Scuola Dottorale di Ingegneria
Sezione di Ingegneria dell'Elettronica Biomedica,
dell'Elettromagnetismo e delle Telecomunicazioni

SOLUZIONI TECNOLOGICHE PER IL MONITORAGGIO DI PAZIENTI CON PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI

Michele Triventi

Docente-guida: *Prof. Tommaso D'Alessio*
Università degli Studi Roma Tre

Co-relatore: *Ing. Giovanni Calcagnini*
Istituto Superiore di Sanità

Tesi sottomessa

all'Università degli Studi Roma Tre
Dipartimento di Elettronica Applicata

per il conseguimento del titolo di

DOTTORE DI RICERCA

Roma, 8 Marzo 2010

“Ma nove per nove farà ottantuno?”
Massimo Troisi
(*Non ci resta che piangere,* 1984)

ai miei genitori

Indice

INDICE I
SUMMARY IV
SOMMARIO VII
CAPITOLO 1 1
LE MALATTIE CARDIOVASCOLARI 1
1.1 Le malattie cardiovascolari 1
1.2 Fattori di rischio cardiovascolare 1
1.2.1 L'ipertensione arteriosa 2
1.2.2 La fibrillazione atriale 5
1.2.3 Il diabete mellito 6
CAPITOLO 2 8
UNA PIATTAFORMA DI TRASMISSIONE GSM 8
2.1 La telecardiologia 8
2.2 Continuità assistenziale 9
2.3 Progetto e realizzazione di una piattaforma GSM 10
2.3.1 Scelte di progetto 11
2.3.2 Individuazione dei dispositivi 12
2.3.3 Soluzioni software 16
2.3.4 Realizzazione, collaudo e messa in opera 18
2.4 Valutazione dei risultati del sistema di telemedicina 19
CAPITOLO 3 22
ALGORITMI DI RICONOSCIMENTO DI FIBRILLAZIONE ATRIALE 22
3.1 La fibrillazione atriale 22
3.1.1 Definizione, epidemiologia e costi 22
3.1.2 Diagnosi 23
3.2 Algoritmi per il riconoscimento della fibrillazione atriale 24
3.2.1 L'algoritmo di Tateno e Glass 25

3.2.2 Riconoscimento del QRS dal segnale ECG 27

3.2.3 Riconoscimento QRS: L'algoritmo di Pan e Tompkins 33

3.2.4 La discriminazione del ritmo: coefficiente di variazione ed entropia 37

3.2.5 La discriminazione del ritmo: la distanza di Mahalanobis 39

CAPITOLO 4 41

UN DISPOSITIVO DI TELEMEDICINA PER IL RICONOSCIMENTO DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE 41

4.1 Implementazione degli algoritmi sul sistema di telemonitoraggio 41

4.1.1 Individuazione del microcontrollore 41

4.1.2 L'algoritmo di discriminazione del ritmo 44

4.1.3 Validazione sperimentale: il database MIT-BIH 45

4.1.4 Risultati relativi al database del MIT-BIH 47

4.1.5 Specificità e Sensibilità 51

4.2 Realizzazione del sistema di discriminazione domiciliare del ritmo 52

4.2.1 Acquisizione del segnale ECG 53

4.2.2 Implementazione degli algoritmi 56

4.3 Valutazione clinica del dispositivo 57

4.3.1 Protocollo sperimentale 57

4.4.2 Classificare la FA e le altre aritmie cardiache 60

4.4.3 Performance del discriminatore di ritmo 61

CAPITOLO 5 67

OTTIMIZZAZIONE DELLE MODALITÀ DI USO DEL DISPOSITIVO 67

5.1 Analisi statistica 68

5.1.1 Provenienza dei dati 68

5.1.2 Acquisizione dei dati 68

5.2 Risultati 71

5.2.1 Distribuzione degli eventi nella giornata 71

5.2.2 Percentuale di pazienti fibrillanti 71

5.2.3 Durata degli eventi in relazione all'orario di insorgenza 71

5.2.4 Burden di fibrillazione atriale 72

5.2.5 Eventi di fibrillazione atriale di durata elevata 72

5.2.6 Distribuzione degli eventi nella settimana 72

5.3 Discussione dei risultati 73

5.4 Considerazioni finali 82

CONCLUSIONI 83

RINGRAZIAMENTI 86

BIBLIOGRAFIA 87

Summary

The National Health Plan 2006-2008 shows that in the last years the Life Expectancy increases to 79.1 years for males and 84.4 years for females. Consequently, it requires an increasing variety of health and social services, because many pathologies asks for sanitary interventions for the handling of acute stages, ordinary life and non self-sufficiency. These services should be performed where people really need, so it is necessary to bring the therapeutic programs to the patient's home, realizing various types of home care assistance that reduces hospital visits. Cardiovascular disease is the world's leading killer, with extremely high costs, more than 50% of those are caused by for patients hospitalizations. Post-acute cardiovascular event patient, discharged by a health structure, has to follow a long and complex therapeutic/rehabilitation path, which involves either medical doctors and his/her own family. Indeed, recent data enhance the importance to get therapeutic targets within short periods to reduce the probability of novel acute events. The technology of the medical devices provides self-measurement methods for some parameters of cardiovascular interest helpful to delineate the patient health state and to assess the risk of acute events (heart rate, arterial pressure, glycaemia). However, multiple factors can limit the usability of these instruments for some patients who, for economic or cultural reasons, may not follow the therapeutic path by theirselves. Medical device manufacturers have done much work to make self-measuring devices easy of use and reliable. Several studies investigated the reliability of the self measurement of blood pressure and glucose blood. New guidelines and thresholds for self-measured parameters have been also defined. On the other side, several telemedicine systems still rely on manual data entry on Web server application or using cell phones. Such data entry

approaches require specific skills and it may result impracticable for some groups of patients. In these cases a further technological effort is important to provide fully automated data transmission to the clinical centres. From here the idea to focus effort toward the study of technological solutions for fully automatic telemedicine applications, in particular toward wireless transmission of cardiovascular signals. The work has been finalized on the necessity to meet two clinical requirements: to guarantee a suitable therapeutic/rehabilitation path to the post acute cardiovascular event patient, and to identify patient at risk of cardiac arrhythmia. Both clinical requirements have great impact on *National Health* Service, representing c*ardiovascular diseases* the first cause of death and disability in Italy and one of the leading causes of morbidity and mortality in developed countries.

The proposed solutions represent the technological platform to establish new models of care continuity and home monitoring, and are based on:

*) a fully automatic prototype application to transmit medical data collected at home from automatic devices using the SMS service;

*) an automatic algorithm for real time detection of cardiac arrhythmias, based on the analysis of the RR series (ventricular interbeat intervals), with automatic transmission of medical diagnostic data collected from a few minute-long ECG, recorded autonomously by the patient at home.

To identify the project and implementation choices, all critical factors that had limited the usability of the telemedicine systems so far will be taken into account: the utilization of a wireless solution, in particular the SMS service of the GSM standard, given its large coverage and technical/economic aspects; the measured parameters (blood pressure, blood glucose and single lead ECG) have been identified on the base of technological maturity, clinical validation and usability of the self-measurement home devices; simplification of the electrocardiographic devices (only one lead instead of twelve) and

robustness of the algorithm for arrhythmias monitoring(utilization of the hearth rhythm irregularity instead of the morphological analysis of the ECG); optimization of ECG monitoring timing through the statistical analysis of cardiac arrhythmia events (especially atrial fibrillation, AF) in patients with intermittent episodes, extracted from follow-up of patients with cardiac arrhythmia implanted with pacemakers. These factors represent original elements in telemedicine devices projects.

The realization of the telemedicine products required:

*) an analysis of the existing solutions and products;

*) the realization of proper hardware for the integration of the blood pressure monitor, blood glycaemia and ECG acquisition instrumentation with wireless and signals processing modules;

*) the development of new algorithm for detection of cardiac arrhythmias based on the hearth rhythm irregularity;

*) the implementation of the firmware to control hardware for transmission and to detect cardiac arrhythmias.

This leads to the realization of two solutions for the two clinical requirements: home care assistance for post-acute cardiovascular event, and home monitoring of cardiac arrhythmias, in particular AF.

The proposed solutions were clinically validated on more than 80 patients, undergoing “Servizio di Fisiopatologia Clinica del Policlinico Umberto I” (doct. Stefano Strano) and “Ambulatorio per lo Studio della Fibrillazione Atriale dell’Ospedale S. Filippo Neri” (doct. Francesco Mele).

This work has been carried out within two projects for the continuity of care, funded by the Italian Ministry of Health (*Un modello di valutazione domiciliare per pazienti post evento cardiovascolare acuto mediante telemonitoraggio di parametri cardiovascolari) and* by Regione Lazio (*Dispositivo Medico Portatile per il rilevamento automatico di eventi cardio-respiratori con servizio di tele monitoraggio)*.

Sommario

Il lavoro svolto trae motivazione e si inserisce all'interno di progetti di ricerca coordinati dall'Istituto Superiore di Sanità, per rispondere alle esigenze di individuare ed implementare soluzioni tecnologiche per monitoraggio domiciliare di parametri cardiovascolari.

Il lavoro di tesi è stato svolto in collaborazione e presso le strutture del Reparto di Bioingegneria Cardiovascolare del Dipartimento di Tecnologie e Salute dell'Istituto Superiore di Sanità e presso il Biolab3 della Facoltà di Ingegneria dell' Università RomaTre.

Il Piano Sanitario Nazionale 2006-2008 mostra come negli ultimi 20 anni sia cambiata la demografia del Paese: l'aspettativa di vita infatti è cresciuta fino a raggiungere i 79.1 anni per gli uomini e gli 84.4 anni per le donne. Si sviluppa conseguentemente anche il bisogno di servizi socio-sanitari, in quanto molte patologie richiedono non solo interventi sanitari per la gestione della fase acuta, ma soprattutto servizi inerenti la vita quotidiana e la gestione della non-autosufficienza, che devono essere effettuati nei luoghi dove il cittadino ne ha più bisogno. Nasce così la necessità di portare al domicilio del paziente i percorsi terapeutici, realizzando forme di assistenza a domicilio, che evitino da un lato al paziente il disagio dell'accesso a strutture specialistiche, dall'altro che consentano di ridurre il carico di pazienti gestiti direttamente dalle strutture specialistiche. Infarto cardiaco e ictus sono patologie diffuse, con una elevata incidenza e mortalità, nonché con una elevata disabilità ad esito e con notevoli costi associati alla fase riabilitativa. Il paziente post evento cardiovascolare acuto, dimesso dalla struttura specialistica, deve seguire un percorso terapeutico/riabilitativo che si protrae nel tempo e coinvolge sia le strutture della medicina di base, che l'ambiente familiare/domiciliare del paziente stesso. I più recenti dati di letteratura

evidenziano l'importanza del raggiungimento dei target terapeutici (pressione arteriosa, frequenza cardiaca e glicemia) in tempi relativamente brevi al fine di ridurre la probabilità di nuovi eventi acuti. La tecnologia dei dispositivi medici attuali mette a disposizione di parte della popolazione metodi di automisura di parametri di interesse cardiovascolare, utili a delineare un quadro complessivo dello stato di salute ed una stima del rischio di eventi acuti. Tuttavia, molteplici fattori possono limitare la fruibilità di questi strumenti in particolari tipologie di pazienti, che, per ragioni socio-economiche o culturali, non siano in grado di seguire autonomamente il percorso terapeutico e assistenziale previsto. In questi casi si rende necessario da un lato l'aiuto di familiari o di personale volontario e dall'altro un ulteriore sforzo tecnologico verso la semplificazione delle procedure di misura e di invio dei dati ai centri clinici di riferimento. Da qui l'idea d'indirizzare gli sforzi verso lo studio di soluzioni tecnologiche e metodi per telemedicina, con particolare riguardo alla trasmissione in ambiente wireless di segnali di interesse cardiovascolare. Il lavoro è finalizzato alla necessità di rispondere a due specifiche esigenze cliniche: garantire una continuità terapeutica nel percorso di assistenza al paziente dimesso dalle struttura ospedaliera dopo evento cardiovascolare o cerebrovascolare acuto (infarto, ictus) ed identificare soggetti a rischio di aritmie cardiovascolari. Entrambe queste esigenze cliniche hanno un impatto rilevante per il sistema sanitario, data l'elevata incidenza di eventi cerebrovascolari e cardiovascolari (circa il 30% delle morti nei Paesi industrializzati). Le soluzioni proposte, che dunque rappresentano la piattaforma tecnologica su cui basare nuovi modelli di continuità assistenziale e di monitoraggio domiciliare, si basano sulla trasmissione quotidiana, completamente automatica e wireless di parametri cardiovascolari (pressione arteriosa e glicemia) e sulla messa a punto di algoritmi per il riconoscimento di aritmie sulla base della irregolarità della frequenza cardiaca, con trasmissione

automatica del dato diagnostico ricavato sulla base di un tracciato di pochi minuti, effettuato in maniera autonoma dal paziente.

Nella individuazione delle scelte progettuali e realizzative si è cercato di prendere in considerazione tutti quei fattori che nel passato si sono dimostrati critici al fine di un reale utilizzo di applicazioni di telemedicina. La scelta dell'utilizzo di una soluzione wireless, nel caso specifico rappresentata dal servizio SMS (Short Message Service) della rete GSM, è basata sulla copertura praticamente completa che tale servizio ha sul territorio nazionale e su considerazioni di tipo tecnico/economico. I parametri misurati (pressione, glicemia ed ECG in una forma semplificata) sono stati individuati sulla base della maturità tecnologica, validazione clinica ed usabilità dei dispositivi di automisura per uso domiciliare (pressurometro e misuratore di glicemia). Per il monitoraggio delle aritmie si è invece sviluppata una soluzione basata su una semplificazione dell'attuale tecnologia degli elettrocardiografi, sia dal punto di vista dell'usabilità (utilizzo di una sola derivazione ECG, attraverso l'applicazione di soli 3 elettrodi, in luogo dello standard rappresentato da ECG a 12 derivazioni/10 elettrodi), che della robustezza degli algoritmi di analisi (utilizzo della sola irregolarità del ritmo cardiaco, in luogo dell'analisi della morfologia dei complessi ECG). Inoltre al fine di ottimizzare la tempistica del monitoraggio ECG nel paziente con FA intermittente è stata effettuata un'analisi statistica della distribuzione degli eventi di FA in pazienti con fibrillazione atriale parossistica, ricavati dal follow-up di pazienti affetti da FA impiantati con dispositivi di elettrostimolazione cardiaca permanente. Questo approccio rappresenta certamente un elemento di novità ed originalità nel progetto di dispositivi di telemedicina.

Nelle fasi di progettazione e realizzazione delle soluzioni tecnologiche ed algoritmiche proposte si è quindi data molta importanza alla necessità di realizzare oggetti usabili in ambiente domiciliare, da pazienti con limitata alfabetizzazione informatica e confidenza tecnologica.

La realizzazione dei prodotti finiti ha richiesto una analisi delle soluzioni e dei prodotti esistenti sul mercato al fine di determinarne l'integrabilità con le piattaforme ipotizzate; lo sviluppo di hardware dedicato per l'integrazione della strumentazione per l'acquisizione di pressione arteriosa, glicemia ed ECG, con i moduli di elaborazione dei segnali e trasmissione wireless attraverso la rete GSM; la messa a punto di nuovi algoritmi per il riconoscimento di aritmie sulla base della irregolarità della frequenza cardiaca; Lo sviluppo su microcontrollore di firmware per il controllo dell'hardware di trasmissione e per l'implementazione degli algoritmi di riconoscimento delle aritmie cardiache.

Ciò ha portato alla effettiva realizzazione di due soluzioni, rispettivamente dedicate alle due problematiche cliniche descritte: continuità assistenziale post evento acuto e monitoraggio domiciliare di aritmie cardiache, con particolare attenzione alla fibrillazione atriale.

Le due soluzioni realizzate non potevano quindi non essere sottoposte ad una adeguata sperimentazione clinica. Ciò è stato fatto all'interno di due protocolli sperimentali cha hanno coinvolto complessivamente più di 80 pazienti, afferenti rispettivamente a due centri clinici (Servizio di Fisiopatologia Clinica del Policlinico Umberto I, dott. Stefano Strano e l'ambulatorio per lo studio della Fibrillazione Atriale dell'Ospedale S. Filippo Neri, dott. Francesco Mele), nell'ambito dell'attività di ricerca svolta nel Reparto di Bioingegneria Cardiovascolare del Dipartimento di Tecnologie e Salute dell'Istituto superiore di Sanità, con fondi derivanti da due progetti di ricerca specifici (*Dispositivo Medico Portatile per il rilevamento automatico di eventi cardio-respiratori con servizio di tele monitoraggio*, finanziato dalla Regione Lazio; *Un modello di valutazione domiciliare per pazienti post evento cardiovascolare acuto mediante telemonitoraggio di parametri cardiovascolari*, finanziato dal Ministero della Salute)

L'elaborato di tesi è organizzato in 5 capitoli.

Nel Primo Capitolo vengono introdotti gli aspetti relativi alle malattie cardiovascolari rilevanti per comprendere le motivazioni cliniche alla base delle soluzioni tecnologiche proposte. Viene sottolineato come le malattie cardiovascolari rappresentino, nei Paesi occidentali, la prima causa di morte, nonché la principale causa di invalidità e si descrivono i fattori di rischio che ne favoriscono l'insorgenza, tra i quali i più importanti sono ipertensione arteriosa, diabete mellito e fibrillazione atriale. Questi fattori sono infatti quelli per i quali vengono sviluppate le soluzione proposte.

Nel Secondo Capitolo si evidenzia l'importanza e l'opportunità della cura del paziente post evento cardiovascolare acuto anche al di fuori delle strutture sanitarie, mediante lo sviluppo di soluzioni tecnologiche di telecardiologia finalizzate all'implementazione di modelli di continuità assistenziale. Si presenta, quindi, il progetto e la realizzazione di una piattaforma per la trasmissione quotidiana e completamente automatica di pressione arteriosa, frequenza cardiaca e glicemia attraverso lo standard SMS della rete GSM. I passi fondamentali illustrano le scelte di progetto, l'individuazione dei dispositivi, l'assemblaggio del sistema e la validazione clinica, attraverso uno studio condotto su 20 pazienti.

Il Terzo Capitolo, dopo una introduzione sulla fibrillazione atriale, esplora la possibilità di operare il riconoscimento della stessa sulla base dell'irregolarità della frequenza cardiaca, alla luce anche di recenti dati in letteratura. L'irregolarità dei battiti cardiaci è, nella maggior parte dei casi, estratta dal segnale ECG, mediante riconoscimento dei complessi QRS, quindi, in questo capitolo, si fornisce anche un'ampia e dettagliata documentazione sugli algoritmi per il riconoscimento del complesso QRS del segnale ECG. In particolare, si focalizza l'attenzione sull'algoritmo di *Pan e Tompkins* e su due indici di misura della irregolarità della frequenza cardiaca: l'entropia delle

sequenze RR (distanza tra due battiti consecutivi) ed il coefficiente di variazione delle sequenze delle differenze prime degli intervalli RR (ΔRR). Al fine di implementare una criterio automatico di decisione, basato sui valori di CV e EN, si illustra un decisore basato sulla calcolo della *distanza di Mahalanobis*.

Il Quarto Capitolo è dedicato al progetto e la realizzazione di un dispositivo di telemedicina per il riconoscimento della fibrillazione atriale e delle aritmie in generale, basato sull'analisi statistica della variabilità degli intervalli RR, estratti a partire dal segnale ECG. In particolare, si evidenzia l'implementazione degli algoritmi su microcontrollore, la validazione sperimentale, utilizzando registrazioni di segnali ECG del database del MIT-BIH e l'integrazione del sistema con un circuito di front-end per l'acquisizione del segnale ECG. Infine, in seguito alla validazione clinica del dispositivo attraverso uno studio condotto su 61 pazienti con storia di fibrillazione atriale parossistica, si analizzano le prestazioni dell'algoritmo in termini di specificità e sensibilità.

Nel Quinto Capitolo viene descritta l'analisi statistica della distribuzione degli eventi di FA in pazienti con fibrillazione atriale parossistica, ricavati dal follow-up di pazienti affetti da FA impiantati con dispositivi di elettrostimolazione cardiaca permanente. L'analisi è effettuata al fine di ottimizzare la tempistica del monitoraggio ECG nel paziente con FA intermittente.

Nelle Conclusioni, vengono analizzati e discussi i risultati ottenuti.

Capitolo 1.

LE MALATTIE CARDIOVASCOLARI

1.1 Le malattie cardiovascolari

Le *malattie cardiovascolari* interessano il cuore e i vasi sanguigni adiacenti e possono assumere varie forme: ipertensione, coronaropatie, disfunzioni cardiache e infarto. In Italia, come nella maggior parte dei Paesi industrializzati, le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morte, nonché la principale causa di invalidità nelle comunità occidentali (ogni 29 secondi c'è una persona colpita da infarto) e sono all'origine del 40% circa dei decessi, per un totale di 2 milioni all'anno. Il numero di cardiopatici italiani è circa 3.000.000. Ogni anno sono 160.000 le persone che in Italia hanno un attacco di cuore, 242.000 i pazienti che perdono la vita per queste patologie e 70.000 i decessi dovuti da infarto [1]. L'onere finanziario per i sistemi sanitari dell'UE connesso con questo gruppo di patologie è stato stimato a poco meno di 110 miliardi di euro nel 2006. Ciò equivale ad un costo pro capite di 223 euro all'anno, pari a circa il 10% della spesa sanitaria complessiva in tutta l'UE. Le malattie cardiovascolari sono inoltre una delle principali cause di infermità di lunga durata e di abbandono del mercato del lavoro. Dipendono in larga misura dalle condizioni sociali, e la loro diversa incidenza costituisce la principale causa di disparità in campo sanitario all'interno degli Stati membri e tra di loro.

1.2 Fattori di rischio cardiovascolare

I *fattori di rischio* sono alcune condizioni che favoriscono l'insorgenza di malattie cardiovascolari su base aterosclerotica: infarto miocardio acuto,

angina pectoris, ictus cerebrale, arteriopatia periferica. Maggiore è il numero dei fattori di rischio, maggiore sarà la possibilità che un individuo vada incontro ad una malattia cardiovascolare. I fattori di rischio cardiovascolare si dividono in modificabili, attraverso cambiamenti nello stile di vita o mediante farmaci, e non modificabili, fattori su cui, cioè, non si può agire direttamente, in quanto non influenzabili da fattori esterni (tab. 1.1).

Anche in presenza di fattori non modificabili, tuttavia, un'efficace azione di contrasto di quelli modificabili può cambiare il quadro generale, riducendo con successo il nostro rischio globale.

Tabella 1.1 - Fattori di rischio cardiovascolare.

Modificabili	Non Modificabili
Fumo	Sesso
Ipertensione arteriosa	Età
Fibrillazione atriale	Razza
Diabete	Storia familiare
Colesterolo e Trigliceridi	Menopausa
Scarsa attività fisica	------

1.2.1 L'ipertensione arteriosa

L'*ipertensione arteriosa* è uno dei principali fattori di rischio cardiovascolare ed è una tra le malattie più diffuse nei paesi industrializzati dove si riscontra nel 20-30% della popolazione adulta. Il Rapporto Tecnico dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce l'ipertensione arteriosa come "il più frequente disordine cardiovascolare", presente in circa

il 20% della popolazione adulta di molti paesi. L'ipertensione è un fattore di rischio per ictus cerebrale, cardiopatia ischemica (angina pectoris, infarto, morte improvvisa) e per malattie cardiovascolari in generale. La relazione tra pressione arteriosa e rischio cardiovascolare (rischio di eventi coronarici e/o cerebrovascolari) è lineare e continua senza una apparente soglia anche se il rischio diventa più evidente (curva più ripida) quando i valori pressori superano i 140/90 mmHg. Basti pensare che la prevalenza di ipertensione nella popolazione italiana tra i 65 e gli 84 anni d'età è superiore al 60%. Il paziente iperteso è sovente portatore di altri fattori di rischio e la presenza di più fattori di rischio per la malattia aterosclerotica, accentua in maniera esponenziale il rischio delle complicazioni cardiovascolari (tab. 1.2). Considerando che abbiamo bisogno di una definizione operativa dell'ipertensione nella pratica clinica, al momento si parla di ipertensione arteriosa quando i valori pressori superano 140/90 mmHg (tab. 1.3). I danni che possono conseguire ad una elevata pressione del sangue sono seri e consistono in malattie vascolari, danni al cuore (insufficienza cardiaca, infarto), rene (insufficienza renale), al cervello (ictus) e agli occhi (emorragie, retinite ecc.). I danni possono comparire dopo parecchi anni dall'inizio della malattia e sono favoriti da altri fattori di rischio come il diabete, l'abitudine del fumo, l'obesità e un eccessivo contenuto di colesterolo del sangue. La prevalenza dell'ipertensione arteriosa aumenta con l'età. Si passa da una prevalenza minore del 15% al di sotto dei 40 anni ad un prevalenza maggiore del 60% al di sopra dei 60 anni. Questo aspetto è condizionato dal fatto che l'ipertensione essenziale tende generalmente a comparire nell'età media e che negli anziani l'ipertensione si manifesta con una forma peculiare di ipertensione, cioè l'ipertensione sistolica isolata (massima maggiore di 140 mmHg, minima normale minore di 90 mmHg). Tra le varie forme di ipertensione, quella che sembra esporre maggiormente al rischio di ictus è l'ipertensione sistolica isolata. Per quanto riguarda le cardiopatie, l'incidenza

di ictus aumenterebbe dell'1-2% all'anno dopo un infarto miocardico. Studi epidemiologici hanno documentato che ad un aumento della pressione arteriosa diastolica di 5, 7.5 e 10 mmHg corrisponde un aumento del rischio di ictus del 34, 46 e 56%, rispettivamente, ed un aumento del rischio di malattia coronaria del 21, 29 e 37%, rispettivamente [2]. Una recente analisi ha inoltre documentato che per ogni aumento di 20 mmHg della pressione sistolica o di 10 mmHg della pressione diastolica vi è un raddoppio del rischio di mortalità per ictus e per malattia coronaria [3].

