



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**ANALISI DEL DEFIBRILLATORE CARDIACO
IMPIANTABILE E APPLICAZIONE NEL TRATTAMENTO
DELLA SINDROME DI BRUGADA**

Relatore: Prof. Gianfranco Santovito

**Laureanda: Alessia Di Marco
Matricola: 1195380**

ANNO ACCADEMICO 2021–2022

Data di laurea 17/03/2022

INTRODUZIONE

La sindrome di Brugada (BrS) è una patologia genetica di tipo autosomico dominante che coinvolge i canali ionici delle cellule del cuore creando anomalie nella conduzione del potenziale d'azione cardiaco. Nella maggior parte dei casi i pazienti sono asintomatici, mentre nei pazienti con sintomi la BrS si presenta con respiro notturno agonico, sincopi e aritmie ventricolari che possono interrompersi spontaneamente oppure, nei casi più gravi, causare morte cardiaca improvvisa. La diagnosi richiede l'esecuzione di un ECG, dal quale possono essere individuati i tratti peculiari del tracciato di tipo 1, l'unico considerato diagnostico di BrS. Ad oggi, l'unica terapia di comprovata efficacia per contrastare la morte cardiaca improvvisa è il defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD), che consente di ripristinare il corretto ritmo sinusale cardiaco. L'obiettivo di questo elaborato è analizzare i vantaggi e i limiti del defibrillatore cardiaco impiantabile, nelle sue diverse generazioni, nel trattamento di pazienti affetti da BrS. La tesi è sviluppata in tre capitoli: il primo capitolo tratta del potenziale d'azione cardiaco, della sua generazione e propagazione all'interno del cuore e di alcune anomalie nella sua conduzione. Il secondo capitolo presenta il defibrillatore cardiaco impiantabile e alcuni principi del suo funzionamento; il terzo capitolo descrive la sindrome di Brugada e il suo trattamento con ICD in pazienti ad alto rischio di morte cardiaca improvvisa.

INDICE

Introduzione	3
1. Anatomia e fisiologia del cuore	5
1.1 Il muscolo cardiaco	5
1.2 Attività elettrica del cuore	6
1.2.1 Accoppiamento eccitazione-contrazione	6
1.2.2 Generazione e propagazione del potenziale d'azione	6
1.2.3 Frequenza cardiaca	8
1.3 Elettrocardiografia	9
1.3.1 Modello sorgente-conduttore e derivazioni ECG	9
1.3.2 Tracciato ECG e patologie cardiache	10
2. Defibrillatore cardiaco impiantabile	12
2.1 Cenni storici	12
2.2 Il dispositivo	13
2.2.1 Componenti e funzionamento	13
2.2.2 Rilevazione della tachiaritmia	16
2.2.3 Terapie erogate	18
2.3 Efficacia e valori soglia della defibrillazione	19
2.3.1 Curva di successo della defibrillazione	19
2.3.2 Metodi di misurazione di DFT	20
3. Sindrome di Brugada	23
3.1 Mutazione genetica dei canali del sodio	23
3.2 Epidemiologia, sintomatologia ed ECG diagnostico	25
3.3 Impianto di TV-ICD e S-ICD in pazienti ad alto rischio	26
3.3.1 Stratificazione del rischio	26
3.3.2 Impianto di ICD transvenoso	27
3.3.3 Impianto di ICD sottocutaneo	29
Conclusioni	32
Bibliografia	34

Capitolo 1

Anatomia e fisiologia del cuore

1.1 Il muscolo cardiaco

Il cuore è un organo muscolare la cui posizione è al centro della cavità toracica, tra i due polmoni, sul lato ventrale con l'apice verso il basso a contatto con il diaframma. Esso si compone principalmente di muscolo cardiaco detto miocardio, ed è rivestito da una membrana chiamata pericardio, al cui interno si trova un liquido trasparente il cui compito è lubrificare il muscolo cardiaco durante la sua attività di pompaggio del sangue. Il cuore può essere diviso in cuore destro e cuore sinistro (figura 1.1) ed è formato da quattro camere:

- due atri, in cui arriva il sangue proveniente dal sistema circolatorio attraverso le vene;
- due ventricoli, in cui arriva il sangue proveniente dagli atri che viene poi pompato nel tronco polmonare e nell'aorta.

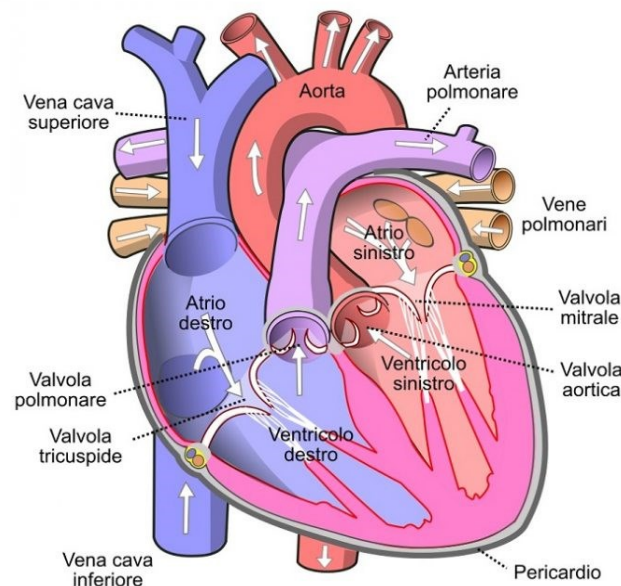


Figura 1.1: Anatomia del cuore [16]

L'unidirezionalità del flusso ematico all'interno del cuore è garantita dalla presenza di due gruppi di valvole: quelle atrioventricolari, tra atri e ventricoli, e quelle semilunari tra i ventricoli e le arterie. Le cellule miocardiche sono di due tipi:

- cellule autoritmiche: si trovano nel nodo senoatriale e nel nodo atrioventricolare, sono più piccole rispetto agli altri tipi di cellule cardiache e contengono poche fibre contrattili, sono anche chiamate cellule pacemaker perché responsabili della regolazione della frequenza cardiaca;

- cellule contrattili: sono costituite da muscolatura striata, sono fortemente contrattili e rappresentano la massa del miocardio.

Entrambe le tipologie di cellule cardiache differiscono dalle cellule del muscolo scheletrico e dai neuroni perché il loro potenziale d'azione è fortemente influenzato dalla presenza dello ione Ca^{2+} . [1]

1.2 Attività elettrica del cuore

1.2.1 Accoppiamento eccitazione-contrazione

Il potenziale d'azione generato dalle cellule pacemaker raggiunge le cellule contrattili e si propaga lungo il sarcolemma e lungo i tubuli a T, stimolando l'apertura dei canali voltaggio dipendenti per il Ca^{2+} di tipo L. Il flusso di ione Ca^{2+} dall'esterno all'interno della cellula promuove l'apertura dei canali di rilascio del Ca^{2+} -recettori per la rianodina, i quali consentono il rilascio di calcio da parte del reticolo sarcoplasmatico. Circa il 90% del calcio rilasciato dal reticolo sarcoplasmatico, una volta legato alla troponina, è necessario all'attivazione del meccanismo di contrazione. Questo meccanismo è definito “ Ca^{2+} induced- Ca^{2+} release”, in quanto è l'ingresso di calcio nella cellula a promuoverne l'uscita attraverso i canali specifici recettori della rianodina. Il rilascio di Ca^{2+} da parte del reticolo sarcoplasmatico produce una scarica di calcio, la somma delle diverse scariche produce il segnale di Ca^{2+} necessario alla contrazione del muscolo cardiaco. Nella fase di rilasciamento della cellula muscolare cardiaca, una parte del calcio esce dall'unità contrattile e viene pompata nel reticolo sarcoplasmatico, una seconda parte fuoriesce dalla cellula per mezzo di scambiatori Na^+ - Ca^{2+} che permettono la fuoriuscita di uno ione Ca^{2+} e l'entrata di tre ioni Na^+ . Lo squilibrio ionico di Na^+ che si genera da questo processo viene riequilibrato dalla Na^+ - K^+ -ATPasi. [1]

1.2.2 Generazione e propagazione del potenziale d'azione

Le cellule contrattili del miocardio hanno un potenziale di membrana di -90mV il quale, a differenza delle cellule muscolari e dei neuroni, ha una durata di circa 200ms che dipende dal fondamentale contributo dello ione Ca^{2+} . Le cellule autoritmiche hanno un potenziale instabile di -60mV, definito potenziale pacemaker, che depolarizza la cellula ed eventualmente, superato il valore soglia, consente l'innescio del potenziale d'azione. L'instabilità del potenziale pacemaker deriva dall'apertura di canali permeabili al Na^+ e K^+ chiamati canali If; il flusso entrante di sodio ed il flusso uscente di potassio determinano una corrente chiamata *funny current*. L'ingresso di ioni sodio è più veloce dell'uscita degli ioni potassio, ciò comporta una lenta depolarizzazione di membrana a cui segue la lenta chiusura di questi canali e l'apertura di

canali calcio-dipendenti. L'entrata del calcio nella cellula contribuisce alla ulteriore depolarizzazione di membrana fino al valore soglia, in cui avviene la fase di depolarizzazione rapida del potenziale d'azione. Il corso del potenziale d'azione (figura 1.2) può essere suddiviso in fasi:

- **fase 0** (depolarizzazione rapida): i canali del sodio voltaggio-dipendenti si aprono permettendo il passaggio di ioni Na^+ dall'esterno all'interno della cellula, depolarizzandola fino ad un valore di $+20\text{mV}$;
- **fase 1** (ripolarizzazione rapida): i canali del sodio si chiudono, quelli del potassio sono aperti e il passaggio di ioni K^+ verso l'esterno della cellula causa una ripolarizzazione della cellula;
- **fase 2** (plateau): i canali calcio-dipendenti, già aperti in conseguenza alla depolarizzazione iniziale, consentono il passaggio degli ioni Ca^{2+} verso l'interno della cellula. Contemporaneamente c'è un ridotto flusso di ioni potassio verso l'esterno, la combinazione dei due flussi genera un periodo refrattario.
- **fase 3** (ripolarizzazione finale): i canali del calcio si chiudono mentre la permeabilità al potassio aumenta grazie all'apertura dei canali lenti potassio-dipendenti, l'uscita rapida del potassio causa una veloce ripolarizzazione di membrana.
- **fase 4** (ripristino): le concentrazioni ioniche sono ripristinate ai valori di riposo tramite i trasportatori attivi di membrana.

