e migliorare la qualità di vita del paziente;
- prevenire la formazione di trombi per ridurre il rischio di ictus;
- controllare la frequenza cardiaca in modo che i ventricoli abbiano il tempo di riempirsi di sangue;
- ripristinare un normale ritmo cardiaco in modo da consentire agli atri e ai ventricoli di funzionare in sinergia e, quindi, in modo più efficiente.

Il trattamento della FA ha lo scopo di migliorare la sintomatologia e di prevenire l'insorgenza di gravi complicanze. Per il trattamento della fibrillazione atriale si possono adottare le seguenti terapie [34]:

- farmaci per controllare la frequenza o il ritmo cardiaco;
- farmaci anticoagulanti per impedire la formazione di coaguli di sangue;
- cardioversione (erogazione di un impulso elettrico sul cuore), per riportare un'anomalia del battito cardiaco alla normalità;
- ablazione transcatetere per annullare i percorsi elettrici anomali nei tessuti cardiaci;
- pacemaker e defibrillatori (impiantabili) per individuare e trattare la fibrillazione atriale nelle fasi più precoci e impedire l'insorgenza della patologia;
- l'ablazione chirurgica mini-invasiva (destinata alla sola fibrillazione atriale), per creare lesioni in grado di bloccare i circuiti elettrici anomali che causano la patologia.

Prendendo in considerazione la terapia antitrombotica, sia dati di coorte che dati derivati da studi clinici nei gruppi di pazienti non assegnati a trattamento con Warfarin, un farmaco anticoagulante, hanno evidenziato alcuni fattori di rischio clinici ed ecocardiografici che risultano correlati con un aumentato rischio di ictus in presenza di FA [35] [36]. Cinque studi randomizzati di grandi dimensioni, pubblicati tra il 1989 e il 1992, hanno valutato l'efficacia degli AVK (antagonisti della vitamina K) soprattutto per quanto riguarda la prevenzione degli eventi tromboembolici nei pazienti con FA.

In una metanalisi, la terapia con AVK ha determinato una riduzione altamente significativa del RR pari al 64%, accompagnata da una riduzione del rischio assoluto di ictus del 2.7% per anno [32]. Otto studi randomizzati controllati hanno valutato l'uso di agenti antiplastrinici, solitamente aspirina vs placebo, per la prevenzione degli eventi tromboembolici nei pazienti affetti da FA [37]. Sette studi, che hanno confrontato il trattamento con aspirina da sola vs placebo o nessuna terapia, hanno riportato nei pazienti assegnati a sola aspirina una riduzione non significativa dell'incidenza di ictus del 19% (IC 95% -1%;-35%) [37]. Successivamente alla comparsa di FA, la terapia iniziale deve sempre prevedere un adeguato trattamento antitrombotico e il controllo della frequenza ventricolare. A seconda del grado di severità dei sintomi correlati alla FA è necessario decidere se procedere al ripristino immediato del ritmo sinusale (nei pazienti gravemente compromessi) o al trattamento acuto della frequenza ventricolare (nella maggior parte dei casi) [10]. Il trattamento acuto per il controllo della frequenza ventricolare avviene mediante la somministrazione orale di betabloccanti o calcioantagonisti non diidropiridinici nei pazienti stabili o mediante la somministrazione di verapamil o metoprololo, in grado di rallentare velocemente la conduzione atrioventricolare, nei pazienti severamente compromessi [10].

I farmaci utilizzati per il controllo della frequenza sono i seguenti [10] (Tabella 4.4).

<b>BETABLOCCANTI</b>	utili nel caso di un aumento del tono adrenergico o in presenza di ischemia miocardica sintomatica associata a FA.
<b>CALCIOANTAGONISTI NON DIIDROPIRIDINICI (VERAPAMIL E DILTIAZEM)</b>	sono efficaci nel trattamento acuto e cronico per il controllo della frequenza nella FA, ma devono essere evitati nei pazienti con scompenso cardiaco da disfunzione sistolica.
<b>DIGOSSINA E DIGITOSSINA</b>	efficaci per il controllo della frequenza cardiaca a riposo, ma non durante esercizio fisico.
<b>DRONEDARONE</b>	efficace nel trattamento cronico per il controllo della frequenza, in quanto è in grado di ridurre significativamente la frequenza cardiaca sia a riposo che durante esercizio fisico.
<b>AMIODARONE</b>	efficace per il controllo della frequenza cardiaca. Generalmente prescritto per il controllo del ritmo, l'amiodarone può continuare ad essere somministrato involontariamente per il controllo della frequenza una volta che il paziente abbia sviluppato FA permanente.

**Tabella 4.4** Farmaci utilizzati per il controllo della frequenza.

Un altro metodo attuato per contrastare la presenza della fibrillazione atriale è la cardioversione. Dopo aver effettuato tale operazione, però, è stato rilevato un aumento del rischio di complicanze tromboemboliche e, per questo motivo, è necessario attuare una terapia anticoagulante prima della cardioversione della FA di durata >48h o di durata imprecisabile. Sulla base di studi osservazionali di coorte, il trattamento con AVK deve essere somministrato per almeno 3 settimane prima della cardioversione e deve essere proseguita almeno per 4 settimane post-cardioversione per il rischio di eventi tromboembolici [10].

Una volta esclusa la presenza di trombi attraverso un'ETE, la somministrazione di eparina non frazionata (ENF) o EBPM, deve essere iniziata prima della cardioversione e continuata successivamente. Viceversa, se l'ETE evidenzia formazioni trombotiche in atrio sinistro o in auricola sinistra, è necessario proseguire il trattamento con AVK per almeno 3 settimane [10]. Solo nel momento in cui viene riscontrata la risoluzione del trombo può essere effettuata la cardioversione, mentre, qualora persista, la strategia rivolta al controllo del ritmo può essere trasformata in una strategia rivolta al controllo della frequenza poiché, effettuando la cardioversione, si andrebbe incontro ad un elevato rischio tromboembolico [10]. Molti episodi di FA terminano spontaneamente nell'arco di poche ore o giorni. In caso di persistenza dei sintomi, nonostante un adeguato controllo della frequenza e del ritmo, si può procedere a cardioversione farmacologica con una somministrazione iniziale di un farmaco antiaritmico [10]. Nei pazienti sottoposti a cardioversione farmacologica il farmaco deve essere sempre somministrato sotto la diretta supervisione del medico, oltre che sotto il monitoraggio elettrocardiografico: esso deve essere protratto anche dopo la fine dell'infusione (per una durata pari alla metà dell'emivita di eliminazione del farmaco, ovvero il tempo necessario per ridurre del 50% la concentrazione plasmatica di un farmaco) allo scopo di identificare eventuali effetti proaritmici [10].

Per la cardioversione farmacologica possono essere usati diversi agenti [10] (Tabella 4.5).

