

Alcune applicazioni della Matematica all'analisi dell'elettrocardiogramma

Camillo Cammarota * Enrico Rogora †

31 agosto 2006

Introduzione

Tra le applicazioni della Matematica alle altre scienze rivestono una importanza crescente quelle alla Biologia e alla Medicina. Esse vengono stimulate dalla grande massa di informazione quantitativa prodotta per esempio dall'acquisizione di segnali e di immagini biomediche. Un settore nel quale l'interazione con la Matematica si è rivelata fruttuosa e continua a stimolare importanti ricerche è quello dell'analisi dei segnali cardiaci, in particolare l'elettrocardiogramma (ECG).

L'attività elettrica generata dal cuore fu misurata per la prima volta da Waller nel 1887 con un elettrometro capillare [30]. Successivamente Einthoven mise a punto un sistema che permetteva la registrazione di tale attività e gettò le basi della moderna elettrocardiografia [16]. L'importanza cruciale delle sue scoperte fu riconosciuta con l'attribuzione del premio Nobel per la medicina nel 1925.

Questo lavoro si propone di far conoscere due applicazioni significative della Matematica all'analisi dell'ECG.

La prima applicazione, ormai diffusa e consolidata, è quella del riconoscimento delle principali caratteristiche dell'ECG normale, mentre il riconoscimento delle patologie offre ancora problemi aperti. L'introduzione di tecniche matematiche quali l'analisi multiscala basata sulle ondine, può svolgere un ruolo decisivo per aumentare l'efficacia della diagnosi [1]. L'importanza dei progressi in questo campo è facilmente comprensibile se si considera che l'ECG è uno strumento diagnostico non invasivo, di basso costo e di grande diffusione.

La seconda applicazione riguarda l'analisi delle serie temporali estratte dal tracciato elettrocardiografico delle ventiquattro ore. Tale tracciato è ottenuto con

*Dipartimento di Matematica, Università di Roma "La Sapienza", cammar@mat.uniroma1.it

†Dipartimento di Matematica, Università di Roma "La Sapienza", rogora@mat.uniroma1.it

l'impiego dell'elettrocardiografo portatile Holter, inventato dal biofisico americano Norman Holter nel 1949. Queste ricerche hanno lo scopo di aprire nuove prospettive ad una delle pratiche mediche più antiche: l'auscultazione del ritmo cardiaco. Già Erofilo in epoca alessandrina aveva notato sia la correlazione tra frequenza del battito e temperatura corporea sia la variazione della frequenza media con l'età [26]. Egli osservò anche che il ritmo cardiaco contiene elementi di regolarità nell'irregolarità. Quantificare questa intuizione è lo scopo delle recenti ricerche sulla variabilità della frequenza cardiaca (HRV, da Heart Rate Variability).

Il lavoro è strutturato nel modo seguente. Nel primo paragrafo vengono fornite le informazioni basilari sull'elettrocardiogramma. Nel secondo paragrafo si discute il problema del riconoscimento automatico delle forme d'onda dell'ECG. Nel terzo paragrafo si discute il problema dell'analisi dell'HRV. Questo paragrafo è diviso in due parti: la prima tratta dell'analisi spettrale, la seconda dell'analisi simbolica. Nel quarto paragrafo si presenta, come esempio dei metodi dell'analisi simbolica, un risultato sull'universalità della distribuzione di parole binarie. Poiché il presente lavoro si limita a trattare solo poche tra le applicazioni della Matematica alla cardiologia, abbiamo riservato l'ultimo paragrafo ad una breve rassegna bibliografica delle altre.

1 Elettrocardiogramma

L'attività elettrica del cuore viene rilevata attraverso elettrodi posizionati sul torace e sugli arti. Per ogni coppia di elettrodi viene misurata una differenza di potenziale in funzione del tempo, il cui valore è dell'ordine di alcuni millivolt. Usualmente si effettuano dodici misure che vengono chiamate derivazioni e l'ECG ne è la rappresentazione grafica. In Figura 1 è riportato il tracciato di una derivazione proveniente da un ECG ambulatoriale.

Il segnale viene convertito in una sequenza numerica con una scheda analogico/digitale (A/D), caratterizzata da due parametri: la risoluzione e la frequenza di campionamento. La risoluzione rappresenta il numero di intervalli in cui viene suddiviso il range in cui si vuole osservare il segnale e si esprime in bit. Un valore tipico per il range è 10 millivolt e la risoluzione è tipicamente di 10^{12} o di 10^{16} bit. La frequenza di campionamento è il numero di misure acquisite per ogni secondo e si misura in cicli al secondo o Hertz (Hz). Gli elettrocardiografi ambulatoriali hanno frequenze che vanno da 180 Hz fino a 1000 Hz.

L'attività meccanica del cuore viene indotta dall'attività elettrica. La prima fase di ogni ciclo cardiaco ha inizio con la depolarizzazione degli atri, visualizzata dall'onda P (vedi Figura 2) che induce la contrazione atriale. Successivamente l'impulso elettrico si trasferisce ai ventricoli che si depolarizzano (onda R)

e conseguentemente si contraggono. L'ultima fase visibile sull'ECG è la ripolarizzazione dei ventricoli (onda T). Si noti che la ripolarizzazione degli atri non viene visualizzata nell'ECG.

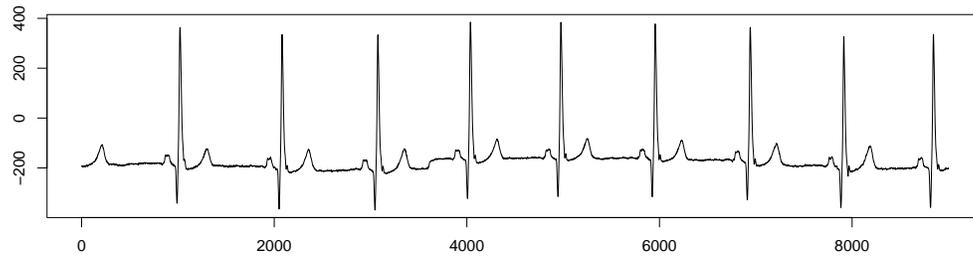


Figura 1: Alcuni cicli cardiaci registrati in una delle derivazioni dell'elettrocardiogramma con frequenza di campionamento di 1000 Hz. Si noti che il fenomeno ha caratteristiche qualitative periodiche ma esistono piccole differenze tra cicli anche consecutivi. Le unità sull'asse verticale sono in bit.

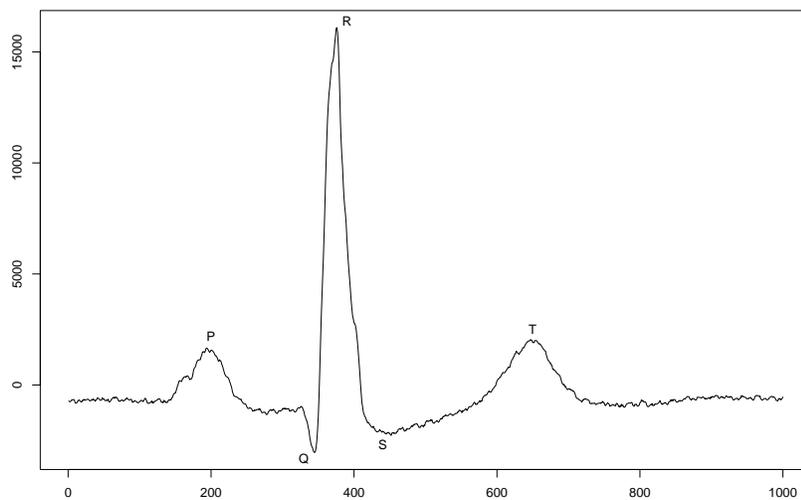


Figura 2: Localizzazione delle onde P, Q, R, S, T in un ciclo registrato con frequenza di 1000 Hz.

