

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

FACOLTÀ DI INGEGNERIA



Corso di Laurea Triennale in Ingegneria Biomedica

TESINA

**LA FUNZIONALITÀ RATE RESPONSIVE NEI
MODERNI PACEMAKER**

Laureando : MATTEO CADERBE
Relatore : ALFREDO RUGGERI

ANNO ACCADEMICO 2009/2010

INDICE

CAP. 1 INTRODUZIONE	pag 1
CAP. 2 I PACEMAKER RATE RESPONSIVE	pag 2
CAP. 3 TIPI DI SENSORI E ALGORITMI UTILIZZATI	pag 4
3.1 Cosa si intende per sensore e come vengono utilizzati	pag 4
3.2 I diversi parametri	pag 6
3.2.1 Frequenza respiratoria	pag 6
3.2.2 Ventilazione minuto	pag 6
3.2.3 Volume sistolico e intervallo di pre-eiezione ventricolare	pag 7
3.2.4 Intervallo QT indotto	pag 9
3.2.5 Gradiente di depolarizzazione ventricolare	pag 10
3.2.6 Vibrazioni muscolari	pag 11
3.2.7 Accelerometro	pag 12
3.2.8 pH	pag 12
3.2.9 Temperatura venosa centrale	pag 13
3.2.10 Saturazione di ossigeno nel sangue	pag 15
3.2.11 Frequenza atriale media	pag 16
3.3 Conclusioni	pag 16
CAP. 4 MISURA DELL'IMPEDENZA	pag 17
4.1 Introduzione	pag 17
4.2 Le basi della misura dell'impedenza	pag 17
4.3 Impedenza intracardiaca e modulazione della frequenza cardiaca	pag 18

4.4 Misura di respirazione mediante impedenza	pag 19
4.4.1 Misura degli spiro grammi di impedenza	pag 19
4.5 Misura della gittata cardiaca	pag 21
4.6 Una nuova tecnica: l'impedenza transvalvolare (TVI)	pag 24
4.6.1 Applicazioni della TVI nel pacing rate-responsive	pag 24

CAP. 5 NUOVI SENSORI E TECNICHE UTILIZZATE

5.1 Introduzione	pag 26
5.2 Sensori combinati	pag 26
5.3 Un nuovo tipo di sensore meccanico	pag 27
5.3.1 Il sensore	pag 27
5.3.2 Protocollo di test	pag 28
5.3.3 Risultati	pag 28
5.3.4 Conclusioni	pag 29
5.4 Le cellule «pace-maker»	pag 29
5.5 Un altro sensore meccanico	pag 30
5.6 Flusso aortico	pag 30

CAP. 6 CONFRONTO TRA DIVERSI TIPI DI PM RATE RESPONSIVE E IL NORMALE RITMO CARDIACO

6.1 Introduzione	pag 31
6.2 L'esperienza	pag 31
6.2.1 Pazienti e metodi	pag 31
6.2.2 Monitoraggio della frequenza cardiaca	pag 32
6.2.3 Test al tapis roulant	pag 32
6.2.4 Cambiamenti posturali	pag 32
6.2.5 Stress mentale	pag 32

6.2.6 Sollevare la valigia	pag 32
6.2.7 Variazioni della velocità di camminata	pag 32
6.2.8 Salita e discesa della scalinata	pag 33
6.2.9 Analisi statistiche	pag 33
6.3 Risultati	pag 33
6.3.1 Esercizio al tapis roulant	pag 33
6.3.2 Cambiamenti posturali	pag 34
6.3.3 Stress mentale	pag 34
6.3.4 Sollevare la valigia	pag 35
6.3.5 Variazioni nella velocità di camminata	pag 35
6.3.6 Salita della scalinata	pag 36
6.3.7 Discesa della scalinata	pag 37
6.4 Discussione	pag 37
6.5 Conclusioni	pag 39
CAP. 7 BIBLIOGRAFIA	pag 41

CAP.1 INTRODUZIONE

La formazione e la propagazione del segnale elettrico che determina la contrazione del muscolo cardiaco ha origine dall'attività del tessuto nodale.

Il nodo del seno è costituito da abbondante tessuto connettivo che circonda cellule miocardiche differenziate ed organizzate all'interno di strutture anatomiche specializzate (Fig. 1.1), e la sua frequenza di lavoro è di circa 1Hz (60 battiti al minuto).

Questa frequenza viene regolata dall'attività del sistema nervoso autonomo (orto- e parasimpatico). Un aumento dell'attività simpatica modula la scarica delle cellule del seno aumentandone la frequenza (tachicardia), mentre un aumento dell'attività del parasimpatico la riduce (bradicardia).

Il fronte d'onda della depolarizzazione, che origina dal nodo del seno, si diffonde all'atrio destro e verso il tetto dell'atrio sinistro, attraverso le vie internodali, al fine di attivare (depolarizzare) simultaneamente entrambi gli atri. L'onda P dell'elettrocardiogramma di superficie corrisponde proprio alla depolarizzazione atriale (Fig. 1.2).