<b>FARMACO</b>	<b>RISCHI ASSOCIATI</b>
<b>Amiodarone</b>	flebite, ipotensione. Rallenta la frequenza ventricolare. Tardiva conversione della FA a ritmo sinusale.
<b>Flecainide</b>	efficace nel ripristinare il ritmo sinusale nei pazienti con FA di breve durata (specie se <24h). Non indicata nei pazienti con cardiopatia strutturale importante; può prolungare la durata del QRS e quindi dell'intervallo QT; può occasionalmente aumentare la frequenza ventricolare per effetto della conversione a flutter atriale e della conduzione atrioventricolare 1:1.
<b>Ibutilide</b>	può provocare un prolungamento dell'intervallo QT; occorre tenere sotto controllo eventuali anomalie delle onde T-U con prolungamento del QT. Rallenta la frequenza ventricolare.
<b>Propafenone</b>	non indicato nei pazienti con cardiopatia strutturale importante; può prolungare la durata del QRS; rallenta leggermente la frequenza ventricolare ma può occasionalmente aumentare la frequenza ventricolare per effetto della conversione a flutter atriale e della conduzione atrioventricolare 1:1.
<b>Vernakalant</b>	valutato solo in trial clinici; è stato approvato di recente.

**Tabella 4.5** Agenti usati per la cardioversione farmacologica.

La cardioversione elettrica, CVE, rappresenta un metodo efficace per la conversione della FA a ritmo sinusale. Il successo della CVE viene evidenziato dall'interruzione della FA e dalla conseguente comparsa di una o più onde P consecutive dopo l'erogazione dello shock. Attualmente è possibile posizionare gli elettrodi in due modi standard, anche se diversi studi hanno dimostrato che il posizionamento antero-posteriore è più efficace del posizionamento antero-laterale [38]. I rischi e le complicanze correlati alla CVE sono costituiti fondamentalmente dallo sviluppo di eventi tromboembolici o di aritmie post-procedura e dai rischi derivanti dall'anestesia generale.

Nei pazienti portatori di pacemaker e defibrillatori impiantabili le placche degli elettrodi devono essere posizionate ad una distanza di almeno 8 cm dalla batteria del pacemaker e viene raccomandata la posizione antero-posteriore [10]. Per quanto riguarda il trattamento a lungo termine, la gestione clinica del paziente con FA mira ai seguenti 5 obiettivi [10]:

- prevenire gli eventi tromboembolici;
- alleviare la sintomatologia;
- trattare in maniera ottimale le coesistenti malattie cardiovascolari;
- controllare la frequenza cardiaca;
- correggere il disturbo del ritmo.

Nei pazienti con FA sintomatica da diverse settimane la terapia iniziale può essere rivolta al controllo della frequenza, mentre l'obiettivo a lungo termine è quello di ripristinare il ritmo sinusale. La ragione principale per iniziare una terapia di controllo del ritmo a lungo termine è quella di conseguire un miglioramento dei sintomi correlati alla FA. I principi alla base della terapia antiaritmica per il mantenimento del ritmo sinusale nella FA sono i seguenti [10]:

- il trattamento è giustificato nel tentativo di migliorare i sintomi correlati alla FA;
- i farmaci antiaritmici hanno un'efficacia limitata nel mantenere il ritmo sinusale;
- una terapia antiaritmica clinicamente efficace può comportare una riduzione delle recidive di FA, ma non è in grado di eliminare il rischio di recidiva aritmica;
- qualora un farmaco antiaritmico risulti inefficace, si può provare ad ottenere una risposta clinicamente accettabile con un altro agente;
- i farmaci antiaritmici hanno spesso effetti proaritmici o effetti collaterali extracardiaci;
- la scelta del farmaco antiaritmico deve essere prevalentemente guidata da considerazioni inerenti più alla sua sicurezza che alla sua efficacia.

La procedura di ablazione del nodo atrioventricolare può essere giustificata quando il trattamento farmacologico per il controllo della frequenza, o quello per il controllo del ritmo, si siano dimostrate inefficaci e rappresenta un'opzione estremamente efficace per il controllo della frequenza ventricolare nei pazienti affetti da FA. L'induzione di blocco atrioventricolare completo viene ottenuta in seguito ad arresto selettivo della conduzione a livello del nodo atrioventricolare o del fascio di His mediante catetere ablatore, utilizzando più frequentemente come fonte di energia l'erogazione di radiofrequenza [10].

L'ablazione di una sola via nodale (modulazione del nodo atrioventricolare) riduce il numero di impulsi atriali che raggiungono i ventricoli ed elimina la necessità di un pacemaker, ma questo approccio è considerato meno efficace di un'ablazione completa e oggi viene raramente usato.

Le procedure di ablazione che isolano le vene polmonari dall'atrio sinistro possono prevenire la fibrillazione atriale senza causare blocco atrioventricolare. In confronto ad altri tipi di ablazione, l'isolamento delle vene polmonari, ha un tasso di successo inferiore (60-80%) e un più elevato tasso di complicanze (1-5%). Di conseguenza questa procedura è spesso riservata a candidati ben definiti, ovvero pazienti giovani, con fibrillazione atriale farmaco-resistente, e senza sottostante significativa cardiopatia strutturale [27].

Prima di ogni procedura ablativa deve essere eseguito un ECG a 12 derivazioni e/o Holter per documentare la natura dell'aritmia, nonché un esame ecocardiografico transtoracico per identificare/escludere la presenza di un'eventuale cardiopatia strutturale sottostante e, al fine di ridurre il rischio di eventi tromboembolici, deve essere esclusa la presenza di trombi atriali. Deve essere instaurata, inoltre, un'adeguata terapia anticoagulante come terapia ponte per coprire il periodo (si raccomanda  $\leq 48$ h) tra l'esclusione di formazioni trombotiche in auricola sinistra all'ETE e l'esecuzione della procedura [10]. Nei pazienti con FA parossistica l'ablazione dei siti a frequenza dominante elevata, generalmente localizzati a livello della giunzione tra le vene polmonari e l'atrio sinistro, determina un progressivo prolungamento della lunghezza dei cicli e la conversione a ritmo sinusale, mentre nei pazienti con FA persistente i siti ad alta frequenza dominante sono sparsi dappertutto nell'atrio, rendendo più difficile la

procedura di ablazione e la conversione a ritmo sinusale. Il follow-up a lungo termine di questi pazienti indica che, se da un lato l'ablazione transcateretere in atrio sinistro conferisce una maggiore probabilità di preservare il ritmo sinusale rispetto ai farmaci antiaritmici, dall'altro le recidive aritmiche tardive sono abbastanza frequenti [39]. La decisione di eseguire una procedura ablativa in un paziente sintomatico deve tenere conto delle seguenti considerazioni [10]:

- stadio della patologia atriale (cioè tipo di FA, dimensioni atriali sinistre, storia di FA);
- presenza e severità della cardiopatia sottostante;
- potenziali alternative terapeutiche (farmaci antiaritmici, controllo della frequenza);
- preferenze del paziente.