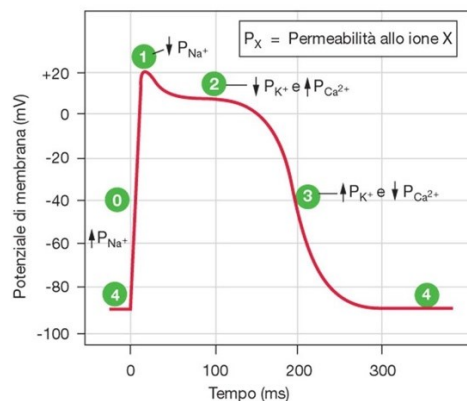


Figura 1.2: Potenziale d'azione delle cellule cardiache [1]

La durata prolungata del potenziale d'azione è causata dall'ingresso dello ione Ca^{2+} ed è fondamentale se relazionata alla contrazione cardiaca. Poiché la membrana rimane depolarizzata a lungo, il periodo refrattario, cioè il periodo in cui non possono essere generati nuovi potenziali d'azione, diventa tanto esteso quanto la durata della contrazione cardiaca. Ciò impedisce la sommazione di nuovi potenziali poiché al termine del periodo refrattario il

muscolo cardiaco si trova già in fase di rilasciamento. La propagazione del potenziale d'azione avviene tra cellule adiacenti, attraverso le giunzioni comunicanti, a partire dal nodo senoatriale e si propaga lungo un sistema di conduzione specifico detto rete internodale (figura 1.3). La conduzione elettrica è più veloce lungo la rete internodale (1 m/s), mentre risulta più lenta a livello degli atri (0,2 m/s): questo ritardo di trasmissione consente al sangue di fuoriuscire dagli atri prima che avvenga la contrazione ventricolare. Dal nodo atrioventricolare, la depolarizzazione passa al fascio di His fino al setto interventricolare grazie alle fibre di Purkinje, che conducono il segnale ad una velocità di 4 m/s. Le diramazioni destra e sinistra del setto interventricolare si estendono fino all'apice del cuore diramandosi in fibre sempre più piccole che costituiscono la rete subendocardica di Purkinje e che rappresentano la parte terminale del sistema di conduzione. [1]



Figura 1.3: Sistema di conduzione del segnale elettrico nel cuore [16]

1.2.3 Frequenza cardiaca

L'attività di pacemaker è regolata dalla legge di soppressione per dominanza: la frequenza cardiaca è scandita dalle cellule che emettono impulsi elettrici in grado di stabilire la frequenza più alta, mentre tutti gli altri impulsi vengono soppressi. In condizioni normali, è il nodo senoatriale il pacemaker primario che regola il battito cardiaco ad una frequenza di 70-80 bpm e lo stimolo che parte da esso prende il nome di *ritmo sinusale*. Nel caso in cui la normale funzionalità del nodo senoatriale risulti compromessa, specifiche zone del miocardio chiamate focolai ectopici hanno la capacità di controllare il ritmo cardiaco ad una specifica frequenza in base alla loro posizione:

- nodo atrioventricolare: è il pacemaker secondario, scandisce una frequenza di 40-60 bpm che viene definita ritmo giunzionale;
- fibre di Purkinje: fungono da pacemaker terziario generando una frequenza di 15-40 bpm. [1]

1.3 Elettrocardiografia

1.3.1 Modello sorgente-conduttore e derivazioni ECG

L'alternanza di polarizzazione e depolarizzazione delle cellule muscolari cardiache produce una corrente elettrica che dal cuore si distribuisce nell'intero corpo e genera potenziali differenti in zone diverse del corpo. Poiché le fibre cardiache si contraggono e rilassano in tempi differenti nel corso del ciclo cardiaco, i potenziali elettrici che si formano possono essere riassunti in un vettore risultante che ruota nello spazio tridimensionale in base all'orientazione delle cellule coinvolte e cambia il suo modulo in proporzione alla quantità delle stesse. Si può quindi descrivere l'attività elettrica cardiaca sulla base di ipotesi di modello sorgente e modello conduttore:

- modello sorgente: il cuore è semplificato come una sorgente di potenziale, il dipolo cardiaco H riassume l'intera attività elettrica;
- modello conduttore: il corpo umano viene considerato come conduttore omogeneo che si trova all'interno di un'infinità conduttrice di cui il cuore è il centro;

Il vettore dipolo elettrico H varia modulo, verso e direzione nelle diverse fasi del ciclo cardiaco e può essere scomposto in componenti in base alla posizione degli elettrodi per la misurazione posti sulla superficie del corpo. Seguendo la formulazione di Einthoven, si pongono tre elettrodi in corrispondenza di braccio destro (RA), braccio sinistro (LA) e gamba sinistra (LL). Unendo tra loro i tre elettrodi e approssimandoli ad un triangolo equilatero si ottiene il cosiddetto triangolo di Einthoven, tramite cui il vettore cardiaco viene scomposto nelle sue proiezioni sul piano frontale. Misurando la differenza di potenziale tra due elettrodi alla volta si ottengono le tre derivazioni bipolari:

- derivazione I: LA-RA
- derivazione II: LL-RA
- derivazione III: LL-LA

Valutando invece la differenza tra uno dei ognuno dei tre elettrodi e il centro del triangolo di Einthoven si ottengono le derivazioni periferiche unipolari, che contribuiscono alla ricostruzione del vettore elettrico cardiaco. A queste tipologie di derivazioni si aggiungono le sei derivazioni unipolari precordiali che registrano la differenza di potenziale tra il centro del torace e l'elettrodo esplorante posto sul torace stesso. La somma di tutte queste derivazioni permette di ottenere l'ECG a 12 derivazioni comunemente utilizzato nelle procedure di diagnosi di aritmie cardiache. [1]

1.3.2 Tracciato ECG e patologie cardiache

L'ECG permette di registrare, dalla superficie corporea, la somma di tutti diversi potenziali d'azione a livello del miocardio. La registrazione viene eseguita da una derivazione alla volta, per la derivazione I si possono distinguere delle onde caratteristiche (figura 1.4) che corrispondono agli eventi di depolarizzazione e ripolarizzazione del cuore:

- onda P: depolarizzazione iniziale degli atri
- segmento PQ: conduzione attraverso il nodo atrioventricolare
- onda QRS: depolarizzazione ventricolare
- segmento ST: contrazione dei ventricoli
- onda T: ripolarizzazione ventricolare

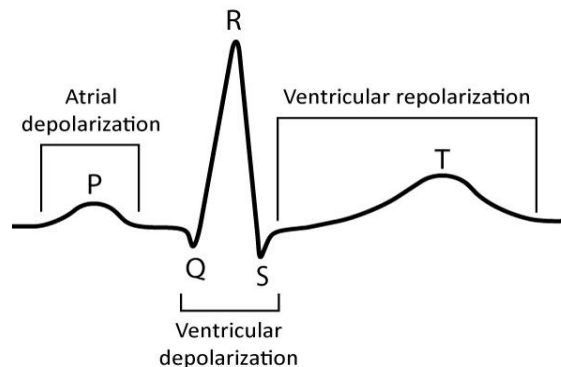


Figura 1.4: Onde caratteristiche del tracciato ECG [17]

Dall'analisi di durata, ampiezza e morfologia delle onde elettrocardiografiche possono essere estrapolati diversi dati tra cui la frequenza cardiaca, la regolarità del ritmo del battito cardiaco ed eventuali anomalie nella conduzione del segnale elettrico. In un tracciato ECG normale vi è corrispondenza tra il numero delle onde P ed il numero di complessi QRS; il caso contrario è riconosciuto come patologico.

La frequenza cardiaca può essere valutata considerando l'intervallo tra l'inizio di due onde P consecutive ed ha valori normali a riposo di 60-100 bpm, in caso di frequenza superiore a 100 bpm si parla di tachicardia, mentre frequenze inferiori a 60bpm sono considerate bradicardiche. Tra le aritmie da conduzione, cioè quelle legate alla cattiva conduzione del segnale elettrico, è presente una patologia definita blocco di branca, che prevede il blocco della conduzione intraventricolare in una delle due branche cardiache, si divide in:

- blocco di branca sinistra completo: l'impulso elettrico proveniente dal nodo atrioventricolare raggiunge la branca destra del cuore ma si blocca in quella sinistra, la

contrazione del ventricolo sinistro avviene in ritardo e per trasmissione passiva dell'impulso;

- blocco di branca destra completo: l'impulso diffonde nella parte sinistra del cuore e arriva tardivamente e passivamente nella branca destra.

In entrambi i casi di blocco di branca il ritardo della conduzione del segnale può essere evidenziato nel tracciato ECG, in particolare nella durata prolungata del complesso QRS, che supera il valore normale di 12ms.