Sono sufficienti pochi minuti di monitoraggio per avere informazioni importanti sullo stato del cuore attraverso l'analisi visuale dell'elettrocardiogramma. Esistono però fenomeni che sfuggono all'analisi visiva o perchè di piccola entità o perchè si manifestano in tempi di monitoraggio più lunghi. Per analizzare questi fenomeni è necessario sostituire l'occhio del medico con un'analisi fatta dal calcolatore. Un metodo ormai consolidato, chiamato Holter, è la registrazione dell'elettrocardiogramma nell'arco di 24 ore, ottenuta con un elettrocardiografo portatile, che ha una frequenza tipica di campionamento di 180 Hz. La successione numerica registrata da un ECG Holter è costituita quindi da circa $180 \times 3600 \times 24 \sim 10^7$ valori.

2 Riconoscimento

La forma delle onde principali (P,Q,R,S,T) è molto variabile, sia nell'ambito della normalità che nelle diverse patologie.

Un problema fondamentale è la determinazione automatica dell'inizio e della fine del complesso QRS, che ha la morfologia più riconoscibile. Il riconoscimento delle altre onde si basa anche sulla posizione relativa al complesso QRS. Gli algoritmi utilizzati nel riconoscimento delle onde sono contenuti nel software associato ad ogni elettrocardiografo e che viene installato su un normale PC. L'affidabilità degli algoritmi per il riconoscimento dei complessi QRS di soggetti normali raggiunge il 99% .

Un altro problema importante è quello di caratterizzare i battiti non normali e classificarli, per esempio riconoscere extrasistoli atriali e ventricolari. L'affidabilità degli algoritmi di riconoscimento in questo caso è molto inferiore e in genere il software permette al cardiologo di verificare la classificazione proposta dalla macchina e di giungere in maniera interattiva ad una classificazione soddisfacente.

Osserviamo che nel segnale ECG esistono alcune componenti ben caratterizzate in frequenza. Per esempio, sono presenti le interferenze dovute alla corrente elettrica di rete che hanno una frequenza di 50 Hz. Inoltre il segnale contiene contributi dovuti ai tremori muscolari che sono originati da fenomeni oscillatori molto rapidi con frequenze maggiori di 100 Hz. Un modo generale e tradizionale per ridurre disturbi localizzati in frequenza è l'analisi spettrale basata sulla trasformata di Fourier discreta, di cui parleremo nel paragrafo 3.

Attualmente la tecnica più utilizzata per il riconoscimento on line del complesso QRS è quella del filtraggio digitale. Un filtro è una trasformazione lineare che al segnale x_t associa un segnale y_t definito da

$$y_t = \sum_{k=1}^n f(k)y_{t-k} + \sum_{i=1}^m g(i)x_{t-i} \quad (1)$$

dove $f(k)$ e $g(k)$ sono opportuni coefficienti. Si noti che per dare senso alle formule iterative (1) è necessario estendere la definizione del segnale per un insieme di indici più ampio di quello di partenza, ponendolo uguale a zero dove necessario.

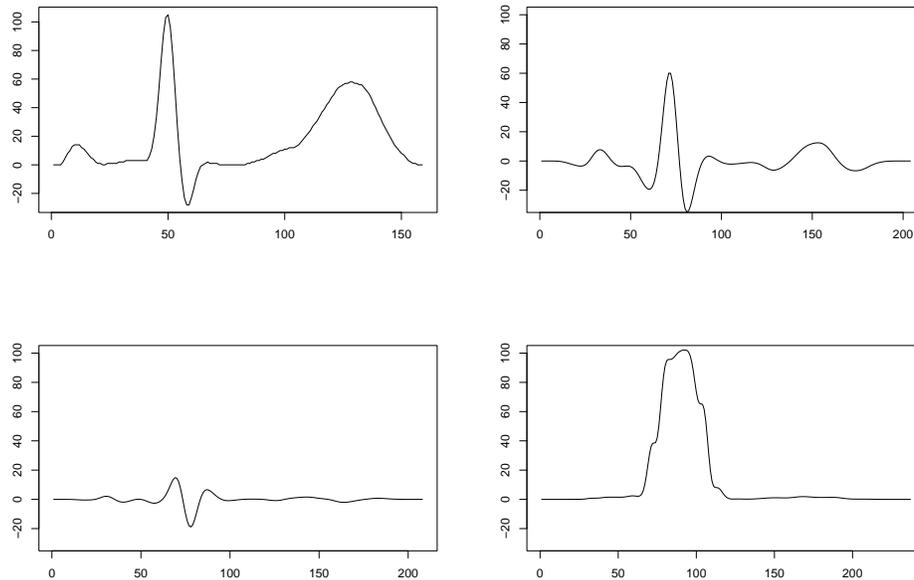


Figura 3: Nel primo riquadro è riportato un ciclo del segnale ECG campionato a 200 Hz, disponibile all'indirizzo web [23]. Nel secondo riquadro si mostra l'effetto dell'applicazione di filtri passa alto e passa basso per attenuare le componenti dovute all'onda P e all'onda T rispetto a quelle del complesso QRS. Nel terzo riquadro si mostra l'effetto dell'applicazione di un filtro differenziale. Nel quarto riquadro si mostra l'effetto dell'applicazione di un filtro media mobile applicato al quadrato del segnale precedente. Si noti che, a meno di una traslazione dovuta all'applicazione dei filtri, il segnale rappresentato nel quarto riquadro è significativamente diverso da zero solo in corrispondenza del complesso QRS del segnale originale.

Per il riconoscimento automatico della posizione del complesso QRS si impiegano diversi tipi di filtri. Innanzitutto si usano filtri per selezionare un intervallo di frequenze allo scopo di ridurre le componenti estranee al QRS e cioè l'onda P, l'onda T, ecc.. In secondo luogo si usano filtri di tipo differenziale che evidenziano la rapida variazione che caratterizza il complesso QRS. Infine dopo un ulteriore filtraggio con un filtro tipo media mobile, si ottiene un segnale che è maggiore di una fissata soglia solo nella finestra corrispondente al QRS iniziale. Le fasi sopra descritte sono rappresentate nei riquadri di Figura 3.

Per segnali ECG campionati a 200 Hz riportiamo i filtri suggeriti in [29], che si applicano in sequenza nell'ordine che segue:

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

$$y_t = \frac{1}{30} \sum_{i=0}^{29} x_{t-i}$$

Nell'ultimo decennio si è diffusa una nuova tecnica di analisi e trattamento del segnale, basata sulla decomposizione in “ondine” o “wavelet” [22]. La trasformata discreta wavelet è una trasformazione lineare sul segnale che si può interpretare in termini di filtri applicati iterativamente.

Illustriamo come opera la trasformata discreta con le ondine di Haar, supponendo che il segnale iniziale abbia lunghezza $n = 2^j$ per semplicità.