Tabella 1.2 - Stratificazione del rischio con associazione tra ipertensione arteriosa ed altri fattori di rischio.

Altri fattori di rischio	Ipertensione		
	lieve	moderata	grave
assenza altri fattori di rischio	●	● ●	● ● ●
1-2 fattori di rischio	● ●	● ●	● ● ● ●
3 o più fattori di rischio	● ● ●	● ● ●	● ● ● ●
malattie associate	● ● ● ●	● ● ● ●	● ● ● ●

Tabella 1.3 - Definizione del grado di ipertensione, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

Pressione arteriosa (mm di mercurio - mmHg)	**Sistolica (massima)**	**Diastolica (minima)**
ottimale	< 120	< 80
normale	< 130	< 85
borderline (valori limite) *	140-149	90-94
Ipertensione di grado lieve	140-159	90-99
Ipertensione di grado moderato	160-179	100-109
Ipertensione di grado grave	> 180	> 110

*** nelle persone anziane una pressione arteriosa fino a 140/90 mmHg è ritenuta ancora soddisfacente**

1.2.2 La fibrillazione atriale

La *fibrillazione atriale* (FA) in cardiologia è il corrispettivo della febbre in medicina interna. Può essere la manifestazione di esordio di una malattia cardiaca o extracardiaca, misconosciuta o già perfettamente nota. Infatti la fibrillazione atriale è la patologia cardiaca più frequentemente associata ad ictus o a comparsa di eventi embolici sistemici. L'incidenza e la prevalenza di FA aumentano con l'età e, dopo i 55 anni, in ogni decade successiva di vita, l'incidenza di FA raddoppia [4]. Questi dati sono confermati dal Framingham Study e dall'analisi dei codici di dimissione degli ospedali in USA che suggeriscono che l'incidenza di FA nella popolazione è in costante crescita, come conseguenza dell'aumento dell'aspettativa di vita. I dati epidemiologici evidenziano che la FA è responsabile dell'85% degli ictus dovuti ad aritmie cardiache e di oltre il 50% delle forme cardiogene in senso lato. Oltre il 50% degli ictus associati a fibrillazione atriale, si manifesta in pazienti di età superiore a 75 anni. Nei soggetti di età superiore agli 80 anni, la FA è l'unico

fattore in grado di esercitare un effetto indipendente sull'incidenza di ictus, condizionando un rischio attribuibile del 23,5% [5]. Il controllo della frequenza cardiaca può rappresentare una terapia ragionevole nei pazienti anziani con fibrillazione atriale persistente che soffrono anche di ipertensione o malattia cardiaca. Per le persone di età inferiore ai 70 anni, soprattutto quelle con fibrillazione atriale ricorrente e nessuna evidenza di sottostante malattia cardiaca, il ripristino del ritmo sinusale può rappresentare l'approccio di scelta dapprima con i farmaci e qualora questi non dovessero funzionare con l'ablazione transcatetere.

1.2.3 Il diabete mellito

Le migliorate condizioni socioeconomiche nei Paesi industrializzati hanno determinato negli ultimi anni un incremento dell'incidenza di *diabete mellito*, tanto che questa patologia è oggi considerata una malattia del benessere, presente nel 3-5% della popolazione adulta [6]. Per il rischio associato a diabete mellito, i cui valori di riferimento sono riportati in tab. 1.4, numerosi studi hanno evidenziato chiaramente un aumento dell'incidenza di ictus nella popolazione colpita da questa malattia. Più precisamente, il rischio di ictus è aumentato da 1,8 a 6 volte nei diabetici rispetto ai non diabetici e tale aumento è indipendente dagli altri maggiori fattori di rischio [7]. Ciò, secondo gli esperti, potrebbe dipendere, oltre che dalle malattie spesso associate al diabete come l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia e l'obesità, anche da una serie di anomalie coagulative tipiche del paziente diabetico, tali da far considerare questa malattia come uno stato di ipercoagulabilità.

Tabella 1.4 - Valori di riferimento dei parametri del controllo glicemico.

Parametri	Ottimali	Accettabili
Glicemia a digiuno (mg/dl)	80 - 120	< 140
Glicemia due ore dopo i pasti	100 - 140	< 180
Glicemia prima di andare a letto	100 - 140	< 160
HbA1c %	< 7.0	< 8.0

Capitolo 2.

UNA PIATTAFORMA DI TRASMISSIONE GSM

2.1 La telecardiologia

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS, 1997), la *telemedicina* è definita come: "l'erogazione dell'assistenza sanitaria, quando la distanza è un fattore critico, da parte degli operatori sanitari; a tal fine sono utilizzate le tecnologie informatiche e le telecomunicazioni per lo scambio di informazione corretta per la diagnosi, la terapia, la prevenzione di patologie, per l'istruzione permanente degli operatori sanitari e per la ricerca e lo studio *in tutti i settori di interesse per il miglioramento dello stato di salute dell'individuo e della comunità"*. La definizione mette dunque in evidenza come la finalità della telemedicina non sia soltanto quella di assicurare assistenza medica a pazienti distanti dai centri sanitari, permettendo la comunicazione paziente medico struttura sanitaria, ma anche di rendere adeguato ed aggiornato il servizio sanitario nazionale con particolare attenzione ai servizi di assistenza domiciliare, di emergenza, di organizzazione ed educazione sanitaria, di didattica, formazione ed aggiornamento professionale. I campi di applicazione della telemedicina sono numerosissimi ed in continua evoluzione, ma quelli inerenti le cure primarie sono essenzialmente: il teleconsulto specialistico, la teleassistenza domiciliare, il telemonitoraggio delle patologie croniche (in particolare: scompenso cardiaco, diabete ed insufficienza respiratoria) ed il telesoccorso. Applicare la telematica in ambito medico significa, infatti, rispondere con tempestività alle esigenze diagnostiche (telediagnosi) e terapeutiche (teleassistenza) di cittadini distanti dalle strutture sanitarie o comunque impossibilitati a muoversi da casa, fornire una risposta valida ed efficace in caso di malati cronici, anziani o comunque "fragili" (telemonitoraggio) ed un supporto

indispensabile nelle urgenze (telesoccorso), favorire l'aggiornamento scientifico (teledidattica) ed il collegamento interattivo tra medici (teleconsulto) con condivisione dinamica di informazioni sanitarie. In particolare, l'applicazione di sistemi informatici e di telecomunicazione alle scienze mediche ha reso concrete prospettive inimmaginabili sino a poco tempo fa, come, ad esempio, quella di garantire la "sicurezza sanitaria" del paziente attraverso la teleassistenza domiciliare ed il telemonitoraggio sanitario delle patologie croniche, definite ormai come "la nuova emergenza sanitaria". L'innovazione tecnologica può, quindi, fornire un contributo sempre più significativo all'aumento dell'efficacia, dell'efficienza e dell'equità di accesso alle prestazioni sanitarie.

La cardiologia è l'area in cui la telemedicina ha trovato una più rapida e naturale applicazione [8]. La trasmissione a distanza di dati afferenti alla sfera cardiocircolatoria, si è presto enucleata come una speciale branca della telemedicina, detta *telecardiologia*. La telecardiologia attiene specificamente alla trasmissione a distanza di dati e segnali relativi a grandezze cardiocircolatorie (segnale elettrocardiografico - ECG, frequenza cardiaca, pressione arteriosa, ossimetria, di parametri di coagulazione e glicemia), permettendo così di tenere sotto controllo lo stato di salute generale di pazienti cardiopatici. Due elementi hanno facilitato l'affermazione della telecardiologia come l'area di maggiore espansione della telemedicina: da una parte, la relativa facilità della trasmissione di parametri cardiovascolari, tramite apparecchi relativamente semplici e poco costosi, dall'altra la reale importanza della trasmissione in tempo reale dei dati stessi, sia per la gestione di situazioni d'emergenza che per la vigilanza di pazienti cardiopatici.

2.2 Continuità assistenziale

I più recenti modelli di assistenza sanitaria mettono in evidenza l'importanza della cura del paziente anche al di fuori delle strutture sanitarie, non solo al fine di una riduzione della probabilità di nuovi eventi acuti ma anche al fine di contenere i costi, sempre crescenti, del sistema sanitario. Il paziente post evento

cardiovascolare acuto, dimesso dalla struttura specialistica, deve seguire un percorso terapeutico/riabilitativo che si protrae nel tempo e coinvolge sia le strutture della medicina di base, che l'ambiente familiare/domiciliare del paziente stesso. I più recenti dati di letteratura evidenziano l'importanza del raggiungimento dei target terapeutici (pressione arteriosa, frequenza cardiaca e glicemia) in tempi relativamente brevi al fine di ridurre la probabilità di nuovi eventi acuti. La tecnologia dei dispositivi medici attuali mette a disposizione di parte della popolazione metodi di automisura di parametri di interesse cardiovascolare, utili a delineare un quadro complessivo dello stato di salute ed una stima del rischio di eventi acuti [9]. Tuttavia, molteplici fattori possono limitare la fruibilità di questi strumenti in particolari tipologie di pazienti, che, per ragioni socio-economiche o culturali, non siano in grado di seguire autonomamente il percorso terapeutico e assistenziale previsto. In questi casi si rende necessario da un lato l'aiuto di familiari o di personale volontario e dall'altro un ulteriore sforzo tecnologico verso la semplificazione delle procedure di misura e di invio dei dati ai centri clinici di riferimento. Da qui l'idea d'indirizzare gli sforzi verso lo studio di soluzioni tecnologiche e metodi per telemedicina, con particolare riguardo alla trasmissione di segnali di interesse cardiovascolare in ambiente wireless.

Un'analisi della letteratura ha inoltre mostrato come modelli di continuità assistenziale basati sulla auto misurazione di pressione arteriosa e/o glicemia siano sufficientemente affidabili dal punto di vista degli strumenti di auto misurazione [10-13], mentre la comunicazione del dato al centro di riferimento, prevalentemente affidata al paziente stesso, che deve provvedere di volta in volta provvedere all'inserimento dei dati misurati in telefoni cellulari o palmari, si è dimostrata inaffidabile [14,15], o rimane prerogativa dei pazienti che hanno familiarità con le tecnologie informatiche [16,17]

2.3 Progetto e realizzazione di una piattaforma GSM

Sulla base di quanto illustrato nei paragrafi precedenti emerge come lo sviluppo di soluzioni tecnologiche di telecardiologia finalizzate all'implementazione

di modelli di continuità assistenziale debba tenere in considerazione il fatto che tali soluzioni siano destinate ad essere collocate ed utilizzate negli ambienti di vita del paziente, od eventualmente siano di tipo indossabile. Per il tipo di obiettivo individuato in questo progetto (misura giornaliera di singoli parametri o di tracciati ECG di durata relativamente breve (qualche minuto), l'utilizzo dei servizi basati sulla piattaforma GSM è sembrata una soluzione tecnologicamente praticabile ed economicamente sostenibile.

Il modello di continuità assistenziale proposto prevede infatti la trasmissione quotidiana e completamente automatica di pressione arteriosa, frequenza cardiaca e glicemia.

I parametri vengono trasmessi attraverso l'invio di SMS al centro clinico di riferimento (fig. 2.1).

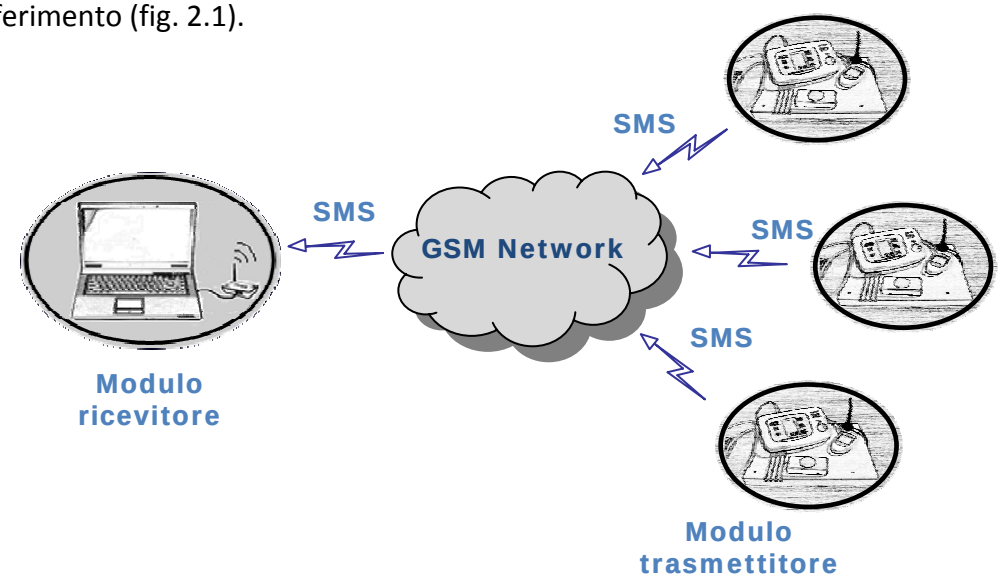


Figura 2.1 - Schema generale della piattaforma.

In caso di mancata o non corretta ricezione delle misure il centro di riferimento interagisce, direttamente o attraverso il supporto dei volontari coinvolti nel progetto, con i pazienti per implementare opportune azioni correttive.

2.3.1 Scelte di progetto

Le soluzioni hardware e software sono state valutate tenendo conto che nei servizi di telemedicina è importante ridurre al minimo le operazioni che il paziente deve eseguire al proprio domicilio. Esse prevedono, per il sistema trasmissivo, sito

al domicilio del paziente, un unico dispositivo, nato dall'assemblaggio tecnologico fra un misuratore di pressione arteriosa, un misuratore di glicemia ed un modulo di trasmissione GSM. La scelta della tecnologia GSM, attraverso lo strumento degli SMS, oltre ad essere economicamente sostenibile (da ogni paziente si riceve al massimo un SMS al giorno), consente una agevole ed automatica trasmissione dei dati misurati. Caratteristiche peculiari del modello proposto sono: i bassi costi associati alla strumentazione domiciliare, derivanti dall'utilizzo di strumentazione reperibile sul mercato; la facilità di utilizzo da parte del paziente, eventualmente con l'aiuto di personale senza specifica formazione sociosanitaria (ad esempio familiari e/o associazioni di volontariato); la possibilità, con costi ragionevoli, di seguire il paziente anche per periodi molto lunghi. Risultati attesi: accettabilità e gradimento del modello proposto da parte dei pazienti e/o familiari; basso tasso di drop-out dei pazienti arruolati e miglior controllo del raggiungimento del target terapeutico; riduzione del numero di richieste improprie di visita specialistica presso il centro clinico di riferimento. Indicatori quantitativi di questi risultati saranno: numero di pazienti che completano il protocollo e numero di misure raccolte per ogni paziente; risultati dei questionari distribuiti ai pazienti, familiari, volontari e medici specialisti; i profili metabolici ed emodinamici raccolti.

2.3.2 Individuazione dei dispositivi

Si è pensato di realizzare questo sistema di telemedicina utilizzando solo dispositivi in commercio, progettando un assemblaggio tecnologico ed apportando il valore aggiunto delle conoscenze dell'integrazione dei sistemi. E'stata dunque condotta una ricerca di letteratura e di mercato finalizzata ad individuare i dispositivi medici che avessero le caratteristiche tecniche per essere collegati al modulo di trasmissione. Sono stati individuati un misuratore di pressione arteriosa AND, UA767PC della AD (costo approssimativo 90 €), ed un misuratore di glicemia GLUCOG della Menarini Diagnostic (costo approssimativo 40 €) (fig. 2.2).

Figura 2.2 - Misuratori di pressione e di glicemia.

Entrambi i dispositivi hanno la capacità di memorizzare diverse misure e sono provvisti di una porta seriale per essere connessi al modulo GSM. E' importante inoltre sottolineare che l'analisi di mercato aveva inoltre permesso di identificare anche dispositivi dotati di interfaccia bluetooth. Da un punto di vista tecnico ciò ne avrebbe evidentemente consentito l'utilizzo all'interno del progetto, tuttavia sono stati esclusi a causa dei costi sensibilmente più alti. E' tuttavia ipotizzabile che in futuro la connessione bluetooth diventi economicamente confrontabile con la connessione seriale.

Per quanto riguarda la trasmissione del dato la soluzione individuata è quella rappresentata da un modem GSM modello TC65 della Siemens (costo approssimativo 90 €), programmabile in Java e dotato di due porte seriali. Il TC65 unisce un modem GSM ad un microcontrollore programmabile in ambiente Java. Ciò ha inizialmente suggerito di usare il micro controllo integrato nel modem per gestire il protocollo di comunicazione con il pressurometro ed il misuratore di glicemia, tuttavia nello sviluppo del progetto l'ambiente di sviluppo Java non ha mostrato una sufficiente flessibilità per consentire l'esecuzione robusta del codice necessario all'interazione con gli altri dispositivi. Per gestire la comunicazione tra il modem GSM ed i misuratori di pressione e glicemia è stato dunque necessario introdurre un altro microcontrollore. E' stato scelto un microcontrollore dsPIC18F8722della Microchips, programmabile in C (demo board, costo approssimativo 90 €) (fig. 3).

Figura 2.3 - Modulo GSM e microcontrollore.

Il microcontrollore è un PIC a 8 bit con 40 MIPS, alimentato con una tensione di 5 V, che dispone di un compilatore per linguaggio C (C18) in un ambiente di sviluppo facile da usare (MPLAB) e di un repertorio di 75 istruzioni, la maggior parte di 24 bit di lunghezza (ve ne sono alcune da 48). Per quanto riguarda la capacità di memorizzazione, quella di programma è di tipo FLASH (128 kB), quella di dati SRAM (4kB). Tra le caratteristiche principali, riassunte in tabella 2.1, menzioniamo il convertitore AD da 10 bit fino a 16 canali d'ingresso e i moduli di capture con 8 canali d'ingresso.

Tabella 2.1 - Caratteristiche principali del PIC18F8722.

Parameter Name	Value
Flash Memory Size	128KB
EEPROM Memory Size	1024byte
RAM Memory Size	3936Byte
N. of I/O Lines	70
N. of ADC Inputs	16
N. of Timers	5
N. of PWM Channels	14
Clock Frequency	40MHz
Digital Communication Peripherals	EUSART, I2C, PSP, SPI
Min Supply Voltage	4.2V
Max Supply Voltage	5.5V
N. of Pins	80
Operating Temperature Range	Da -40°C a +85°C
SVHC	No SVHC
Max Operating Temperature	85°C
Min Temperature Operating	-40°C
Digital IC Case Style	TQFP
Lead Spacing	0.5mm

Il sistema di trasmissione è completato da un circuito per il condizionamento dei segnali (costo approssimativo 20 €) (fig. 2.4). Il dispositivo ha caratteristiche di semplicità ed economicità tali da renderlo integrabile nei progetti di assistenza domiciliare e dimissione protetta implementati od in corso di implementazione in diverse realtà sanitarie nazionali. E' estendibile ad altri gruppi particolari di pazienti, quali ad esempio i pazienti diabetici e HIV, per i quali è noto un aumento del rischio cardiovascolare.

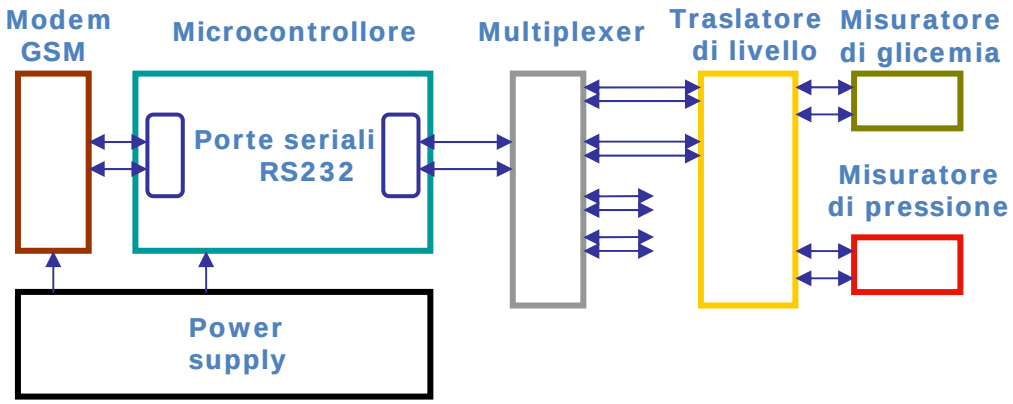
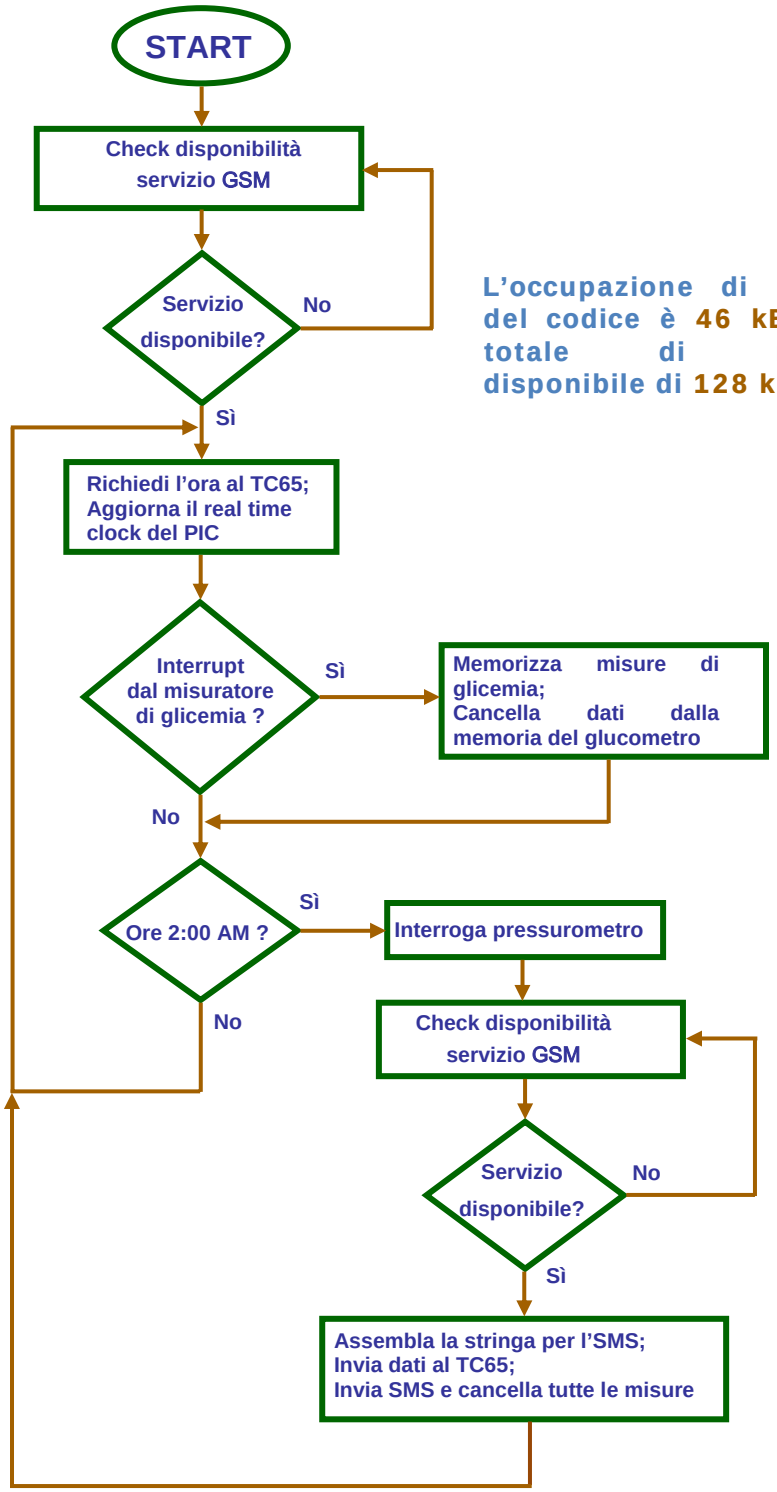


Figura 2.4 - Schema a blocchi del modulo trasmettitore.

2.3.3 Soluzioni software

Nel microcontrollore, una applicazione in C provvede ad interrogare quotidianamente gli strumenti e a codificare le misure in una stringa. Ad interrogazione ultimata, esso, attraverso la porta seriale, invia un comando al modem interno del TC65, il quale provvede a spedire i dati sotto forma di SMS ad un altro TC65, fisicamente collegato al computer del centro clinico di riferimento (fig. 2.5). Qui una applicazione in ambiente di sviluppo Java Sun Studio 1.4.1 permette la decodifica dei messaggi e la loro archiviazione sul database. Per l'archiviazione dei dati è stato utilizzato un database Microsoft Access, in cui sono presenti due tabelle, una riguardante l'anagrafico dei pazienti, che è popolata dai medici all'atto dell'iscrizione, ed una per l'archiviazione delle misure ricevute attraverso i messaggi.



L'occupazione di memoria del codice è 46 kB, su un totale di memoria disponibile di 128 kB

Figura 2.5 - Diagramma di flusso delle azioni del microcontrollore.