L'ablazione transcateretere viene generalmente eseguita nei pazienti con FA parossistica sintomatica, refrattaria ad almeno un farmaco antiaritmico [10]. Inoltre, alcune metanalisi di studi condotti in pazienti prevalentemente con FA parossistica, che hanno confrontato i farmaci antiaritmici vs ablazione transcateretere, hanno anch'esse evidenziato un risultato nettamente più favorevole dopo procedura ablativa [40-45].



## 4.6 Principali patologie associate

La FA è associata ad un aumento dell'incidenza di morte, ictus ed altri eventi tromboembolici, scompenso cardiaco ed ospedalizzazione, scadente qualità di vita, ridotta capacità di esercizio e disfunzione VS. La FA aumenta di 2 volte la mortalità, indipendentemente dalla presenza di altri fattori predittivi di mortalità [13] [48]. Nei pazienti con FA l'ictus presenta spesso un grado di severità più elevato con conseguente invalidità a lungo termine o morte; inoltre, la "FA silente" non diagnosticata costituisce una potenziale causa di ictus "criptogenico" [13] [49]. Le ospedalizzazioni dovute a FA rappresentano un terzo di tutti i ricoveri per aritmie cardiache. Le cause principali sono imputabili alle sindromi coronariche acute (SCA), al peggioramento dello scompenso cardiaco, alle complicanze tromboemboliche e al trattamento dell'aritmia in fase acuta. Il decadimento cognitivo, compresa la demenza vascolare, può essere correlato alla FA. Alcuni studi osservazionali di piccole dimensioni suggeriscono che nei pazienti con FA gli eventi embolici asintomatici possono contribuire al decadimento cognitivo in assenza di ictus conclamato [49]. Nei pazienti con FA la qualità di vita e la capacità di esercizio risultano deteriorate. Il peggioramento della qualità di vita è significativamente più accentuato di quello dei controlli sani, della popolazione generale o dei pazienti coronaropatici in ritmo sinusale [50]. Spesso si verificano alterazioni della funzione VS in seguito all'irregolarità e all'accelerazione della frequenza ventricolare, nonché a causa di disfunzione contrattile atriale e di aumentate pressioni di riempimento telediastolico VS.

## STUDIO DELL'ASSOCIAZIONE TRA P-WAVE ALTERNANS E FIBRILLAZIONE ATRIALE

Il processo di rilevamento della FA viene eseguito manualmente da un cardiologo attraverso l'analisi delle registrazioni ECG. Questo processo è molto impegnativo poiché a volte è necessario esaminare ogni battito individualmente per garantire la corretta identificazione della patologia cardiaca. Quindi, l'utilizzo di un metodo automatizzato per la classificazione e il rilevamento migliorerebbe la diagnosi e la prevenzione della FA [51].

L'avvento di nuove tecniche di stimolazione, per prevenire l'insorgenza di aritmie atriali, promuove lo sviluppo di precisi fattori di predizione di queste aritmie, in particolare della fibrillazione atriale parossistica (PAF). Gli obiettivi della seconda Challenge annuale Computers in Cardiology erano quelli di determinare se, segmenti di ECG che non includono PAF, contengono informazioni sufficienti [52] per distinguere i soggetti a rischio di PAF da altri non a rischio, e [53] per prevedere una PAF imminente nei soggetti a rischio. In questa tesi si è presa in considerazione il database della Challenge, ai fini dello studio della PWA.

### 5.1 Descrizione della popolazione

PhysioNet è un forum online [54] per la diffusione e lo scambio di registrazioni di segnali biomedici, in cui vengono forniti servizi per l'analisi cooperativa dei dati e la valutazione di nuovi algoritmi proposti. All'interno di PhysioNet è possibile avere accesso a PhysioBank, un grande archivio digitale in continuo sviluppo, che contiene registrazioni di segnali fisiologici e dati relativi alla comunità di ricerca, ad uso biomedico. PhysioBank attualmente include database di segnali cardiopolmonari, neurali e altri segnali biomedici provenienti da soggetti sani e pazienti con una varietà di condizioni e implicazioni di salute, inclusa morte cardiaca improvvisa, insufficienza cardiaca [54]. Dopo il successo della prima Challenge Computer in Cardiology [52] è stata introdotta una nuova sfida: essa consiste

nell'evidenziare cambiamenti nell'ECG di superficie, immediatamente prima della comparsa della PAF, nel tentativo di sviluppare un metodo affidabile e completamente automatizzato per prevedere l'aritmia.

Il database è costituito da estratti di registrazioni ECG a due canali acquisiti tramite Holter [55], che consente un monitoraggio cardiaco a lungo termine. Nel database sono presenti 300 record in totale, organizzati in set di record. Ciascun segnale è campionato ad una frequenza di 128 Hz: tutti i record avente durata di 30 minuti, sono quindi costituiti da un numero di campioni pari a 230400; i record di continuazione, invece, avendo una durata minore ed essendo stati comunque campionati alla stessa frequenza di campionamento, sono costituiti da un numero di campioni pari a 38400. Avendo acquisito due derivazioni per ogni registrazione ECG, sono presenti due segnali per ogni record, denominati ECG0 ed ECG1.

A ciascun record, inoltre, sono associati diversi file. I file con nomi nel formato \*.dat contengono gli ECG digitalizzati (16 bit per campione, il byte meno significativo primo in ogni coppia, 128 campioni per segnale al secondo, campioni alternati da ogni canale, nominalmente 200 unità A / D per millivolt). I file .hea sono file header di testo, che specificano i nomi e i formati dei file del segnale associato. I file .qrs sono file di annotazioni (binari) generati dalla macchina forniti per comodità a coloro che non desiderano utilizzare i propri rilevatori QRS: occorre però tener presente che i file .qrs non sono certificati e contengono errori. Il database viene diviso in due parti: un set di apprendimento e un set di test, aventi la stessa dimensione. Il set di apprendimento è composto da record con nomi nella forma n \* e p \*. Ogni set di record contiene due record di 30 minuti con nomi di record consecutivi (ad esempio, p15 e p16) e due record di "continuazione " della durata di 5 minuti con nomi che terminano con c (ad esempio, p15c e p16c). Tutti e quattro i record di entrambi i set sono estratti di registrazioni ECG continue più lunghe di un singolo soggetto; i 50 set di record provengono da 48 soggetti diversi: di questi, 25 registrazioni (quelle i cui nomi iniziano con p) provengono da soggetti con PAF. Poiché i pazienti analizzati sono in numero minore rispetto al numero di registrazioni presenti, alcuni record provengono dallo stesso paziente. I soggetti esaminati comprendono sia controlli

sani, pazienti sottoposti a monitoraggio ECG ambulatoriale a lungo termine e pazienti in unità di terapia intensiva.