Al primo passo il segnale $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)$ viene trasformato nel segnale

$$\frac{x_1 + x_2}{\sqrt{2}}, \frac{x_3 + x_4}{\sqrt{2}}, \dots, \frac{x_{n-1} + x_n}{\sqrt{2}}, \frac{x_1 - x_2}{\sqrt{2}}, \frac{x_3 - x_4}{\sqrt{2}}, \dots, \frac{x_{n-1} - x_n}{\sqrt{2}}$$

Sia la prima metà del vettore, denotata con s_1 , sia la seconda metà, denotata con d_1 , hanno $\frac{n}{2} = 2^{j-1}$ componenti. Al secondo passo si riapplica l'algoritmo al vettore s_1 , ottenendo due vettori s_2 e d_2 . Iterando il procedimento un numero h di volte con $1 \leq h \leq j$ si ottengono quindi i vettori s_h, d_h, \dots, d_1 di lunghezza

$$2^{j-h}, 2^{j-h}, 2^{j-h+1}, \dots, 2^{j-1}$$

rispettivamente. Il vettore

$$w = (s_h, d_h, \dots, d_1)$$

è formato da 2^j elementi e costituisce il vettore dei *coefficienti wavelet* associato al segnale. La trasformata discreta così definita è ortogonale, ovvero preserva la lunghezza del vettore cui viene applicata. In simboli valgono le relazioni

$$\|x\|^2 = \|w\|^2 = \|s_h\|^2 + \|d_h\|^2 + \dots + \|d_1\|^2$$

Se indichiamo con M l'operatore lineare che trasforma il vettore x in w , possiamo definire dei nuovi vettori

$$S_h, D_h, D_{h-1}, \dots, D_1$$

ponendo

$$\begin{aligned} S_h &= M^{-1}(s_h, 0, \dots, 0) \\ D_i &= M^{-1}(0, \dots, 0, d_i, 0, \dots, 0) \end{aligned} \quad (2)$$

Poichè la matrice che rappresenta M è ortogonale, la sua inversa coincide con la trasposta e quindi il calcolo dei vettori D_i ha lo stesso costo computazionale del calcolo dei coefficienti d_i . I vettori D_1, \dots, D_h si chiamano rispettivamente primo, secondo, \dots , h -esimo *dettaglio* del segnale x .

Si ha che

$$x = S_h + D_h + D_{h-1} + \dots + D_1.$$

Questa decomposizione prende il nome di *analisi multiscala*. La trasformata wavelet discreta può essere utilizzata sia nella compressione del segnale che nella eliminazione del rumore, eliminando i dettagli scarsamente rilevanti.

Esistono diverse ondi rispetto alle quali si può definire una trasformata wavelet. Inoltre, la nozione stessa di trasformata può essere generalizzata in modo da poter trattare convenientemente gli effetti di bordo e i segnali di lunghezza qualsiasi. Un tipo di generalizzazione è la “Maximal Overlap Discrete Wavelet Transform” (MODWT) [22] che, a differenza di quella precedente, produce vettori di coefficienti della stessa lunghezza del segnale iniziale. Gli algoritmi per il calcolo delle trasformate wavelet sono molto efficienti e sono implementati in numerosi software, anche di dominio pubblico. Per analizzare i dati in questo lavoro abbiamo utilizzato il software statistico di dominio pubblico R [33] che implementa l'analisi wavelet nel package `waveslim`.

Per applicare le wavelet al riconoscimento del complesso QRS un possibile metodo consiste nell'utilizzare la MODWT e la sua inversa con l'ondina “Daubechies8” [22]. L'essenza del metodo consiste nel selezionare i vettori d_i che contengono informazioni sul complesso QRS, ma contengono scarse informazioni sulle altre onde. Per esempio, nella Figura 4 si nota che i vettori d_4 e d_5 hanno, in corrispondenza delle onde P e T del segnale originale, valori relativamente trascurabili rispetto a quelli relativi al complesso QRS. Dopo aver introdotto una opportuna soglia, se una componente dei vettori d_4 e d_5 è in valore assoluto minore della soglia, essa viene posta uguale a zero, altrimenti si lascia invariata. Questo definisce due nuovi vettori d'_4 e d'_5 e si costruisce un nuovo segnale applicando a d'_4 e d'_5 la trasformata inversa. Come si vede nella Figura 5 il nuovo segnale è significativamente diverso da zero in corrispondenza dei complessi QRS del segnale originale. Perfezionando questo metodo, gli intervalli QRS possono essere precisamente localizzati in modo automatico.

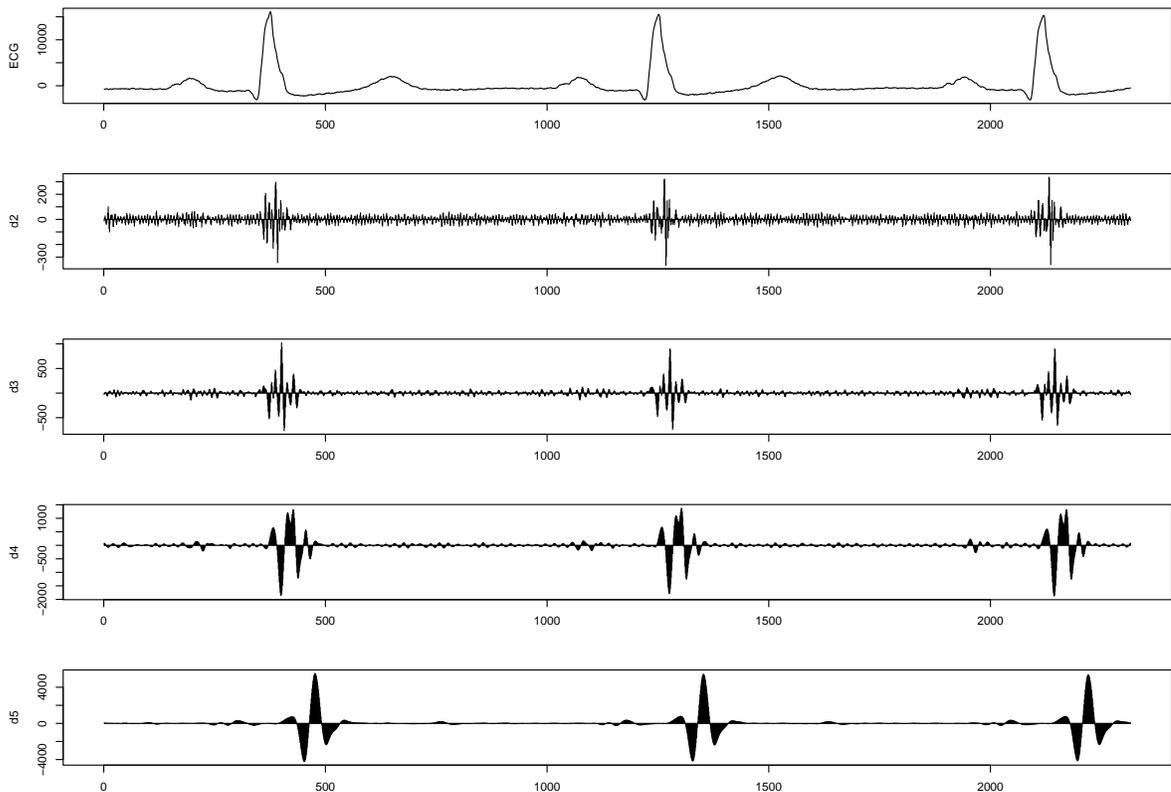


Figura 4: Nel primo riquadro della figura è riportato un tratto di segnale ECG campionato a 1000 Hz. Nei riquadri successivi abbiamo riportato i coefficienti wavelet d_2, \dots, d_5 della MODWT con l'ondina "Daubechies 8". Si noti che le scale delle ordinate sono diverse per ogni riquadro. Non abbiamo rappresentato i coefficienti d_1 perchè contengono solo rumore nè i coefficienti d_6, d_7 e d_8 e s_8 in cui le informazioni necessarie per localizzare il complesso QRS si mescolano alle informazioni relative alle altre onde.