2.3.4 Realizzazione, collaudo e messa in opera

Tutte le fasi del disegno dell'interfaccia HW sono state realizzate in un unico ambiente applicativo, il Design Explorer fornito da Protel 99 SE. In particolare:

lo schema elettrico;

il layout, grazie alle librerie di PCB footprint (ovvero di forme e dimensioni su circuito stampato) dei diversi componenti in commercio e alle potenti funzioni (manuali e automatiche) di piazzamento dei componenti e di routing;

Altre scelte hanno riguardato:

il tipo di componenti; si è optato per resistori a film metallico, con tolleranza dell'1%;

il tipo di montaggio dei componenti; utilizzando la PCB Board Wizard di Protel, si è costruito un supporto del circuito personalizzato, delle dimensioni opportune, con due strati (di connessioni) comunicanti attraverso fori non metallizzati, prevedendo l'utilizzo di componenti trough-hole (e infatti tutti i resistori, condensatori, operazionali di sopra sono stati scelti trough-hole);

il piazzamento dei componenti e delle connessioni; per questo scopo è stato usato l'autorouter di Protel, ma, sebbene il circuito non fosse particolarmente complesso, sono stati necessari successivi aggiustamenti manuali, riguardanti le larghezza delle piste, delle piazzole con i rispettivi fori, la possibilità di introdurre ponticelli, etc.; si è ricorsi anche all'utilizzo di vie (cioè percorsi tra i due strati), che sono state successivamente metallizzate (cioè riempite con un filo di stagno) per non perdere la continuità delle piste (fig. 2.6).

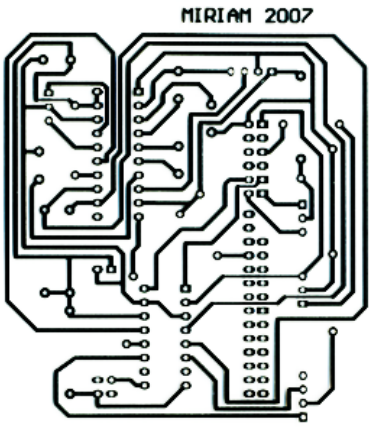


Figura 2.6 - Realizzazione del PCB.

Ultimo passo è stato la realizzazione fisica del circuito. In particolare, si è provveduto alla:

Stampa su carta traslucida delle piste;

Fotoincisione delle piste, tramite esposizione agli UV, su basetta presensibilizzata;

Incisione chimica del rame attraverso un bagno di persolfato di sodio, per ottenere la basetta dotata delle piste, piazzole e vie su entrambe le facce;

Fase di montaggio dei componenti sulla basetta;

2.4 Valutazione dei risultati del sistema di telemedicina

Le unità domiciliari realizzate (fig. 2.7) sono state fornite a pazienti dimessi post evento cardio-cerebrovascolare acuto, per un periodo di 180 giorni per paziente. Complessivamente, sono stati arruolati 20 pazienti, ai quali è stato chiesto di misurare la pressione e la glicemia secondo la loro particolare storia sanitaria e le loro patologie. Al termine del periodo di sperimentazione, sono stati valutati parametri di accettabilità e usabilità del sistema da parte dei pazienti, ed è stata condotta l'analisi statistica dei dati clinici inviati dai pazienti quotidianamente. Diciassette pazienti hanno completato il periodo di telemonitoraggio. Durante un periodo monitoraggio di 1283 giorni cumulativi, ci sono state 1139 sessione di trasferimento dati (numero di SMS complessivamente ricevuti), una media di 67 (SD 61) per paziente. In media, il numero delle misure di pressione arteriosa e di glicemia ricevute è stato rispettivamente 0.84 e 0.13 per giorno. Dal grafico in figura 2.8, relativo al monitoraggio del paziente contraddistinto da Id pari a 5, si può notare il trend discendente dei valori di pressione. La percentuale di esatta codifica/decodifica dei dati trasmessi è stata del 100%, così come la stabilità del sistema di telemonitoraggio, vale a dire che il trasferimento dei dati è stato sempre possibile. Dai dati relativi al questionario circa la accettabilità e usabilità del sistema, risulta un elevato grado di soddisfazione e compliance dei pazienti con il sistema (tab. 2.2)

Figura 2.7 - Il modulo trasmettitore, con i misuratori di pressione e di glicemia.

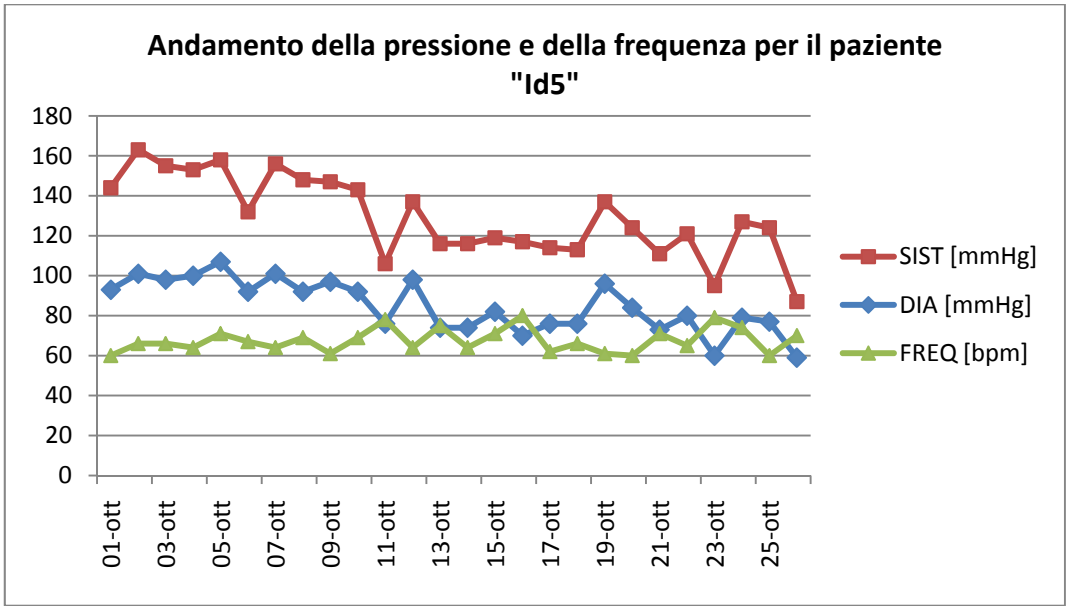


Figura 2.8 - Andamento della pressione per il paziente "Id5", nel mese di ottobre. Appare evidente il trend discendente della pressione sistolica e diastolica.

Tabella 2.2 - Questionario sull'accettabilità ed usabilità del sistema.

Domande	**Risposte (%)**		
	Poco	**Abbastanza**	**Molto**
Facilità d'installazione del sistema	---	14.3	85.7
Facilità d'utilizzo del sistema	---	14.0	86.0
Cambiamento delle abitudini	---	28.6	71.4
Miglioramento delle condizioni di salute	14.4	42.8	42.8
Qualità del servizio	**Discreta**	**Buona**	**Ottima**
	---	14.3	85.7
Attività che ha comportato maggior disagio	**Misura di pressione**	**Misura di glicemia**	**Nessuna delle due**
	---	20.0	80.0

Capitolo 3.

Algoritmi di riconoscimento di fibrillazione atriale.

3.1 La fibrillazione atriale

3.1.1 Definizione, epidemiologia e costi

La FA è la più comune aritmia che si incontra nella pratica clinica (8% - 10% nei pazienti con età superiore ai 70 anni) ed caratterizzata da una completa irregolarità dell'attivazione elettrica degli atri. In particolare, gli impulsi elettrici provenienti dal *nodo seno-atriale* divengono disorganizzati originando battiti cardiaci irregolari. In seguito alla irregolarità nella contrazione degli atri è associata anche una irregolarità nella risposta dei ventricoli, che si manifesta visivamente con un intervallo RR più corto del normale, all'interno del tracciato ECG. In presenza di tale anomalia, le normali contrazioni atriali vengono sostituite da movimenti rapidi e caotici, assimilabili a una vibrazione, e completamente inefficaci ai fini della funzione emodinamica. Tale patologia può essere cronica, persistente nel tempo, oppure parossistica, con episodi di durata variabile che possono variare da pochi secondi ad alcune ore o giorni.

Negli ultimi 20 anni, si è osservato un incremento del 66% delle ospedalizzazioni dovute a insorgenza di FA. Le cause di tale aumento sono da ricercare nella combinazione di vari fattori quali: l'invecchiamento della popolazione, una crescente prevalenza di patologie cardiovascolari croniche e un diverso approccio alla diagnosi tramite l'uso di dispositivi di

monitoraggio ambulatoriali [18,19]. Dunque la FA è un problema di sanità pubblica estremamente costoso; globalmente, è stimato un costo annuo per paziente di circa 3000 €, e considerata la prevalenza, il carico sociale è enorme, circa 13,5 miliardi di euro annui nella sola Unione Europea. Nonostante i vari studi effettuati riguardo il costo di tale patologia, in vari Paesi aventi differenti sistemi di Assistenza Sanitaria, il costo del trattamento della FA appare essere molto simile in tutti gli studi e si avvicina a quello osservato dallo studio *COCAF.24* [20].

3.1.2 Diagnosi

Il ritmo cardiaco, in individui in condizioni normali e stabili, si attesta solitamente intorno a 60÷80 pulsazioni al minuto, mentre in seguito all'insorgenza di FA, la frequenza degli impulsi atriali si innalza variando tra 450 e 600 battiti al minuto (bpm).

All'interno del tracciato elettrocardiografico, la FA si manifesta con l'assenza dell'onda P (fig. 3.1), sostituita da rapide oscillazioni definite *onde di fibrillazione* che variano continuamente in ampiezza, forma e frequenza (*450÷600 bpm*), associate ad un'irregolare e rapida risposta ventricolare.

Per riuscire a diagnosticare una FA, è innanzitutto necessario eseguire un esame elettrocardiografico, nel momento in cui si sospetta la presenza di un battito irregolare, o nel momento in cui diviene insistente la presenza di sintomi specifici.

Tuttavia, la FA si può presentare anche in forma asintomatica, o silente, rappresentando un evento occasionale all'interno dell'ECG standard in circa il 20% dei casi [21]. Sono stati stimati, all'interno di uno studio [22], i valori di sensibilità e specificità di un software, personale medico e accoppiamento tra i due, nell'interpretazione del segnale ECG di:

un software: sensibilità = 83%, specificità = 99%

un medico primario: sensibilità = 80%, specificità = 92%

un medico primario con l'ausilio di un software: sensibilità = 92%, specificità = 91%.

Un ECG ambulatoriale effettuato sporadicamente in modo casuale permette di individuare un episodio di FA intermittente solo nel 30% dei casi. Tale probabilità aumenta utilizzando una registrazione Holter 24h o Holter 7gg, raggiungendo il 50% ed il 70% circa, rispettivamente [23]. Sulla base di queste evidenze, la letteratura suggerisce la necessità di un monitoraggio almeno giornaliero dei pazienti affetti da questa patologia. Ciò è alla base della idea progettuale proposta: la diagnosi automatica, domiciliare sulla base di un tracciato di pochi minuti, effettuato in maniera autonoma dal paziente, con trasmissione automatica del dato diagnostico ad un centro clinico.

3.2 Algoritmi per il riconoscimento della fibrillazione atriale

Come accennato in precedenza, la FA in molti pazienti si manifesta come episodi ad insorgenza casuale, di durata estremamente variabile (da pochi secondi a giorni). Il rischio di eventi cardiovascolari acuti associati alla FA aumenta con il perdurare dell'aritmia. Una diagnosi entro poche ore dall'insorgenza riduce i rischi e consente un più ampio ventaglio di soluzioni terapeutiche (sia farmacologiche che elettriche). Una soluzione tecnologica efficace non può dunque prescindere dalla specificità di questa aritmia e deve prevedere acquisizioni quotidiane del segnale ECG, possibilità di diagnosi automatica ed eventualmente di trasmissione del dato ad un centro clinico.

Il gold standard per la diagnosi della FA è rappresentato da un ECG a 12 derivazioni, tipicamente refertato da un cardiologo o da uno specialista in medicina d'urgenza. Tuttavia negli ultimi anni la ricerca scientifica si è dedicata alla messa a punto di :

- algoritmi automatici di interpretazione del tracciato ECG ai fini del riconoscimento della FA ([24]);

- metodi basati su ECG con un numero inferiore di derivazioni ([25-27]);
- sensori e segnali alternativi all'ECG ([28-30]);

Alcuni gruppi di ricerca hanno poi concentrato la propria attività nella messa a punto di indicatori per la stratificazione del rischio e per la stima della probabilità di occorrenza di un episodio di FA [31].

3.2.1 L'algoritmo di Tateno e Glass

Il segnale ECG, pensato come funzione del tempo, è solo approssimativamente periodico, avendo alcune caratteristiche variabili, la principale delle quali è l'intervallo di tempo che intercorre tra due picchi R consecutivi (intervallo RR) (fig. 3.1). Il picco R corrisponde alla depolarizzazione dei ventricoli, cui segue la contrazione (sistole) avvertita come il battito principale del cuore, che si manifesta anche nel battito del polso. I tracciati RR possono presentare differenze qualitative evidenti in relazione alle condizioni fisiologiche e patologiche, come, per esempio, nei casi mostrati. Lavori recenti basati su misure di irregolarità del battito cardiaco indicano che questa è una strada possibile per la messa a punto di algoritmi implementabili in dispositivi di tipo domiciliare.

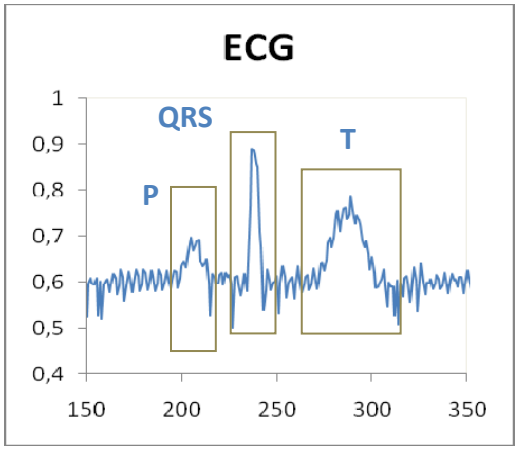


Figura 3.1 - Localizzazione delle onde P, T e del il complesso QRS in un ciclo di ECG.

Semplici descrittori di variabilità (come per esempio il coefficiente di

variazione) infatti, forniscono risultati interessanti, suggerendo la possibilità di migliorare sensibilità e specificità utilizzando metodiche di analisi relativamente più complesse. La possibilità di realizzare una tale diagnosi era già stata prospettata da Tateno e Glass (Tateno , Glass L., *Automatic detection*, cit.), attraverso l'analisi della sequenza degli intervalli battito-battito (RR) e della differenza tra due successivi intervalli RR (delta RR) (fig. 3.2).

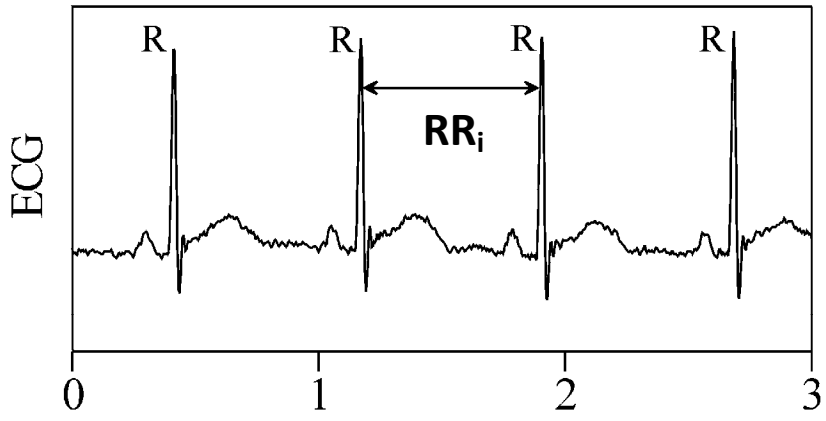


Figura 3.2 - Intervallo RR su tracciato ECG.

Questo metodo, se applicato alla rilevazione di eventi di fibrillazione atriale, mostra una sensibilità del 94.4% ed una specificità del 97.2% (fig.

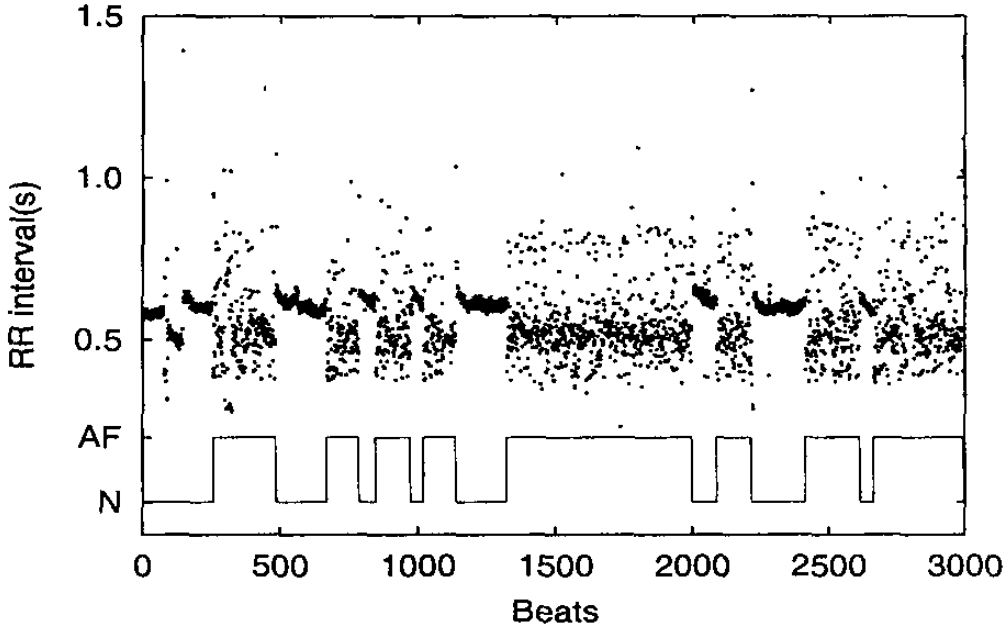


Figura 3.3 - Serie di intervalli RR per un paziente con FA (Tateno , Glass L., *Automatic detection*, cit.).

3.2.2 Riconoscimento del QRS dal segnale ECG

L'irregolarità dei battiti cardiaci è, nella maggior parte dei casi, estratta dal segnale ECG, mediante riconoscimento dei complessi QRS (fig. 3.1). In letteratura sono stati proposti varie classi di algoritmi di riconoscimento del QRS, classificabili in funzione della loro *complessità* e delle loro *prestazioni*. La classe con minore complessità e che presenta tempi di calcolo più bassi si basa sull'utilizzo di soglie. Appartengono a questa classe 4 differenti tipi base di algoritmi:

AF: Algoritmi basati sull'ampiezza del segnale ECG e sulla sua derivata prima;

FD: Algoritmi basati sulla sola derivata prima del segnale ECG;

FS: Algoritmi basati sulla derivata prima e seconda del segnale ECG;

DF: Algoritmi basati su una versione del segnale ECG filtrata numericamente.

Di seguito per ognuno di queste categorie si riportano alcuni degli algoritmi presenti in letteratura. I dati riportati fanno riferimento ad un segnale di ampiezza compresa tra -10 mV e 10 mV amplificato con guadagno 1000, campionato a 250 Hz (intervallo di campionamento = 4 ms). La durata tipica del QRS fisiologico a di campionamento di 250 è pari 100 ms, che corrisponde a 25 punti per una frequenza campioni/secondo, l'ampiezza tipica varia tra 1 e 3 mV.

Algoritmi basati sull'ampiezza e la derivata prima

Algoritmo di Fraden-Newman (AF2)[32]

Il primo passo dell'algoritmo prevede il calcolo della soglia di ampiezza scelta pari al 40% del massimo del segnale. Indicato con X(n) il segnale ECG, in funzione degli istanti n:

soglia = 0.4 max [X(n)] .

Il segnale viene poi rettificato usando il seguente algoritmo:

$Y_0(n) = X(n)$ se $X(n) < 0$

$Y_0(n) = - X(n)$ se $X(n) <= 0$

Il segnale rettificato è sottoposto ad un processo detto "low level clipper":

$Y_1(n) = Y_0(n)$ *se* $Y_0(n) > soglia$

$Y_1(n) = soglia$ *se* $Y_0(n) < soglia$

Successivamente si calcola la derivata prima con l'operazione:

$Y_2(n) = Y_1(n+1) - Y_1(n-1)$

ed infine si applica la seguente regola di decisione: si è in presenza di un QRS se

$Y_2(i) > 0.7$ *(linea a tratti)*

Algoritmo di Moriet-Mahoudeaux (AF1)[33]

Il primo passo dell'algoritmo prevede il calcolo di una soglia di ampiezza pari al 30% del massimo del segnale: $soglia = 0.3 \max [X(n)] \quad 0 < n < M$

Successivamente si calcola la derivata prima usando la formula

$Y(n) = X(n+1) - X(n-1)$

Si cercano 3 punti consecutivi della derivata che superino la soglia di 0.5 mv, poiché il fronte salita del QRS dura tipicamente non più di 30 ms, di che equivale a massimo 7 punti e poiché la sua ampiezza tipica varia da 1 a 3 mV la derivata calcolata avrà almeno tre valori superiori a 0.5. Nei successivi 23 punti (25 punti corrispondono alla durata tipica del QRS) è necessario individuare un tratto decrescente, derivata positiva. La soglia è posta a -0.3 poiché RS risulta meno pendente del tratto QR. Successivamente si verifica anche che nel tratto individuato tutti i punti superino la soglia di ampiezza.

La regola di decisione adottata è:

$Y(i), Y(i+1), y(i+2) > 0.5$ (linea a tratti e punti)

$y(j), Y(j+1) < -0.3$ (linea a tratti e doppio punto)

$(i+2) < j < (i+25)$ (25= durata in punti del QRS)

X(i), X(i+1), ..., X(j+1) > soglia ampiezza (linea a tratti)

Algoritmo di Gustafson (AF3)[34]

Il primo passo dell'algoritmo prevede il calcolo della derivata in accordo con la formula:

Y(n) = X(n+1) - X(n-1)

Si è in presenza di un QRS se per quattro punti consecutivi la derivata supera 0.15 e nei due punti centrali la derivata e il segnale hanno lo stesso segno

Y(i) >= 0.15, Y(i+1), Y(i+2), Y(i+3) > 0.15

y(i+1) * X(i+1), y(i+2) * X(i+2) > 0

Algoritmi basati sulla derivata prima

Algoritmo di Menard (FD1)[35]

Il primo passo prevede il calcolo della derivata prima usando la formula:

Y(n) = - 2 X(n-2) - X(n-1) + X(n+1) + 2 X(n+2)

Successivamente si calcola la soglia pari al 70% del massimo della derivata

Soglia = 0.70 max [Y(n)]

E si decide di essere in presenza di un QRS se

y(i) > soglia

Algoritmo di Holsinger (FD2)[36]

Il primo passo prevede il calcolo della derivata prima usando la formula:

Y(n) = X(n+1) - X(n-1)

Si riconosce la presenza di un QRS quando quattro punti consecutivi della derivata di

prima superano la soglia 0.45

Algoritmi basati sulla derivata prima e seconda

Algoritmo di Balda (FS1)[37]

Il primo passo dell'algoritmo prevede il calcolo del modulo della derivata prima

$Y_0(n) = ABS\ [X(n+1) - X(n-1)]$

Successivamente si passa al calcolo del modulo della derivata seconda

$Y_1(n) = ABS\ [\ X(n+2) - 2\ X(n) + X(n-2)]$

Infine si calcola la somma pesata dei due moduli:

$Y_2(n) = 1.3\ Y0(n) + 1.1\ Y_1(n)$

Si è in presenza di un QRS se per almeno 6 dei successivi 8 punti [i+1, i+2, ..., i+8] la somma pesata supera la soglia di 1.0

Algoritmo di Ahlstrom-Tompkins (FS2)[38]

Il primo passo dell'algoritmo consiste nel calcolo del modulo della derivata prima:

$Y_0(n) = ABS\ [\ X(n+1) - X(n-1)]$

Successivamente il modulo della derivata prima viene filtrato (smoothed) con un filtro la cui equazione alle differenze è: $Y_1(n) = [Y_0\ (n-1) + 2\ Y_0(n) + Y_0(n+1)]$

Si calcola il modulo della derivata seconda :

$Y_2(n) = ABS\ [X(n+2) - 2X(n) + X(n-2)]$

Infine si calcola la somma del modulo della derivata prima filtrato e del modulo della

derivata seconda rettificata:

$Y_3(n) = Y_1(n) + Y_2(n)$

Si calcolano le due soglie per la regola di decisione:

soglia primaria = 0.8 max $[Y_3(n)]$

soglia secondaria = 0.1 max $[Y_3(n)]$

Si è in presenza di un QRS se un punto di tale somma supera la soglia primaria e i successivi 6 la soglia secondaria:

$Y_3(i) >= soglia\ primaria \quad e \quad Y_3(i+1), Y_3(i+2), ..., Y_3(i+6) > soglia\ secondaria$

Algoritmi basati sul filtraggio numerico

Algoritmo di Engelse-Zeelenberg (DF1)[39]

Come primo passo l'algoritmo prevede il calcolo della derivata prima

$Y_0(n) = X(n) - X(n-5)$

Il derivatore utilizzato se la frequenza di campionamento è 250 Hz rappresenta un efficiente derivatore con filtro notch a 50 Hz incorporato, questa caratteristica, ovviamente migliora le prestazioni dell'algoritmo in presenza di una forte interferenza elettrica (50Hz).