La prima parte della sfida consiste nel classificare i soggetti nel test in gruppi PAF e gruppi non-PAF. Nella seconda parte lo scopo è identificare quale record in ogni coppia precede immediatamente l'episodio di PAF e vedere, quindi, se è prevedibile l'inizio dell'aritmia in un individuo, noto il rischio di PAF. I risultati della Challenge indicano che, circa l'80% dei soggetti, può essere classificato correttamente (come a rischio o no) e che è possibile prevedere una PAF imminente in circa l'80% dei soggetti a rischio. Gli approcci di maggior successo si sono basati sull'analisi dell'incidenza di complessi atriali prematuri (PAC) e PWA (P-Wave Alternans).

## 5.2 Analisi della popolazione in esame

L'analisi della popolazione in esame, dopo aver estratto i segnali d'interesse da Physiobank, è stata effettuata con l'utilizzo di Matlab (ver. R2020b), un ambiente per il calcolo numerico e l'analisi statistica. Per effettuare l'analisi della popolazione sono stati selezionati dal dataset sia i pazienti sani, contrassegnati dal simbolo n\*, che i pazienti affetti da PAF, ovvero contrassegnati dal simbolo p\*, poiché di grande interesse per lo studio dell'associazione tra la PWA e la FA.

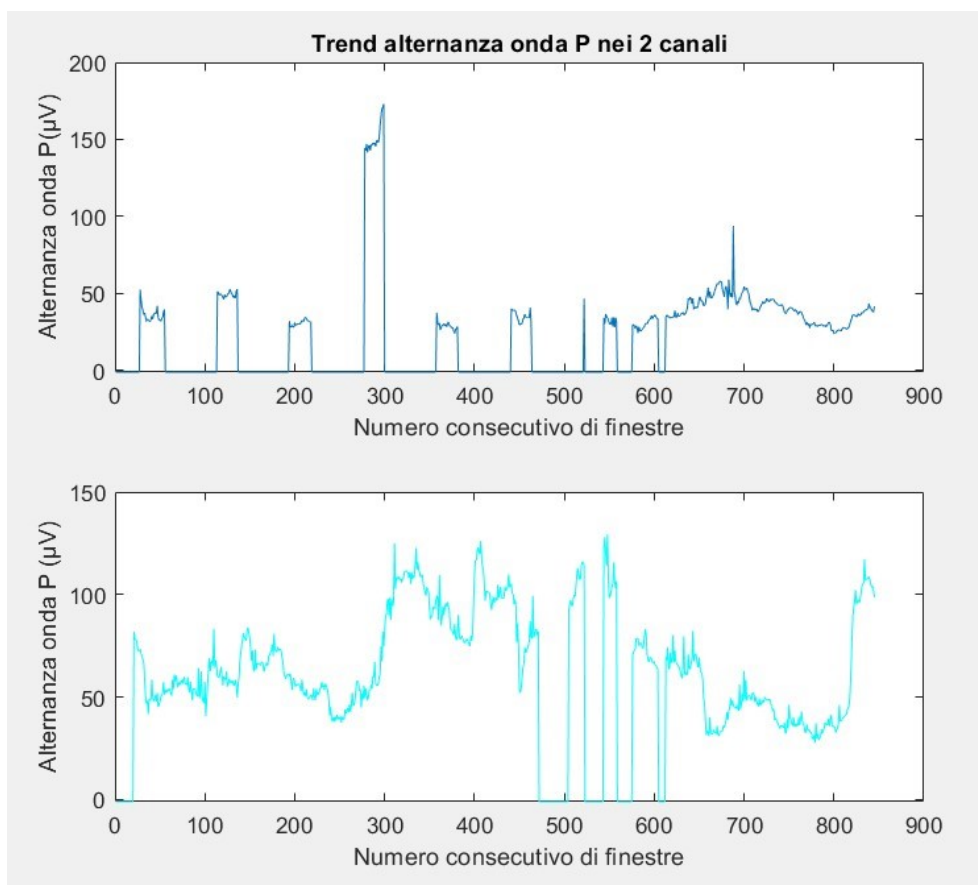
Dopo aver caricato i segnali su Matlab essi sono stati ricampionati ad una nuova frequenza pari a 200Hz. Per ognuno di loro è stato eseguito un filtraggio con un filtro passa banda, tra 0.3Hz e 40Hz, bidirezionale Butterworth di ordine 6. In seguito è stato applicato l'algoritmo di Pan-Tompkins per l'individuazione dei picchi R. Nell'eventualità in cui le posizioni restituite in output dall'algoritmo di Pan-Tompkins si trovino nella fase ascendente o discendente del complesso QRS, esse vengono riposizionate sul massimo, cioè sul picco R: utilizziamo quindi una funzione che ci permette di individuare la posizione corretta, restituendoci in uscita l'ampiezza e la posizione del massimo. Viene individuata così la derivazione su cui si sono trovati i picchi R e il vettore delle posizioni dei picchi

R. Dopo aver effettuato i seguenti passaggi si passa allo studio vero e proprio della PWA attraverso l'AMF, Adaptive Match Filter: si ottiene, così, in uscita la matrice che rappresenta l'andamento della PWA in funzione del numero consecutivo di finestre. Viene in seguito effettuata la media dei valori assunti dal trend della PWA, per ognuno dei due canali. Per il successivo calcolo della mediana sono stati considerati, invece, solo quei soggetti che presentavano un valor medio della PWA non rigettato.

Come si nota nella Tabella 5.5 la mediana per il canale 1 e il canale 2, nei soggetti sani, è minore rispetto ai valori assunti dalla mediana, per entrambi i canali, nei soggetti in cui sta per verificarsi una qualche forma di fibrillazione atriale. Il numero di valori rigettati rispetto al numero totale dei valori per tutti i pazienti presenti nello studio, esprime la percentuale di rigetto: in questo studio le percentuali di rigetto sono accettabili poiché abbiamo il 18% per entrambi i canali dei soggetti n\*, il 20% e 28% per i soggetti p\*.