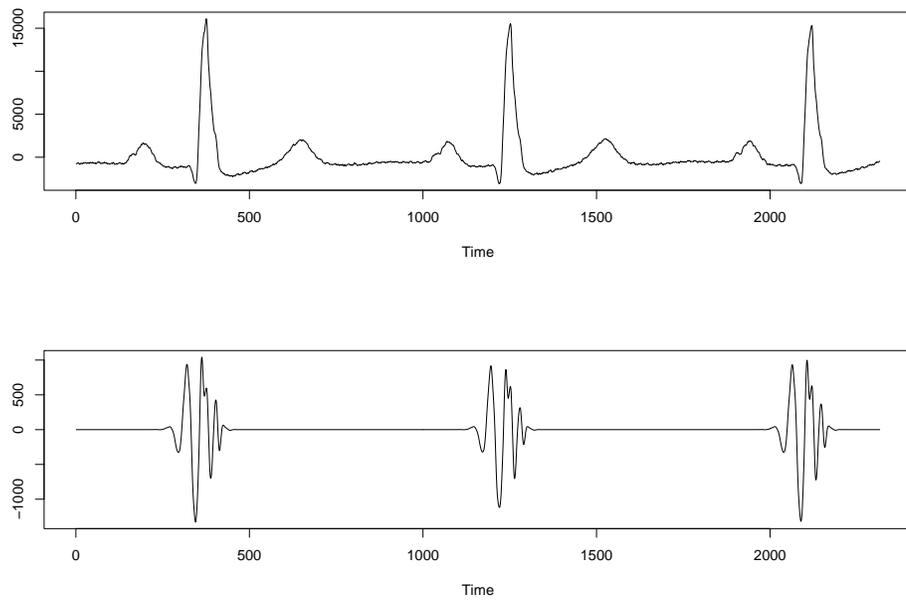


Figura 5: Nel primo riquadro è riportato un segmento ECG relativo ad una derivazione. Nel secondo riquadro è riportata l'inversa della MODWT applicata ai coefficienti d'_4 e d'_5 .

Un importante problema diagnostico aperto è quello di riconoscere nell'ECG i *micropotenziali* quali ad esempio quello relativo al transito dello stimolo nervoso nel fascio di His e i potenziali tardivi. I metodi di analisi attualmente implementati sono basati sulla tecnica dell'*averaging* [2] e il loro utilizzo clinico è ancora oggetto di ricerca.

Poiché i micropotenziali sono eventi localizzati nel tempo, le ondine sono un candidato naturale per migliorarne il riconoscimento [1] e [19].

3 Variabilità nel lungo periodo della successione RR

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). Notiamo che il picco R corrisponde alla sistole, avvertita come il battito principale del cuore, che si manifesta anche nel battito del polso. L'analisi computerizzata della sequenza RR consente quindi di "ascoltare il polso" per intervalli di tempo molto lunghi. I tracciati RR possono presentare differenze qualitative evidenti in relazione alle condizioni fisiologiche e patologiche, come, per esempio, nei casi mostrati in Figura 6. Per quantificare la variabilità della serie RR al fine di riconoscere diverse patologie, sono stati proposti numerosi indici. Alcuni di essi sono standardizzati ed accettati dalla comunità internazionale dei cardiologi [28] e cominciano a trovare applicazione nella pratica clinica. La complessità delle serie RR di lunga durata è però tale da stimolare la ricerca di nuovi indici e modelli matematici in grado di predirne il comportamento. Gli indirizzi di ricerca consolidati sulla "Heart Rate Variability" (HRV) sono basati sull'analisi spettrale classica [5] e sulla teoria dei sistemi dinamici caotici [17]. Recentemente hanno trovato applicazione metodi di analisi delle sequenze RR noti come *analisi simbolica* o *linguistica*. Questo paragrafo è diviso in due sezioni. Nella prima tratteremo dell'analisi spettrale e nella seconda dell'analisi simbolica.

3.1 Analisi spettrale

La regolazione della frequenza cardiaca avviene, in condizioni normali, prevalentemente sotto il controllo del sistema nervoso autonomo e, in maniera subordinata, sotto il controllo umorale [18]. Il sistema nervoso autonomo esercita il suo controllo attraverso due componenti: il simpatico e il vago (o parasimpatico). Si è osservato che la stimolazione simpatica aumenta la frequenza cardiaca mentre la stimolazione vagale la diminuisce. Entrambe esercitano il controllo in tempi dell'ordine di pochi battiti, mentre il controllo umorale agisce su scale temporali più grandi.

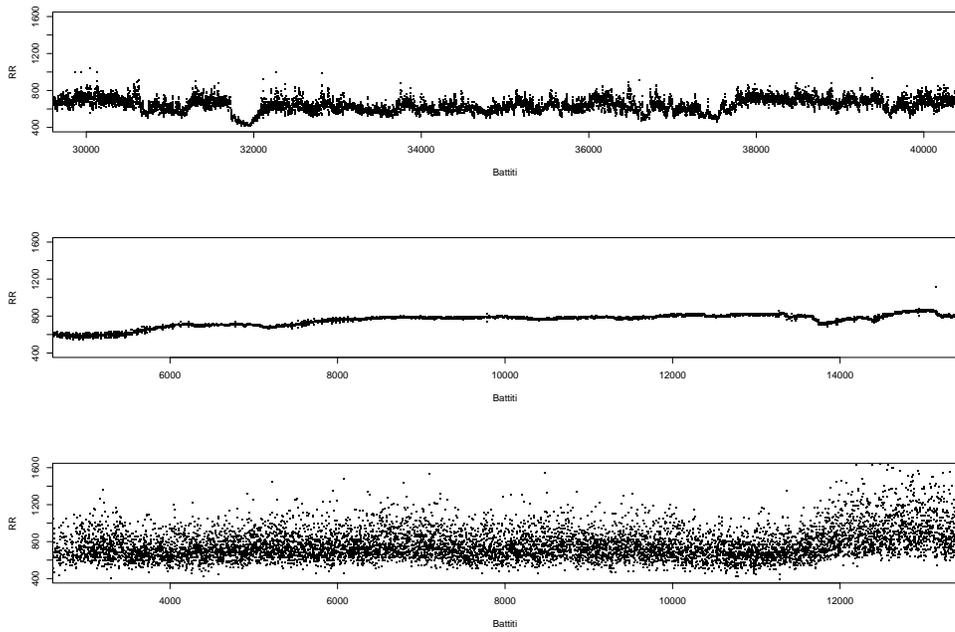


Figura 6: Sequenze RR di lunghezza 10000 estratte da tracciati Holter ambulatoriali nei casi di normalità (primo riquadro), trapianto cardiaco (secondo riquadro) e fibrillazione atriale (terzo riquadro).

Per mettere in luce le due diverse componenti del controllo neuroautonomico del battito cardiaco, negli ultimi due decenni si è usata una tecnica di analisi spettrale della sequenza RR [21].

Richiamiamo i fondamenti su cui si basa l'analisi spettrale dei segnali discreti [5]. Ogni segnale discreto $x_t, t = 0, \dots, n-1$ può essere scritto come

$$x_t = \sum_{j=0}^{n-1} d(f_j) e^{2\pi i f_j t} \quad (3)$$

dove

$$f_j = \frac{j}{n} \quad j = 0, \dots, (n-1)$$

e

$$d(f) = \frac{1}{n} \sum_{t=0}^{n-1} x_t e^{-2\pi i f t} \quad (4)$$

Le frequenze f_j si chiamano *frequenze armoniche* e dipendono dal numero n di campioni di cui è composto il segnale x_t . Il vettore $d = (d(f_0), \dots, d(f_{n-1}))$ si chiama *trasformata di Fourier discreta* di x . In conseguenza delle proprietà di ortonormalità delle funzioni esponenziali complesse, si ha

$$\|x\| = n \cdot \|d\| \quad (5)$$

In generale, $d(1-f) = d(-f)$ e inoltre, se x è reale, $d(-f) = \overline{d(f)}$.