La derivata è poi filtrata con un filtro bassa-basso la cui equazione alle differenze finite è data dalla:

$Y_1(n) = Y_0(n) + 4\,Y_0(n-1) + 6\,Y_0(n-2) + 4\,Y_0(n-3) + Y_0(n-4)$

Si è in presenza di un QRS se si trova un punto in cui $Y_1(i) > 21.0$ e nella successiva regione di ricerca lunga 40 campioni pari a 160 ms si verifica almeno una delle seguenti tre condizioni:

condizione 1 $\quad Y_1(i+j) < -21.0 \quad in\ 0 < j < 40$

condizione 2 $\quad Y_1(i+j) < -21.0 \quad in\ 0 < j < 40$

$Y_1(i+k) > 21.0 \quad in\ j < k < 40$

condizione 3 $\quad Y_1(i+j) < -21.0 \quad in\ 0 < j < 40$

$Y_1(i+k) > 21.0 \quad in\ j < k < 40$

$Y_1(i+l) < -21.0 \quad in\ k < l < 40$

Il valore della soglia posto pari a 21 è dovuto all'introduzione del filtro non normalizzato il cui guadagno è pari a 16.

Algoritmo di Okada (DF2)[40]

Il primo passo prevede di filtrare l'ECG con un filtro passa-basso a finestra mobile (a 3 punti - filtro di Hanning) la cui equazione alle differenze è data dalla:

$Y_0(n) = [X(n-1) + 2\,X(n) + X(n+1)] / 4$

Successivamente il segnale viene filtrato con un altro filtro passa-basso la cui equazione alle differenze finite è:

$$Y_1(n) = \frac{1}{2m+1} \cdot \sum_{k=n-m}^{n+m} Y_0(k)$$

Quindi si calcola il quadrato della differenza tra ingresso ed uscita del filtro:

$Y_2(n) = (Y_0(n) - Y_1(n))^2$

Il quadrato della differenza è quindi filtrato :

$$Y_3(n) = Y_2(N) \cdot \left[\sum_{k=n-m}^{n+m} Y_0(k) \right]^2$$

E infine si calcola il segnale :

$Y_4(n) = Y_3(n)$ se $[Y_0(n) - Y_0(n-m)] * [Y_0(n) - Y_0(n+m)] > 0$

$Y_4(n) = 0$ Altrimenti

Scelta la soglia per la regola di decisione pari al 12.5% del massimo si ritiene di essere in presenza di un QRS se il segnale Y4 supera la soglia almeno in un punto

Confronto degli algoritmi di rivelazione del QRS

Molti algoritmi esistenti per rivelazione del QRS richiedono un segnale ECG abbastanza privo di rumore. Per cercare di quantificare l'immunità al rumore degli algoritmi presentati nelle pagine precedenti, la

valutazione è stata condotta utilizzando un tracciato ECG privo di rumore a cui si sono sommati 4 diversi tipi di interferenze, ed è stata calcolata per ogni algoritmo la percentuale di QRS correttamente riconosciuti ed il numero di falsi riconoscimenti [41]. Nessuno degli algoritmi presentati è chiaramente superiore agli altri anche se l'algoritmo di Engelse e Zeelenberg appare essere quello più immune alle diverse combinazioni del rumore. Questa caratteristica può essere parzialmente attribuita alla presenza del filtro notch a 50Hz, filtro che potrebbe essere applicato anche agli altri algoritmi. Gli algoritmi basati sull'ampiezza e la derivata prima risultano essere molto immuni dal rumore di tipo elettromiografico. Sfortunatamente questi algoritmi sono sensibili alle variazioni della linea di base che ne limita fortemente le prestazioni. E' importante notare che tale studio, non ha indagato sulla capacità degli algoritmi di riconoscere differenti forme di QRS normali ed anormali né di evitare falsi riconoscimenti dovuti ad ampie ed appuntite onde T. Inoltre., in applicazioni con limitate risorse di memoria e di calcolo, o con l'esigenza di risposte real-time, questi algoritmi possono presentare difficoltà di implementazione.

3.2.3 Riconoscimento QRS: L'algoritmo di Pan e Tompkins

L'algoritmo di Pan e Tompkins [42] è uno dei metodi più utilizzati per il riconoscimento real-time del complesso QRS dal segnale ECG. L'algoritmo, basato sulla slope, l'ampiezza e la larghezza del complesso QRS, include una serie di filtri (passa basso, passa alto, derivatore, quadratore ed integratore) e metodi (soglia adattativa e procedura di ricerca). Il diagramma a blocchi dell'algoritmo è illustrato in figura 3.4.

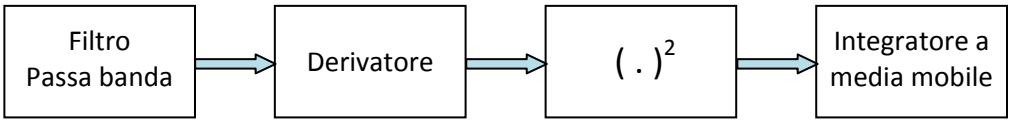


Figura 3.4 - Diagramma a blocchi dell'algoritmo di Pan e Tompkins.

In particolare, il filtro passa banda, ottenuto dalla cascata di un filtro passa basso (f_c=11Hz) e da un filtro passa alto (f_c=5Hz), seleziona l'intervallo di frequenze allo scopo di ridurre le componenti estranee al QRS e cioè l'onda P, l'onda T, ecc..; il filtro derivatore evidenzia la rapida variazione che caratterizza il complesso QRS; il filtro quadratore rende il segnale positivo ed enfatizza le componenti del complesso QRS ed infine il filtro a media mobile opera lo "smooting" del segnale in uscita dal precedente filtro, che potrebbe presentare picchi multipli in corrispondenza del QRS.

Un esempio di implementazione su microcontrollore dell'algoritmo proposto da Pan e Tompkins è riportato in figura 3.5, per un segnale ECG campionato a 200 Hz.

Nel primo grafico è riportato il segnale ECG, acquisito dall'elettrocardiografo.

Nei grafici da 2 a 5 sono riportati i segnali in uscita dai filtri passabanda (PB Output), derivatore (Der. Ouput), quadratore (Quad. Output) ed integratore a media mobile (Integ. Output). In ascissa, per tutti i grafici, è rappresentato il numero dei campioni; in ordinata, volt nel caso del panel 1, U.A. per gli altri, a causa dei diversi guadagni dei filtri applicati. Si noti che, a meno di una traslazione dovuta all'applicazione dei filtri, il segnale rappresentato nel quinto riquadro è significativamente diverso da zero solo in corrispondenza del complesso QRS del segnale originale ed è il segnale sul quale poi si effettua il riconoscimento del QRS stesso.

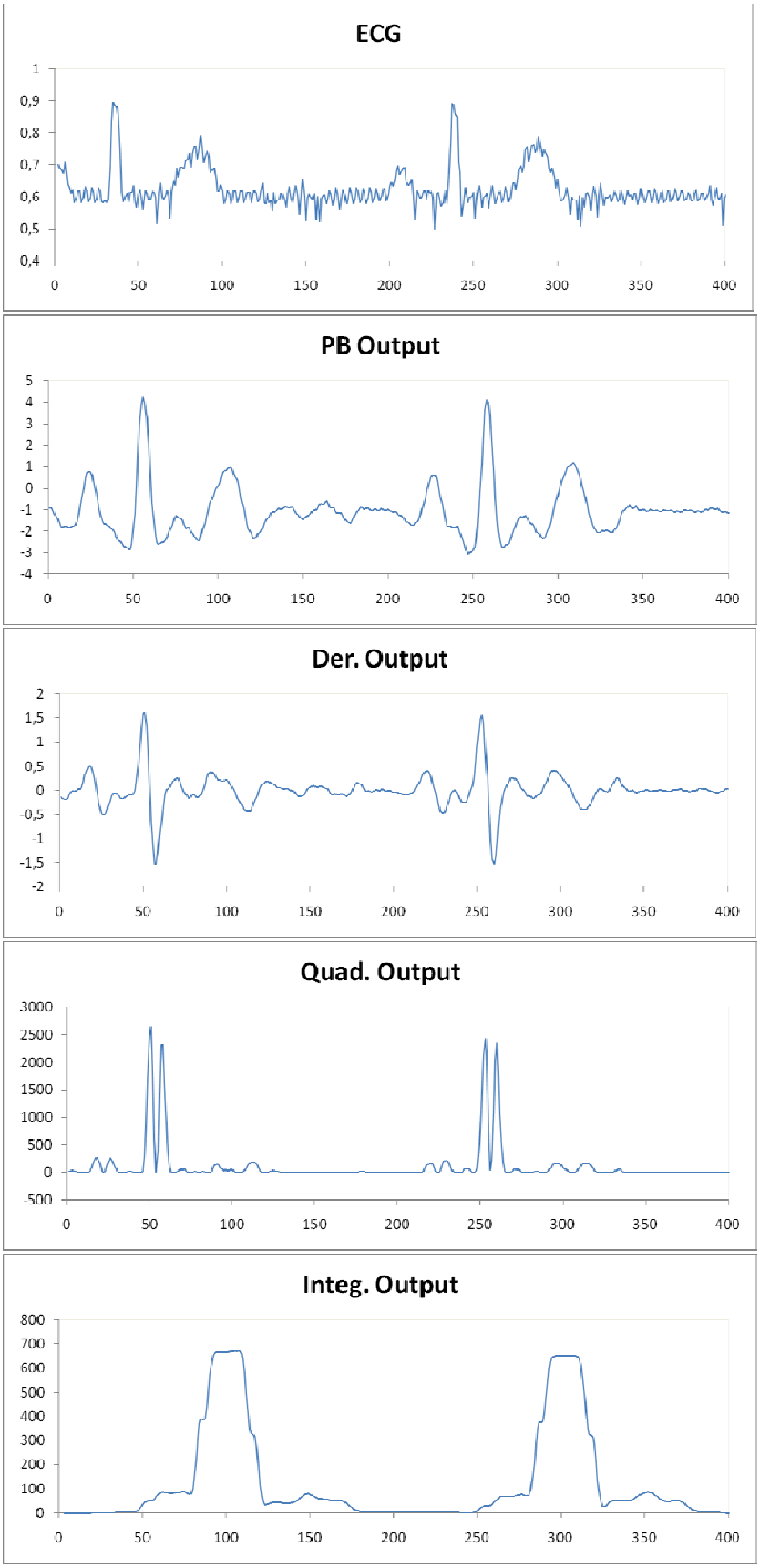


Figura 3.5 - Effetto dell'applicazione dei filtri sull' ECG di partenza, campionato a 200 Hz. In ascissa il numero dei campioni, in ordinata Volt (panel 1) e U.A (panel 2-5).

La successione degli istanti temporali di occorrenza dei battiti viene generalmente rappresentata come una serie temporale avente in ascissa il numero progressivo di battito ed in ordinata la distanza temporale fra due mattiti consecutivi (intervallo RR). Questa rappresentazione viene indicata con il termine di *tacogramma* degli intervalli RR. Un esempio di Tacogramma RR nel caso di ritmo sinusale è riportato nel pannello superiore della figura 3.6. Nel pannello inferiore è riportato un tacogramma RR nel caso di paziente con episodio di FA.

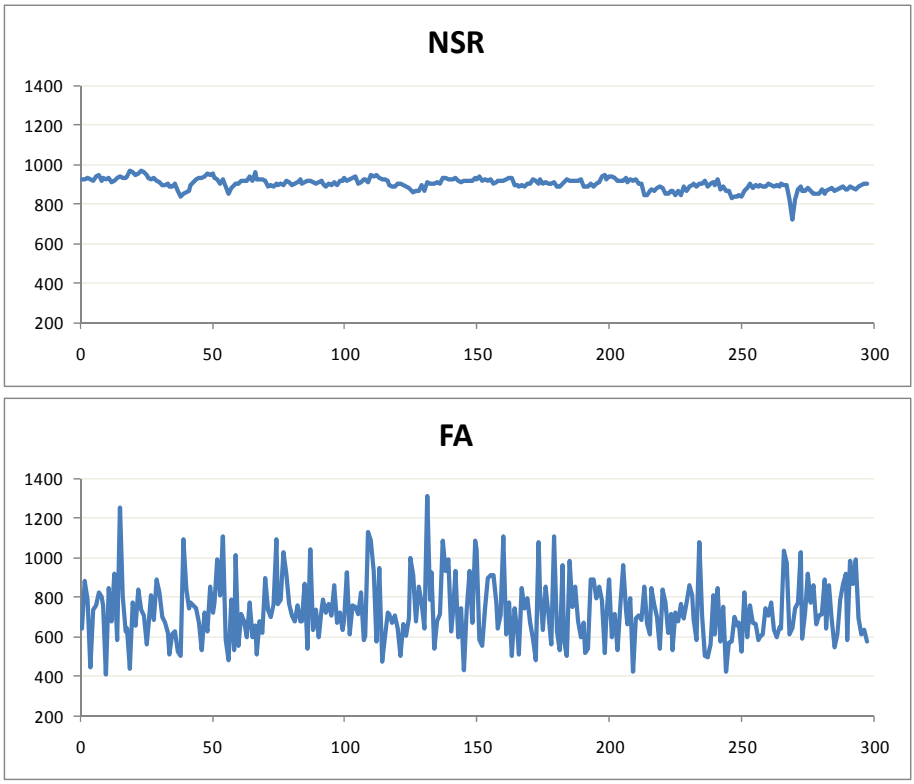


Figura 3.6 – Tacogramma RR per ritmo sinusale (panel a) e fibrillazione atriale (panel b). In ascissa il numero di campioni. In ordinata il valore degli intervalli RR, in ms.

3.2.4 La discriminazione del ritmo: coefficiente di variazione ed entropia

Sulla base della letteratura, in particolare il lavoro di Tateno e Glass sono stati implementati due indici di misura della irregolarità delle serie di intervalli RR: il coefficiente di variazione (CV) e l'entropia di Shannon (EN).

Coefficiente di variazione: è un indice di dispersione che permette di valutare la dispersione dei valori di una serie temporale attorno alla media indipendentemente dall'unità di misura, ed è dato da

$$CV = \frac{\sigma}{\mu}$$

Nel caso di applicazione di nostro interesse (irregolarità del ritmo cardiaco e discriminazione di FA) la letteratura e alcune nostre prove sperimentali evidenziano una maggiore efficacia di questo indice se applicato alla serie delle differenze prime degli intervalli RR (ΔRR). In tale caso, poiché la serie degli ΔRR ha media prossima allo zero, il CV viene calcolato dividendo la deviazione standard della serie dei ΔRR per la media della serie di partenza:

$$CV_{\Delta\mathrm{RR}} = \frac{\sigma_{\Delta\mathrm{RR}}}{\mu_{RR}}$$

Entropia di una sorgente di informazione: misura la quantità di incertezza o informazione presente in un segnale aleatorio. Da un altro punto di vista l'entropia è la minima complessità descrittiva di una sorgente aleatoria, ovvero il limite inferiore della compressione dei dati.

Quando si ha a che fare con una sorgente stazionaria e priva di memoria, la probabilità che un dato simbolo venga emesso dipende solo dal particolare simbolo in questione. A questo punto è quindi possibile

definire l'entropia della sorgente come l'entropia della distribuzione di probabilità che la caratterizza.

Indicata con S la nostra sorgente, si ha quindi che:

$$E_s = -\sum_i p_i \cdot \log_2 p_i$$

dove p è la probabilità con cui viene generato il simbolo i.

L'entropia si misura in bit/simbolo.

Evidentemente il calcolo dell'entropia richiede la stima della funzione densità di probabilità. Questa può essere ottenuta a partire dalla costruzione degli istogrammi di probabilità che RR abbia un certo valore, compreso tra un valore min ed uno max. Una scelta ragionevole è rappresentata da RR_{max} = 300 campioni ed RR_{min} = 80 campioni, che, alla frequenza di 200 Hz, corrispondono rispettivamente a 1.5 e 0.4 secondi.

Con una larghezza dei bin di 2 campioni (10 ms) si è avuta una stima abbastanza affidabile della densità di probabilità dei valori RR, su tracciati di circa 5 minuti.

Un esempio di istogramma relativo ad un paziente in ritmo sinusale è illustrato in figura 3.7.

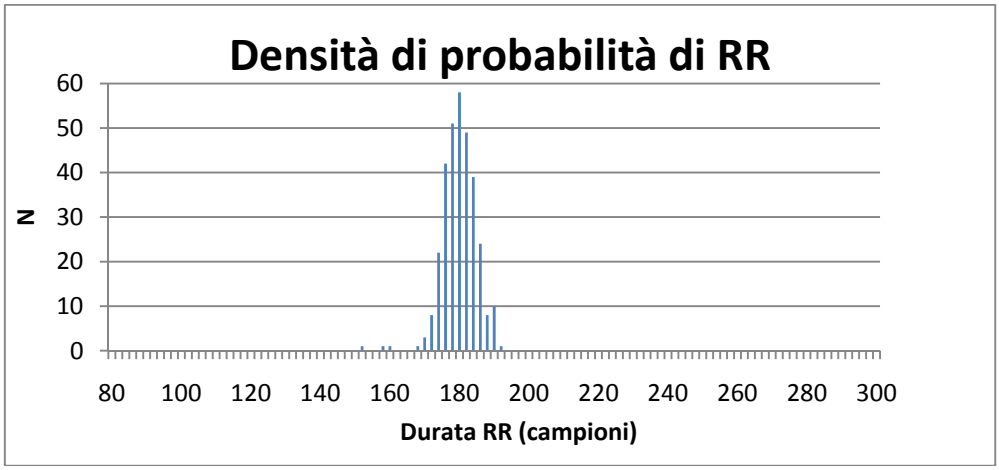


Figura 3.7 – Densità di probabilità della sequenza RR, per un paziente in ritmo sinusale. Valori tipici intorno a 180 campioni, equivalenti a 900 ms.

3.2.5 La discriminazione del ritmo: la distanza di Mahalanobis

Al fine di implementare una criterio automatico di decisione, basato sui valori di CV e EN, si è utilizzato un decisore basato sulla calcolo della *distanza di Mahalanobis*. La distanza di Mahalanobis è una misura di distanza che tiene conto delle correlazioni tra variabili, attraverso le quali differenti pattern possono essere identificati ed analizzati, nonché della dispersione delle variabili stesse all'interno di una popolazione omogenea. Se le correlazioni sono nulle coincide con la distanza euclidea calcolata sulle variabili standardizzate. Si tratta di un'utile maniera per determinare la similarità di uno spazio campionario incognito rispetto ad uno noto. Differisce dalla distanza euclidea in quanto tiene conto delle correlazioni all'interno dell'insieme dei dati e della dispersione dei dati stessi.

Formalmente la distanza di Mahalanobis di un vettore multivariato

$$x = (x_1, x_2, x_3, \dots, x_N)^T$$

rispetto ad un gruppo di valori medi

$$\mu = (\mu_1, \mu_2, \mu_3, \dots, \mu_N)^T$$

e matrice di covarianza S, è definita come:

$$D_M(x) = \sqrt{(x-\mu)^T S^{-1} (x-\mu)}$$

Costituisce una misura "statistica" della distanza tra le unità, che viene calcolata al netto della correlazione esistente tra le variabili.

Nel nostro contesto, abbiamo usato la *distanza di Mahalanobis* per discriminare fra ritmo sinusale e FA. Per far ciò, calcoliamo le grandezze valor medi del coefficiente di variazione della sequenza ΔRR e dell'entropia della sequenza degli RR relativi ai due gruppi, fibrillanti e sinusali

$$\overline{CV_{NSR}} = 0.0669$$

$$\overline{EN_{NSR}} = 2.4202\ bit/simbolo$$

$$\overline{CV_{FA}} = 0.3280$$

$$\overline{EN_{FA}} = 3.9457\ bit/simbolo$$

e le matrici di covarianza, sempre relativi ai due gruppi

$$S_{FA} = \begin{bmatrix} 0.0086 & 0.0076 \\ 0.0076 & 0.0198 \end{bmatrix}$$

$$S_{NSR} = \begin{bmatrix} 0.0022 & 0.0054 \\ 0.0054 & 0.2129 \end{bmatrix}$$

La *classificazione* è un processo che consiste nell'assegnare ogni *caso* nel training set a una classe scelta in un insieme di classi predefinito.

Il criterio di assegnazione di un caso ad una classe si basa sull'esame degli attributi del caso.

Per applicare un classificatore ad un insieme di dati, dobbiamo innanzitutto stabilire l'obiettivo dell'analisi. Nel nostro caso, siamo interessati a

- discriminare la FA rispetto al ritmo sinusale e ad altre aritmie
- discriminare le aritmie generiche (quindi FA compresa) rispetto al ritmo sinusale.

Capitolo 4

Un dispositivo di telemedicina per il riconoscimento della fibrillazione atriale

4.1 Implementazione degli algoritmi sul sistema di telemonitoraggio

Sulla base di quanto descritto nel capitolo precedente, l'algoritmo di Pan e Tompkins è stato scelto per il riconoscimento dei QRS nel sistema di riconoscimento della fibrillazione atriale. Relativamente agli algoritmi di misura della irregolarità, la soluzione proposta da Tateno e Glass è stata parzialmente rielaborata ed integrata con la misura di entropia.

4.1.1 Individuazione del microcontrollore

Il microcontrollore scelto per l'implementazione degli algoritmi di riconoscimento del QRS e di rilevazione di fibrillazione atriale appartiene alla famiglia dsPIC (Microchip). Questa classe di microcontrollori combinano in unico chip l'architettura di un microcontrollore a 16 bit con 40 MIPS, con le funzionalità di un DSP (Digital Signal Processing) (fig. 4.1 e 4.2).

Figura 4.1 - Il dsPIC 33FJ256GP710.

La presenza di un microcontrollore consente l'integrazione con i moduli di trasmissione GSM, con le interfacce seriali e con i dispositivi di visualizzazione (LED e Display) , mentre la presenza di una sezione DSP fornisce capacità di memoria e calcolo necessaria per l'implementazione degli algoritmi.

Esso si può alimentare con una tensione compresa tra 2,5 e 5 V, e dispone di un compilatore per linguaggio C (C30) in un ambiente di sviluppo facile da usare (MPLAB).

Il dsPIC33FJ256GP710 dispone di un repertorio di 94 istruzioni, la maggior parte di 24 bit di lunghezza (ve ne sono alcune da 48). Per quanto riguarda la capacità di memorizzazione, quella di programma è di tipo FLASH (256 kB), quella di dati SRAM (32kB). Tra le caratteristiche principali, riassunte in tabella 4.1, menzioniamo il convertitore AD da 10 bit fino a 16 canali d'ingresso e i moduli di capture con 8 canali d'ingresso.

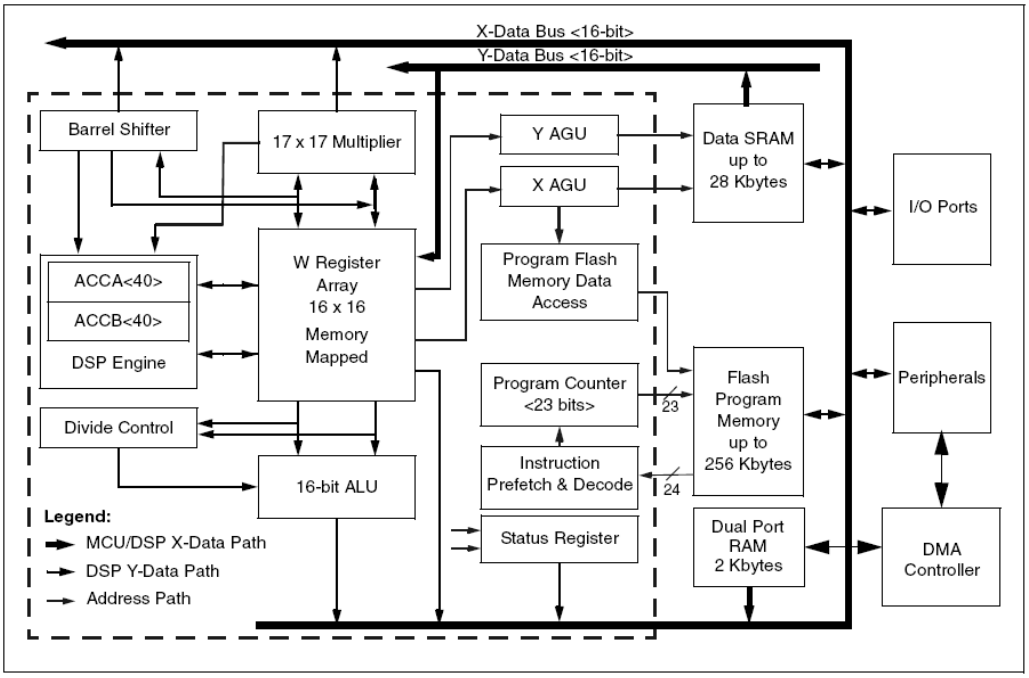


Figura 4.2 - Diagramma a blocchi del dsPIC33FJ256GP710.

Tabella 4.1 - Caratteristiche principali del dsPIC33FJ256GP710.

Parameter Name	Value
Architecture	16-bit
CPU Speed (MIPS)	40
Memory Type	Flash
Program Memory (KB)	256
RAM Bytes	32,768
Temperature Range C	-40 to 85
Operating Voltage Range (V)	3 to 3.6
I/O Pins	85
Pin Count	100
System Management Features	PBOR
Internal Oscillator	7.37 MHz, 512 kHz
nanoWatt Features	Fast Wake/Fast Control
Digital Communication Peripherals	2-UART, 2-SPI, 2-I2C
Analog Peripherals	2-A/D 32x12-bit @ 500(ksps)
CAN (#, type)	2 ECAN
Capture/Compare/PWM Peripherals	8/8
16-bit PWM resolutions	16
Timers	9 x 16-bit 4 x 32-bit
Parallel Port	GPIO
ADC Module	2x10-bit @ 1.1 Msps or 2x12-bit @ 500 Ksps
DMA	8

4.1.2 L'algoritmo di discriminazione del ritmo

La discriminazione automatica fra episodi di fibrillazione atriale e ritmo sinusale si basa sull'analisi statistica della variabilità degli intervalli RR, estratti a partire dal segnale ECG. L'algoritmo calcola due parametri statistici della serie degli intervalli RR e in base al valore combinato di questi decide se il segnale ECG di partenza presenta episodi di fibrillazione.