La fibrillazione ventricolare (figura 1.5) rientra tra le aritmie ventricolari ed è considerata tra le principali cause di arresto cardiaco o di morte cardiaca improvvisa (MCI). È caratterizzata da un'attività elettrica caotica e disorganizzata che può derivare dalla degenerazione di una tachicardia ventricolare oppure insorgere in maniera improvvisa. Tra le cause principali della fibrillazione rientrano le cardiomiopatie, le patologie legate al malfunzionamento dei canali ionici e l'ischemia miocardica acuta, che prevede la diminuzione del flusso sanguigno e che può comportare alterazioni delle proprietà elettriche del miocardio. L'attività elettrica anomala di questa patologia è evidenziata in maniera marcata dal tracciato elettrocardiografico, in cui sono presenti oscillazioni rapide ed irregolari totalmente indistinguibili dalle tipiche onde caratteristiche del segnale elettrico. L'unica terapia efficace al trattamento di questa patologia è la defibrillazione, che permette di ripristinare il normale ritmo sinusale attraverso una scarica elettrica. [1]



Figura 1.5: Esempio di fibrillazione ventricolare [18]

Capitolo 2

Defibrillatore cardiaco impiantabile

2.1 Cenni storici

L'invenzione e la realizzazione del primo defibrillatore impiantabile furono guidati dal dottor Michel Mirowski ed i suoi collaboratori nel 1970 presso la Johns Hopkins University a Baltimora. Grazie alla collaborazione con la compagnia americana Medrad Inc. fu sviluppato il primo prototipo impiantabile che fu largamente testato sugli animali. Nel 1980 avvenne il primo impianto su essere umano presso l'Ospedale Universitario Johns Hopkins ad opera del cardiocirurgo Levi Watkins. L'impianto avvenne tramite toracotomia posizionando i cateteri in corrispondenza di atrio e apice cardiaco e collegandoli al generatore d'impulsi, il corretto funzionamento del dispositivo venne testato tramite fibrillazione ventricolare indotta e il ritmo sinusale fu ripristinato con successo dal defibrillatore. Una seconda generazione del dispositivo (figura 2.1), in grado di identificare un intervallo più ampio di aritmie ventricolari, fu ufficialmente approvata dalla Food and Drug Administration nel 1985 e commercializzata con il nome di *Automatic Implantable Cardioverter-Defibrillator* (AICD). [2] [4]



Figura 2.1: Il primo modello clinico di AICD [4]

I primi ICD furono progettati come terapia sicura ed efficace per la fibrillazione e la tachiaritmia ventricolari, l'energia erogata dal dispositivo era programmata al valore standard di 30 J e il valore critico per la rilevazione della tachicardia ventricolare (VT) ad un valore compreso tra 150 e 185 bpm. Le prestazioni del dispositivo furono successivamente migliorate grazie all'implementazione della terapia di stimolazione della depolarizzazione cardiaca per il trattamento immediato di bradicardie e tachicardie. All'aggiunta di un sistema di stimolazione

per bradicardie seguì l'introduzione della funzione di stimolazione antitachicardica (ATP) in grado di catturare la finestra eccitabile dello stimolo e renderlo refrattario alla depolarizzazione spontanea, impedendo che la tachicardia possa proseguire. La procedura standard per l'impianto di ICD prevedeva di eseguire una toracotomia: all'apertura chirurgica del torace seguiva il posizionamento dei cerotti epicardici in corrispondenza dell'atrio e dell'apice cardiaco e il fissaggio degli elettrodi direttamente sul cuore. Il primo ICD impiantato prevedeva due cerotti epicardici per la defibrillazione e due cateteri epicardici fissati al cuore per la rilevazione dell'attività elettrica cardiaca. L'approccio epicardico è stato sostituito da quello transvenoso nel corso degli anni per i suoi vantaggi legati alla minore invasività della procedura di impianto. [2] [4]

2.2 Il dispositivo

2.2.1 Componenti e funzionamento

I sistemi di defibrillazione impiantabili sono costituiti da tre componenti principali:

1. PRM: il monitor di programmazione e registrazione del segnale elettrico è un dispositivo esterno che consente il collegamento telemetrico bidirezionale tra il medico e l'unità di defibrillazione; questo canale permette all'operatore di controllare i parametri del dispositivo e modificarli ove necessario;
2. Elettrocateri: sono costituiti da un cavo che permette di condurre il segnale elettrico dall'AID al cuore, la parte terminale è formata da uno o più elettrodi costituiti da materiali conduttori e ricoperti di uno strato isolante, da un connettore e da un meccanismo di fissaggio;
3. Generatore di impulsi (AID): è costituito da diverse unità, tra cui
 - il microprocessore che controlla le funzioni generali del sistema
 - la ROM che fornisce memoria non volatile per le istruzioni di avvio del sistema
 - la RAM necessaria alla memorizzazione dei dati dell'elettrocardiogramma e dei parametri operativi
 - il sistema di controllo che include circuiti di supporto per il microprocessore
 - la batteria al litio-argento-vanadio

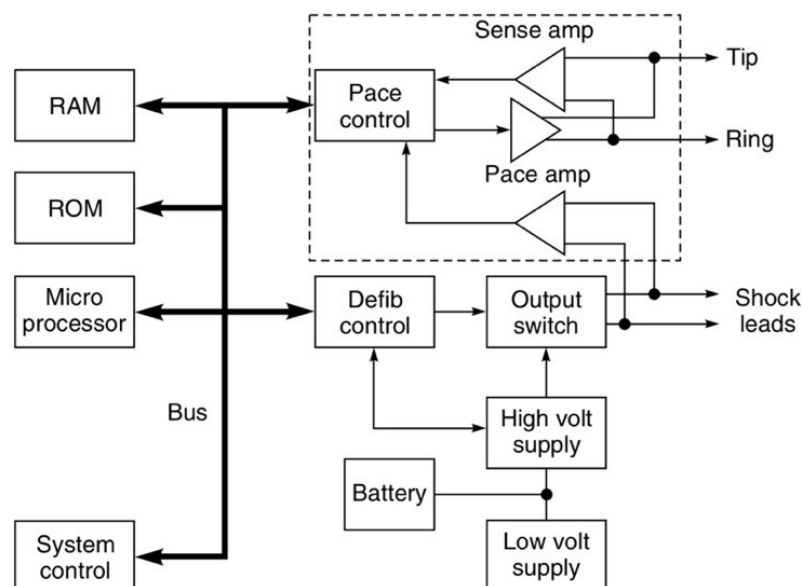


Figura 2.2: Schema a blocchi del defibrillatore impiantabile [3]

La batteria è basata sulla reattività del litio, materiale stabile e con cinetica di scarica rapida. Il dispositivo lavora ad un voltaggio molto alto. Perciò, è necessario diminuire il più possibile l'impedenza interna: per questo scopo, si aggiungono il vanadio e l'argento nella batteria e viene incrementata l'area di superficie del catodo e dell'anodo.

Nella circuiteria ad alto voltaggio sono compresi il circuito di carica ed il circuito di scarica del condensatore. Il circuito di carica è un convertitore DC/DC che consiste di una batteria, un interruttore, un diodo e un condensatore per immagazzinare l'energia. Poiché l'attuale tecnologia dei condensatori consente di immagazzinare circa 375V per condensatore, è necessario posizionare due condensatori in serie per ottenere un voltaggio di 750V. Il circuito di scarica, che consente di trasferire l'energia al cuore, consiste in interruttori che lavorano in modalità 'full on-full off' per minimizzare le perdite energetiche. Generalmente questi interruttori sono transistori MOSFET e IGBT. Quando vengono individuati ritmi cardiaci anomali, il circuito di carica converte il voltaggio della batteria, che solitamente assume un valore compreso tra 3 e 6V, in un voltaggio di 750V necessario a caricare i condensatori. I condensatori hanno la funzione di immagazzinare per pochi secondi l'energia prodotta dal circuito di carica ad alto voltaggio e poi trasferire questa energia al cuore attraverso gli elettrocateteri. [3] [4]

In base al numero di cateteri posizionati si possono distinguere tre tipologie di dispositivo:

1. ICD monocamerale: prevede l'utilizzo di un singolo elettrocatetere impiantato nel ventricolo destro;

2. ICD bicamerale: prevede l'impianto di due elettrocateri, il primo impiantato sull'atrio destro e il secondo sul ventricolo destro;
3. ICD biventricolare: prevede, oltre agli elettrocateri utilizzati per il dispositivo bicamerale, l'impianto di un terzo elettrocateri sul ventricolo sinistro che permette di effettuare terapia di risincronizzazione ventricolare. [2]

Il defibrillatore cardiaco impiantabile può generare due diverse tipologie di onda di corrente:

- le onde monofasiche, che furono le prime ad essere utilizzate, prevedono che la corrente necessaria alla depolarizzazione sia orientata in un solo verso, passando dal primo elettrodo al secondo;
- le onde bifasiche, sviluppate dopo le monofasiche, in cui la corrente circola attraverso gli elettrodi una prima volta per poi tornare indietro all'elettrodo di partenza.

Le onde monofasiche (figura 2.3) possono essere di tipo sinusoidale smorzato (*Monophasic Damped Sinusoidal*, MDS) o di tipo esponenziale troncato (*Monophasic Truncated Exponential*, MTE) e sono generalmente onde che richiedono alta energia (360 J) per defibrillare efficacemente. L'utilizzo delle onde bifasiche ha consentito di ottenere scariche efficaci di defibrillazione a valori di energia significativamente più bassi: ciò riduce il rischio di danno alle cellule miocardiche ed è associato ad una migliore funzionalità cardiaca post-shock. Dati i suoi numerosi vantaggi, l'onda bifasica esponenziale troncata (figura 2.4) è ormai considerata lo standard clinico per i dispositivi impiantabili. Il ruolo della seconda fase dell'onda è quello di neutralizzare la carica residua dalla prima fase, mentre il troncamento dell'onda è funzionale ad impedire che la carica residua dell'onda possa innescare nuovi eventi di defibrillazione. [15]

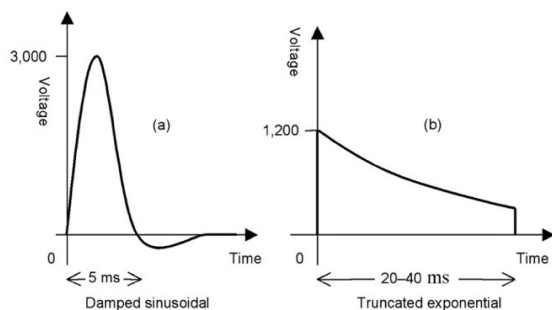


Figura 2.3: Onde MDS e MTE [15]