Il *periodogramma* di un segnale reale discreto è la funzione definita, per ogni f nell'intervallo $0 \leq f \leq \frac{1}{2}$, da:

$$I(f) = n |d(f)|^2$$

Il periodogramma fornisce una indicazione di come le diverse frequenze contribuiscono al segnale. Se si assume che la sequenza dei dati sia la realizzazione di un processo stocastico Gaussiano e stazionario X_1, X_2, \dots, X_n , è possibile definire una funzione della frequenza, chiamata densità spettrale, che caratterizza il processo [27]. Tale densità può essere stimata con due metodi. Il primo consiste in una regolarizzazione del periodogramma ottenuta con una media mobile relativa ad una finestra di lunghezza opportunamente scelta rispetto alla lunghezza della serie. Il secondo consiste nello stimare dalla serie un modello autoregressivo di ordine opportuno. Un modello autoregressivo di ordine p , $AR(p)$, è definito da

$$X_i = \phi_1 X_{i-1} + \dots + \phi_p X_{i-p} + Z_i$$

dove ϕ_1, \dots, ϕ_p sono i coefficienti del modello e $Z_i \sim N(0, \sigma^2)$ è una sequenza indipendente Gaussiana. I coefficienti ϕ_i definiscono un polinomio $Q(z) = 1 +$

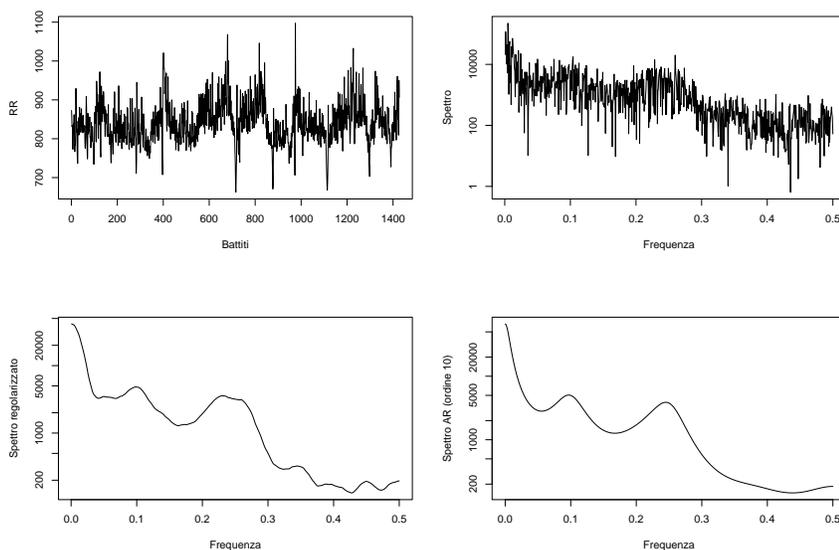


Figura 7: Nel primo riquadro è riportato il grafico di una successione RR relativa ad un intervallo di circa venti minuti. Nel secondo riquadro è riportato, in scala logaritmica, il periodogramma della successione mostrata nel primo riquadro. Nel terzo riquadro il periodogramma regolarizzato ottenuto sostituendo ad ogni valore la media effettuata considerando i trenta valori precedenti e i trenta valori successivi. Nel quarto riquadro è riportata una stima della densità spettrale ottenuta da un modello autoregressivo di ordine 10. Il picco localizzato intorno a 0.1 Hz corrisponde all'attività simpatica, quello intorno a 0.25 Hz all'attività vagale.

$\phi_1 z + \dots + \phi_p z^p$. La densità spettrale stimata con un modello $AR(p)$ è la funzione definita per frequenze $f \in [0, \frac{1}{2}]$ da ([27])

$$\frac{\sigma^2}{|Q(e^{-2\pi i f})|^2}$$

Nell'ambito dell'analisi delle sequenze RR, si conviene di suddividere l'intervallo delle frequenze in tre fasce. La fascia VLF (Very Low Frequences) tra 0 e 0.04 Hz, la fascia LF (Low Frequences) tra 0.04 e 0.15 Hz e la fascia HF (High Frequences) tra 0.15 e 0.4 Hz. Secondo recenti studi clinici, l'azione di controllo esercitata dalle due componenti del sistema nervoso si riflette generalmente in due picchi del periodogramma. Il picco relativo al controllo simpatico si localizza nell'intervallo LF mentre quello relativo al controllo vagale si localizza nell'intervallo HF. (Figura 7). Alcune patologie possono quindi essere riconosciute attraverso modifiche dello spettro della sequenza RR, cfr. ad esempio [21].

3.2 Analisi simbolica

Usualmente l'analisi spettrale viene effettuata su registrazioni dell'ordine di trenta minuti in condizioni controllate. In presenza di successioni RR non stazionarie, in particolare quelle che provengono dalle registrazioni Holter delle 24 ore, vengono meno le ipotesi che sono alla base dei metodi dell'analisi spettrale. È possibile affrontare l'analisi di queste sequenze anche con un altro metodo, chiamato *analisi simbolica* che ha diversi vantaggi tra cui quello di essere più robusto rispetto alla non stazionarietà [3], [6], [7], [8] [9]. Il modello che adottiamo per descrivere i dati è ancora quello di una sequenza di variabili casuali X_1, \dots, X_n di cui la successione dei dati x_1, \dots, x_n è una realizzazione. La dipendenza tra le variabili è data dalla distribuzione congiunta del vettore k dimensionale (X_i, \dots, X_{i+k}) che non dipende da i per l'assunzione di stazionarietà. I dati a disposizione non sono sufficienti a studiare questa distribuzione, anche per valori piccoli di k ; i metodi dell'analisi simbolica consentono di estrarre comunque delle informazioni significative sulla distribuzione congiunta.

Un metodo si basa sulla codifica binaria delle differenze tra due valori consecutivi della sequenza. Quando la differenza è positiva si associa il simbolo 1, altrimenti il simbolo 0. Se almeno uno dei valori consecutivi è anomalo o catalogato dal software come artefatto, si codifica con NA (Not Available). Per certi problemi la codifica binaria può essere convenientemente sostituita da una codifica ternaria, per esempio introducendo una soglia $\delta > 0$ e assegnando -1 alle differenze minori di $-\delta$, 1 alle differenze maggiori di δ e zero altrimenti.

Una volta codificata la serie delle differenze, si possono considerare le parole, definite come stringhe di simboli consecutivi. Per esempio, consideriamo la successione 1, 2, 5, 3, 7, 2, 3, 1, 4. La codifica binaria delle sue differenze è la sequenza 1, 1, 0, 1, 0, 1, 0, 1 e le parole di lunghezza tre sono (1, 1, 0), (1, 0, 1), (0, 1, 0), (1, 0, 1), (0, 1, 0), (1, 0, 1).

L'istogramma di tutte le parole binarie di lunghezza k di una successione di dati x_1, \dots, x_n fornisce quindi informazioni sulla distribuzione congiunta del vettore $(X_2 - X_1, X_3 - X_2, \dots, X_{k+1} - X_k)$ anche per valori di k non troppo piccoli. Quando si applicano questi metodi alle successioni RR estratte da registrazioni Holter delle 24 ore è ragionevole considerare valori di k intorno a 6. Un primo motivo è che l'azione del sistema nervoso si può rilevare nell'arco temporale di 6 battiti e inoltre il numero di parole binarie, 2^6 , è piccolo rispetto al numero dei battiti nell'arco delle 24 ore, circa 10^5 .