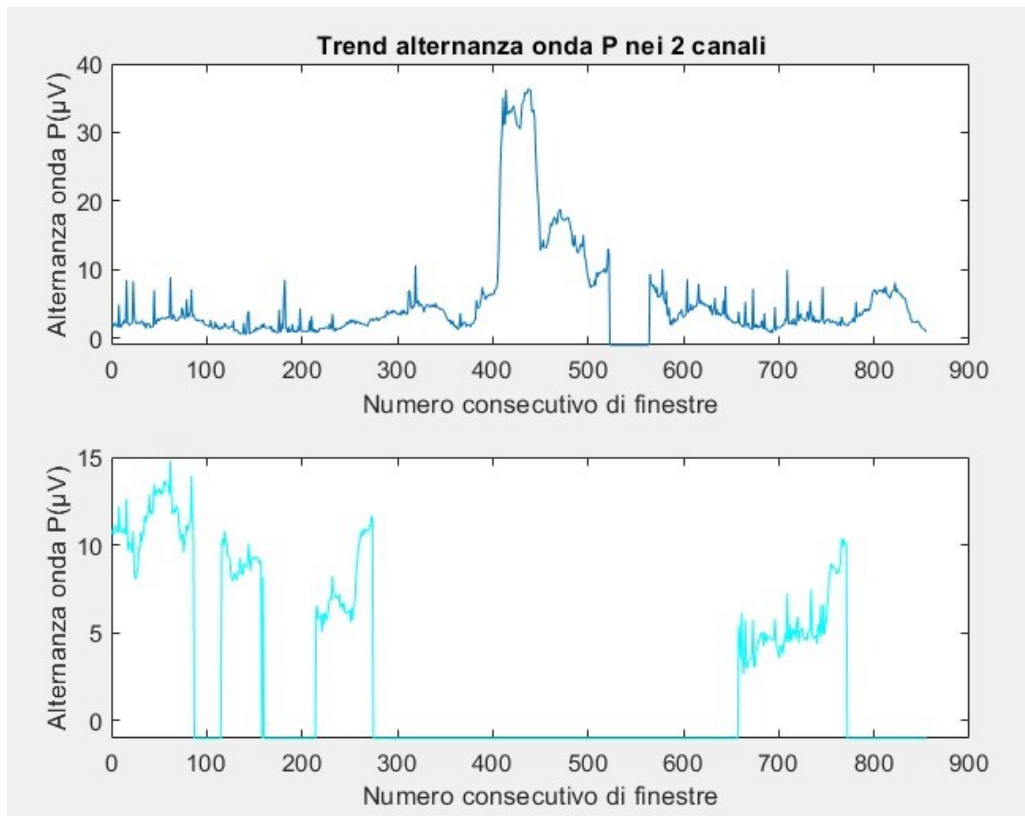
### 5.3 Risultati

La Figura 5.1 mostra l'andamento della PWA ( $\mu\text{V}$ ) in relazione al numero consecutivo di finestre analizzate di un paziente affetto da FA. Nella prima finestra è rappresentato l'andamento della PWA, in blu, del primo canale della registrazione ECG, della durata di 30 minuti, mentre sulla seconda finestra in basso abbiamo l'andamento della PWA, in ciano, del secondo canale avente la medesima durata.



**Figura 5.1** Andamento della PWA nei due canali appartenenti al set di record nel soggetto p01.

La figura 5.2 mostra l'andamento della PWA ( $\mu\text{V}$ ) in relazione al numero consecutivo di finestre analizzate di un paziente non affetto da FA. Nella prima finestra è rappresentato l'andamento della PWA, in blu, del primo canale della registrazione ECG della durata di 30 minuti, mentre sulla seconda finestra in basso abbiamo l'andamento della PWA, in ciano, del secondo canale avente la medesima durata.



**Figura 5.2** Andamento della PWA nei due canali appartenenti al set di record per il soggetto n01.

La Tabella 5.3 mostra i valori medi ottenuti dal trend della PWA nei soggetti n\* per entrambi i canali.

Soggetto	Valor medio canale 1	Valor medio canale 2
N01	6	8
N02	2	-
N03	-	8
N04	-	25
N05	11	4
N06	11	4
N07	-	77
N08	25	31
N09	-	-
N10	-	-
N11	51	27
N12	53	22
N13	9	13
N14	4	14
N15	21	18
N16	30	11
N17	8	0
N18	8	6
N19	60	76
N20	57	52
N21	28	29
N22	143	-
N23	3	-
N24	-	-
N25	28	14
N26	26	14
N27	-	-
N28	39	19



N29	49	20
N30	56	41
N31	17	14
N32	27	14
N33	30	24
N34	38	42
N35	23	14
N36	18	11
N37	62	33
N38	52	35
N39	22	17
N40	39	18
N41	88	32
N42	41	34
N43	94	86
N44	51	183
N45	-	-
N46	140	123
N47	-	-
N48	96	101
N49	160	78
N50	111	63

**Tabella 5.3** Valori medi della PWA ottenuti per i soggetti n\*, in entrambi i canali. Con il simbolo “-“ vengono indicati i pazienti caratterizzati da un valor medio di PWA rigettato e che, quindi, non vengono presi in considerazione per il calcolo della mediana.

La Tabella 5.4 mostra, invece, i valori medi ottenuti dall'andamento della PWA nei soggetti p\* per entrambi i canali.

Soggetto	Valor medio canale 1	Valor medio canale 2
P01	44	67
P02	28	32
P03	9	9
P04	11	9
P05	82	15
P06	25	18
P07	124	95
P08	181	77
P09	66	77
P10	34	42
P11	-	-
P12	-	-
P13	26	41
P14	24	65
P15	170	-
P16	157	-
P17	-	83
P18	-	37
P19	136	58
P20	69	71
P21	82	36
P22	109	34
P23	42	37
P24	39	38
P25	28	-
P26	28	16
P27	27	30
P28	-	40

P29	31	-
P30	38	32
P31	18	15
P32	40	26
P33	-	-
P34	-	-
P35	316	382
P36	266	574
P37	44	67
P38	26	34
P39	54	67
P40	40	71
P41	-	-
P42	-	-
P43	23	10
P44	18	11
P45	12	-
P46	17	20
P47	206	-
P48	-	-
P49	26	-
P50	76	41

**Tabella 5.4** Valori medi della PWA ottenuti per i soggetti p\*, in entrambi i canali. Con il simbolo “-“ vengono indicati i pazienti caratterizzati da un valor medio di PWA rigettato e che, quindi, non vengono presi in considerazione per il calcolo della mediana.

Andando a confrontare i valori medi per la PWA, assunti da entrambi i canali, si può già notare una differenza tra il soggetto in cui non è stato mai registrato alcun episodio di fibrillazione, da quello invece in cui l’episodio sta per verificarsi.

Per un'analisi più nello specifico è stata effettuata una valutazione per canale, per entrambe le tipologie di soggetti sani e patologici, ottenendo così la seguente tabella (Tabella 5.5).