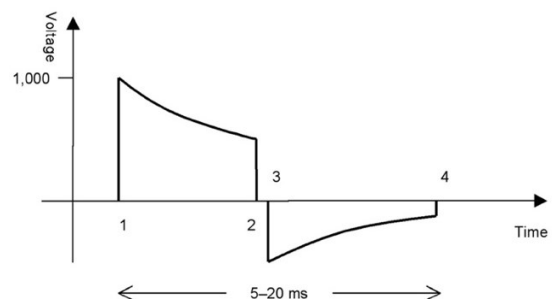


Figura 2.4: Onda bifasica esponenziale troncata [15]

Per produrre l'onda bifasica, il circuito comunemente utilizzato è il ponte ad 'H': quando lo shock viene erogato, gli interruttori 1 e 3 (figura 2.5) vengono attivati dall'applicazione di una tensione in ingresso ed il condensatore ad alta tensione comincia a scaricarsi, facendo fluire corrente attraverso il cuore seguendo la prima direzione (fase 1). [4]

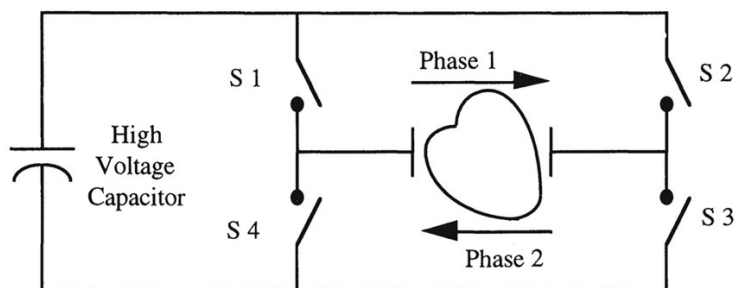


Figura 2.5: Circuito 'ponte ad H' [4]

Quando gli interruttori 1 e 3 vengono spenti, con un ritardo di 1ms vengono accesi gli interruttori 2 e 4: la polarità del voltaggio e la corrente attraverso il cuore sono invertite (fase 2), il condensatore continua a scaricarsi fino alla chiusura degli interruttori 2 e 4. Il ritardo tra le due fasi dell'onda è necessario ad assicurare che gli interruttori 1 e 3 siano spenti prima di azionare gli interruttori 2 e 4. I tempi di accensione e spegnimento degli interruttori possono essere controllati attraverso il monitoraggio del tempo trascorso dall'applicazione dello shock oppure attraverso il monitoraggio del voltaggio del condensatore. Nel secondo caso, uno degli approcci più comuni è quello di invertire la polarità della corrente quando il voltaggio del condensatore diminuisce del 65% rispetto al suo valore iniziale. [4]

2.2.2 Rilevazione della tachiaritmia

L'ICD è in grado di identificare le aritmie potenzialmente letali grazie ad algoritmi di rilevamento che puntano a garantire il 100% di sensitività per evitare episodi aritmici maligni non trattati, quali VF e VT. Ciò che si richiede all'algoritmo è anche un elevato grado di specificità, che consente di evitare l'erogazione di terapie inappropriate o non necessarie. Per identificare le tachiaritmie il generatore di impulsi analizza la lunghezza del ciclo cardiaco successivo ad una depolarizzazione e lo confronta con i valori programmati di rilevazione. Quando viene rilevato un evento aritmico, il dispositivo entra in un periodo refrattario: gli eventi che vengono rilevati entro gli intervalli di refrattarietà sono ignorati in modo da prevenire il rilevamento di segnali non fisiologici e causare false rilevazioni di tachiaritmia. I periodi refrattari non sono programmabili e sono:

- 85 ms dopo un evento atriale

- 150 ms dopo una stimolazione atriale
- 135 ms dopo un evento rilevato nel ventricolo destro
- 135 ms dopo una carica dei condensatori
- 500 ms dopo l'erogazione di uno shock

Il segnale rilevato durante un evento di VF è molto variabile e caratterizzato da picchi di depolarizzazione minori rispetto al segnale in condizioni di ritmo sinusale: per ottenere un soddisfacente rilevamento di questa variabilità esistono diversi algoritmi, tra cui il controllo automatico del guadagno (AGC) e il controllo automatico della soglia (ATC). L'AGC consente di regolare la sensibilità del dispositivo all'ampiezza delle onde R in maniera dinamica variando il guadagno dell'amplificatore del segnale (figura 2.6A). L'algoritmo di controllo ha un valore programmabile e dinamico che identifica il minimo valore di sensibilità (limite inferiore) tra un battito cardiaco e il successivo. Il livello di sensibilità si pone ad un valore più alto, in base all'onda R di un evento rilevato, per poi ridursi fino al valore di limite inferiore programmato. Parallelamente all'utilizzo di AGC è attivato un circuito dedicato chiamato algoritmo dinamico del rumore che misura costantemente il segnale di base presente e calibra il valore del limite inferiore in modo da ridurre al minimo il disturbo. L'algoritmo di controllo della soglia (figura 2.6B) permette di ricalibrare il valore soglia in modo che vengano rilevati i picchi di segnale minori tipici di VF evitando di effettuare doppi conteggi a causa della rilevazione delle onde T nel ritmo sinusale. [4] [11] [12]

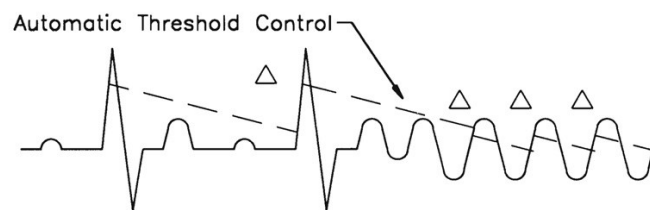


Figura 2.6A: Controllo automatico della soglia [4]

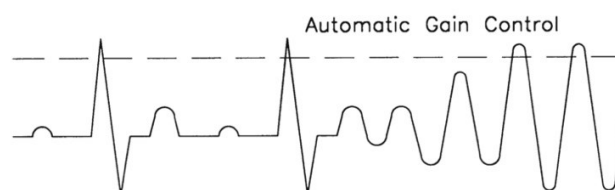


Figura 2.6B: Controllo automatico del guadagno [4]

Quando un evento aritmico viene identificato, questo viene cronometrato da un timer e confrontato con la durata dell'evento cardiaco precedente. La differenza tra i due intervalli

temporali viene confrontata con le zone programmate di rilevazione: zona di bradiaritmia, zona di ritmo cardiaco normale, zona di VT lenta, zona di VT rapida e zona di VF. La strategia di erogazione della terapia è di tipo monotono: se la terapia erogata non risulta efficace, lo shock successivo avrà energia maggiore o uguale al precedente. [4] [12]

2.2.3 Terapie erogate

Stimolazione antibradicardica

La stimolazione antibradicardica è effettuata quando l'ICD rileva un battito cardiaco inferiore al valore programmato, questo tipo di terapia sfrutta gli stessi principi dei pacemaker. Se il dispositivo non rileva attività cardiaca intrinseca, procede erogando stimolazione atriale, stimolazione ventricolare o resincronizzazione della contrattilità del ventricolo sinistro. [12]

Stimolazione antitachicardica (ATP)

La terapia di *pacing* antitachicardico consente di interrompere le tachicardie ventricolari monomorfe rapide e le tachicardie sopraventricolari tramite l'utilizzo di impulsi elettrici a frequenza maggiore della tachicardia rilevata. Si inviano uno o più treni di 8 impulsi ad alta frequenza sincronizzati con l'onda R dell'ECG che riescono a catturare la finestra di eccitabilità del PdA anomalo e renderlo refrattario a stimoli successivi (figura 2.7). L'efficacia della terapia di ATP si basa sull'esatta sincronizzazione degli stimoli con la finestra di eccitabilità della tachicardia, per questa ragione ATP è più efficace nel trattamento di VT monomorfe rispetto a VT polimorfiche. Il treno di stimoli può essere inviato con metodi differenti, i due principali sono il metodo a raffica e il metodo a rampa. Con il metodo a raffica gli impulsi sono erogati allo stesso intervallo di stimolazione, nello schema a rampa gli intervalli temporali tra uno stimolo e il successivo decrescono progressivamente. [2] [13]

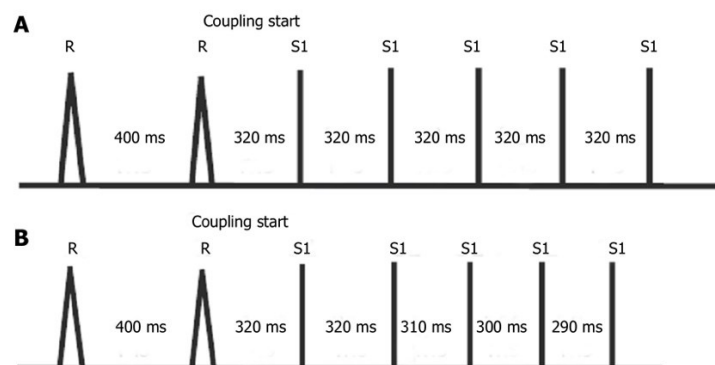


Figura 2.7: Schemi di erogazione degli impulsi ATP a raffica (A) ed a rampa (B) con decremento di 10ms [13]

In termini di efficacia, vari studi hanno dimostrato l'equivalenza dei due metodi di erogazione degli impulsi, la scelta è dunque lasciata all'esperienza del medico e all'approccio empirico dello specifico caso clinico. Nel caso di ICD biventricolare, la terapia di ATP può essere erogata simultaneamente nei ventricoli destro e sinistro aumentando le possibilità di successo nel contrastare VT lente o rapide. [2] [13]