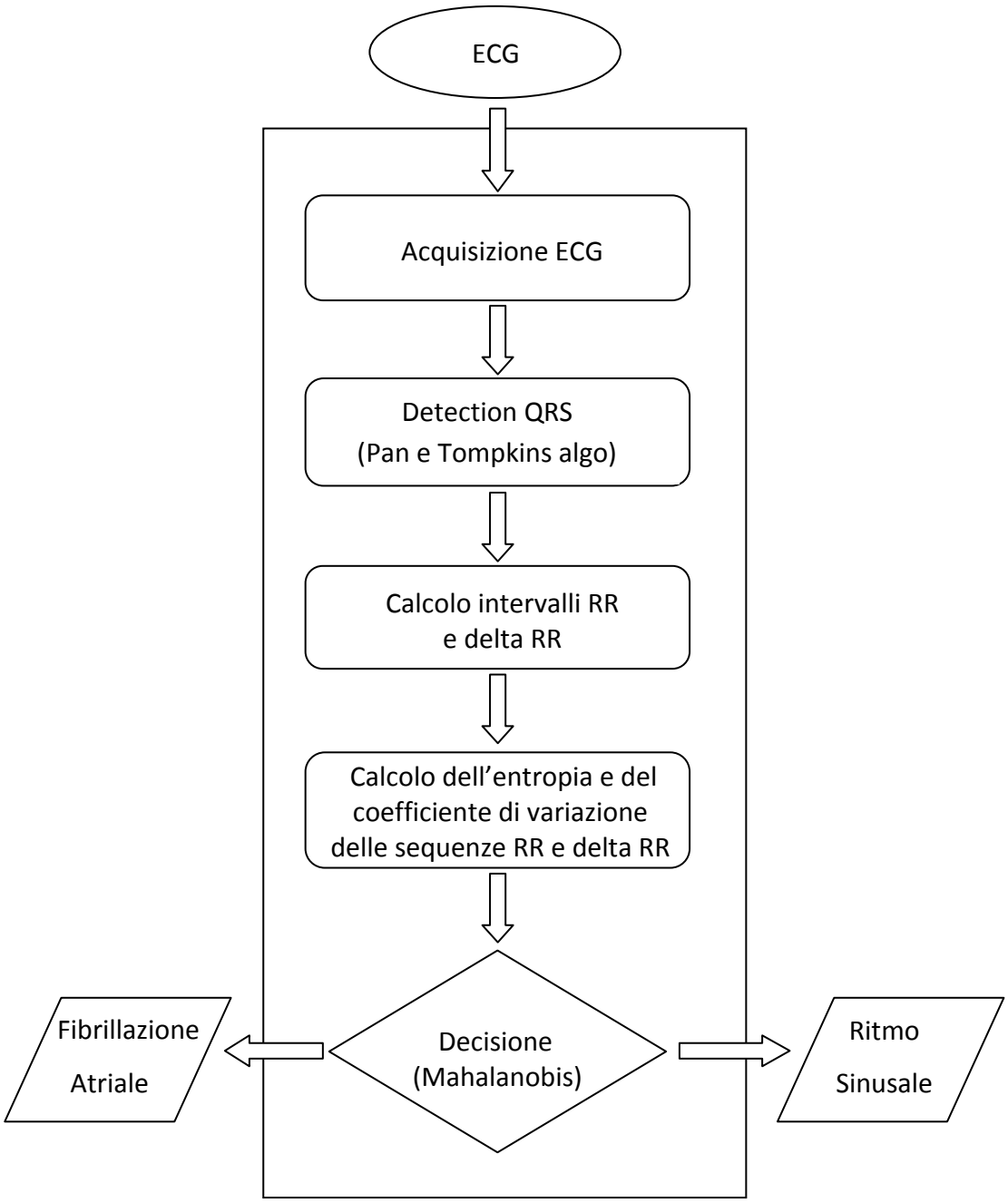


Figura 4.3 - Passi dell'algoritmo di riconoscimento della fibrillazione atriale.

L'algoritmo è così strutturato:

- Detection del QRS
- Calcolo intervalli RR
- Calcolo del coefficiente di variazione
- Calcolo dell'entropia
- Decisione

Nell'algoritmo, il segnale ECG elaborato non è il segnale ECG originale ma un segnale ECG filtrato. Il filtro applicato al segnale ECG è un filtro passa alto che ha il compito di esaltare le alte frequenze del segnale ECG costituite dal complesso QRS. Tale sistema garantisce una maggiore probabilità che l'algoritmo rilevi un modo corretto i picchi R necessari alla costruzione degli intervalli tra un battito e l'altro cercati.

In una prima fase, i due algoritmi sono stati implementati in MATLAB, e sono stati testati su porzioni di registrazioni di ECG prelevate da PhysioBank, (www.physionet.org), un archivio open source, sviluppato da Harvard-MIT con il contributo del "NIH National Center for Research Resources" allo scopo di stimolare la ricerca mettendo a disposizione della comunità scientifica via Web un ambiente per la libera distribuzione e scambio di archivi di segnali biomedici.

4.1.3 Validazione sperimentale: il database MIT-BIH

Per lo sviluppo e la verifica sono state usate registrazioni di segnali ECG del database del MIT-BIH relativi sia a episodi di fibrillazione atriale sia a segnali con ritmo sinusale. Queste registrazioni sono state prelevate dall'archivio di PhysioBank. Il database del MIT-BIH relativo agli episodi di FA include 25 registrazioni di 10 ore ciascuna; ogni registrazione contiene due segnali ECG prelevati da due derivazioni ortogonali campionate a 250Hz con una risoluzione di 12 bit con dinamica ± 10mV. Questi ECG sono stati prelevati da pazienti soggetti a fibrillazione atriale parossistica. Il database del MIT-BIH

di segnali ECG relativi a ritmo sinusale normale includono 18 registrazioni di 24 ore ciascuna. In questo caso gli ECG sono stati prelevati da persone sane, 5 uomini di età compresa tra i 26 e i 45 anni e 13 donne di età compresa tra i 20 e i 50 anni, che non presentavano particolari aritmie. Le registrazioni originali sono state eseguite presso il Beth Israel Hospital di Boston (ora il Beth Israel Deaconess Medical Center) usando registratori ambulatoriali di ECG con una banda tipica di frequenza approssimativamente tra gli 0.1 Hz e i 40 Hz.

Il database del MIT-BIH relativo alle registrazioni di FA è stato ulteriormente suddiviso in altre tre categorie secondo l'insorgenza degli episodi di fibrillazione atriale:

- AF100%: La fibrillazione atriale compare per tutto il periodo della registrazione. L'insorgenza di FA è del 100%.
- AFMix: L'insorgenza di FA è tra l'1% e 99%. Le registrazioni includono sia ritmo sinusale normale sia fibrillazione atriale.
- AF0%: L'insorgenza di FA è dello 0%. Questo significa che non c'è nessun episodio di fibrillazione atriale durante la registrazione.

Ogni registrazione è accompagnata da annotazioni, convalidate da due diversi cardiologi, dove sono descritti i punti caratteristici dell'ECG come i picchi R, l'inizio del ritmo sinusale normale, l'inizio di un episodio di FA cioè tutte quelle informazioni che normalmente i cardiologi indicano quando eseguono una diagnosi analizzando un tracciato elettrocardiografico.

Sono state selezionate 10 registrazioni ECG con FA del MIT-BIH di tipo AFmix e 6 registrazioni ECG con ritmo sinusale del MIT-BIH.

Le 10 registrazioni con episodi di FA sono state divise in blocchi temporali di durata diversa. Sulla base delle indicazioni presenti dalle annotazioni sono state selezionate sia tratti sotto fibrillazione atriale che sotto ritmo sinusale normale. Le 6 registrazioni con ritmo sinusale normale sono state divise in blocchi temporali di durata diversa.

4.1.4 Risultati relativi al database del MIT-BIH

Sono stati selezionati 20 intervalli di segnale ECG di durata diversa prelevati dal database del MIT-BIH sia per gli episodi di fibrillazione atriale sia per il ritmo sinusale normale. In alcuni casi, gli intervalli di ritmo cardiaco normale sono stati prelevati sui segnali ECG di pazienti fibrillanti.

Nelle tabelle seguenti si riportano i risultati, in termini di:

- identificativo dei segnali del database del MIT-BIH da cui sono stati estratti gli intervalli di ECG sia nel caso di ritmo sinusale (SN) (tab. 4.2), sia nel caso di fibrillazione atriale (AF) (tab. 4.3);
- risultati ottenuti nell'esecuzione dell'algoritmo in ambiente Matlab;

I risultati ottenuti, nella maggior parte dei casi, permettono di distinguere in modo corretto gli episodi di fibrillazione atriale dal normale ritmo sinusale.

Il confronto dei valori calcolati dai dati sperimentali dei tracciati ECG presi in esame permette di classificare i risultati stessi.

Per il coefficiente di variazione e l'entropia, come si può osservare (figura 4.4 e figura 4.5), i risultati si distribuiscono in due insieme disgiunti.

Questo risultato permette di validare l'algoritmo dimostrando la completa affidabilità nel riconoscimento degli episodi di fibrillazione atriale.

Nel caso di episodi di fibrillazione atriale sono stati ottenuti i seguenti valori:

- il coefficiente di variazione tra 0.17 e 0.25
- l'entropia tra 4.11 e 5.02 bit/simbolo

Nel caso di ritmo sinusale normale sono stati ottenuti i seguenti valori:

- il coefficiente di variazione tra 0.04 e 0.15;
- l'entropia tra 3.06 e 4.00 bit/simbolo

Tabella 4.2 - Caratteristiche delle registrazioni di NSR prelevate dal database MIT-BIH.

Ritmo Sinusale		
Segnale ECG	**Coefficiente di Variazione**	**Entropia**
AF05091-1	0.02	3.06
AF04043-2	0.09	3.37
AF04126	0.09	3.97
NS16483-2	0.07	2.99
NS17052-1	0.11	3.32
NS16539-2	0.13	3.71
NS16272	0.11	3.74
NS16265-2	0.08	3.07
AF04936-1	0.04	3.29
AF05091-2	0.04	3.26
AF04043-1	0.03	2.57
NS17052-2	0.06	3.29
NS16483-1	0.06	2.92
NS16265-1	0.15	3.77
NS16420-2	0.09	3.44
NS16539-1	0.10	2.97
AF04746-2	0.05	3.81
AF04936-2	0.04	3.41
AF04746-1	0.13	4.00
NS16420-1	0.09	3.54

Tabella 4.3 - Caratteristiche delle registrazioni di FA prelevate dal database MIT-BIH.

Fibrillazione Atriale		
Segnale ECG	**Coefficiente di Variazione**	**Entropia**
AF04126-2	0.19	4.11
AF05121-2	0.18	4.37
AF04746-3	0.24	4.72
AF04908	0.24	4.55
AF07910-1	0.22	5.02
AF04126-1	0.23	4.17
AF04746-2	0.23	4.72
AF04043-2	0.20	4.22
AF07879-1	0.17	4.15
AF05261	0.29	4.67
AF04746-4	0.24	4.63
AF07879-2	0.23	4.32
AF07910-2	0.24	5.00
AF05121-1	0.16	4.27
AF04936-2	0.24	4.37
AF04746-1	0.23	4.37
AF07879-3	0.22	4.59
AF04936-1	0.25	4.40
AF04043-1	0.22	4.42
AF04936-3	0.24	4.34

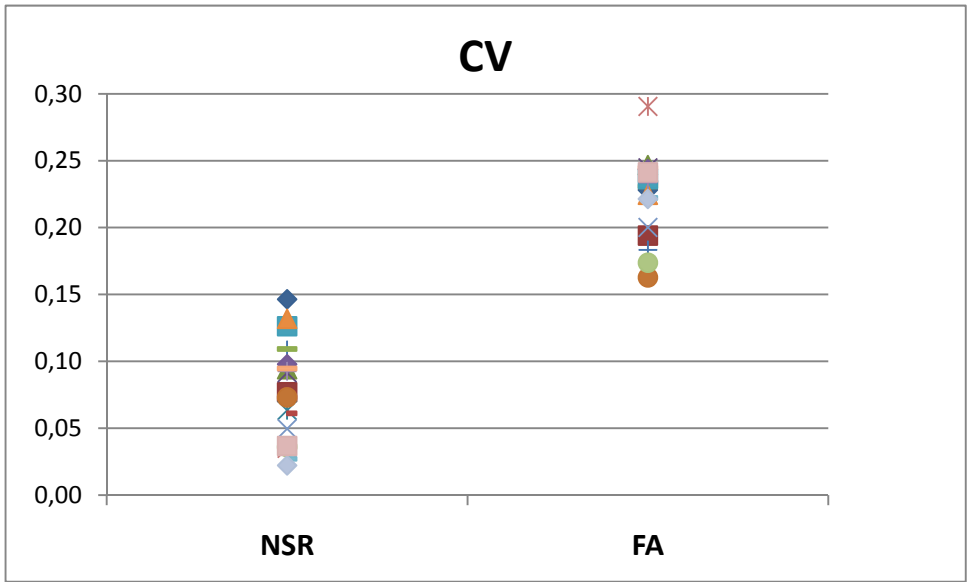


Figura 4.4 - Distribuzione del coefficiente di variazione nel caso di episodi di fibrillazione atriale e di ritmo sinusale.

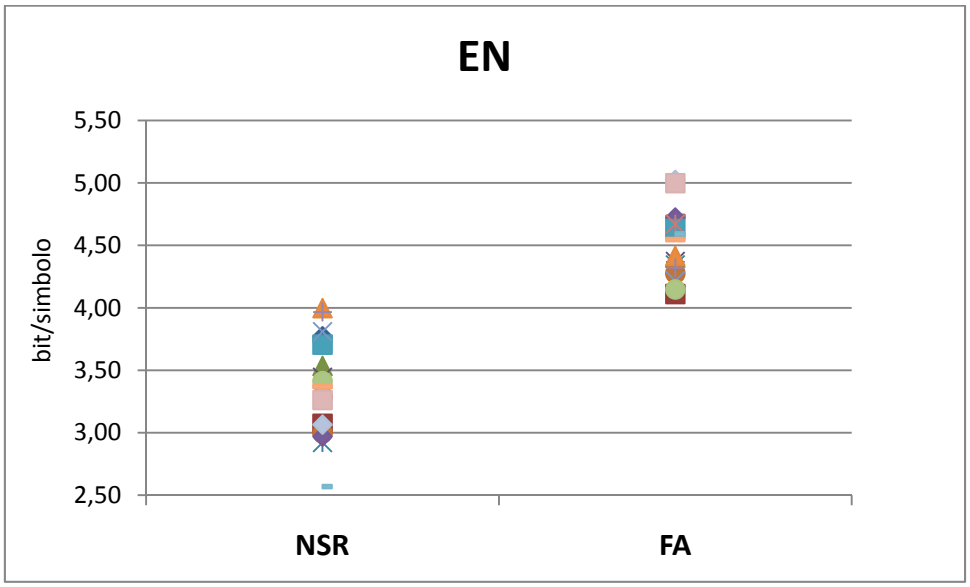


Figura 4.5 - Distribuzione dell'entropia nel caso di episodi di fibrillazione atriale e di ritmo sinusale.

4.1.5 Specificità e Sensibilità

Alla verifica del corretto funzionamento dell'algoritmo è seguito anche un confronto degli insiemi di valori dei due parametri: sono stati definiti dei valori di soglia che dividono il più possibile i veri positivi dai veri negativi. Nella scelta si è cercato di escludere completamente i possibili falsi negativi: questi sono i risultati più pericolosi poiché determinano la mancata rilevazione di un evento di fibrillazione atriale. La valutazione sperimentale di queste soglie permette la classificazione dei risultati e la determinazione delle prestazioni dell'algoritmo attraverso due indici: la sensibilità e la specificità. La tabella 4.4 riassume tutte le caratteristiche dell'algoritmo in funzione delle sensibilità e specificità.

Tabella 4.4 - Prestazioni dell'algoritmo.

	soglia	sensibilità	specificità
Coefficiente di Variazione	0,15	100%	95%
Entropia	4,1	100%	100%

Combinando i risultati del coefficiente di variazione e dell'entropia si può osservare come gli episodi di fibrillazione atriale e di un normale ritmo sinusale siano nettamente separati (fig. 4.6).

L'uso congiunto di questi due parametri garantisce il corretto rilevamento degli episodi di fibrillazione atriale con sensibilità e specificità del 100%.

In seguito, tali algoritmi sono stati implementati sul modulo trasmettitore del sistema di telemedicina realizzato.

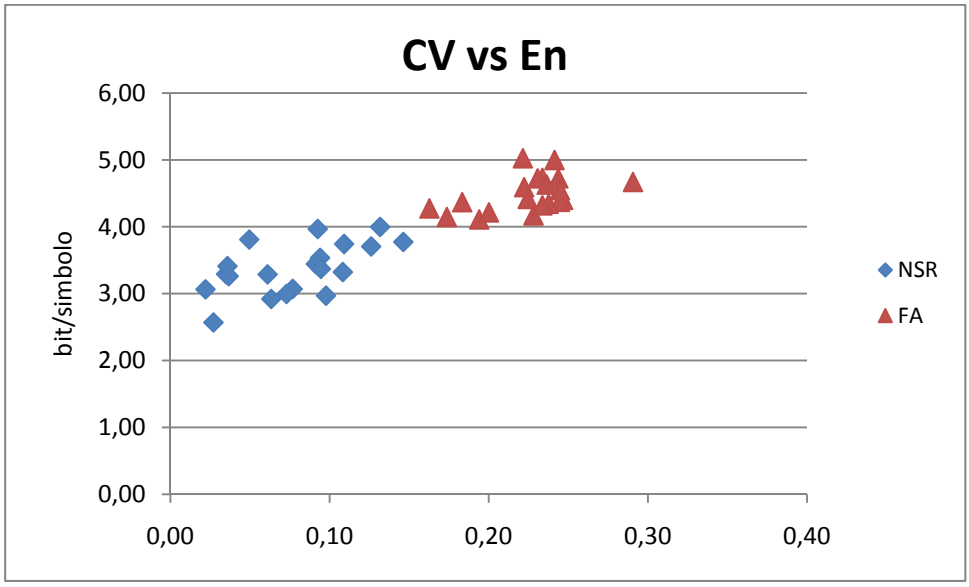


Figura 4.6 - Distribuzione degli episodi di fibrillazione atriale (FA) e di ritmo sinusale (NSR) in funzione del coefficiente di variazione e dell'entropia.

4.2 Realizzazione del sistema di discriminazione domiciliare del ritmo

Il sistema di discriminazione domiciliare del ritmo in tempo reale, acquisisce il segnale ECG, opera il riconoscimento del complesso QRS e calcola la sequenza degli intervalli RR ad esso associato. Poi, sulla base dell'individuazione di due parametri sintetici di irregolarità (entropia e coefficiente di variazione) della sequenza degli RR e dei delta RR, stabilisce se l'ECG di partenza è relativo ad un ritmo sinusale o a FA.

Nei paragrafi successivi vengono descritti tutti le fasi che hanno portato alla realizzazione del dispositivo.

4.2.1 Acquisizione del segnale ECG

Il segnale ECG è un segnale elettrico con un'ampiezza massima di 500-1000 µV ed un range di frequenze da 0.05 a 100 Hz. E' accompagnato da un'elevata componente di modo comune (fino ad 1.5V) ed una componente continua (300 mV).

Per prelevare il segnale di ECG, è stato messo a punto un circuito di front-end (figg. 4.7, 4.8, 4,9). L'amplificatore ECG presenta guadagno 1000 (ampiezza max intorno ai 5V), un range di frequenze da 0.5 a 100 Hz, con filtro notch a 50 Hz ed un elevato CMRR (> 70 dB).

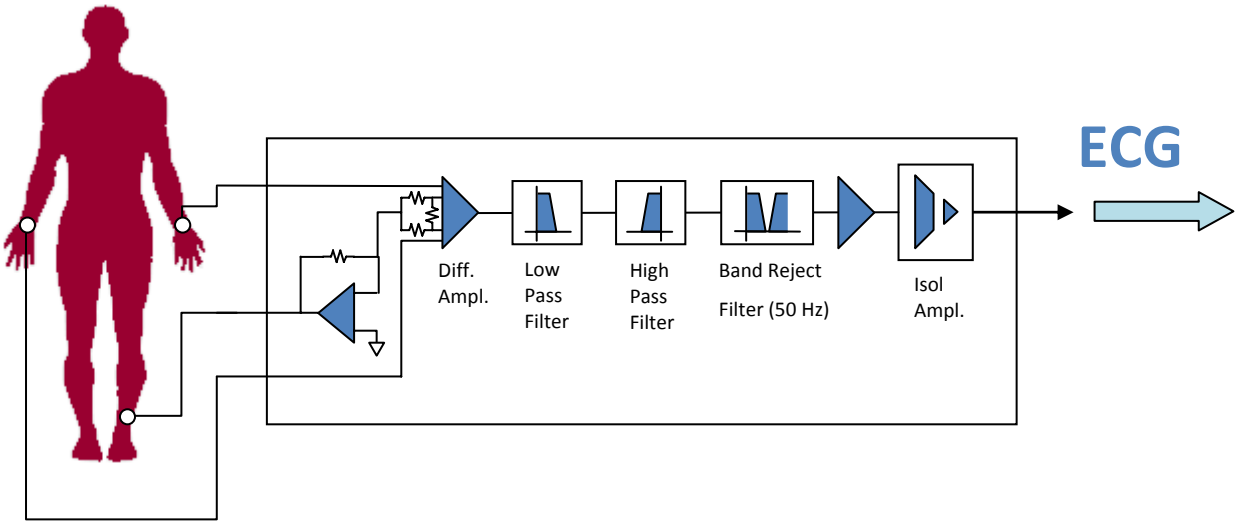


Figura 4.7 - Front-end per acquisizione di ECG.

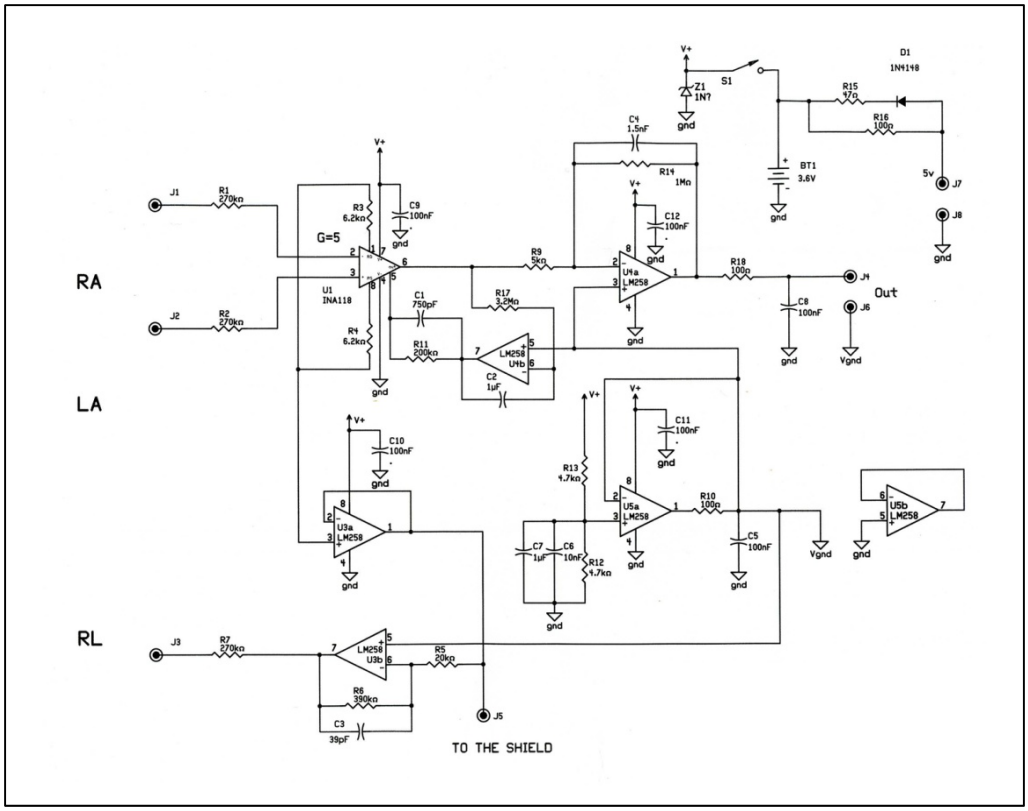


Figura 4.8 - Schema elettrico del front-end di acquisizione dell' ECG.

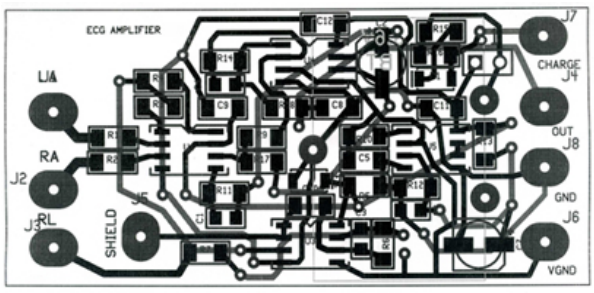


Figura 4.9 - PCB del front-end per acquisizione di ECG.

E' stato, inoltre, realizzato il sistema di acquisizione del segnale mediante microcontrollore (fig. 4.10). Il segnale ECG, in uscita dall' amplificatore, opportunamente condizionato (amplificato e filtrato) viene inviato agli ingressi analogici del microcontrollore.

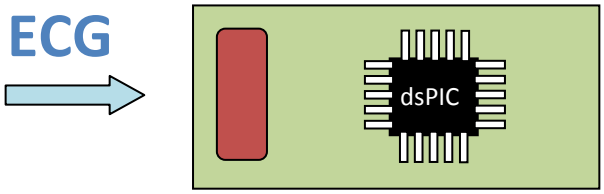


Figura 4.10 - Segnale ECG in ingresso al microcontrollore.