Soggetti	Mediana canale 1	% rigetto	Mediana canale 2	% rigetto
Sani (n)	30	18 %	22	18 %
Patologici (p)	39.5	20 %	37.5	28 %

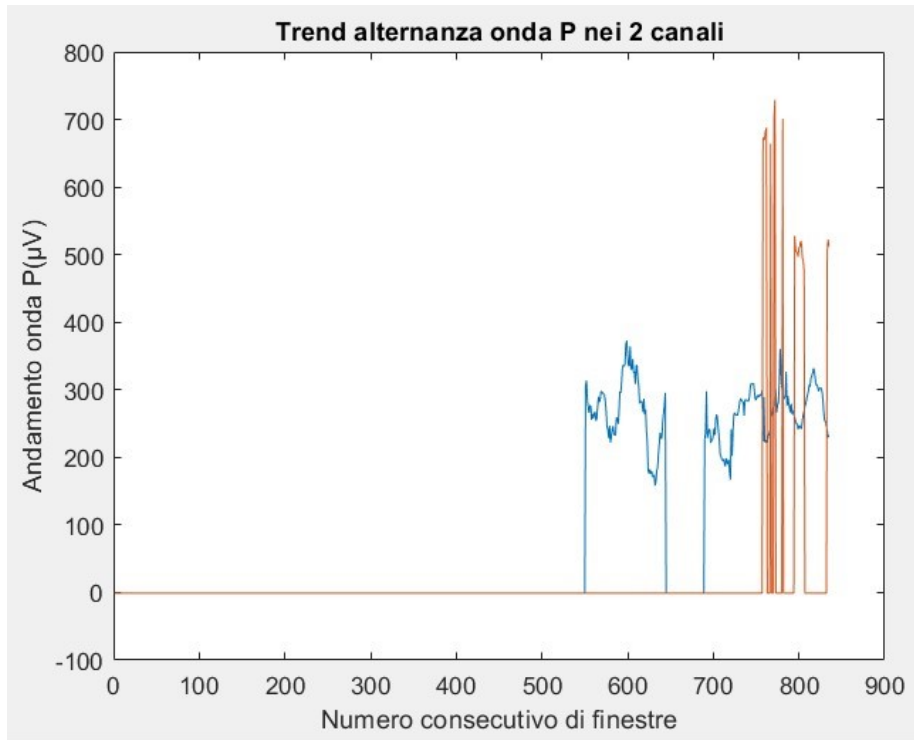
**Tabella 5.5** Valori assunti dalla mediana per entrambi i canali e dalla percentuale di rigetto nei pazienti n\* e p\*.

Andando ad esaminare più nel dettaglio i valori della media per ogni canale, in entrambe le tipologie di pazienti, sia n\* che p\*, si possono notare alcune eccezioni: in particolare i soggetti P35 e P36 presentano dei valori medi per l'andamento della PWA davvero elevati rispetto al resto dei soggetti in esame (Tabella 5.6).

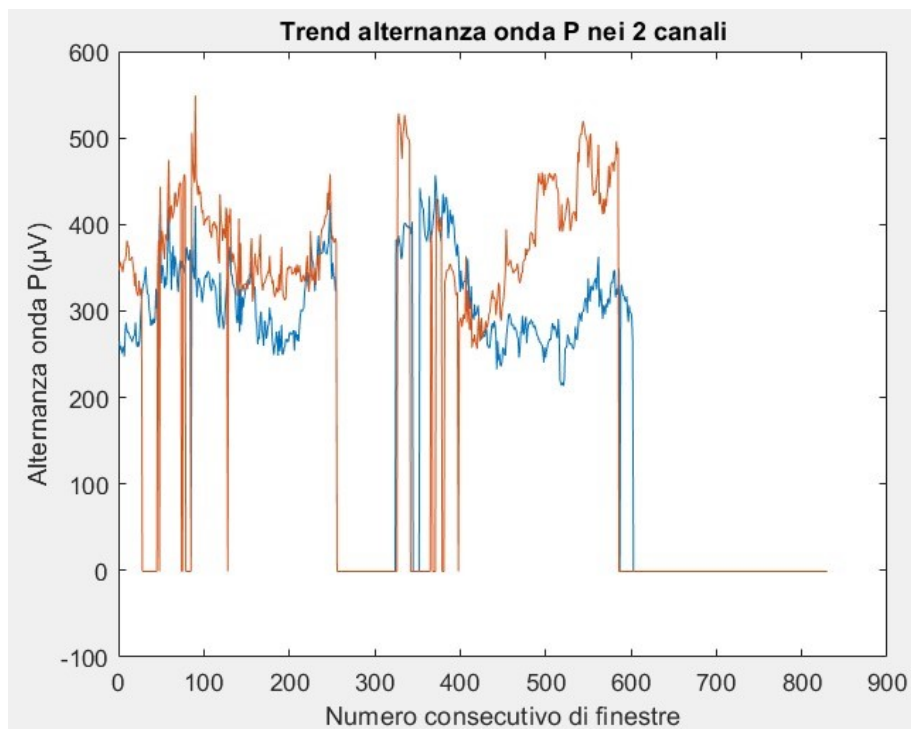
<b>P35</b>	<b>316</b>	<b>382</b>
<b>P36</b>	<b>266</b>	<b>574</b>

**Tabella 5.6** Valori medi dell'andamento dell'alternanza dell'onda P per i soggetti P35 e P36.

Riportiamo in Figura 5.7 e in Figura 5.8 l'andamento della PWA per tali pazienti. È evidente la presenza di un elevato numero di finestre rigettate rispetto al totale di quelle considerate. Proprio per questo motivo, e per le 2 condizioni d'idoneità imposte dall'AMF, è necessario effettuare ulteriori indagini più approfondite per comprendere se, l'elevato valore della PWA, sia dovuto all'insorgere imminente dell'aritmia o soltanto a rumori, disturbi o artefatti da movimento presenti nella registrazione ECG.



**Figura 5.7** Andamento dell'alternanza dell'onda P per il paziente P35: in blu viene raffigurato il primo canale e in arancione il secondo.



**Figura 5.8** Andamento dell'alternanza dell'onda P per il paziente P36: in blu viene raffigurato il primo canale e in arancione il secondo.

## 5.4 Discussioni

In questo elaborato si è preso in considerazione l'ipotesi di trovare argomenti a favore della tesi che considera la presenza di PWA in un tracciato ECG come indice di rischio per la fibrillazione atriale. Come database è stato scelto il PAF Prediction Challenge, in cui sono presenti registrazioni ECG a lungo termine (Holter) a due canali appartenenti a pazienti in cui non si è mai verificato alcun episodio di fibrillazione atriale e pazienti in cui l'episodio sta per verificarsi. Sono stati utilizzati sia pazienti sani che patologici al fine di mettere in evidenza le differenze tra i casi appartenenti alle due diverse classi.

Per effettuare l'analisi è stato utilizzato il metodo dell'AMF, poiché rappresenta un approccio robusto contro i rumori e le interferenze nella maggior parte delle bande di frequenza. Esso, infatti, è in grado di riconoscere e distinguere i casi in cui l'alternanza è provocata dalla presenza di artefatti da movimento o disturbi, rispetto a quella provocata da fibrillazione atriale.