Cardioversione

Quando il battito cardiaco rimane accelerato nonostante sia già stata somministrata la terapia di ATP, viene erogata la terapia di cardioversione attraverso uno shock a bassa (0,5 J) o media (4-10 J) energia sincronizzato con la contrazione delle camere cardiache. L'obiettivo della cardioversione è quello di depolarizzare contemporaneamente una quantità elevata di cellule miocardiche per contrastare l'aritmia applicando uno stimolo sincronizzato all'attività elettrica del ventricolo. L'energia necessaria per effettuare cardioversione efficace può essere testata con metodi simili al test effettuato per il calcolo della soglia di defibrillazione. Rispetto all'ATP, la cardioversione diminuisce più rapidamente la durata della batteria ed è potenzialmente più pericolosa per il paziente, ma è più efficace nel trattamento delle VT rapide, le quali hanno intervalli di eccitabilità minori che risultano più difficili da penetrare con uno stimolo ATP. Il vantaggio principale della cardioversione rispetto alla defibrillazione è legato alla minore energia dello shock erogato che comporta minor dolore per il paziente, ma la validità di questa teoria è limitata ai soli shock di cardioversione minori di 1 J: per shock ad energia più elevata il dolore percepito dai pazienti è comparabile ad uno shock ad alta energia. [4] [10]

Defibrillazione

Lo scopo della defibrillazione è resettare l'attività elettrica cardiaca nel caso in cui essa diventi particolarmente veloce e caotica, tipicamente ciò avviene nel caso di fibrillazione ventricolare. Il dispositivo eroga uno shock di energia compresa tra 30 e 40 J in grado di depolarizzare la massa cardiaca in fibrillazione, lo shock deve essere tale da depolarizzare una quantità di massa cardiaca sufficiente senza danneggiare le cellule miocardiche. [4]

2.4 Efficacia e valori soglia della defibrillazione

2.4.1 Curva di successo della defibrillazione

L'efficacia della defibrillazione dipende dal soddisfacimento di due condizioni: la prima è legata alla massa critica, cioè alla porzione di volume cardiaco che è necessario depolarizzare

affinché la defibrillazione sia efficace, la seconda dipende dal gradiente di voltaggio critico, cioè il voltaggio minimo che è necessario raggiungere all'interno del miocardio per ottenere defibrillazione di successo. La dose appropriata di defibrillazione è strettamente legata al limite superiore di vulnerabilità (ULV), che corrisponde al minimo shock in grado di defibrillare in maniera affidabile senza provocare una nuova onda di VF. Questo parametro viene generalmente utilizzato come base per la programmazione degli shock dei defibrillatori impiantabili. La misura della soglia di defibrillazione (*defibrillation threshold*, DFT) richiede l'induzione e la defibrillazione di VF ed il valore misurato può essere considerato solo come una approssimazione del valore vero: questa approssimazione segue una legge probabilistica caratterizzata da una curva sigmoide (figura 2.8). [4]

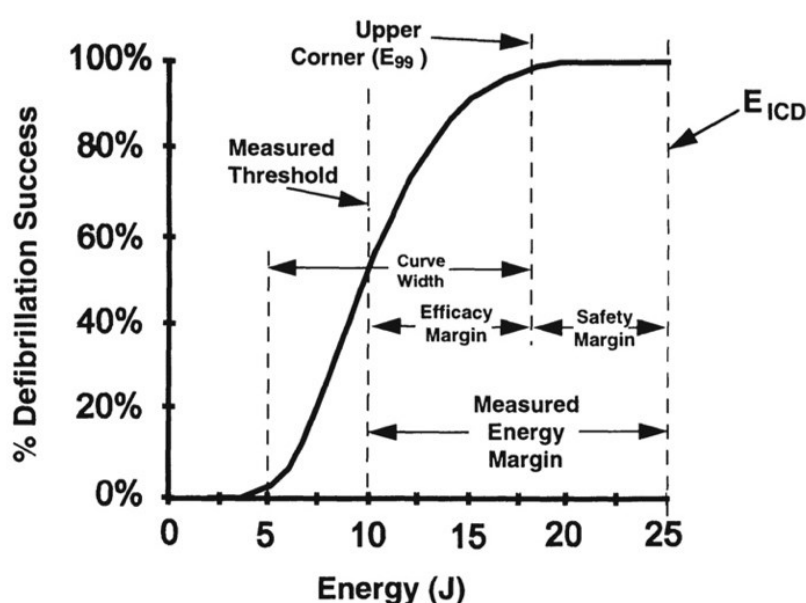


Figura 2.8: Curva sigmoide del successo della defibrillazione [4]

Il margine di sicurezza è definito come la differenza tra l'output dell'ICD (nella figura 2.8 l'energia erogata dal defibrillatore è di 25 J) ed il picco della curva che corrisponde al valore di energia che ha il 99% di probabilità di defibrillare efficacemente (E_{99}). Il margine di energia misurato durante il test della DFT è la somma del margine di sicurezza e del margine di efficacia, il quale rappresenta l'aumento di energia necessario per passare dalla DFT misurata al valore E_{99} . [4]

2.4.2 Metodi di misurazione di DFT

La misura di DFT viene effettuata attraverso vari metodi, i più comuni sono il metodo step-down e il metodo binario. Il metodo step-down prevede di partire da una energia iniziale di 20 J e di procedere con la diminuzione del valore di energia fino ad arrivare al fallimento della defibrillazione. Poiché questo metodo tende a produrre un valore sovrastimato della DFT, si

preferisce utilizzare il metodo binario: partendo da un valore compreso nell'intervallo di 12-15 J, si effettuano prove aumentando e diminuendo l'energia necessaria fino ad ottenere il fallimento della defibrillazione (figura 2.9). Questo metodo permette di ottenere una migliore stima della DFT confinandola nei limiti sia inferiore che superiore. [2]

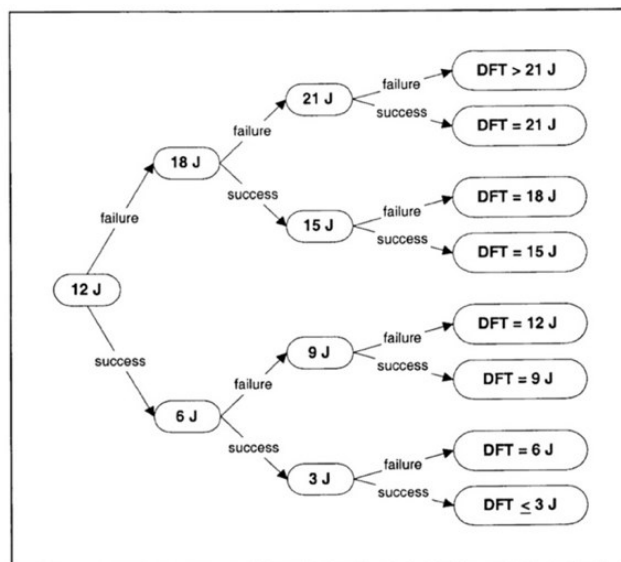


Figura 2.9: Esempio di utilizzo del metodo binario per il test di DFT [2]

La misurazione di DFT richiede l'induzione di VF e dipende dall'interazione tra lo shock indotto e le dinamiche instabili della fibrillazione ventricolare. Poiché l'induzione ripetuta di VF è accompagnata da diversi rischi clinici, si può stimare il valore di DFT a partire dal limite superiore di vulnerabilità (ULV), il quale identifica il valore minimo dello shock che, quando indotto nel periodo di vulnerabilità, non induce fibrillazione ventricolare. Partendo dall'ipotesi che il valore di ULV in VF è approssimativamente uguale al valore di ULV nel regolare ritmo cardiaco, si utilizzano shock ad alta energia condotti all'interno dell'onda T durante il regolare ritmo cardiaco effettuati ad intervalli temporali specifici che corrispondono ai picchi della zona vulnerabile. [2] [5]

La zona vulnerabile è definita come una regione all'interno di uno spazio dimensionale in cui si ha per ascissa il tempo e per ordinata il valore dello shock indotto, i limiti superiore e inferiore sono rispettivamente il valore di ULV ed il valore soglia di VF, mentre i limiti sinistro e destro dipendono dal tempo (figura 2.10). [5]

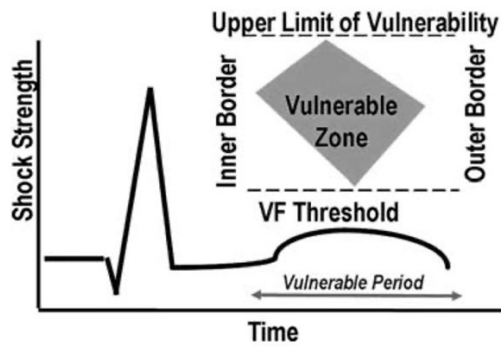


Figura 2.10: zona vulnerabile [5]

Gli intervalli di vulnerabilità sono identificati a partire dal picco dell'ultima onda T rilevata dall'EGC, gli shock vengono indotti ad intervalli di 20 ms, 40 ms, 60 ms prima e 20 ms dopo il picco dell'onda T. L'energia dello shock viene progressivamente ridotta fino all'induzione di VF, il valore di energia più alto che non comporta induzione di VF è ULV ed è proporzionale alla DFT. Poiché il test per identificare ULV viene eseguito in condizioni di ritmo cardiaco sinusale, si preferisce questo approccio per individuare la soglia di defibrillazione rispetto al test di misurazione di DFT. Il test necessario a ricavare il valore di ULV può essere applicato nel caso di impianto di ICD per confermare la soglia di defibrillazione senza indurre VF nel 75%-95% dei portatori di ICD; in alternativa, si può effettuare una stima con un singolo episodio di VF. [5]