Qui il segnale viene campionato ad una frequenza di 200 Hz, quindi con una risoluzione di un campione ogni 5 millisecondi (ms). Considerando che la durata media del picco del QRS, così come risultato all'uscita del filtraggio di Pan e Tompkins, è di 200 ms (a fronte di una durata media del QRS dell'ECG di partenza, che varia tra 60 e 90 ms), si ha che si deve operare il riconoscimento su una porzione di segnale digitale formata da circa 40 campioni (fig. 4.11).

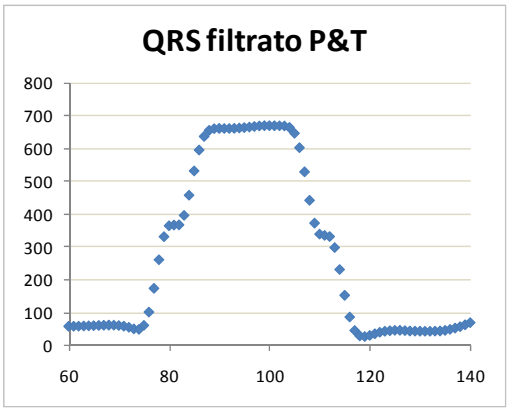


Figura 4.11 - Campioni del complesso QRS digitale ottenuto dal filtraggio di Pan e Tompkins.

4.2.2 Implementazione degli algoritmi

Gli algoritmi di Pan e Tompkins e di calcolo di CV e Entropia sono stati codificati in linguaggio C (C30, Microchip) ed implementati sul microcontrollore.

Per segnali ECG campionati a 200 Hz, i filtri, che si applicano in sequenza nell'ordine che segue, sono:

filtro passa basso (seleziona le frequenze minori di 11 Hz)*:*

$$y_t = \frac{1}{36}(2y_{t-1} - y_{t-2} + x_t - 2x_{t-6} + x_{t-12})$$

filtro passa alto (seleziona le frequenze maggiori di 5 Hz)*:*

$$y_t = x_{t-16} - \frac{1}{32}(y_{t-1} + x_t - x_{t-32})$$

filtro tipo derivata:

$$y_t = \frac{1}{8}(2x_t + x_{t-1} - x_{t-3} - 2x_{t-4})$$

filtro media mobile:

$$y_t = \frac{1}{30}\sum_{i=1}^{29} x_{t-i}$$

Il segnale ECG viene acquisito in cicli (buffer) circolari di 500 campioni ciascuno, Il numero di complessi QRS che compaiono all'interno di ogni buffer è, in media, pari a due.

Il primo ciclo viene utilizzato per fissare la soglia di detection pari al 50% del valore massimo del segnale. Dal secondo in poi, la soglia corrente è pari a quella calcolata nel ciclo precedente.

All'interno di ciascun ciclo, il programma acquisisce il campione i-simo e controlla in tempo reale se lo stesso supera la soglia, nel qual caso ne memorizza in un vettore (RR_S) la posizione assoluta ed il valore. Dopo questo evento, tutti gli altri campioni che eventualmente dovessero superare la soglia, per un periodo di 50 ms (blanking) vengono ignorati.

Al termine del blanking, il controllo del superamento della soglia ridiventa efficace, con conseguente riempimento del vettore degli istanti di occorrenza, e la procedura si ripete sino al termine del segnale in ingresso.

Ottenuta, per differenziazione di elementi adiacenti, la sequenza degli RR (circa 300, per una registrazione di 5 minuti) e dei delta RR, si procede al calcolo dell'entropia e del coefficiente di variazione della sequenze.

L'uso contemporaneo di questi due parametri permette di stabilire un criterio di separazione che garantisce il corretto rilevamento degli episodi di fibrillazione atriale.

4.3 Valutazione clinica del dispositivo

Per la valutazione clinica del dispositivo di riconoscimento della FA e per testare gli algoritmi implementati, è stata avviata una campagna di misura di pazienti a rischio di FA, con l'obiettivo di realizzare un database di segnali ECG. Sono stati inclusi nello studio 61 pazienti, di cui 14 con FA al momento della registrazione dei tracciati.

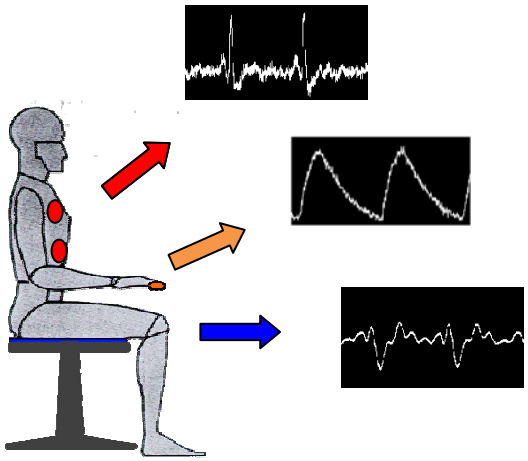
4.3.1 Protocollo sperimentale

Lo studio è stato condotto su pazienti con storia di fibrillazione atriale parossistica, afferenti all'ambulatorio per lo studio della fibrillazione atriale dell'Ospedale S. Filippo Neri in Roma, per le visite di controllo periodiche. Unico criterio di esclusione era rappresentato dalla presenza di un pacemaker e/o defibrillatore. Ogni paziente veniva fatto accomodare su una sedia dotata di un sensore per la rilevazione del segnale *ballistocardiografico*, e venivano

applicati gli elettrodi per l'acquisizione di una derivazione ECG di superficie e il sensore per la rilevazione del segnale *fotopletismografico* (fig. 4.12). Prima dell'acquisizione dei segnali, inoltre, veniva effettuato, da parte di un cardiologo esperto, un ECG a 12 derivazioni per la classificazione del ritmo (ritmo sinusale, fibrillazione atriale o altre aritmie) e venivano raccolti i dati relativi alla storia clinica del paziente, ed alla eventuale terapia farmacologica in atto.

L'acquisizione dei segnali analogici (ECG e ballistocardiogramma) avveniva attraverso l'uso di un sistema di conversione analogico/digitale basato su una scheda National Instrument NI-USB6218 (frequenza di campionamento 1000 Hz, risoluzione 16 bit) mentre il segnale fotopletismografico veniva acquisito attraverso collegamento seriale RS-232 (fig. 4.13).

Il protocollo di acquisizione prevedeva la registrazione dei tre tracciati per 5 minuti.



CG,
).

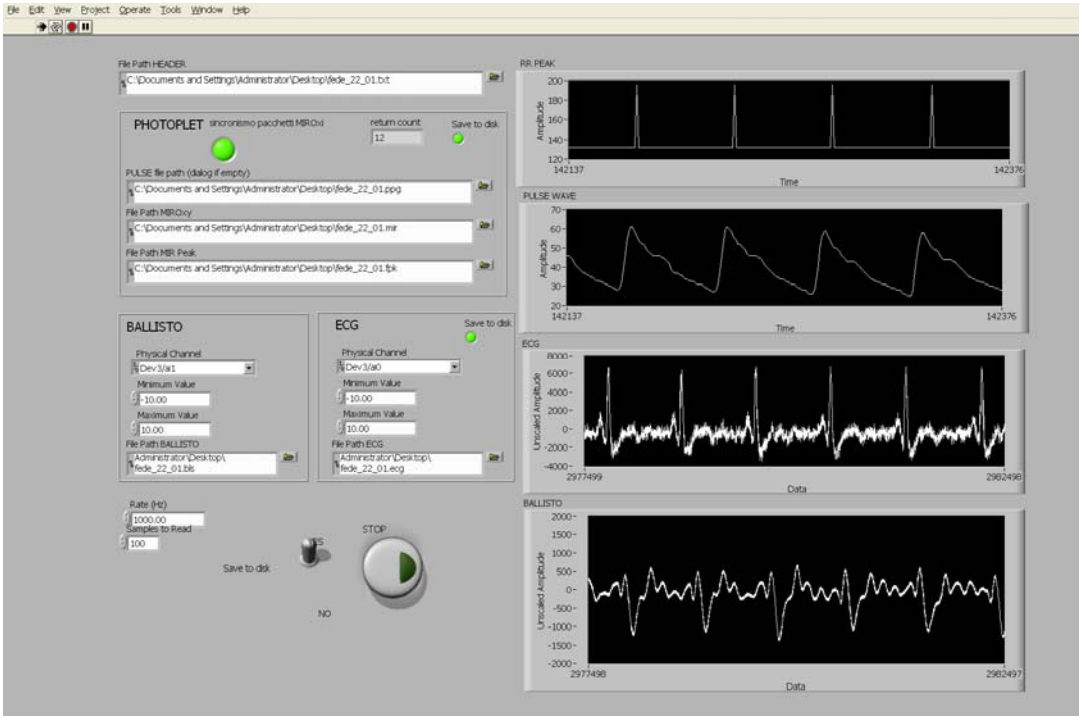


Figura 4.13 – Front panel del programma di acquisizione dei segnali ECG, ballistocardiografico e pulsossimetrico, sviluppato in LabVIEW 8.5 (National Instrument).

Tabella 4.5 - Caratteristiche dei pazienti reclutati per lo studio.

N	Ritmo	Età (media, range)	Sesso (M/F)
43	Sinusale	65.27 +/- 11.96, 21-87	26/17
14	FA	78.14 +/- 8.29, 67-89	8/6
4	Altro	67.75+/-10.51, 61-73	4/0

Complessivamente sono stati arruolati nello studio 61 pazienti. Sulla base della classificazione effettuata dal cardiologo sull'ECG a 12 derivazioni, 43 pazienti presentavano ritmo sinusale, 14 FA e 4 altre aritmie (flutter atriale, tachicardia parossistica sopra ventricolare, …) (tab. 4.5)

4.4.2 Classificare la FA e le altre aritmie cardiache

La detection della fibrillazione atriale è basata sulle proprietà statistiche della sequenza RR e ΔRR intervalli. Gli intervalli RR durante fibrillazione atriale hanno un'elevata deviazione standard e una minore correlazione rispetto a quanto avviene durante ritmo sinusale, quindi la deviazione standard e l'autocorrelazione possono essere usate per distinguere la fibrillazione atriale dal ritmo sinusale [43] (fig. 4.14).

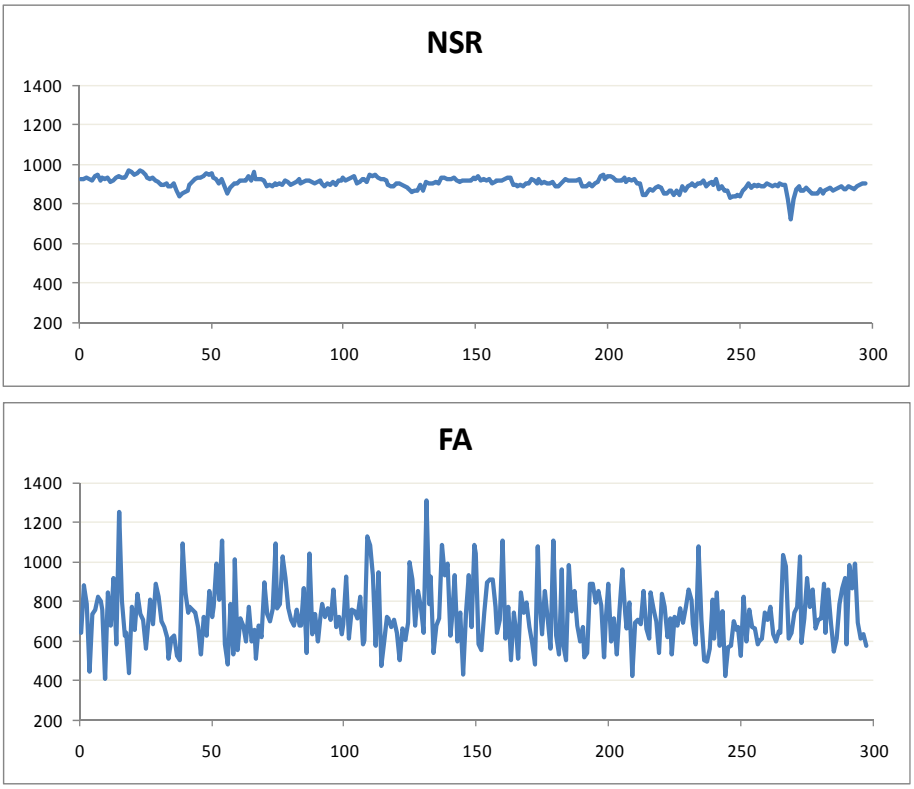


Figura 4.14 - Andamento degli intervalli RR per ritmo sinusale(panel a) e fibrillazione atriale (panel b). In ascissa il numero di campioni.

Tuttavia, abbiamo anche la necessità di distinguere la fibrillazione atriale dalle altre aritmie. Dato che le altre aritmie mostrano anch'esse sequenze irregolari degli intervalli RR, ed è quindi difficile riconoscere la fibrillazione atriale basandoci solo sugli intervalli RR [44-47], facciamo uso della entropia (En) della sequenza degli RR

$$E_n = -\sum_i RR_i \cdot \log_2 RR_i$$

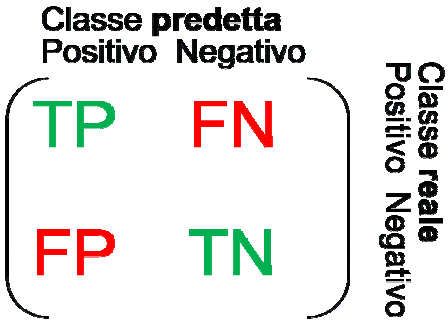
e del coefficiente di variazione della sequenza ΔRR

$$CV = \frac{\sigma_{\Delta RR}}{\mu}$$

4.4.3 Performance del discriminatore di ritmo

Dal punto di vista conoscitivo il parametro più intuitivo per valutare le performance di un metodo automatico di classificazione è rappresentato dalla percentuale di casi classificati correttamente, ovvero la percentuale di errori di classificazione. Dal punto di vista decisionale, tuttavia è opportuno ricorrere a una misura di utilità; la più intuitiva è il costo complessivo degli errori di classificazione, in termini delle possibili conseguenze indotte da una classificazione errata. Nel caso si discriminazione fra due classi, indicati con *Positivi* gli elementi della classe con la presenza di aritmia e *Negativi i casi normali,* si può dunque ragionare in termini di costo dei falsi positivi e dei falsi negativi. I costi di un falso positivo e di un falso negativo non sono necessariamente uguali. Infatti, il costo non è associato alla classificazione erronea, ma alla decisione che viene presa in base a quella classificazione. Ci interessa dunque sapere quanti sono gli errori distintamente per ogni classe.. Una valutazione complessiva delle prestazioni di un classificatore si può ottenere utilizzando la cosiddetta *matrice di confusione* (fig. 4.15), stimata sul test set. Se la classificazione è binaria, indichiamo con:

- TP = true positive
- TN = true negative
- FN = false negative
- FP = false positive



tore

Dalla matrice di confusione si ricavano poi i parametri sensibilità (S_e), specificità (S_p), precisione (P) ed accuratezza (A_c), così definiti:

$$S_e = \frac{TP}{TP + FN}$$

$$S_p = \frac{TN}{TN + FP}$$

$$P = \frac{TP}{TP + FP}$$

$$A_c = 1 - \frac{FP + FN}{Total\ Beats}$$

Calcoliamo, quindi, TP, FN, FP e TN per i due tipi di classificatori che ci interessano.

Discriminatore di FA

Il risultato dell'algoritmo, utilizzato come discriminatore della FA sui dati a disposizione, è illustrato nella fig. 4.16.

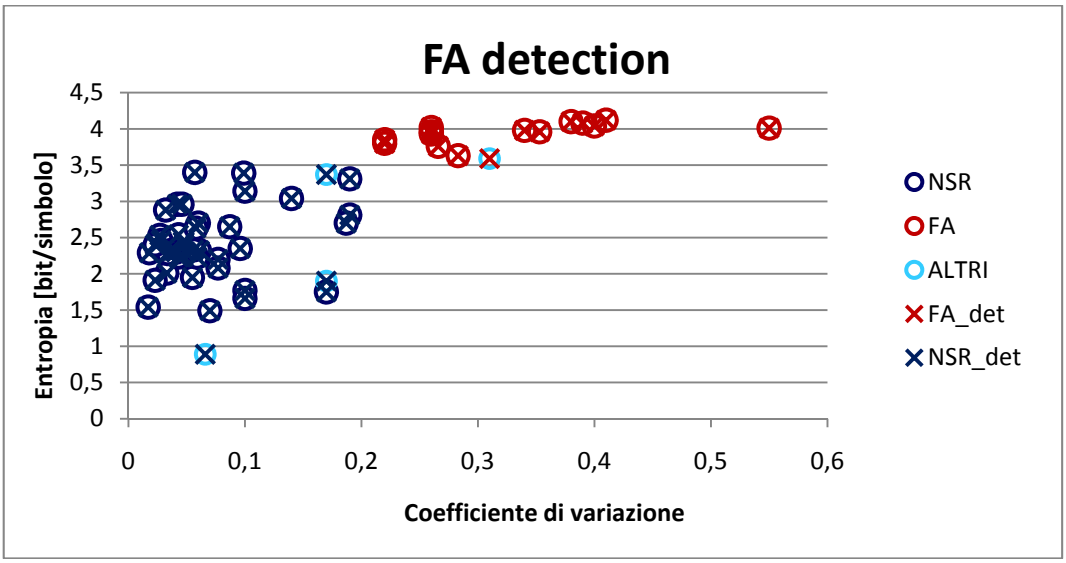


Figura 4.16 - Risultati dell'algoritmo utilizzato come detection della fibrillazione atriale.

Nel grafico di figura 4.16, con il simbolo "O" sono indicati i gruppi di pazienti caratterizzati da ritmo sinusale ("NSR"), fibrillazione atriale ("FA") ed altre aritmie ("ALTRI"), così suddivisi in base alla classificazione reale. Con il simbolo "X" sono invece contrassegnati i pazienti classificati come normali ("X" di colore blu) e fibrillanti ("X" di colore rosso), secondo l'algoritmo di detection della fibrillazione atriale. Come si evince dal grafico, l'algoritmo riesce a classificare bene tutti i fibrillanti, ma classifica erroneamente come fibrillante anche un paziente del gruppo "ALTRI". In termini di prestazioni, le caratteristiche dell'algoritmo sono riassunte nella tabella 4.6, dalla quale risulta una sensibilità del 100% ed una specificità del 97.9%.

Tabella 4.6 - Prestazioni dell'algoritmo utilizzato come detection della fibrillazione atriale.

	TN	FP	TP	FN	SPEC (%)	SENS (%)	PREC (%)	ACC (%)
FA DETECTION	43	1	14	0	97.9	100	93.3	98.4

Discriminatore di aritmie

Il risultato dell'algoritmo, utilizzato come discriminatore di aritmie cardiache sui dati a disposizione, è illustrato nella fig. 4.17.

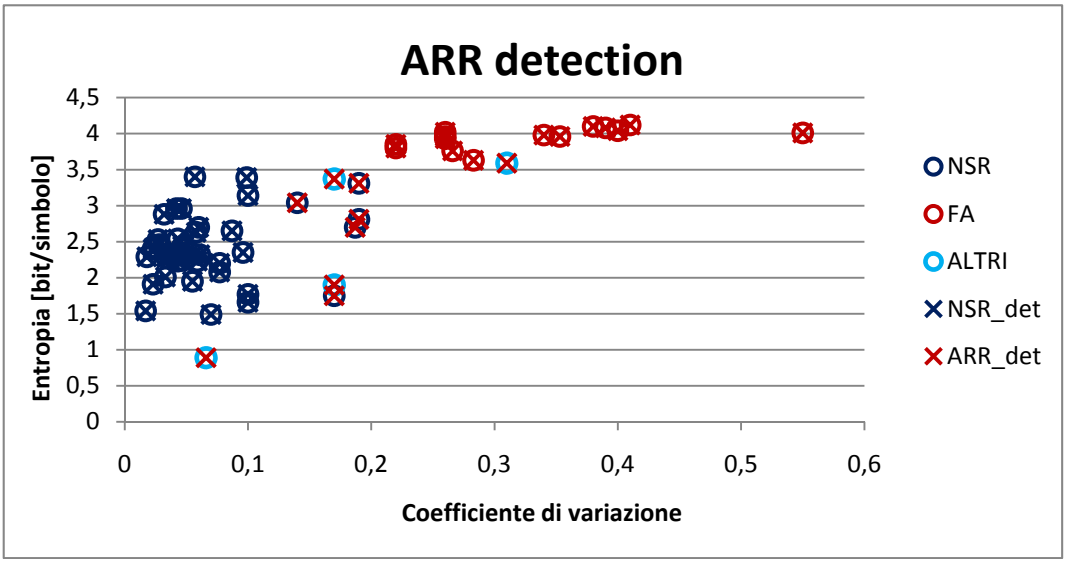


Figura 4.17 - Risultati dell'algoritmo utilizzato come detection di aritmie cardiache.

Nel grafico di figura 4.17, con il simbolo "O" sono indicati i gruppi di pazienti caratterizzati da ritmo sinusale ("NSR"), fibrillazione atriale ("FA") ed altre aritmie

("ALTRI"), così suddivisi in base alla classificazione reale. Con il simbolo "X" sono invece contrassegnati i pazienti classificati come normali ("X" di colore

blu) e aritmici ("X" di colore rosso), secondo l'algoritmo di detection delle aritmie cardiache. Come si evince dal grafico, l'algoritmo riesce a classificare bene tutti gli aritmici, ma classifica erroneamente come aritmici anche 5 pazienti del gruppo "NSR". In termini di prestazioni, le caratteristiche dell'algoritmo sono riassunte nella tabella 4.7, dalla quale risulta una sensibilità del 100% ed una specificità del 88.4%.

Tabella 4.7 - Prestazioni dell'algoritmo utilizzato come detection di aritmie cardiache.

	TN	FP	TP	FN	SPEC (%)	SENS (%)	PREC (%)	ACC (%)
ARR DETECTION	38	5	18	0	88.4	100	78.3	91.8

Dai due grafici di figg. 4.16 e 4.17 e dalle tabb. 4.6 e 4.7 risulta quindi che l'algoritmo implementato su microcontrollore, e basato sulla variabilità delle sequenze RR e ΔRR, si comporta da buon classificatore, sia quando si tratta di rilevare fibrillazione atriale sia quando invece siamo interessati alle aritmie cardiache più in generale. Nelle due modalità di utilizzo, infatti, si raggiunge una sensibilità del 100%, contro una specificità del 93.3% e dell'88.4%, rispettivamente.

Occorre sottolineare come questi risultati siano stati ottenuti analizzando segmenti di ECG relativamente brevi (5 minuti). Questo, se da un lato implica che 5 minuti sono sufficienti all'algoritmo proposto per fornire rilevazioni sufficientemente accurate di episodi aritmici, dall'altro non consente di esprimersi relativamente a due aspetti rilevanti dal punto di vista applicativo e clinico: l'ottimizzazione dell'orario della giornata al fine di

massimizzare la probabilità di rilevamento di un evento aritmico ed il significato clinico in termini di tipologia dell'evento eventualmente rilevato.

Lo studio di questi due aspetti, certamente complementari al dispositivo realizzato, richiedono la conoscenza della distribuzione degli istanti di occorrenza e delle durate degli eventi di fibrillazione atriale nella popolazione. Questo aspetto è affrontato nel capitolo successivo.

Capitolo 5

Ottimizzazione delle modalità di uso del dispositivo

Diversi studi hanno ipotizzato che alcuni tipi di aritmia cardiaca mostrano un andamento definito nel loro orario di insorgenza e nel tempo di mantenimento; la maggior parte dei dati analizzati è stata però ricavata da diari dei pazienti o segnalazione telefonica (basati sui sintomi), o su ECG occasionali. Considerata l'esistenza di una gran parte di ricorrenze asintomatiche e l'inaffidabilità di questi metodi riguardo alla precisa determinazione dell'ora di insorgenza di un'aritmia infrequente, l'andamento circadiano degli episodi di fibrillazione atriale parossistica non è ancora stato appropriatamente descritto. Per un corretto utilizzo del sistema domiciliare per l'individuazione di eventi aritmici, è necessario dunque analizzare la distribuzione temporale degli episodi di FA. Ciò è possibile attraverso l'analisi dei dati registrati da dispositivi impiantabili di elettrostimolazione cardiaca permanente, che permettono un'identificazione temporalmente univoca dei singoli episodi di fibrillazione atriale.

Questi dati, infatti, possono essere ricavati dal follow-up di pazienti impiantati, con storia di fibrillazione atriale parossistica.

Si è dunque fatto ricorso ad un protocollo clinico che consentisse l'acquisizione di questi dati, come descritto dettagliatamente nei paragrafi successivi.

5.1 Analisi statistica

5.1.1 Provenienza dei dati

I dati analizzati provengono dalla sperimentazione clinica "Burden II" dell'azienda BIOTRONIK SEDA S.p.A., finalizzata a valutare l'efficacia del dispositivo "Biotronik Protos DR/CLS" nella riduzione del burden di tachiaritmia atriale in pazienti affetti da sindrome brady-tachy. Il Protos è caratterizzato da particolari sensori che rilevano l'attività fisica ed emozionale del paziente, adattando la stimolazione alle richieste emodinamiche del momento, e algoritmi specifici per la diagnosi, la prevenzione e il trattamento delle tachiaritmie atriali.

In fase di impianto e arruolamento nel trial viene compilato il Modulo Paziente (cartaceo), in cui vengono registrati i dati anagrafici e clinici del paziente.

Segue, a distanza di un mese, il primo follow-up, atto a valutare l'efficacia dei parametri impostati.

I successivi follow-up sono effettuati ogni 3 mesi; il dispositivo impiantato viene interfacciato a un apposito programmatore, il quale stampa tutti i dati presenti in memoria.