In seguito all'applicazione dell'AMF sono stati ottenuti i valori della PWA in funzione del numero di finestre prese in esame. In particolare, dai risultati si nota un valore più alto di PWA, per entrambi i canali, nei pazienti patologici, rispetto ai valori riscontrati nei pazienti sani. La differenza riscontrata tra i valori di PWA nei due diversi gruppi di pazienti evidenzia come il fenomeno dell'alternanza rappresenti un marker di rischio e, quindi, un indice per la valutazione dell'insorgere della fibrillazione atriale nei pazienti che presentano un valore più elevato di PWA.

Sono tuttavia presenti soggetti che, pur appartenendo al gruppo dei pazienti patologici, presentano dei valori sospetti troppo elevati di PWA: è il caso dei soggetti P35 e P36. Per analizzare in maniera più approfondita questi 2 casi è stata plottata la matrice che caratterizza il trend dell'alternanza. In particolare si nota come, in entrambi i plot, sia presente un numero elevato di finestre rigettate rispetto al totale. Di conseguenza è necessaria, quindi, un'analisi più dettagliata al fine di indagare la causa dell'elevato valore di PWA: esso può essere dovuto non

solo alla presenza di fibrillazione atriale, ma anche a rumori e disturbi presenti nella registrazione ECG.

Nella letteratura medica sono presenti numerosi studi che descrivono la correlazione tra la presenza di PWA in un tracciato ECG e il verificarsi di altre aritmie sopraventricolari, come il flutter atriale [56]. Ad oggi, diversi autori hanno proposto metodi che automatizzano il rilevamento della PAF utilizzando le caratteristiche dell'onda P, la variabilità della frequenza cardiaca o l'alternanza elettrica QR. La precisione raggiunta da questi metodi varia tra il 70% e il 94,7%. Pertanto, il problema di rilevare in modo appropriato una PAF non è ancora completamente risolto poiché i risultati raggiunti con questi metodi non sono definitivi e possono ancora essere migliorati [51].

---

## Conclusioni

Questo elaborato è stato sviluppato in funzione di uno studio rivolto alla ricerca di fattori distintivi precedenti la comparsa di fibrillazione atriale: essa rappresenta l'aritmia maggiormente diffusa nella popolazione a livello mondiale e può esporre l'individuo a complicanze che, delle volte, risultano molto invalidanti. Potrebbe, quindi, risultare vantaggioso individuare dei parametri utili alla predizione di tale aritmia, piuttosto che alla terapia in generale.

La nostra ricerca è rivolta allo scopo di individuare l'associazione tra il fenomeno dell'alternanza dell'onda P e l'aritmia sopraventricolare. Ad oggi, infatti, il metodo per poter identificare e confermare che si sia verificato un episodio di fibrillazione, nel soggetto analizzato, è quello di effettuare un esame dettagliato della morfologia del tracciato elettrocardiografico. Tuttavia quest'analisi non è sufficiente per poter affermare l'insorgere imminente dell'aritmia. In relazione a ciò è stato necessario sviluppare dei metodi automatici, come l'AMF, per l'individuazione della PWA e di conseguenza della fibrillazione. Non è ancora tuttavia possibile affermare con certezza assoluta che un alto valore di PWA indichi la presenza di fibrillazione: sono quindi necessarie ulteriori conferme. Da questo studio emerge però che nei soggetti affetti da FA i valori di PWA prima dell'aritmia sono maggiori che nei soggetti non affetti da FA. Questo risultato conferma il possibile utilizzo della PWA come marker di rischio in caso di FA.



---

## Bibliografia

- [1] <https://www.humanitas.it/enciclopedia/anatomia/apparato-cardiocircolatorio>.
- [2] ANATOMIA DELL'UOMO di Autori vari Edi.Ermes s.r.l., Milano Copyright 2001, 2006 Seconda edizione capitolo 6 ISBN 88-7051-288-6.
- [3] Léo Testut, *Collo-Torace-Addome*, in *Trattato di anatomia topografica, con applicazioni medico-chirurgiche*, vol. 2, Torino, UTET, 1998, ISBN 88-02-02194-5.
- [4] ELETTRCARDIOGRAMMA Manuale Utente modello: CARDIOLINE® Delta 3 Plus ELETTRCARDIOGRAFO PORTATILE A 3 CANALI - VERSIONE BASE.
- [5] Marcantoni, I., Calabrese, D., Chiriatti, G., Melchionda, R., Pambianco, B., Rifaiani, G., Scardecchia, E., Sbroliini, A., Morettini, M., Burattini, L. Electrocardiographic Alternans: A New Approach (2020) IFMBE Proceedings, 76, pp. 159-166.
- [6] Burattini L, Zareba W, Burattini R. Automatic detection of microvolt T-wave alternans in Holter recordings: effect of baseline wandering. *Biomed Signal Proc Control* 2006;1:162.
- [7] Burattini L, Zareba W, Burattini R. Adaptive match filter based method for time vs. amplitude characterization of microvolt ECG T-wave alternans. *Ann Biomed Eng* 2008;36:1558.
- [8] Predictive power of T-wave alternans and of ventricular gradient hysteresis for the occurrence of ventricular arrhythmias in primary prevention cardioverter-defibrillator patients *Journal of Electrocardiology* 44 (2011) 453–459 SumChe Man, MD, Priscilla V. De Winter, BSc, Arie C. Maan, PhD, Joep Thijssen, MD, C. Jan Willem Borleffs, MD, Wilbert P.M. van Meerwijk, PhD, Marianne Bootsma, MD, Lieselot van Erven, MD, Ernst E. van der Wall, MD, Martin J. Schalij, MD, Laura Burattini, PhD, Roberto Burattini, DrEng, Cees A. Swenne, PhD.

---

[9] <https://www.humanitas.it/malattie/fibrillazione-atriale>.

[10] Giornale italiano di cardiologia di Autori vari 2011;12(2):101-162, Linee guida per il trattamento della fibrillazione atriale.

[11] *giac* • Volume 13 • Numero 2 • Giugno 2010 Linee guida AIAC 2010 per la gestione e il trattamento della FIBRILLAZIONE ATRIALE.

[12] Jalife J, Berenfeld O, Mansour M: Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:204-216.

[13] Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007;28:2803-17.

[14] Lip GY, Golding DJ, Nazir M, Beevers DG, Child DL, Fletcher RI. A survey of atrial fibrillation in general practice: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Br J Gen Pract* 1997;47:285-9.

[15] Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001;86:516-521.

[16] Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370-5.

[17] Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114:119- 125.