Capitolo 3

Sindrome di Brugada

3.1 Mutazione genetica dei canali del sodio

La sindrome di Brugada (BrS) è una malattia ereditaria a trasmissione autosomica dominante classificata come canalopatia perché caratterizzata da un'alterazione dei canali ionici del miocardio. Nel 18-30% dei casi il gene coinvolto nella mutazione è *scn5a*, responsabile della codifica della subunità principale α dei canali del sodio cardiaci. Il canale del Na cardiaco è una proteina trans-membrana composta da una subunità principale α associata a delle subunità β . La subunità α possiede quattro domini ripetuti, ognuno dei quali è composto da sei segmenti trans-membrana. Nella loro configurazione tridimensionale, i segmenti che attraversano la membrana si combinano a formare un canale a conduzione ionica che assume diverse conformazioni in corrispondenza di fasi diverse del ciclo cardiaco. Il canale del Na voltaggio-dipendente si può trovare in tre diversi stati: da inizialmente chiuso, se viene raggiunto il valore soglia di potenziale di membrana il canale può passare allo stato aperto e consentire il passaggio di ioni Na^+ verso l'interno della cellula. Subito dopo l'apertura, il canale entra in un periodo di refrattarietà in cui non può riaprirsi in risposta ad un nuovo segnale, questo stato è definito di inattività. Le transizioni tra questi stati conformazionali sono riassunte dal termine 'gating', tutti i processi di gating hanno una specifica dipendenza dal tempo e dal voltaggio. [8]

Una delle espressioni della mutazione del gene *scn5a* del canale del sodio è la *t1620m*, di tipo missenso: dall'analisi del DNA si rivela una sostituzione di citosina con timina che causa la codifica di una metionina (M) al posto di una treonina (T) nel codone 1620. [7]

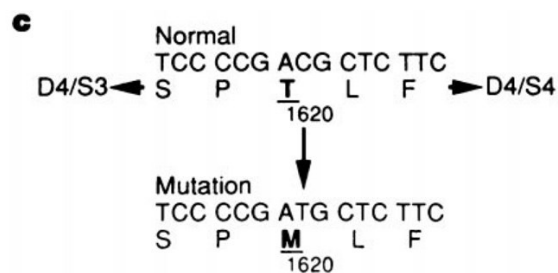


Figura 3.1: Sequenza di DNA con mutazione *scn5a* [7]

Questa mutazione è visibile in figura 3.2 nei segmenti transmembranali S3 e S4 del quarto dominio della subunità α del canale, in cui è presente un loop extracellulare in cui la metionina si sostituisce alla treonina.

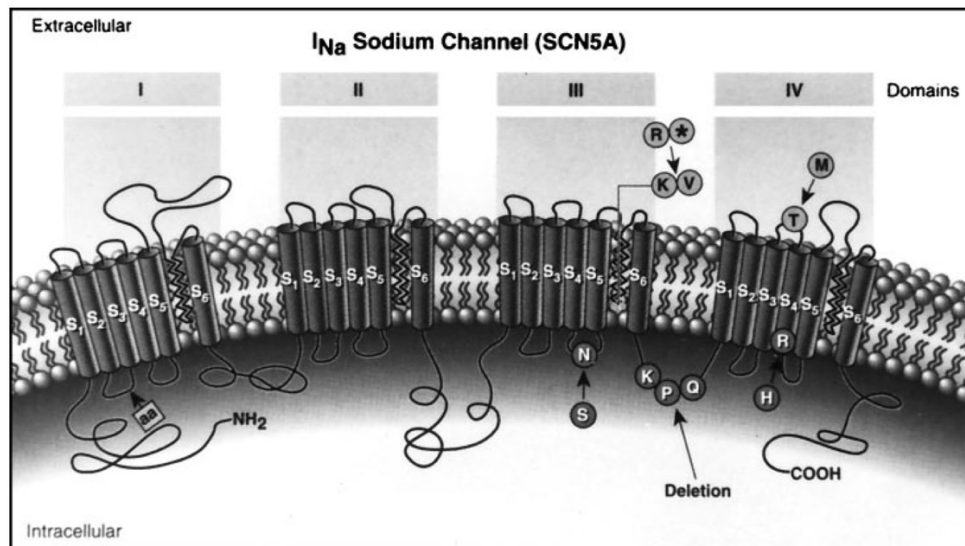


Figura 3.2: Struttura ipotizzata del canale del sodio cardiaco con mutazione *scn5a* [7]

Nel loro complesso, più di 100 espressioni della mutazione del gene *scn5a* sono state individuate e categorizzate in base alla causa della riduzione di corrente ionica che esse comportano. Questa riduzione di flusso di ioni attraverso le cellule del può dipendere da diversi meccanismi biofisici divisibili in due categorie: i meccanismi che coinvolgono la riduzione di densità di corrente e i meccanismi legati al cambiamento del parametro di gating. Nella prima categoria rientrano fenomeni tra cui il troncamento della proteina del canale del Na dovuto alla creazione di un codone di stop prematuro e il cambiamento conformazionale del poro conduttore degli ioni. Della seconda categoria fanno parte tutti i meccanismi di attivazione e disattivazione del canale tempo-dipendenti o voltaggio-dipendenti, di cui la mutazione genetica altera le proprietà in modo tale che risulti una diminuzione di corrente di sodio durante l'intervallo di tempo o di voltaggio del potenziale d'azione cardiaco. I canali del sodio sono responsabili della fase 0 del PdA cardiaco, l'attivazione di questi canali causa una depolarizzazione rapida che attiva transitoriamente i canali specifici del potassio, generando una corrente di ioni K^+ dall'interno all'esterno della cellula (I_{to} , *transient outward current*).

Nel caso della BrS, sono due le ipotesi attraverso cui si spiega il tracciato ECG: secondo l'ipotesi di ripolarizzazione, la ridotta corrente di sodio e il gradiente di corrente uscente di potassio I_{to} generano una distribuzione disomogenea del potenziale d'azione tra l'epicardio e l'endocardio nel ventricolo destro. Secondo l'ipotesi di depolarizzazione, il meccanismo alla base della ridotta corrente di sodio è legato ad un ritardo di conduzione del tratto di efflusso del ventricolo destro rispetto al resto del ventricolo, la differenza temporale di attivazione tra le due regioni genera un flusso di corrente extracellulare che forma un circuito ad anello tra la zona di

efflusso e il ventricolo. Il ritardo di conduzione può generare blocco di branca e facilitare l'insorgenza di aritmie. [6] [7] [8]

3.2 Epidemiologia, sintomatologia ed ECG diagnostico

La sindrome di Brugada è la causa del 4-12% delle morti cardiache improvvise e del 20% delle morti cardiache improvvise che avvengono nel caso di miocardio strutturalmente sano. La prevalenza epidemiologica di BrS è stimata intorno ai 5 casi ogni 10000 individui, ma questo valore potrebbe essere sottostimato a causa della variabilità dei tracciati ECG della sindrome e dei numerosi casi asintomatici. Il sesso maschile risulta essere il più colpito, con un'incidenza di 8 volte maggiore rispetto a quello femminile ed un'espressione clinica della malattia più aggressiva. Geograficamente risulta più diffusa in Asia rispetto ad Europa ed America e colpisce maggiormente persone in età compresa tra 30 e 45 anni. La BrS fu inizialmente descritta da Pedro e Josep Brugada nel 1992 come 'blocco di branca destro e prolungata elevazione del tratto ST nelle derivazioni V1-V3' rilevata in pazienti a rischio di aritmia ventricolare e senza evidenti malformazioni strutturali del cuore. I pazienti affetti da BrS possono essere asintomatici (67%) oppure presentare sintomi (33%) come sincopi, respiro notturno agonico causato da aritmie ventricolari a risoluzione spontanea e fibrillazione ventricolare che può causare arresto cardiaco e portare alla morte. La BrS genera con più frequenza una VT di tipo polimorfico: il tracciato elettrocardiografico presenta più zone diverse tra loro in cui la morfologia del segnale si discosta da quella normale. [6] [8]

La diagnosi di BrS può essere effettuata attraverso un ECG a 12 derivazioni, il tracciato elettrocardiografico rilevato sulle derivazioni precordiali destre è caratteristico e si distingue in tre tipologie:

- tracciato di tipo 1 ('a tenda'): elevazione del punto J (punto di incrocio tra il complesso QRS ed il segmento ST) $\geq 2\text{mm}$, graduale discesa del segmento ST con morfologia a tenda, onda T negativa;
- tracciato di tipo 2 ('a sella'): elevazione del tratto ST e del punto J $\geq 2\text{mm}$, tratto ST con morfologia 'a sella', onda T positiva o bifasica;
- tracciato di tipo 3 ('a tenda', 'a sella' oppure entrambi): elevazione del segmento ST $< 1\text{mm}$, elevazione del punto J $\geq 2\text{mm}$ e onda T positiva;

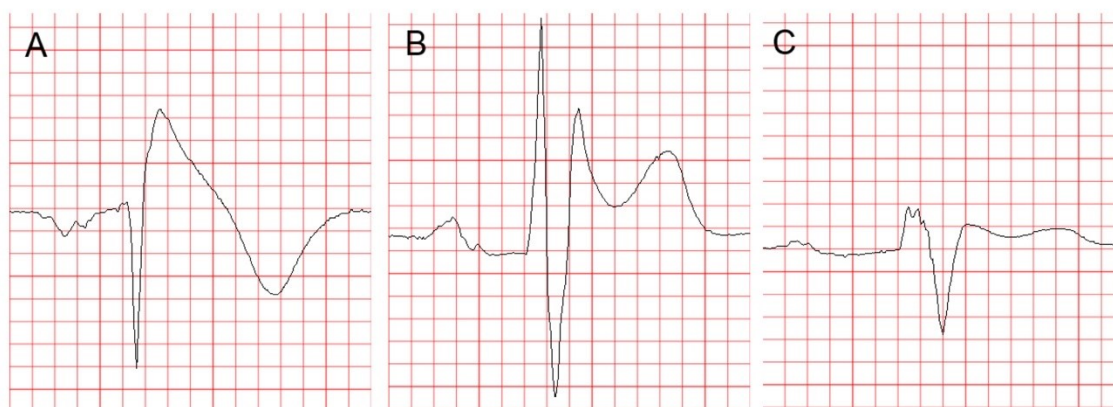


Figura 3.3: Tracciati ECG caratteristici di BrS [20]