Tra questi, è di nostro interesse la lista degli ultimi 64 eventi di fibrillazione atriale, caratterizzati dal "cambio modo" (fig. 21) del dispositivo, il quale si predispone per il trattamento dell'aritmia. La lista riporta data (giorno, mese e anno [gg.mm.aaaa]) e ora (ore e minuti [h:mm]) di terminazione dell'evento, la durata (giorni, ore e minuti [g.hh.mm]) e la numerazione progressiva.

5.1.2 Acquisizione dei dati

I dati dei follow-up erano disponibili solo in formato cartaceo. È stato necessario quindi procedere alla loro digitalizzazione (scansionamento e

optical carachter recognision), al fine di costruire un database utilizzabile per le analisi statistiche. Complessivamente sono stati elaborati circa 300 stampati. I pazienti coinvolti erano 81 (54% maschi), con anno di nascita tra il 1916 e il 1956 (media 1930). I follow-up acquisiti sono stati 245, eseguiti tra gennaio 2004 e marzo 2007. I dati a nostra disposizione. Per l'archiviazione e l'analisi dei dati si è fatto uso del software Microsoft Excel. Per l'acquisizione dei dati si è fatto uso di uno scanner e di un software di riconoscimento del testo (OCR) appositamente addestrato, definendo il set di caratteri in uso (solo numeri e punteggiatura). In figura 5.1 un esempio di follow-up acquisito.

ode Switching : 37090

Protocollo episodi tachi

N.	Data [G.M.A.]	Stop [h:min]	Durata [G:h:min]	Tachicardia
1	24.03.2006	00:22	0:00:00	
2	24.03.2006	00:35	0:00:00	
3	24.03.2006	00:39	0:00:02	
4	24.03.2006	22:12	0:21:32	
5	25.03.2006	10:49	0:12:35	
6	25.03.2006	14:50	0:00:00	
7	25.03.2006	18:41	0:00:00	
8	26.03.2006	20:05	0:22:11	
9	26.03.2006	20:20	0:00:10	
10	27.03.2006	04:05	0:07:44	
11	29.03.2006	19:43	2:15:37	
12	30.03.2006	00:40	0:02:04	
13	30.03.2006	00:46	0:00:06	
14	30.03.2006	00:56	0:00:05	
15	30.03.2006	01:00	0:00:02	
16	30.03.2006	05:24	0:02:40	
17	31.03.2006	21:28	0:10:51	
18	31.03.2006	21:32	0:00:00	
19	31.03.2006	21:47	0:00:13	
20	31.03.2006	22:04	0:00:17	
21	01.04.2006	05:06	0:07:01	
22	01.04.2006	19:05	0:13:58	
23	03.04.2006	16:36	1:21:31	
24	03.04.2006	16:42	0:00:04	
25	03.04.2006	16:45	0:00:01	
26	03.04.2006	16:49	0:00:00	
27	04.04.2006	03:35	0:10:42	
28	04.04.2006	03:39	0:00:02	
29	04.04.2006	03:40	0:00:00	
30	04.04.2006	05:25	0:01:44	
31	04.04.2006	14:45	0:09:18	
32	04.04.2006	14:47	0:00:00	
33	04.04.2006	16:52	0:01:08	
34	04.04.2006	17:04	0:00:05	
35	04.04.2006	17:06	0:00:00	
36	04.04.2006	17:08	0:00:00	
37	04.04.2006	17:18	0:00:02	
38	04.04.2006	17:21	0:00:00	
39	04.04.2006	17:28	0:00:06	
40	04.04.2006	17:49	0:00:20	
41	04.04.2006	17:53	0:00:02	
42	04.04.2006	17:57	0:00:03	
43	04.04.2006	18:42	0:00:44	
44	04.04.2006	18:56	0:00:14	
45	04.04.2006	19:02	0:00:01	
46	04.04.2006	19:05	0:00:01	
47	04.04.2006	19:17	0:00:00	
48	04.04.2006	19:18	0:00:00	
49	04.04.2006	19:23	0:00:00	
50	04.04.2006	19:37	0:00:08	
51	04.04.2006	19:45	0:00:00	
52	04.04.2006	19:49	0:00:02	
53	04.04.2006	19:53	0:00:01	
54	04.04.2006	19:58	0:00:00	
55	04.04.2006	20:00	0:00:01	
56	05.04.2006	12:37	0:16:31	
57	05.04.2006	13:52	0:00:00	
58	05.04.2006	14:06	0:00:00	
59	05.04.2006	14:08	0:00:01	
60	05.04.2006	14:22	0:00:01	
61	05.04.2006	16:16	0:00:00	
62	06.04.2006	03:20	0:11:03	
63	06.04.2006	05:30	0:02:09	
64	06.04.2006	10:32	0:02:46	

CLASSIFICAZIONE TA/AES

Ambito TA	140	bpm
Ambito Afl	250	bpm
Zona AF	340	bpm
Prematur. atr.	20	%

Avvio 12.01.2006 11:11
Durata 84 Giorni

	Contat. TA
FA	4989
Afl dopo FA	387
TA dopo FA	613
Afl	484703
TA dopo Afl	210457
TA	267375
SA dopo TA	115616

Figura 5.1 – Dati in formato cartaceo, prima della digitalizzazione

Il primo passo per la corretta introduzione dei dati in Excel è l'adozione di criteri di controllo per correggere i refusi del software di riconoscimento.

Vista la scarsa qualità di stampa di molti fogli, al fine di evitare errori nei dati acquisiti (ad esempio un 8 interpretato come 3, 2 come 7), sono stati implementati controlli di consistenza riguardo alla consequenzialità temporale degli eventi. In più, al fine di ridurre l'incidenza statistica di errori di interpretazione del dispositivo, due eventi riportati come distinti e di durata inferiore al minuto (cioè con la medesima data e ora di terminazione) sono stati accorpati in un evento unico della durata di un minuto.

Sui dati inseriti, vengono effettuate elaborazioni accessorie per renderli fruibili nell'analisi; da data, ora di terminazione e durata vengono ricavate la data e l'ora di inizio dell'evento di FA. L'abbondanza di dati ha reso possibile una suddivisione temporale del tempo di insorgenza dell'aritmia in 48 intervalli di mezz'ora.

Il numero di eventi distinti di fibrillazione atriale disponibili è risultato pari a 8474. La cardiomiopatia più diffusa è risultata l'ipertensione arteriosa, segnalata in 40 pazienti, di cui 9 di primo grado, 22 di secondo grado e 9 di grado non indicato. 14 pazienti hanno avuto almeno un episodio di durata superiore alle 24 ore.

5.2 Risultati

5.2.1 Distribuzione degli eventi nella giornata

La distribuzione temporale degli eventi di FA durante le 24 ore è riportata nella fig. 5.6. Suddividendo un giorno in quattro ipotetici intervalli di sei ore, si è trovato che durante la mattina (h 6-12) si hanno complessivamente il 26,8% degli eventi, nel pomeriggio (h 12-18) il 29,6%, la sera (h 18-24) il 24% e la notte (h 0-6) il 19,7%. Complessivamente durante il giorno (8:00-20:00) si hanno il 59% degli episodi e durante la notte il rimanente 41%.

Il minimo è localizzato alle 6:30 del mattino (112 eventi, 1,32% del totale), mentre i valori maggiori sono stati riscontrati durante la mattina (in particolare dalle 09:00 alle 11:00) e nel pomeriggio (dalle 13:00 alle 19:00), con picchi in corrispondenza alle 09:00, alle 13:00 e alle 15:00.

5.2.2 Percentuale di pazienti fibrillanti

E' stato possibile ricavare quanti pazienti fossero stati coinvolti da episodi di fibrillazione atriale insorti in un dato intervallo temporale. La percentuale di pazienti fibrillanti (fig. 5.7) mostra un andamento oscillante durante la giornata, con un minimo di 38 pazienti (47% del totale) localizzato alle 04:30, due picchi alle 13:00 e alle 15:00 e tre massimi consecutivi dalle 17:00 alle 18:30.

5.2.3 Durata degli eventi in relazione all'orario di insorgenza

La durata media e la relativa deviazione standard degli eventi suddivisi in base all'orario di insorgenza dell'aritmia è mostrata nelle figure 5.8 e 5.9.

Nella fig. 5.8 tutti gli eventi sono stati inclusi nell'analisi, mentre la fig. 5.9 è basata sugli eventi di durata compresa tra 1 minuto e 24 ore.

Nel grafico di fig. 5.8 si notano singoli episodi di durata anche fino a 2 mesi e una distribuzione non uniforme ma poco variabile della durata media, dovuta ai numerosissimi episodi di durata inferiore al minuto. Nel grafico di fig. 5.9 è possibile evidenziare dei minimi localizzati intorno alle 09:00 e dei massimi alle 03:00, 13:00 e 20:00.

5.2.4 Burden di fibrillazione atriale

Il "burden" (o carico, fardello), è un indice di elevato interesse per i clinici, e rappresenta il tempo complessivo in cui il paziente è fibrillante.

Nella figura 5.10 è interessante notare come nonostante alle 09:00 sia localizzato il valore massimo (precedentemente descritto) di eventi insorti, la somma delle durate di questi, porta a un valore anche di 10 volte inferiore rispetto a quello ottenuto sommando le durate degli eventi insorti alle 13:00 (dove è localizzato il massimo).

Nella somma sono stati esclusi gli eventi di durata superiore alle 24 ore.

5.2.5 Eventi di fibrillazione atriale di durata elevata

Nella fig. 5.11 viene mostrato il numero di eventi di durata superiore alle 24 ore che sono insorti nei diversi intervalli temporali; essi sono in numero pari a 79, e il picco delle 13:00, con 7 eventi insorti, si discosta di molto dalla media, pari a soli 2 eventi.

5.2.6 Distribuzione degli eventi nella settimana

Dalle date di ogni evento è stato possibile risalire al corrispondente giorno della settimana.

Il grafico di fig. 5.12 mostra come sono distribuiti gli eventi durante la settimana; l'andamento ha un massimo il lunedì e dei minimi il giovedì e soprattutto la domenica.

Il grafico di fig. 5.13 riporta la percentuale dei pazienti coinvolti da episodi di fibrillazione atriale nei vari giorni, confermando un impatto minore la domenica.

5.3 Discussione dei risultati

Lo scopo è di analizzare la distribuzione temporale degli episodi di FA registrati da dispositivi di elettrostimolazione cardiaca impiantati in un gruppo di pazienti affetti da fibrillazione atriale, al fine di fornire delle indicazioni su quale sia il momento migliore della giornata per individuare l'insorgenza di Fa mediante una registrazione ECG.

Studi precedenti hanno tentato di approcciare al problema della variazione circadiana analizzando dati provenienti da metodologie di monitoraggio diverse e presumibilmente meno accurate.

In uno studio giapponese [48], Yamashita et al. nel 1997 hanno effettuato uno screening su 25500 registrazioni Holter consecutive, effettuate tra il 1991 e il 1996 per svariate ragioni cliniche; tra queste, hanno identificato 150 pazienti affetti da aritmia atriale, per un totale di 407 episodi di fibrillazione atriale parossistica.

E' stato determinato un andamento non uniforme dell'incidenza di eventi insorti, con due picchi localizzati dopo pranzo e intorno alla mezzanotte (fig. 5.2).

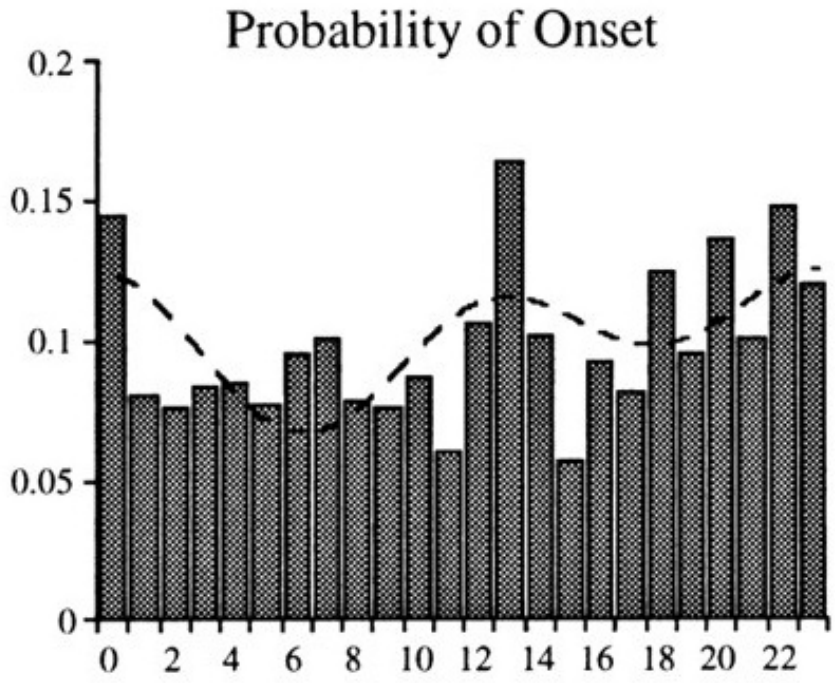


Figura 5.2 - Probabilità di insorgenza [46]

Il gruppo ha anche analizzato la durata degli eventi di FA in relazione al tempo di onset. Quando tutti gli episodi venivano inclusi nell'analisi, veniva evidenziata una distribuzione non uniforme delle durate nelle 24 ore, ma le differenze non raggiungevano significatività statistica.

Escludendo dall'analisi gli episodi di durata inferiore ai 2 minuti, veniva rivelata una variazione significativa (fig. 5.3). La durata media minima è stata riscontrata intorno alle 9 del mattino, con valori sostanzialmente più elevati nel pomeriggio.

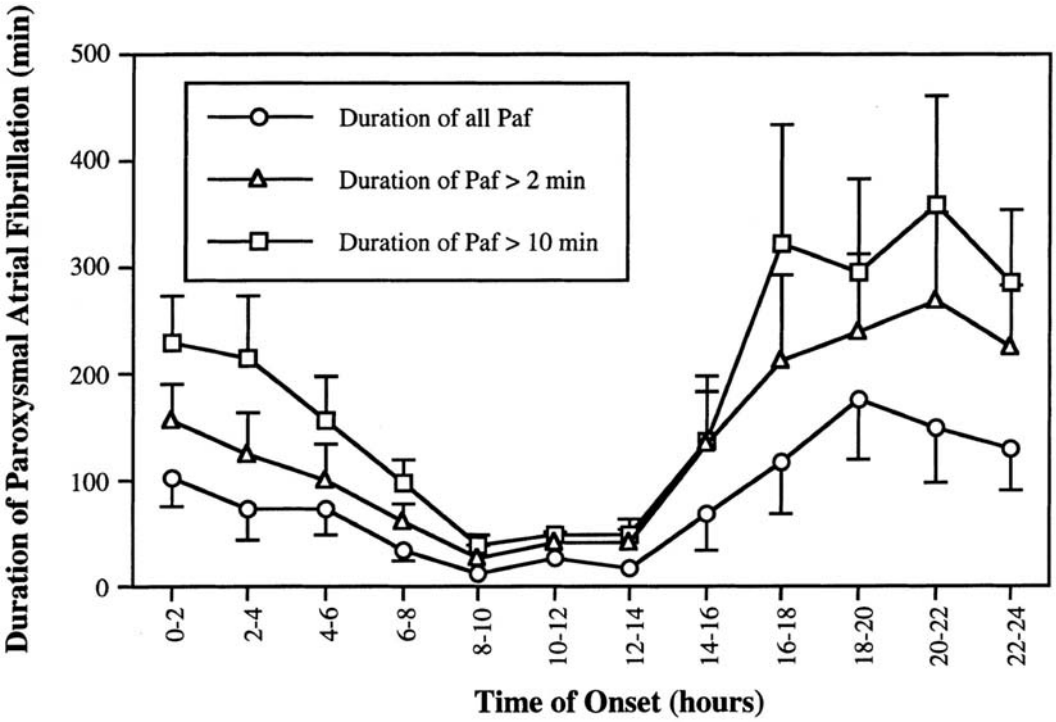


Figura 5.3 - Durata degli eventi in relazione al tempo di insorgenza

In uno studio israeliano [49], Viskin et al. nel 1999 hanno esaminato il database delle chiamate di emergenza di un servizio di tele monitoraggio (basato sui sintomi) che prevedeva la possibilità di inviare ECG trans-telefonici, includendo nello studio le registrazioni in cui si era diagnosticato un evento di fibrillazione atriale. Il gruppo ha evidenziato dei valori di distribuzione giornaliera degli episodi più elevati durante la mattina e nel pomeriggio.

Molto interessante è la distribuzione settimanale degli episodi, la quale mostra un minimo evidente il sabato, che in Israele è il giorno di riposo equivalente alla nostra domenica (fig. 5.4).

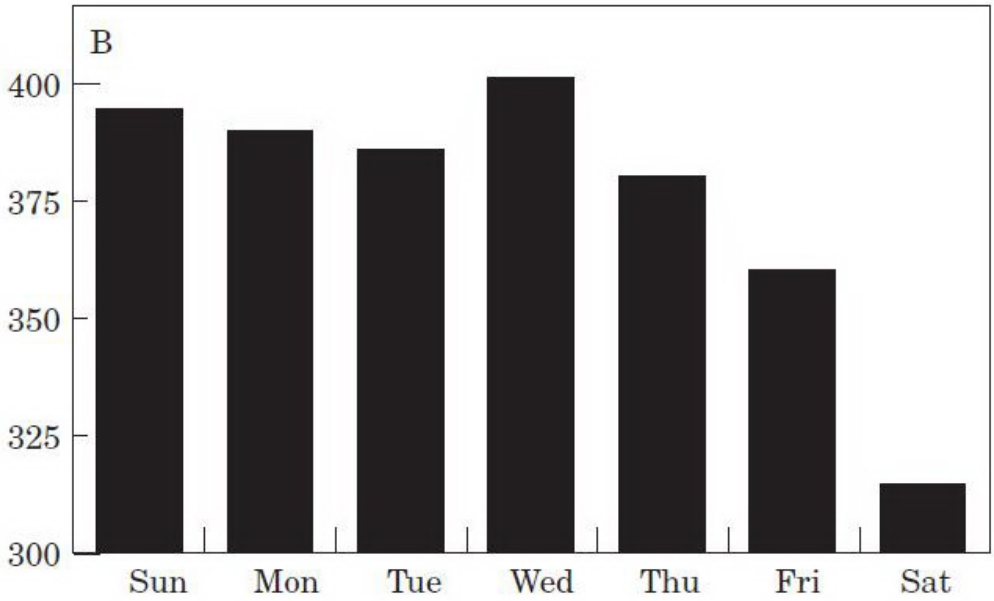


Figura 5.4 - Distribuzione degli eventi nell'arco della settimana

Lo studio del 2003 di Mitchell et al. [50] ha preso in esame i dati memorizzati nei dispositivi di 15 pazienti impiantati con defibrillatore atriale.

Lo studio era però focalizzato sugli eventi di fibrillazione atriale permanente, i quali venivano tutti terminati mediante una defibrillazione comandata dal paziente.

L'analisi degli episodi parossistici (di durata media pari a 38 secondi), ha determinato l'andamento riportato in figura 5.5. Il minimo è localizzato nelle primissime ore della mattina, precedenti al risveglio.

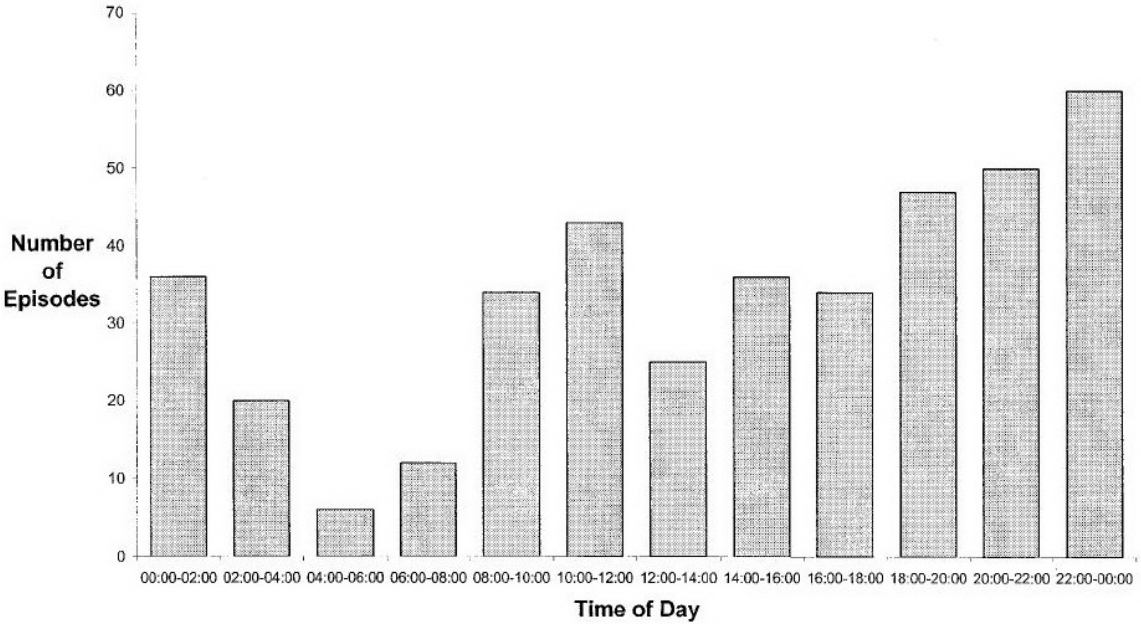


Figura 5.5 - Numero di episodi di FA parossistica nella giornata

La nostra analisi è stata effettuata sui dati raccolti da dispositivi impiantabili di elettrostimolazione cardiaca in pazienti affetti da fibrillazione atriale. Tali dispositivi memorizzano dati relativi a tutte le aritmie cardiache e quindi anche le informazioni relativa all'istante di insorgenza e alla durata degli episodi di fibrillazione atriale. Questo database permette quindi di avere informazioni oggettive riguardo la distribuzione temporale degli episodi di FA. I lavori svolti da altri gruppi si basano su approcci diversi, basati su dati riportati dai pazienti in base ai loro sintomi o su dati raccolti da registrazioni holter. Nonostante queste diversità metodologiche, i risultati ottenuti sono concordi con la letteratura scientifica esistente. In particolare, durante la notte (20:00 – 08:00) si ha una minore incidenza degli eventi di fibrillazione atriale parossistica (41%) rispetto al giorno (59%).

Inoltre, durante le primissime ore della mattina, dalle 04:00 alle 07:00, si ha un minimo sia nel burden che nell'incidenza di nuovi eventi, come evidenziato dal grafico di fig. 5.6, da quello delle somme delle durate e anche dal lavoro di Mitchell in figura 5.5.

Alle 9 del mattino è presente la massima probabilità (3%) di avere insorgenza di fibrillazione atriale. Tuttavia, in accordo con quanto riportato da Yamashita et al., durante questo intervallo si hanno durate medie degli episodi di FA minori che nel resto della giornata.

Il picco di insorgenza di episodi in corrispondenza dell'ora di pranzo è evidenziato in tutti gli studi, sia dal punto di vista del numero di nuovi eventi insorti sia per la durata media di questi sia per il tempo complessivamente speso in fibrillazione.

Intorno all'ora di cena sono riscontrati dei valori molto piccati nella durata media e nella somma delle durate, in conferma di quanto previsto dallo studio di Yamashita, in cui in corrispondenza di quelle ore è localizzato il massimo della durata media.

Il pomeriggio è in generale caratterizzato da un andamento più uniforme della distribuzione temporale degli eventi, con i valori in media più elevati che nel resto della giornata, notando in particolare i 3 massimi consecutivi della percentuale di pazienti fibrillanti, localizzati dalle 17 alle 18:30.

Per quanto riguarda la distribuzione settimanale, è evidente dai risultati mostrati, in analogia allo studio di Viskin, che nei giorni festivi (o comunque di riposo) l'incidenza della patologia è nettamente inferiore; questo va in direzione opposta ai fautori della diffusa teoria del "cuore in vacanza" in cui si suppone che nel fine settimana ci sia una maggiore incidenza della patologia, attribuendone le cause ad un presunto aumento nel consumo di alcool.

Sulla base dei risultati ottenuti da questa analisi, appare evidente che il momento meno indicato per effettuare l'individuazione degli episodi di FA da

registrazioni ECG sia la notte.

I momenti più opportuni sembrerebbero essere invece la mattina intorno alle 9.00, l'ora del pranzo ed il pomeriggio tra le 17:00 e le 18:30. In particolare in quest'ultimo intervallo anche gli eventi insorti nelle ore

precedenti (e in particolare alle 13), numerosissimi e mediamente di notevole durata verrebbero correttamente rilevati.

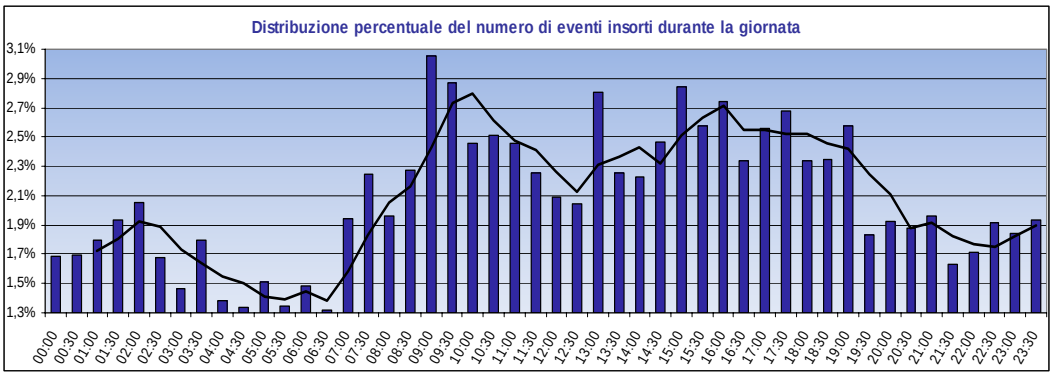


Figura 5.6 - Distribuzione percentuale del numero di eventi insorti durante la giornata.