- 
- [18]. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Wittteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27:949-53.
- [19] Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009;104:1534-9.
- [20] Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Levy S, Crijns HJ. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2422-2434.
- [21] Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009;11:423-34.
- [22] Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113:1807-16.
- [23] A. John Camm (Chairperson), Paulus K, Gregory Y.H. Lip, Ulrich S, Irene S, Sabine E, Isabelle C. Van Gelder, Nawwar Al-Attar, Gerhard H, Bernard P, Hein H, Ottavio A, Annalisa A, Dan A, Paolo C, Raffaele De C, Johan De S, Andreas G, Bulent G, Magnus H, Stefan H. H, Philippe K, Jean-Y, Piotr P, Frans H. R. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), Guidelines for the management of atrial fibrillation, *European Heart Journal* (2010) 31, 2369–2429.
- [24] T.S. Potpara, G.y. Lip, Lone atrial Fibrillation: what is known and what is to come. *Int J. Clin Pract*, 2011: 65, 4, 446-457.
-

---

[25] Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ Jr, Davies DW, Haines DE, Haissaguerre M, Iesaka Y, Jackman W, Jais P, Kottkamp H, Kuck KH, Lindsay BD, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Natale A, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Ruskin JN, Shemin RJ, Calkins H, Brugada J, Chen SA, Prystowsky EN, Kuck KH, Natale A, Haines DE, Marchlinski FE, Calkins H, Davies DW, Lindsay BD, McCarthy PM, Packer DL, Cappato R, Crijns HJ, Damiano RJ Jr, Haissaguerre M, Jackman WM, Jais P, Iesaka Y, Kottkamp H, Mont L, Morady F, Nademanee K, Pappone C, Raviele A, Ruskin JN, Shemin RJ. HRS/ EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Personnel, Policy, Procedures and Follow-Up: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter 2424 ESC Guidelines and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2007; 9:335–379.

[26] Roberts JD, Gollob MH. Impact of genetic discoveries on the classification of lone atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55: 705-12.

[27] <https://www.msmanuals.com>.

[28] Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, Kobza R, Gerds-Li JH, Carbucicchio C, Kottkamp H. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation* 2005;112:307-13.

[29] Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:47-52.

---

[30] Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, Davidoff R, Erbel R, Halperin JL, Orsinelli DA, Porter TR, Stoddard MF. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344:1411-20.

[31] G. Raviele et al, Linee Guida AIAC 2010 per la gestione e il Trattamento della Fibrillazione Atriale, *G Ital Cardiol* 2011;12(1 Suppl 1):7-69.

[32] A.S. Fauci, E. Braunwald, D.L. Kasper, S.L. Hauser, D.L. Longo, J.L. Jameson, J. Loscalzo, Harrison, Manuale di medicina interna 17 ed, ISBN: 9788838639401.

[33] Reynolds MR, Ellis E, Zimetbaum P. Quality of life in atrial fibrillation: measurement tools and impact of interventions. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:762-768.

[34] <https://www.medtronic.com>.

[35] Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008;99:295-304.

[36] Stroke in AF working group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;69:546-54.

[37] Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Metaanalysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.

[38] Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, Weber K, Fischer RJ, Seidl KH, Bocker D, Breithardt G, Haverkamp W, Borggrefe M. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet* 2002;360:1275-9.

- 
- [39] Shah AN, Mittal S, Sichrovsky TC, Cotiga D, Arshad A, Maleki K, Pierce WJ, Steinberg JS. Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:661-7.
- [40] Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, Macle L, Daoud EG, Calkins H, Hall B, Reddy V, Augello G, Reynolds MR, Vinekar C, Liu CY, Berry SM, Berry DA. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:333- 40.
- [41] Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:349-61.
- [42] Noheria A, Kumar A, Wylie JV Jr, Josephson ME. Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008;168:581-6.
- [43] Jais P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, Hocini M, Extramiana F, Sacher F, Bordachar P, Klein G, Weerasooriya R, Clementy J, Haissaguerre M. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008;118: 2498-505.
- [44] Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, Bash D, Schweikert R, Brachmann J, Gunther J, Gutleben K, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Raviele A, Themistoclakis S, Rossillo A, Bonso A, Natale A. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:2634-40.
- [45] Pappone C, Augello G, Sala S, Gugliotta F, Vicedomini G, Gulletta S, Paglino G, Mazzone P, Sora N, Greiss I, Santagostino A, LiVolsi L, Pappone N, Radinovic A, Manguso F, Santinelli V. A randomized trial of circumferential

---

pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48: 2340-7.

[46] Charles R. Kerr, Karin H. Humphries, Mario Talajic, George J. Klein, Stuart J. Connolly, Martin Green, John Boone, Robert Sheldon, Paul Dorian, David Newman, Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: Results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation, *American Heart Journal*, Volume 149, Issue 3, March 2005.

[47] Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM, Diabetes Mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 2000, 23:443-449.

[48] Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359-64.

[49] Knecht S, Oelschläger C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, Heindel W, Breithardt G, Berger K, Ringelstein EB, Kirchhof P, Wersching H. Atrial fibrillation in strokefree patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008;29:2125-32.

[50] Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006;119:448 e1- e19.

[51] Castro, H., Garcia-Racines, J. D., & Bernal-Noreña, A. (2020). Methodology for detection of paroxysmal atrial fibrillation based on P-wave, HRV and QR electrical alternans features. *International Journal of Electrical and Computer Engineering*, 10(4), 4023-4034. doi:10.11591/ijece.v10i4.pp4023-4034.

[52] Moody GB, Mark RG, Goldberger AL, Penzel T. Stimulating rapid research advances via focused competition; The Computer in Cardiology Challenge 2000, In *Computers in Cardiology 2000*. Piscataway, NJ: IEEE Press, 2000; 207-210.

[53] Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK, Theopistou AM, Andrikopoulos GK, Kyriakidis M, Gialafos JE, Toutouzas PK. Simple electrocardiographic markers

---

for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J* 1998; 135: 733-738.

[54] PhysioNet: a Web-based resource for the study of physiologic signals  
Article *in* *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine* · May 2001 DOI:  
10.1109/51.932728 George B. Moody, Roger G. Mark, Ary L. Goldberger  
Harvard-MIT Division of Health Sciences and Technology and Massachusetts  
Beth Israel Deaconess Medical Center.

[55] Moody GB, Goldberger AL, McClennen S, Swiryn SP. Predicting the Onset  
of Paroxysmal Atrial Fibrillation: The Computers in Cardiology Challenge 2001.  
*Computers in Cardiology* 28:113-116 (2001).

[56] Siniorkis, E., Arvanitakis, S., Tzevelekos, P., Giannakopoulos, N., &  
Limberi, S. (2017). P-wave alternans predicting imminent atrial flutter.  
*Cardiology Journal*, 24(6), 706-707. doi:10.5603/CJ.2017.0147.