Il tracciato di tipo 1 è anche chiamato pattern di Brugada ed è l'unico tracciato considerato diagnostico della BrS. In presenza di pattern di Brugada, BrS è diagnosticata se sono presenti uno o più fattori clinici tra cui sopravvivenza ad un arresto cardiaco, presenza di VT o VF polimorfiche, sincopi, storia familiare di morte cardiaca improvvisa o storia familiare di pattern di Brugada. Nel caso di tracciato ECG di tipo 2 o 3, si effettua un test farmacologico provocativo che richiede la somministrazione di farmaci bloccanti il canale del sodio quali ajmalina, flecainide, procainamide e pilsicainide per rivelare un eventuale tracciato di tipo 1 e poter diagnosticare BrS. Se il test farmacologico dà esito positivo, può essere necessario effettuare uno studio elettrofisiologico per valutare la predisposizione del paziente allo sviluppo di aritmie ventricolari maligne. [6] [8]

3.3 Impianto di ICD e S-ICD in pazienti ad alto rischio

3.3.1 Stratificazione del rischio

La stratificazione del rischio ha come obiettivo l'identificazione dei soggetti a rischio di morte cardiaca improvvisa tramite l'utilizzo di dati elettrocardiografici ed esami elettrofisiologici. Le strategie di prevenzione di morte cardiaca improvvisa sono due e si distinguono in base alla storia clinica del paziente. I pazienti che hanno sperimentato un episodio di morte cardiaca abortita (cioè che siano stati rianimati dopo un improvviso arresto cardiaco) rientrano nella categoria di prevenzione secondaria (classe I). Per prevenzione primaria (classe II) si intende il trattamento di pazienti in cui non si è mai verificato alcun evento aritmico grave, la valutazione del rischio per pazienti in questa categoria tiene conto di sintomi, storia familiare di morte cardiaca improvvisa e studi elettrofisiologici (EPS). L'impianto di ICD è raccomandato per pazienti sintomatici con pattern di Brugada spontaneo in prevenzione secondaria e per pazienti

asintomatici, con pattern di Brugada spontaneo o indotto, i cui studi elettrofisiologici rilevano un rischio significativo di VF e VT in prevenzione primaria. [6]

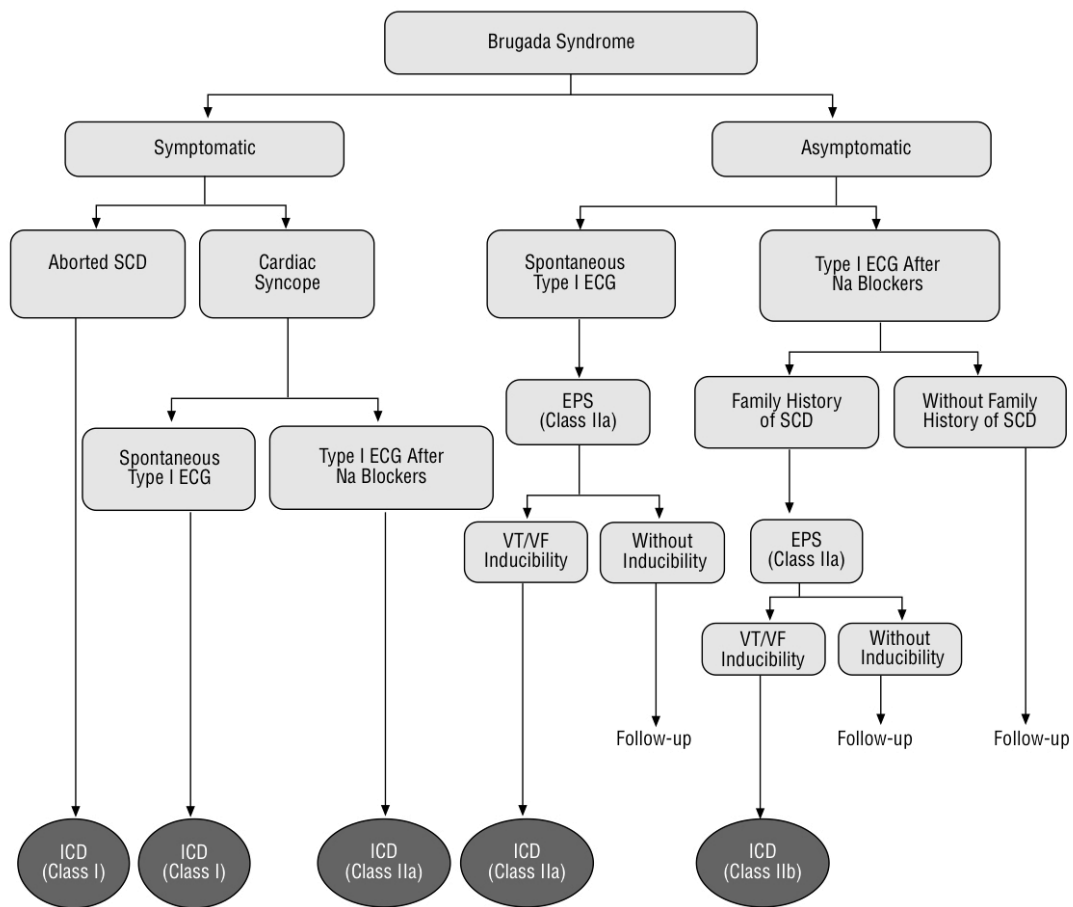


Figura 3.4: Stratificazione del rischio in pazienti con BrS [6]

3.3.2 Impianto di ICD transvenoso

Per questo tipo di impianto, gli elettrocateri sono inseriti nel cuore mediante imaging fluoroscopico a raggi X attraversando la vena cefalica o la vena succlavia. Dopo aver creato una “tasca” per il dispositivo praticando un’incisione sul lato sinistro del paziente a livello della clavicola, si posizionano gli elettrodi passando attraverso la vena per arrivare al cuore: a seconda del tipo di dispositivo e alle necessita di trattamento del paziente, il numero degli elettrodi da posizionare può variare. Attualmente si possono distinguere tre tipologie di approcci transvenosi:

- tipo I: un singolo catetere che fornisce sia l’elettrodo di defibrillazione che quelli di rilevamento e stimolazione;
- tipo II: una coppia di elettrocateri, di cui uno ha l’elettrodo di defibrillazione e l’elettrodo di stimolazione e rilevamento del ventricolo destro, il secondo ha invece

l'elettrodo di defibrillazione della vena cava superiore, del seno cononarico o dell'atrio destro;

- tipo III: una coppia di elettrocateri, uno dei quali contiene gli elettrodi di defibrillazione del ventricolo destro e della vena cava superiore (o dell'atrio destro), mentre il secondo contiene gli elettrodi di stimolazione e rilevamento. [4]

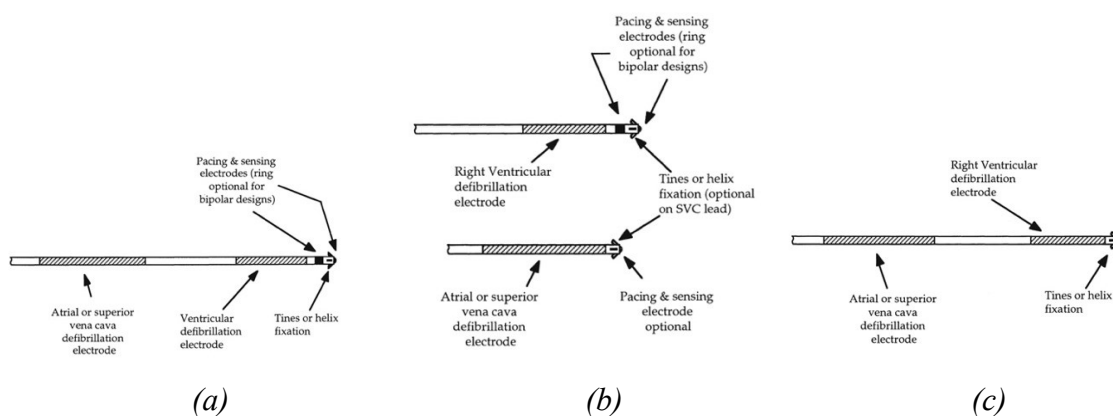


Figura 3.5: Elettrocateri di tipo I (a), II (b) e III (c) [4]

Dopo il posizionamento, gli elettrodi sono fissati alla parete del cuore e collegati al generatore di impulsi. Si procede poi alla verifica della corretta funzionalità del dispositivo: il test per la soglia di rilevamento permette di individuare il valore che consente al dispositivo di catturare tutti gli eventi cardiaci considerati anomali minimizzando la potenza erogata in uscita per prolungare il più possibile la durata della batteria. Per il test della soglia di defibrillazione viene indotta fibrillazione ventricolare sul paziente attraverso shock dell'onda T per la valutazione di ULV, in altri casi la DFT può essere individuata attraverso il metodo binario. Se l'esito di questi test è positivo, il generatore di impulsi viene collocato nella tasca creata all'inizio della procedura e l'incisione viene suturata. [4]

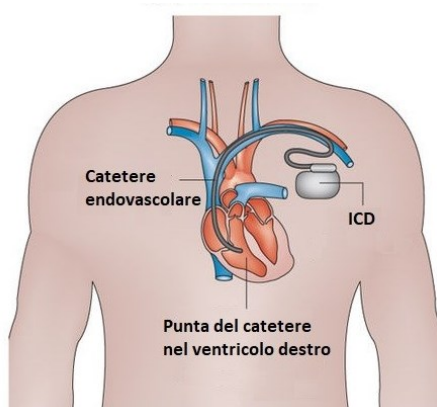


Figura 3.6: ICD transvenoso [19]

L'approccio transvenoso ha diversi vantaggi tra cui la possibilità di erogare la terapia di ATP per la terminazione della VT e la terapia di stimolazione bradicardica. Le complicazioni di questo tipo di impianto sono legate alla necessità di effettuare un accesso transvenoso per il posizionamento dei cateteri, i rischi maggiori sono infezione sistemica e della tasca del dispositivo, pneumotorace causato dalla puntura della vena succlavia, trombosi venosa e dislocazione del catetere. [14]