Si noti che per una successione stazionaria di variabili aleatorie indipendenti X_i la successione delle differenze $X_{i+1} - X_i$ non è una successione di variabili indipendenti. Pertanto la distribuzione delle parole relativa a quest'ultima è non banale ma, come dimostrato in [7] è "universale", ovvero non dipende dalla distribuzione comune delle X_i . Nel paragrafo successivo riportiamo la dimostrazione

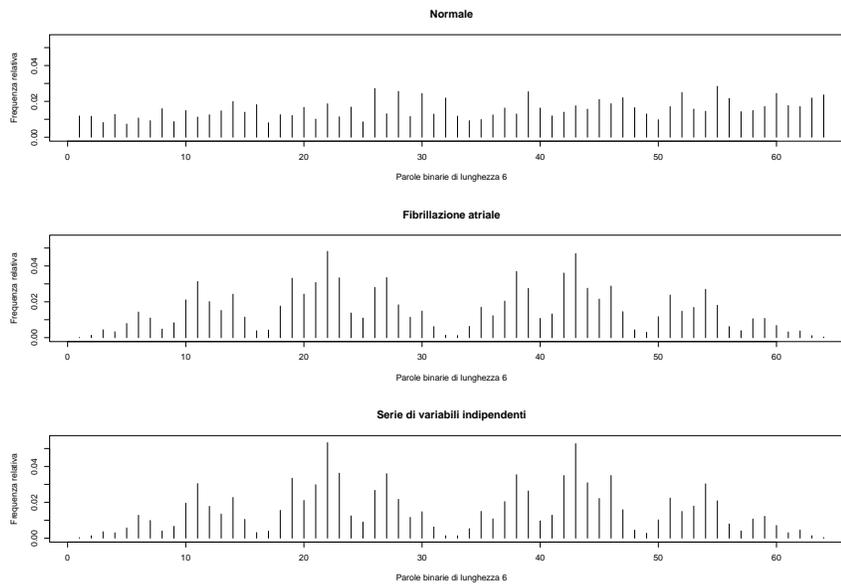


Figura 8: Istogramma delle frequenze delle parole binarie di lunghezza 6 per una sequenza RR nelle 24 ore. Nel primo riquadro, soggetto normale. Nel secondo riquadro, soggetto affetto da fibrillazione atriale. Nel terzo riquadro, simulazione di una sequenza di variabili aleatorie indipendenti di lunghezza 100000. Per identificare le parole sull’asse delle ascisse abbiamo associato ad ogni parola l’intero k per cui lo sviluppo binario di $k - 1$ è la parola stessa.

di questo risultato come esempio di approccio matematico all’analisi simbolica. Questo consente di stabilire un test di *indipendenza simbolica* per una generica successione di variabili, basato sul test del χ quadro, che risulta particolarmente robusto in presenza di deboli fenomeni non stazionari e che non dipende dalla distribuzione delle X_i . Un’applicazione di questo metodo riguarda la fibrillazione atriale. In questa patologia molto diffusa la successione RR si presenta fortemente variabile, “randomica” e debolmente non stazionaria. Un esempio di una serie siffatta è mostrato nel terzo riquadro della Figura 6.

Nella Figura 8 viene riportato il confronto dell’istogramma delle parole binarie di un soggetto con fibrillazione atriale con un soggetto normale e con una simulazione di una successione stazionaria di variabili indipendenti. Si vede ad occhio, ma può essere quantificato in maniera precisa [8], la grande somiglianza dell’istogramma della fibrillazione atriale con quello della successione simulata. Ciò conferma il fatto che nella fibrillazione atriale cronica il controllo nervoso sul battito è molto ridotto e suggerisce la possibilità di quantificarne la perdita di efficienza attraverso una misura della distanza dell’istogramma da quello previsto teoricamente per una distribuzione di variabili indipendenti. Per maggiori dettagli

si veda [8].

Si noti che l'impiego dell'analisi simbolica è anche motivato dalla presenza nei dati medici di numerosi valori anomali, dovuti all'interferenza di cause accidentali nel processo di acquisizione. Questo può rendere problematica l'interpretazione dei risultati ottenuti per esempio con l'analisi spettrale. I metodi basati sui conteggi di parole sono invece *locali*; le parole che contengono valori anomali si possono semplicemente eliminare.

Una possibile applicazione di tali metodi potrebbe riguardare gli algoritmi che determinano il funzionamento dei defibrillatori impiantabili nei quali occorre memorizzare poca informazione e di qualità inferiore a quella che si ottiene dagli ECG ambulatoriali [31].

4 Universalità della distribuzione delle parole binarie

In questo paragrafo illustriamo il risultato sull'analisi simbolica di una generica sequenza di variabili aleatorie indipendenti ed ugualmente distribuite che abbiamo citato nel paragrafo precedente a proposito dell'analisi della sequenza RR in fibrillazione atriale.

Consideriamo innanzitutto il seguente metodo per codificare un segmento x_1, \dots, x_{n+1} di una serie numerica in una permutazione.

In \mathbb{R}^{n+1} si consideri il sottoinsieme Δ (*diagonale grassa*) definito come l'insieme dei punti (x_1, \dots, x_{n+1}) tali che esistono almeno due indici i, j per cui $x_i = x_j$ e indichiamo $\mathbb{R}^{n+1} \setminus \Delta$ con \mathbb{R}_{\neq}^{n+1} . Sia S_{n+1} il gruppo simmetrico, ovvero il gruppo delle permutazioni di $\{1, \dots, n+1\}$.

Denotiamo con

$$(i_1, i_2, \dots, i_{n+1})$$

la permutazione

$$\begin{pmatrix} 1 & 2 & \dots & n+1 \\ i_1 & i_2 & \dots & i_{n+1} \end{pmatrix}$$

La codifica consiste nell'applicazione della funzione $\Pi : \mathbb{R}_{\neq}^{n+1} \rightarrow S_{n+1}$ definita nel modo seguente:

$$\Pi(x_1, \dots, x_{n+1}) = (\pi(1), \dots, \pi(n+1))$$

dove

$$\pi(i) = 1 + \#\{j : x_j < x_i\}$$

(Il simbolo $\#$ denota la cardinalità). Notiamo che con questa definizione, se π^{-1} è l'inverso di π , allora

$$x_{\pi^{-1}(1)} < x_{\pi^{-1}(2)} < \cdots < x_{\pi^{-1}(n+1)}$$

Possiamo inoltre codificare un segmento di una serie numerica in una parola binaria con il seguente metodo, già introdotto nel paragrafo precedente. Se \mathbb{Z}_2 denota l'insieme $\{0, 1\}$, indichiamo con \mathbb{Z}_2^n l'insieme delle parole binarie di lunghezza n . Definiamo la funzione $W : \mathbb{R}_{\neq}^{n+1} \rightarrow \mathbb{Z}_2^n$

$$W(x_1, \dots, x_{n+1}) = (w(1), \dots, w(n))$$

dove

$$w(i) = \begin{cases} 0, & \text{if } x_i > x_{i+1} \\ 1, & \text{if } x_i < x_{i+1} \end{cases} \quad (6)$$

Per esempio

$$W(181, 32, 42, 115) = (0, 1, 1)$$

Le codifiche in permutazioni e in parole binarie sono legate dalla seguente relazione.

$$W(\Pi(x)) = W(x) \quad \forall x = (x_1, \dots, x_{n+1}) \quad (7)$$

Questa è la ragione per cui abbiamo scelto π e non la sua inversa nella definizione di Π .

Ci occuperemo ora del calcolo del numero di permutazioni che corrispondono ad una data parola.