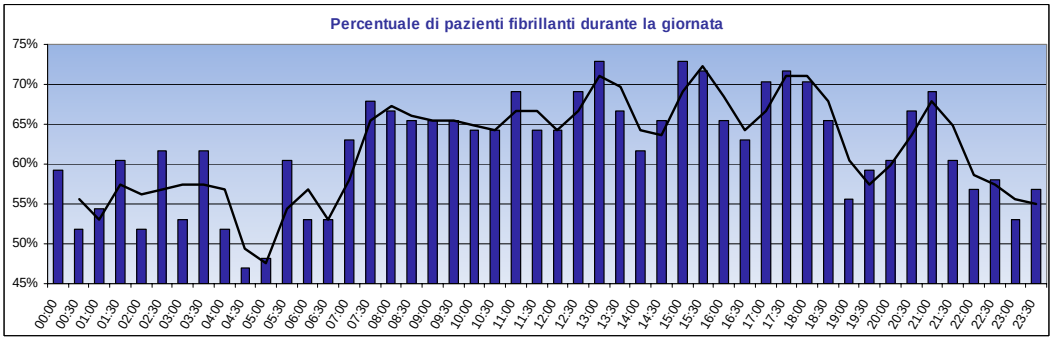


Figura 5.7 – Percentuale di pazienti fibrillanti durante la giornata.

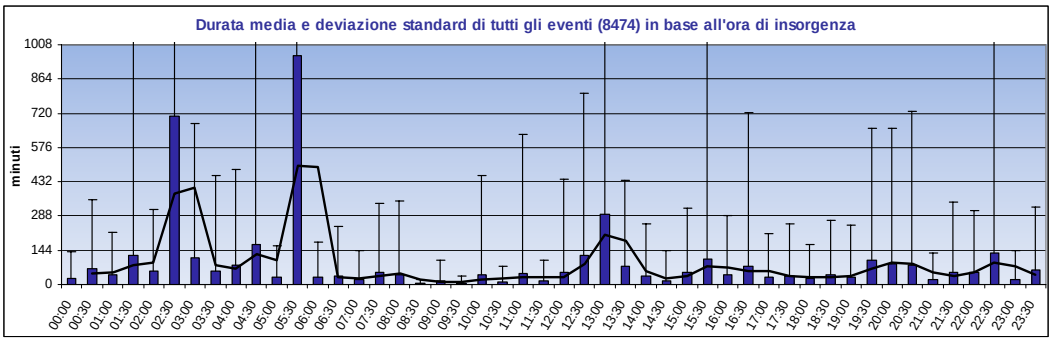


Figura 5.8 – Durata media e deviazione standard di tutti gli eventi in base all'ora d'insorgenza.

Figura 5.9 – Durata media e deviazione standard degli eventi filtrati.

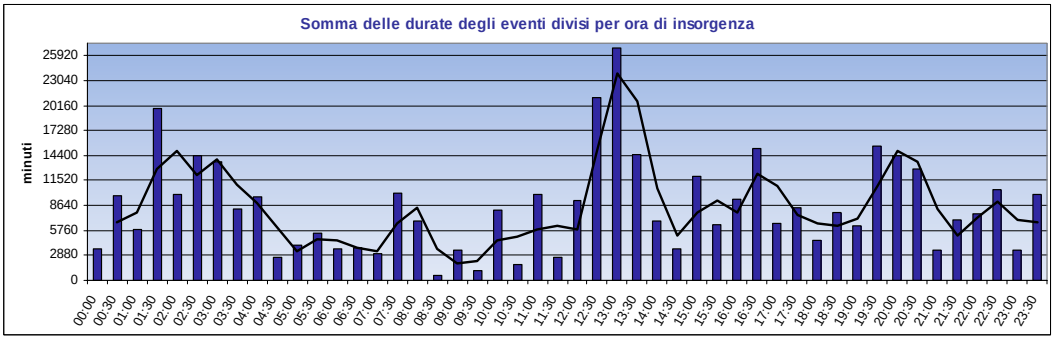


Figura 5.10 – Somma delle durate degli eventi divisi per ora di insorgenza.

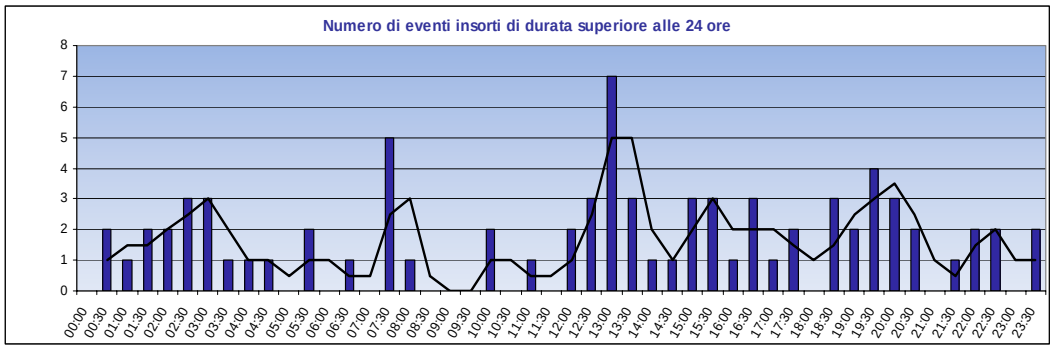


Figura 5.11 – Numero di eventi insorti di durata superiore alle 24 ore.

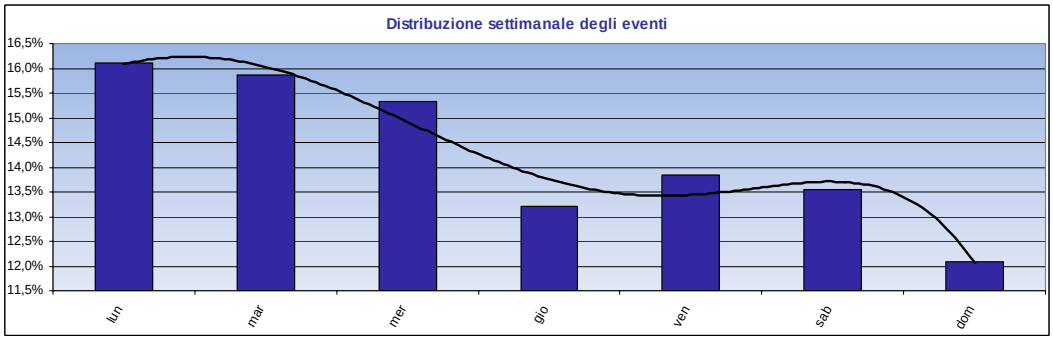


Figura 5.12 – Distribuzione settimanale degli eventi.

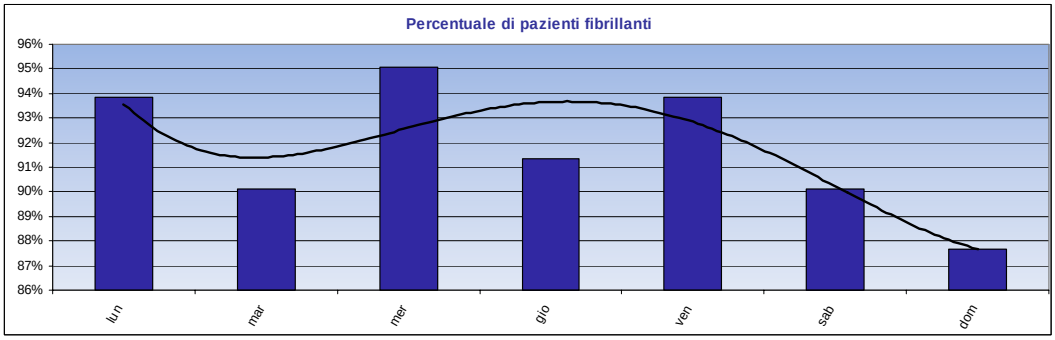


Figura 5.13 – Percentuale di pazienti fibrillanti

5.4 Considerazioni finali

L'obiettivo di analizzare la variazione durante la giornata dell'incidenza di fibrillazione atriale parossistica, al fine di fornire delle indicazioni su quale fosse il momento migliore della giornata per sottoporsi ad un esame elettrocardiografico, è stato raggiunto utilizzando una metodologia innovativa, perché l'analisi è stata basata su dati provenienti da dispositivi impiantati, gli unici che permettono di identificare univocamente e riportare i singoli episodi di fibrillazione atriale.

Sulla base dei risultati ottenuti, risulta che la maggior parte degli episodi di FA (59%) insorgono durante il giorno, e che il momento più opportuno per effettuare una registrazione ECG di breve durata (5 minuti, nel nostro caso) è durante il pomeriggio tra le 17:00 e le 18:30. In particolare in quest'ultimo intervallo anche gli eventi insorti nelle ore precedenti (e in particolare alle 13), numerosissimi e mediamente di notevole durata, verrebbero correttamente rilevati.

L'analisi condotta consente quindi di affermare che, per pazienti con storia documentata di FA parossistica, il momento più opportuno per rilevare eventuali episodi aritmici si colloca nella fascia pomeridiana della giornata. In questa fascia infatti è massima la probabilità di innesco di episodi aritmici. In altre parole, un assenza di FA in questa fascia oraria implica una maggiore probabilità di assenza di episodi durante l'intera giornata..

Conclusioni

Obiettivo del lavoro era lo studio di soluzioni tecnologiche e metodi per telemedicina, con particolare riguardo alla trasmissione in ambiente wireless di segnali di interesse cardiovascolare. Il lavoro era finalizzato alla necessità di rispondere a due specifiche esigenze cliniche: garantire una continuità terapeutica nel percorso di assistenza al paziente dimesso dalle struttura ospedaliera dopo evento cardiovascolare o cerebrovascolare acuto (infarto, ictus) ed identificare soggetti a rischio di aritmie cardiovascolari.

Entrambe queste esigenze cliniche hanno un impatto rilevante per il sistema sanitario, data l'elevata incidenza di eventi cerebrovascolari e cardiovascolari (circa il 30% delle morti nei Paesi industrializzati). La soluzione ipotizzata prevede la trasmissione quotidiana, completamente automatica e wireless di parametri cardiovascolari e l'implementazione di algoritmi di riconoscimento di aritmie cardiache, e costituisce il substrato tecnologico per un modello di gestione domiciliare del paziente, atto a garantire una continuità assistenziale ed un collegamento costante tra paziente e struttura specialistica.

Elementi distintivi dei risultati conseguiti sono:

- **Realizzazione di 20 unità domiciliari per l'acquisizione e la trasmissione di frequenza cardiaca, pressione arteriosa e glicemia, attraverso la rete GSM, e realizzazione del sistema di ricezione ed archiviazione dei dati. Utilizzo delle unità domiciliari all'interno di un protocollo clinico di continuità assistenziale.**

- **Messa a punto di nuovi algoritmi per il riconoscimento di aritmie sulla base della irregolarità della frequenza cardiaca, da implementarsi in un dispositivo domiciliare di telemonitoraggio.**

- **Realizzazione di un prototipo ingegnerizzato di dispositivo domiciliare per la rilevazione di aritmie, con collegamento wireless ad un centro clinico di riferimento, e sua validazione clinica.**

- **Analisi statistica della distribuzione degli eventi di FA per l'ottimizzazione della tempistica di esecuzione dell'esame domiciliare.**

A conclusione del lavoro, dal'analisi della letteratura scientifica, delle innovazioni tecnologiche nel settore della ICT, dei dati raccolti ed in particolar modo dall'esperienza diretta sui pazienti, si possono trarre alcune considerazioni:

- esiste una tecnologia matura sia per quanto riguarda la auto misurazione dei molti parametri clinici, sia per quanto riguarda la trasmissione dei dati a distanza. Tuttavia, a questa realtà tecnologica, matura e disponibile già da qualche anno, non corrisponde una adeguata e consequenziale diffusione di servizi di telemedicina. Non è dunque un problema astrattamente scientifico o tecnologico, ma probabilmente investe aspetti di tipo sociale ed economico. Nella nostra esperienza "sul campo", comunque, i pazienti hanno mostrato una elevata compliance con la nuova tecnologia proposta. Vero è, però, che questa tecnologia, è stata sviluppata avendo tra gli obiettivi quello di ridurre al minimo l'intervento del paziente. Questo per tenere conto di una limitata alfabetizzazione tecnologica, dovuta ad evidenti motivi socioeconomici e generazionali, che caratterizza molti pazienti cardiovascolari;

- è importante sottolineare, inoltre, come le soluzioni di telemedicina possano incorrere nel rischio di rendere meno "umano" il rapporto medico/paziente, sostituito da un più diretto contatto con la tecnologia. Da qui l'esigenza di integrare le soluzioni strumentali di tele monitoraggio con metodi atti a garantire, da parte del medico, un feedback al paziente;

- l'evoluzione dell'offerta tecnologica di soluzioni ICT rende rapidamente obsolete le soluzioni realizzate. La comparsa, durante il triennio di lavoro, di soluzioni quali quelle rappresentate dall' i-phone fa ipotizzare come, nel prossimo futuro, l'elemento centrale per gestire anche aspetti relativi alla salute possa essere rappresentato dal telefono cellulare o dalla sua evoluzione verso un dispositivo più complesso. A questa rapidità di evoluzione, non è detto però che corrisponda una equivalente rapidità di alfabetizzazione informatica e di aggiornamento dei modelli di assistenza.

Ringraziamenti

In primo luogo desidero ringraziare il mio tutor, prof. Tommaso D'Alessio, per aver creduto in me e per la cortesia e la disponibilità mostrata nei miei confronti.

Un sentito "co-ringraziamento" anche al co-tutor, l'ing. Giovanni Calcagnini, per i consigli e per tutto l'aiuto fornito durante la stesura della Tesi (ed anche per essere stato il primo ad averla "dovuta" leggere).

Come non menzionare l'ing. Federica Censi, che, con i suoi validi suggerimenti, ha contribuito significativamente ad alcuni dei risultati discussi in questo lavoro.

Un semplice "grazie!" va al dottor Stefano Strano, del Servizio di Fisiopatologia Clinica del Policlinico Umberto I ed al dott. Francesco Mele, dell'ambulatorio per lo studio della Fibrillazione Atriale dell'Ospedale S. Filippo Neri, per l'amichevole collaborazione.

Voglio ringraziare anche i ragazzi ed i "colleghi" dottorandi del "Biolab3" della Facoltà di Ingegneria dell'Università RomaTre, per aver dimostrato sempre disponibilità e simpatia nei miei confronti.

Sono, inoltre, debitore con la maggior parte del personale (sia di ricerca che non) del Dipartimento di Tecnologie e Salute dell'Istituto Superiore di Sanità, ed, in particolare, con gli amici dei reparti di "Bioingegneria Cardiovascolare" e "Biomateriali e Biosistemi" (in ordine rigorosamente sparso Eugenio, Susanna, Piero, Federica, Rossella, Giovanni e Raffaella), la cui compagnia ha reso più gradevoli questi anni.

Infine, un pensiero particolare va alla mia famiglia, a chi c'è ancora, e, soprattutto, a chi se n'è andato molto presto, anzi troppo!

Michele

BIBLIOGRAFIA

1. http://www.telefonoblu.it/rischio_cardiovascolare.htm. Ultimo accesso giovedì 14 gennaio 2010.
2. Giuseppe Croce, Raffaele Casale. La stratificazione del rischio cardiovascolare individuale. Medici Oggi, 2009, Agosto/Settembre.
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet. 2002 Dec 14;360(9349):1903-13.
4. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population based cohort; the Framingham Heart Study. JAMA 1994; **271**: 840-844.
5. Wipf JE, Lipsky BA. Wipf JE, Lipsky BA. Atrial fibrillation. Thromboembolic risk and indications for anticoagulation. Arch Intern Med 1990; 150: 1598-1603.
6. Karapanayiotides T, Piechowski-Jozwiak B, van Melle G, Bogousslavsky J, Devuyst G. Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus. Neurology 2004; 62: 1558-1562.
7. Megherbi SE, Milan C, Minier D, Couvreur G, Osseby GV, Tilling K, Di Carlo A, Inzitari D, Wolfe CD, Moreau T, Giroud M; European BIOMED Study of Stroke Care Group. Megherbi SE, Milan C, Minier D, Couvreur G, Osseby GV, Tilling K, Di Carlo A, Inzitari D, Wolfe CD, Moreau T, Giroud M, for the European BIOMED Study of Stroke Care Group. Association between diabetes and stroke subtype on survival and functional outcome 3 months after stroke: data from the European BIOMED Stroke Project. Stroke 2003; **34**: 688-694.

8. Emanuela H. Locati, Massimo F. Piepoli. Telecardiologia: prospettive e limiti. Ital Heart J Suppl 2004; 5 (3): 192-198.
9. Divisón JA, Sanchis C, Artigao LM, Carbayo JA, Carrión-Valero L, López de Coca E, Martínez-Navarro E, Massó J; Grupo de estudio de enfermedades vasculares de Albacete (GEVA). Home-based self-measurement of blood pressure: a proposal using new reference values (the PURAS study). Blood Press Monit. 2004 Aug;9(4):211-8.
10. Scherr D, Zweiker R, Kollmann A, Kastner P, Schreier G, Fruhwald FM. Mobile phone-based surveillance of cardiac patients at home. J Telemed Telecare. 2006;12(5):255-61.
11. Kim HS, Jeong HS. A nurse short message service by cellular phone in type-2 diabetic patients for six months. J Clin Nurs. 2007 Jun;16(6):1082-7.
12. Rami B, Popow C, Horn W, Waldhoer T, Schober E. Telemedical support to improve glycemic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. Eur J Pediatr. 2006 Oct;165(10):701-5. Epub 2006 May 3.
13. Kwon HS, Cho JH, Kim HS, Lee JH, Song BR, Oh JA, Han JH, Kim HS, Cha BY, Lee KW, Son HY, Kang SK, Lee WC, Yoon KH. Development of web-based diabetic patient management system using short message service (SMS). Diabetes Res Clin Pract. 2004 Dec;66 Suppl 1:S133-7.
14. Scherr D, Kastner P, Kollmann A, Hallas A, Auer J, Krappinger H, Schuchlenz H, Stark G, Grander W, Jakl G, Schreier G, Fruhwald FM; MOBITEL Investigators. Effect of home-based telemonitoring using mobile phone technology on the outcome of heart failure patients after an episode of acute decompensation: randomized controlled trial. J Med Internet Res. 2009 Aug 17;11(3):e34.
15. Liddy C, Dusseault JJ, Dahrouge S, Hogg W, Lemelin J, Humbert J. Telehomecare for patients with multiple chronic illnesses: Pilot study. Can Fam Physician. 2008 Jan;54(1):58-65.

16. Lau C, Churchill RS, Kim J, Matsen FA 3rd, Kim Y. Asynchronous web-based patient-centered home telemedicine system. IEEE Trans Biomed Eng. 2002 Dec;49(12):1452-62.
17. Goldberg HI, Ralston JD, Hirsch IB, Hoath JI, Ahmed KI. Using an Internet comanagement module to improve the quality of chronic disease care. Jt Comm J Qual Saf. 2003 Sep;29(9):443-51.
18. Kannell WB, Abbott RD, Savage DD, et al: Epidemiological features of atrial fibrillation: The Framingham Study. N Engl J Med1982; 306:1018–1022.
19. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, Packer DL, Hammill SC, Shen WK, Gersh BJ (2007). "Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study". Circulation 115 (24): 3050–6.
20. COCAF Study – Cost af Care Distribution Atrial Fibrillation Patients Jean-Yves Le Heuzey, MD,a Olivier Paziaud, MD,a Olivier Piot, MD,b Mina Ait Said, MD,a Xavier Copie, MD, PhD,b Thomas Lavergne, MD,a and Louis Guize, MDa, Cardiology Department, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, and bCentre Cardiologique du Nord, Saint Denis, France - Am Heart J 147(1):121-126, 2004.
21. Kerr C, Boone J, Connolly S, et al.: Follow-up of atrial fibrillation: the initial experience of the canadian registry of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1996;17(suppl C):48-51.
22. Mant J, Fitzmaurice DA, Hobbs FD, et al. (2007). "Accuracy of diagnosing atrial fibrillation on electrocardiogram by primary care practitioners and interpretative diagnostic software: analysis of data from screening for atrial fibrillation in the elderly (SAFE) trial". BMJ 335 (7616): 380.
23. Arya A, Piorkowski C, Sommer P, et al. Clinical implications of various follow up strategies after catheter ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30:458-462.

24. Bollmann A, Husser D, Mainardi L, Lombardi F, Langley P, Murray A, Rieta JJ, Millet J, Olsson SB, Stridh M, Sörnmo L. Analysis of surface electrocardiograms in atrial fibrillation: techniques, research, and clinical applications. Europace. 2006 Nov;8(11):911-26. Review.
25. Slocum J, Sahakian A, Swiryn S. Diagnosis of atrial fibrillation from surface electrocardiograms based on computer-detected atrial activity..J Electrocardiol. 1992 Jan;25(1):1-8.
26. Tu CY, Zeng YJ, Ren XY, Wu SC, Yang XC. Hybrid processing and time-frequency analysis of ECG signal. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2004;1:361-4.
27. Christov I, Bortolan G, Daskalov I. Automatic detection of atrial fibrillation and flutter by wave rectification method. J Med Eng Technol. 2001 Sep-Oct;25(5):217-21.
28. Wiesel J, Wiesel D, Suri R, Messineo FC. The use of a modified sphygmomanometer to detect atrial fibrillation in outpatients. Pacing Clin Electrophysiol. 2004 May;27(5):639-43.
29. Cooke G, Doust J, Sanders S. Is pulse palpation helpful in detecting atrial fibrillation? A systematic review. J Fam Pract. 2006 Feb;55(2):130-4.
30. Tateno K, Glass L. *Automatic detection of atrial fibrillation using the coefficient of variation and density histograms of RR and delta RR intervals*. Med Biol Eng Comput. 2001 Nov.
31. Ros et al., Predicting paroxysmal atrial fibrillation/flutter: A challenge from PhysioNet and Computers in Cardiology 2001. 2004
32. Fraden J, Neuman MR. QRS wave detection. Med Biol Eng Comput. 1980 Mar;18(2):125-32.
33. Mahoudeaux P. M. et al. Simple microprocessor-basedsystem for on-line ECG analysis. Med. Biol. Eng. Comput., vol19, pp. 497-500, 1981.
34. Gustafson D. et al. Automated VCG interpretation studies using signal analysis techniques. R-1044 Charles Stark Draper Lab., Cambridge, MA, 1977.

35. Menard A. et al. Dual microprocessor system forcardiovascular data acquisition, processing and recording. In Proc. 1981 IEEE Int. Conf. Industrial Elect. Contr. Instrument., 1981, pp. 64-69.
36. Holsinger W. P. et al., A QRS preprocessor based on digital differentiation. IEEE Trans. Biomed. Eng., vol. BME-18, pp. 212-217, 1971.
37. Balda R. A. et al., The HP ECG analysis program. Trends in Computer-Processed Electrocardiograms, J. H. vanBemnel and J. L. Willelms, Eds. North Holland, 1977, pp. 197-205.
38. Ahlstrom ML, Tompkins WJ. Automated high-speed analysis of Holter tapes with microcomputers.IEEE Trans Biomed Eng. 1983 Oct;30(10):651-7.
39. Engelse W. A. H. and Zeelenberg C. A single scan algorithm for QRS-detection and feature extraction. IEEE Comput. Card., Long Beach: IEEE Computer Society, 1979, pp. 37-42.
40. Okada M. A digital filter for the QRS complex detection. IEEE Trans Biomed Eng. 1979 Dec;26(12):700-3.
41. Friesen GM, Jannett TC, Jadallah MA, Yates SL, Quint SR, Nagle HT. A comparison of the noise sensitivity of nine QRS detection algorithms. IEEE Trans Biomed Eng. 1990 Jan;37(1):85-98.
42. Pan J, Tompkins WJ., *A real-time QRS detection algorithm*. IEEE Trans Biomed Eng. 1985 Mar;32(3):230-6.
43. Bootsma, B., Hoolen, A., Strackee, J., and Meijler, E (1970): 'Analysis of R-R intervals in patients with atrial fibrillation at rest and during exercise', Circulation, 41, pp. 783-794.
44. Andresen, D., and Brijggemann, T. (1998): 'Heat rate variability preceding onset of atrial fibrillation', J. Cardiovasc. Electrophysiol. Supp., 9, pp. $26-$29.
45. Murgatroyd, E, Xig, B., Copie, X., Blancoff, I., Camm, A., and Malik, M. (1995): 'Identification of atrial fibrillation episodes in ambulatory

electrocardiographic recordings: validation of a method for obtaining labeled R-R interval files', Pacing Clin. Electrophy siol., 18, pp. 1315-1320.

46. PinciroliI, E, and Castelli, A. (1986): 'Pre-clinical experimentation of a quantitative synthesis of the local variability in the original R-R interval sequence in the presence of axrhythmia', Automedica, 6, pp. 295-317.
47. Slocum, J., Sahakian, A., and Swiryn, S. (1987): 'Computer detection of atrial fibrillation on the surface electrocardiogram', Comput. Cardiol., 13, pp. 253-254.
48. Yamashita T, Murakawa Y, Sezaki K, et al. Circadian variation of paroxysmal atrial fibrillation. Circulation 1997;96:1537–41.
49. Viskin S, Golovner M, Malov N, et al. Circadian variation of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation:data from almost 10 000 episodes. Eur Heart J 1999;20:1429–34.
50. Mitchell A, Spurrell P. Circadian variation of arrhythmia onset patterns in patients with persistent atrial fibrillation. Am Heart J 2003;146(5):902-907.