3.3.3 Impianto di ICD sottocutaneo

Nel 2009 è stata sviluppata e commercializzata una nuova generazione di defibrillatore denominata S-ICD (defibrillatore cardiaco impiantabile sottocutaneo), approvata nel 2012 dalla U.S. Food and Drug Administration. Il vantaggio maggiore di questo dispositivo è la sua minore invasività: non è richiesto l'accesso transvenoso per il posizionamento degli elettrodi all'interno del cuore, eliminando tutti i rischi ad esso connessi. L'S-ICD è costituito da un generatore di impulsi ad onda bifasica collegato ad un singolo elettrodo sottocutaneo che contiene sia le componenti di defibrillazione che quelle di rilevamento, un tunnellizzatore che facilita l'inserimento dell'elettrodo sottocutaneo e un programmatore esterno dedicato. Il dispositivo consente di rilevare il segnale sottocutaneo aritmico attraverso tre vettori bipolari: il vettore primario dall'elettrodo prossimale al generatore di impulsi, il vettore secondario da dall'elettrodo distale al generatore di impulsi e il vettore alternativo dall'elettrodo distale al prossimale. L'S-ICD seleziona automaticamente il vettore più appropriato per l'individuazione dell'aritmia in base all'ampiezza maggiore dell'onda R e al miglior rapporto onda R-onda T per minimizzare il rischio di sovrastimare l'onda T ed erogare shock elettrici inappropriati. [9] [14]

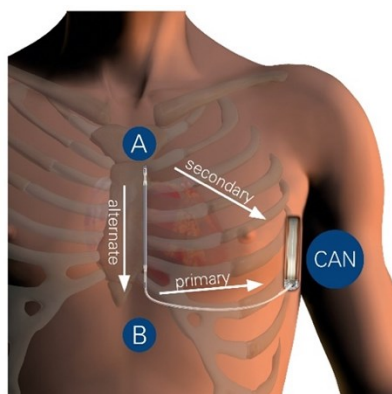


Figura 3.7: S-ICD e vettori bipolari di rilevamento [14]

Tramite l'analisi morfologica del segnale rilevato il dispositivo può discriminare tra fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare, VT e VF. L'analisi morfologica può essere di tre tipologie:

- statica: il complesso QRS tachicardico viene confrontato con il tracciato ECG in ritmo sinusale;
- dinamica: ogni complesso QRS tachicardico è comparato al precedente per indentificare aritmie polimorfiche defibrillabili;
- larghezza QRS: si confrontano il QRS tachicardico e il tracciato in ritmo sinusale in termini di larghezza del segnale.

Prima di poter essere impiantato, l'S-ICD necessita di un test di controllo del segnale ECG per verificare che i segnali elettrocardiografici sottocutanei siano correttamente rilevati dal dispositivo. Il test viene effettuato sul paziente, prima in posizione eretta e poi distesa, manualmente oppure attraverso l'utilizzo dell'*Automated Screening Tool* (AST) collegando gli elettrodi ECG al programmatore. L'AST applica l'algoritmo di selezione del vettore per individuare il vettore più appropriato per il rilevamento del segnale. L'impianto del dispositivo viene effettuato creando una tasca sotto la cute nella regione ascellare sinistra, in cui verrà poi inserito il generatore di impulsi, e posizionando il singolo elettrocatetere nella regione sternale del torace. Il posizionamento dell'elettrocatetere può essere effettuato, senza l'utilizzo della fluoroscopia, a partire da punti anatomici strategici: la prima incisione viene fatta a livello del processo xifoideo, si utilizzano poi degli strumenti di tunnellizzazione per creare il tunnel sottocutaneo attraverso il quale verrà fatto passare l'elettrodo. L'elettrodo viene fatto scorrere dalla tasca all'incisione xifoidea attraverso una guaina che viene poi rimossa, lasciando l'elettrodo in posizione. Un secondo tunnel viene creato ortogonalmente al primo per il posizionamento della punta distale dell'elettrodo, l'ancoraggio dell'elettrodo avviene a livello dell'incisione xifoidea. Dopo aver completato l'impianto, si procede al test della soglia di defibrillazione tramite induzione di fibrillazione ventricolare: genericamente la DFT è considerata di successo se il dispositivo identifica VF utilizzando uno shock a 65 J. Secondo le linee guida pubblicate nel 2015 dalla Società Europea di Cardiologia per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa, l'impianto di S-ICD deve essere considerato come alternativa al TV-ICD nei pazienti che rientrano nella classe di rischio IIa, per i quali non sono richieste terapie di stimolazione bradicardica, risincronizzazione cardiaca o stimolazione anti-tachicardica, e può essere considerato come alternativa al TV-ICD quando l'accesso venoso risulta difficile o nei pazienti giovani che necessitano del dispositivo a lungo termine. I pazienti affetti BrS che rientrano nella classe di rischio IIa sono possibili candidati all'impianto di S-

ICD perché non richiedono terapie di stimolazione bradicardica, risincronizzazione cardiaca o ATP, in quanto BrS genera tipicamente VT polimorfe o VF non trattabili con queste tipologie di terapie. L'impianto di S-ICD rispetto a TV-ICD è preferibile in pazienti giovani in quanto il dispositivo sottocutaneo è fisicamente meno invasivo e meno soggetto a complicanze legate alla dislocazione degli elettrocateteri. [9] [14]

CONCLUSIONI

In pazienti affetti da sindrome di Brugada, la stratificazione del rischio è fondamentale per l'individuazione della giusta terapia. Per coloro che rientrano nella fascia di rischio più alta, l'ICD si è dimostrato l'unico strumento in grado di prevenire la morte cardiaca improvvisa causata da aritmie maligne ventricolari. I defibrillatori impiantabili hanno registrato negli ultimi anni una notevole evoluzione legata all'efficacia e alla sicurezza della terapia erogata, la quale è attualmente differenziabile in base al tipo di aritmia rilevata. Le nuove generazioni del dispositivo hanno consentito un approccio di impianto meno invasivo con meno rischi post-operatori, rendendo questa tecnologia sempre più diffusa per la terapia di aritmie gravi congenite come la BrS.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Silverthorn D.U., “Fisiologia umana: un approccio integrato”, Settima edizione. *Pearson* (2018) ISBN: 9788891902177
- [2] Bing Liem L. “Implantable cardioverter-defibrillator, A practical manual”. *Springer-Science+Business Media, Kluwer Academic Publishers* (2001). ISBN: 978-94-017-1837-0
- [3] Khandpur R. S. “Biomedical instrumentation: technology and application”, Seconda edizione (2003). ISBN: 978-0-07-177746-9
- [4] Kroll M.W., Lehmann M.H. “Implantable cardioverter defibrillator therapy: the engineering-clinical interface”. *Kluwer Academic Publishers* (1996). ISBN: 978-1-4615-6345-7
- [5] Swerdlow C.D., Shehata M, Chen P.S. “Using the upper limit of vulnerability to assess defibrillation efficacy at implantation of ICDs”. *Pacing Clin Electrophysiol* 30:258-270 (2007).
- [6] Begoña B., Brugada J., Brugada R., Brugada P. “Brugada syndrome”. *Rev Esp Cardiol* 62(11):1297-1315 (2009).
- [7] Gussak I., Antzelevitch C., Bjerregaard P., Towbin J.A., Chairman “The Brugada syndrome: clinical, electrophysiologic and genetic aspects”. *J Am Coll Cardiol* 33(1):5-15 (1999).
- [8] Antzelevitch C., Brugada P., Brugada J., Brugada R. “The Brugada syndrome: from bench to bedside”. *Blackwell Publishing* (2005). ISBN:1-4051-2778-3
- [9] Associazione Italiana Aritmologia e Cardioritmo “S-ICD: Il dispositivo”
<https://aiac.it/s-icd/il-dispositivo/>

- [10] Borne R., Varosy P.D., Masaoudi F.A. “Implantable Cardioverter-Defibrillator Shocks: epidemiology, outcomes, and therapeutic approaches”. *JAMA Intern Med* 173(10):859-865 (2013).
- [11] Zanker N., Schuster D., Gilkerson J., Stein K. “Tachycardia detection in ICDs by Boston Scientific: Algorithms, pearls, and pitfalls” *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 27:186-192 (2016).
- [12] Manuale di riferimento Defibrillatore Cardioverter Impiantabile, *Boston Scientific*
https://www.bostonscientific.com/content/dam/Manuals/eu/current-rev-it/360202-053_ICD_RefGuide_it_S.pdf
- [13] De Maria E., Giacomelli D., Borghi A., Modonesi L., Cappelli S. “Antitachycardia pacing programming in implantable cardioverter defibrillator: A systematic review” *World J Cardiol* 9(5):429-436 (2017)
- [14] Al-Ghamdi B. “Subcutaneous implantable cardioverter defibrillators: an overview of implantation techniques and clinical outcomes”. *Curr Cardiol Rev* 15(1) 38-48 (2019).
- [15] Chan A.Y.K. “Biomedical device technology: principles and design”. *Charles C Thomas Publisher* (2008). ISBN: 978-0-398-07699-3

IMMAGINI

- [16] https://it.wikipedia.org/wiki/Cuore_umano
- [17] <https://ecgwaves.com/topic/cardiac-electrophysiology-ecg-action-potential-automaticity-vector/>
- [18] <https://af-ablation.org/patologie-aritmologiche/aritmie-ventricolari/fibrillazione-ventricolare-fv/>
- [19] <https://www.dossiersalute.com/defibrillatore-sottocutaneo-tanti-vantaggi-per-i-pazienti/>

[20] Batchvarov VN. “The Brugada syndrome - diagnosis, clinical implications and risk stratification”. *Eur Cardiol.* (2014) Dec;9(2):82-87