Sia $X = (X_1, \dots, X_{n+1})$ una collezione di $n + 1$ variabili casuali indipendenti identicamente distribuite con densità di probabilità f positiva e assolutamente continua rispetto alla misura di Lebesgue su \mathbb{R} , e sia P la misura di probabilità prodotto su \mathbb{R}^{n+1} . Consideriamo gli eventi

$$A_\pi = \{(x_1, \dots, x_{n+1}) \in \mathbb{R}_{\neq}^{n+1} : \Pi(x_1, \dots, x_{n+1}) = \pi\}$$

parametrizzati dalle permutazioni $\pi \in S_{n+1}$. Si noti che A_π può essere identificato con l'evento

$$\{X_{\pi^{-1}(1)} < X_{\pi^{-1}(2)} < \cdots < X_{\pi^{-1}(n+1)}\}$$

I sottoinsiemi A_π formano una partizione di \mathbb{R}_{\neq}^{n+1} . Definiamo la misura di probabilità P_Π su S_{n+1} indotta da P

$$P_\Pi(\pi) = P(A_\pi)$$

Una proprietà di P_Π è espressa dal risultato classico

Lemma ([25]) La probabilità P_{Π} è uniforme su S_{n+1} , ovvero

$$P_{\Pi}(\pi) = 1/(n+1)!$$

Ora consideriamo la misura di probabilità indotta da P su \mathbb{Z}_2^n o equivalentemente da P_{Π} in virtù di (7). Per ogni parola w definiamo il sottoinsieme

$$B_w = \{(x_1, \dots, x_{n+1}) \in \mathbb{R}_{\neq}^{n+1} : W(x_1, \dots, x_{n+1}) = w\}$$

e definiamo la probabilità indotta P_W

$$P_W(w) = P(B_w)$$

Consideriamo l'esempio delle permutazioni di S_3 e le corrispondenti parole.

Permutazioni	(1, 2, 3)	(1, 3, 2)	(2, 1, 3)	(2, 3, 1)	(3, 1, 2)	(3, 2, 1)
Parole	11	10	01	10	01	00

La probabilità indotta sulle parole di lunghezza n può essere semplicemente calcolata contando quante permutazioni corrispondono a una data parola e dividendo per $(n+1)!$. Nell'esempio abbiamo

$$P_W(11) = 1/6, P_W(10) = P_W(01) = 1/3, P_W(00) = 1/6$$

In generale, lo stesso tipo di argomento dimostra che P_W si calcola esplicitamente a partire da P_{Π} e non dipende dalla densità f . In questo senso diciamo che è *universale*.

Mostriamo ora come sia possibile calcolare direttamente P_W senza riferirci a P_{Π} . Il metodo di calcolo si basa su un argomento ricorsivo.

Introduciamo alcune notazioni. Con $|w|$ denotiamo la lunghezza di w , con 1^n denotiamo la parola di lunghezza n costituita da soli 1, con vw la parola ottenuta concatenando v e w , con $v \bullet w$ denotiamo l'insieme costituito dalle due parole $\{v0w, v1w\}$ e con $()$ la parola vuota, cioè l'unica parola in \mathbb{Z}_2^0 .

Sia $\{\mathcal{P}_n\}_{n \geq 0}$ una famiglia di distribuzioni di probabilità, dove \mathcal{P}_n è definita su \mathbb{Z}_2^n e soddisfacente alle due seguenti proprietà

1. $\mathcal{P}_0(()) = 1$
2. $\mathcal{P}_{|v|+1+|w|}(v \bullet w) = \mathcal{P}_{|v|}(v) \mathcal{P}_{|w|}(w)$

Quando risulta chiaro dal contesto elimineremo il pedice da \mathcal{P}_i .

Notiamo che, del momento che le \mathcal{P} sono probabilità, si ha sempre

$$(*) \quad \mathcal{P}(w0) + \mathcal{P}(w1) = \mathcal{P}(w \bullet).$$

Teorema. Se la famiglia di probabilità $\{\mathcal{P}_n\}$ soddisfa le proprietà 1 e 2 e se $\mathcal{P}_n(1^n)$ è nota per tutti gli n , allora le \mathcal{P}_n sono completamente determinate.

Dimostrazione: La dimostrazione consiste in un algoritmo esplicito per il calcolo di $\mathcal{P}(w)$. Per la parola vuota si ha $\mathcal{P}(\emptyset) = 1$ per la proprietà 1. Per parole di lunghezza 1, $\mathcal{P}(1)$ è nota per ipotesi e si ha $\mathcal{P}(0) = 1 - \mathcal{P}(1)$. In generale, data una parola binaria w , si assuma di conoscere $\mathcal{P}(u)$ per tutte le parole di lunghezza minore di $|w|$. Se $w = 1^n$ allora $\mathcal{P}(1^n)$ è nota per ipotesi. Altrimenti sia $w = u0v$ dove in v non appare 0. Per (*) si ha $\mathcal{P}(w) = \mathcal{P}(u \bullet v) - \mathcal{P}(u1v)$. Inoltre $\mathcal{P}(u \bullet v) = \mathcal{P}(u)\mathcal{P}(v)$ per la proprietà 2 e siamo in grado di calcolare i due fattori $\mathcal{P}(u)$ e $\mathcal{P}(v)$ dal momento che le due parole hanno lunghezza inferiore a quella di w . Per calcolare $\mathcal{P}(u1v)$ consideriamo l'ultimo 0 in u e decomponiamo la parola come prima. Iterando la procedura finalmente otteniamo parole che contengono solamente 1. \square

Un esempio aiuterà a chiarire l'algoritmo utilizzato nella dimostrazione del teorema.

$$\begin{aligned}\mathcal{P}(1010) &= \mathcal{P}(101\bullet) - \mathcal{P}(1011) = \mathcal{P}(101) - \mathcal{P}(1011) = \\ &= \mathcal{P}(1 \bullet 1) - \mathcal{P}(111) - \mathcal{P}(1 \bullet 11) + \mathcal{P}(1111) = \\ &= \mathcal{P}(1)\mathcal{P}(1) - \mathcal{P}(111) - \mathcal{P}(1)\mathcal{P}(11) + \mathcal{P}(1111) = \\ &= \mathcal{P}(1)^2 - \mathcal{P}(1^3) - \mathcal{P}(1)\mathcal{P}(1^2) + \mathcal{P}(1^4)\end{aligned}$$

Non è difficile verificare che la probabilità P_W soddisfa le proprietà 1 e 2 e che quindi si può utilizzare questo algoritmo per il calcolo di P_W . Infatti, il simbolo i -esimo $w(i)$ nella parola w è una variabile casuale che dipende solo dalla differenza $X_{i+1} - X_i$. Quindi $w(i)$ e $w(i+2)$ sono indipendenti per l'indipendenza delle variabili X_i . Questo implica la proprietà 2. Inoltre, siccome P_W è indotta da P_Π si ha

$$P_W(1^n) = P_\Pi(1, 2, \dots, n+1) = \frac{1}{(n+1)!}$$

che per $n = 0$ è la proprietà 1.

Come esempio calcoliamo $P_W(1010)$, completando i calcoli dell'esempio precedente.

$$\begin{aligned}P_W(1010) &= P_W(1)^2 - P_W(1^3) - P_W(1)P_W(1^2) + P_W(1^4) = \\ &= \left(\frac{1}{2}\right)^2 - \frac{1}{4!} - \frac{1}{2} \frac{1}{3!} + \frac{1}{5!} = \frac{2}{15}\end{aligned}$$

Come conseguenza dell'universalità di P_W si ha che qualunque distribuzione venga utilizzata per generare una sequenza di variabili casuali al calcolatore, (uniforme, gaussiana, esponenziale, ecc.), le frequenze relative delle parole ottenute

approssimano i valori di probabilità stabiliti dal teorema. Si può avere un'idea della distribuzione di P_W per parole di lunghezza 5 guardando l'ultimo istogramma della figura 8.

5 Altri indirizzi di ricerca

Concludiamo accennando ad altri indirizzi attuali della ricerca matematica, sia nel campo dell'analisi dell'HRV, sia nella modellistica fisiologica del funzionamento del cuore. Tra i metodi matematici nell'analisi dell'HRV di cui non abbiamo parlato nel paragrafo 3 citiamo in primo luogo i modelli sulla generazione delle aritmie. Questi si basano su un sistema dinamico definito dall'iterazione di una mappa della circonferenza in sè [17] e cercano di interpretare le aritmie alla luce della teoria dei sistemi dinamici caotici: intermittenza, raddoppiamento del periodo, biforcazioni, ecc. Altri approcci alla variabilità della frequenza cardiaca sono basati sull'analisi multiscala delle serie temporali [13] e su indici ispirati dalla teoria dei sistemi dinamici non lineari (dimensione di correlazione, esponenti di Lyapunov, ecc.). Nell'ambito della vastissima letteratura in questi settori citiamo [4] e [10] come esempio dei contributi di gruppi interdisciplinari italiani. Un sito dove è possibile reperire materiale sulle applicazioni cliniche della ricerca nel campo dell'HRV è [32].

Nell'ambito della modellistica fisiologica, importanti settori di applicazioni riguardano la formazione e la propagazione del segnale elettrico nel tessuto cardiaco. Questi fenomeni sono oggetto di numerosi modelli che incorporano la struttura cellulare delle fibre miocardiche, la loro anisotropia e le correnti ioniche che attraversano le membrane. La teoria si basa su sistemi di equazioni alle derivate parziali. Ci limitiamo a citare l'articolo di rassegna [11] come esempio del contributo dei matematici italiani a questo importante filone di ricerca. La simulazione numerica di questi sistemi richiede algoritmi paralleli e ingenti risorse di calcolo [12].

Accanto ai modelli di conduzione sono anche stati sviluppati modelli di sincronizzazione atrio-ventricolo basati sull'accoppiamento di oscillatori non lineari [20]; tra i contributi della scuola di bioingegneria italiana citiamo [14].

Oltre che dal punto di vista dell'elettrofisiologia il cuore viene studiato anche dal punto di vista meccanico e fluidodinamico, come parte del più complesso sistema cardiovascolare. Un importante filone di ricerca si occupa di simulazioni numeriche di modelli evolutivi basati sulle equazioni di Navier Stokes. Per una esposizione di queste problematiche e ulteriori indicazioni bibliografiche citiamo [24] e [15].

Ringraziamenti Ringraziamo vivamente i nostri colleghi del Policlinico "Um-

berto I' dell'Università di Roma "La Sapienza": innanzitutto Giuseppe Guarini, per le numerose conversazioni sia sugli aspetti clinici sia sulle applicazioni della matematica alla medicina; inoltre Maria Ambrosini, Giuseppe Germanò, Mauro Cacciafesta, Pietro Cugini e Mario Curione per il supporto sugli aspetti clinici e per averci fornito i dati.

Riferimenti bibliografici

- [1] Addison P. S., *Wavelet transforms and the ECG: a review*, *Physiol. Meas.* **26** R155-R199, (2005) .
- [2] Cain M. E. et al. *Signal-Averaged Electrocardiography* *JACC* **27** 238-249, (1996).
- [3] Albert, C.-C. Yang, Shu-Shya Hseu, Huey-Wen, Yien, Ary L. Goldberger, C.-K. Peng *Linguistic Analysis of the Human Heartbeat Using Frequency and Rank Order Statistics*, *Phys. Rev. Lett.*, **90** (2003) .
- [4] Balocchi R., Menicucci D., Landini L., Santarcangelo E., Sebastiani L., Gemignani A., Ghelarducci B., Varanini M. *Deriving the respiratory sinus arrhythmia from the heartbeat time series using empirical mode decomposition* *Chaos Solitons and Fractals* **20**, 171-177, (2004)
- [5] Bloomfield P. *Fourier analysis of time series. An introduction* John Wiley and sons, New York, (2000)
- [6] Cammarota C., Guarini G., Ambrosini M. "Analysis of stationary periods of heart rate via symbolic dynamics", *Medical Data Analysis*, Lecture Notes in Computer Science vol. 2526, Colosimo, Giuliani and Sirabella eds. Springer 2002
- [7] Cammarota C., Rogora E. *Testing independence in time series via universal distributions of permutations and words* *Int. J. Bif Chaos*, **15**, 1757-1765, (2005)
- [8] Cammarota C., Rogora E. *Independence and symbolic independence of nonstationary heartbeat series during atrial fibrillation* *Physica A*, **353**, 323-335, (2005)
- [9] Cammarota C., Rogora E. *Time reversal, symbolic series and irreversibility* To be published on *Chaos, Solitons & Fractals*.

- [10] Censi F. et al. *Recurrent patterns of atrial depolarization during atrial fibrillation assessed by recurrence plot quantification*, Annals of Biomedical Engineering, **28**, 61-70, (2000)
- [11] P. Colli Franzone, L. Guerri, M. Pennacchio *Mathematical models and problems in electrocardiology*, Riv. Mat. Univ. Parma, (6) 2*, 123-142 (1999).
- [12] Colli Franzone P., Pavarino L. F. *Parallel Solver for reaction-diffusion systems in Computational Electrocardiology* Mathematical Models and Methods in Applied Sciences, **14**, 883-911 (2004)
- [13] Costa M., Goldberger A.L., Peng C.-K. *Multiscale entropy analysis of biological signals*. Phys Rev E, 71 (2005).
- [14] Di Bernardo D., Signorini M.G., Cerutti S. *A model of two non linear coupled oscillators for the study of heart beat dynamics* Int. J. Bif Chaos, **8**, 1975-1985, (1998)
- [15] Domenichini F., Pedrizzetti G., Baccani B. *Three-dimensional filling flow into a model left ventricle*; J Fluid Mech 539, 179-198, (2005)
- [16] Einthoven W. *Die galvanometrische Registrierung des menschlichen Elektrokardiogramms, zugleich eine Beurteilung der Anwendung des Capillar-Elektrometers in der Physiologie*. Pfulgers Arch. Ges. Physiol. **99** (1903)
- [17] Glass L, Mackey M. C. *From clocks to chaos* P.U.P., Princeton (1988).
- [18] Guarini G., Fiorelli G., Malliani A., Violi F., Volpe M. *Trattato Italiano di Medicina interna "Teodori"*, Soc Ed. Universo, (2001).
- [19] Ishikava Y., Mochimaru F. *Wavelet Theory-Based Analysis of High-Frequency, High-Resolution Electrocardiograms: A New Concept for Clinical Uses* Progress in biomedical research **7**, 179-184 (2002)
- [20] Keener J., Sneyd J. *Mathematical physiology* Springer, New York (1998).
- [21] Malliani A., *Principles of cardiovascular neural regulation in health and disease*, Kluwer (2000).
- [22] Percival, D. B. and A. T. Walden. *Wavelet Methods for Time Series Analysis*, Cambridge University Press (2000).

- [23] Pogorelov, T. File *Mathematica* disponibile all'indirizzo web
<http://library.wolfram.com/infocent/er/MathSource/4476/>
- [24] Quarteroni A., *Modeling the cardiovascular system - A Mathematical Adventure*, SIAM News, **34** (5), (2001), Part I and **34** (6), (2001), Part II.
- [25] Rohatgi V. K., *An introduction to Probability Theory and Mathematical Statistics*, New York, Wiley ed., (1976).
- [26] Russo, L *La rivoluzione dimenticata* Feltrinelli (1996).
- [27] Shiriyayev A. N. *Probability*, Springer-Verlag, (1984).
- [28] Task force of the european society of cardiology and the north american society of pacing and electrophysiology. *Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use*. *Circulation*, **93** pp. 1043-1065, (1996).
- [29] Tompkins W. J. ed. *Biomedical Digital Signal Processing*. Englewood Cliffs, N. J. Prentice Hall, (1993).
- [30] Waller, D. *A demonstration on man of electromotive changes accompanying the heart's beat*. *J Physiol* **8** 229-234, (1887).
- [31] Wessel W. et al. *Short-term forecasting of life-threatening cardiac arrhythmias based on symbolic dynamics and finite-time growth rates*, *Physical Review E*, **61** 733-739, (2000).
- [32] <http://www.physionet.org>
- [33] <http://www.R-project.org>