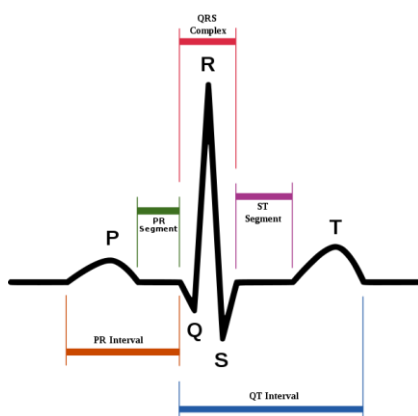


Figura 1.2 Onde e intervalli di un normale elettrocardiogramma

E' noto ora che il cuore può andare incontro ad accelerazioni e rallentamenti momentanei e fisiologici: ad esempio, se ci si mette a correre, il cuore batte più in fretta per dare nutrimento ed ossigeno sufficiente ai muscoli; mentre quando si dorme, il fabbisogno d'ossigeno e sostanze nutritive e proteiche cala, per cui il cuore rallenta il battito. E' perciò necessario che il nodo del seno riesca a percepire queste esigenze e adegui di conseguenza il ritmo cardiaco.

Nel caso in cui per svariati motivi (bradicardia sinusale, blocco seno-atriale, tachiaritmie atriali etc.) il nodo del seno cessi di funzionare, un'altra porzione del tessuto di conduzione (di solito il fascio di His ad altezze variabili), assumerà il compito di pacemaker lavorando però ad una frequenza minore del nodo SA.

Questo rallentamento è spesso accompagnato dalla perdita della capacità di variare la frequenza cardiaca in risposta alle esigenze del corpo causando ovvie limitazioni del soggetto e rendendo necessario l'utilizzo di un pacemaker, impiantabile o meno.

Esistono tre tipi di pacemaker che servono per scopi differenti:

- **Pacemaker Monocamerale** - in questo pacemaker un solo elettrodo è inserito in una camera del cuore. Qualche volta è inserito nella camera superiore (atrio), altre volte nella camera inferiore (ventricolo).
- **Pacemaker Bicamerale** - in questo pacemaker gli elettrodi sono inseriti in

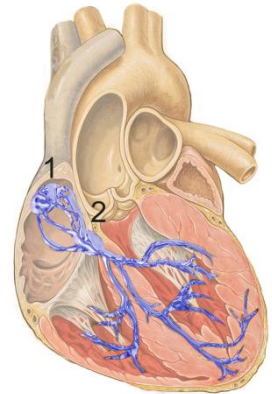


Figura 1.1 1: nodo del seno; 2: nodo atrioventricolare

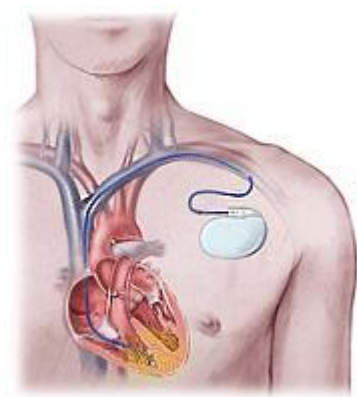


Figura 1.3 Esempio di impianto di un PM

due camere, uno nell'atrio e l'altro nel ventricolo e stimolano in entrambe le camere. In questo modo si riproduce meglio la naturale attività elettrica del cuore. Questo tipo di pacemaker coordina la funzione degli atri e dei ventricoli.

•*Pacemaker Rate-Responsive* - questi pacemaker hanno sensori che automaticamente cambiano la frequenza di stimolazione in base all'attività fisica e psichica del paziente.

CAP. 2 I PACEMAKERS RATE-RESPONSIVE

Fin dalla loro introduzione in campo clinico negli anni 50' i PM hanno contribuito a permettere a soggetti affetti da patologie cardiache di condurre una vita pressoché normale.

I primi PM erano semplicemente apparecchi costruiti con il solo scopo di permettere la sopravvivenza del portatore, ben presto si presentò però la necessità che il PM fosse in grado di "sentire" le necessità del paziente in modo da ottimizzare la frequenza di stimolazione e il flusso sanguigno indotto.

Il progresso e le nuove scoperte in ambito medico ed ingegneristico hanno portato oggi alla creazione di una sofisticata tipologia di pacemaker in grado di rilevare di fatto una serie di cambiamenti fisici, elettrici e chimici dell'organismo che segnalano un aumento o una diminuzione dell'attività fisica e/o psichica.

I pacemaker rate responsive possono essere considerati dei pacemaker fisiologici, sebbene i sensori in essa incorporati non riescano a riprodurre in maniera perfetta la risposta naturale dell'accelerazione e rallentamento del nodo del seno.

Mentre i pacemaker monocamerale (un solo elettrodo è inserito in una camera del cuore) senza la risposta in frequenza stimolano ad una frequenza fissa (di solito programmata a 50 o 70 bpm), sia che il paziente lavori sia che dorma, i pacemaker rate responsive modificano la frequenza di stimolazione sulla base delle diverse attività del paziente stesso. Di conseguenza questi PM sono solitamente utilizzati in quei pazienti la cui frequenza cardiaca spontanea non è più in grado di adattarsi alle esigenze metaboliche e fisiologiche del portatore.

La risposta in frequenza viene anche utilizzata nei PM bicamerale (gli elettrodi sono inseriti in due camere, uno nell'atrio e l'altro nel ventricolo) quando il sincronismo AV (atrioventricolare) non è più in grado di svolgere il proprio compito.

L'obiettivo perciò è quello di garantire un adattamento della frequenza cardiaca prossimo a quello naturale per mezzo di sensori che rilevino in maniera specifica le richieste metaboliche. I sensori si sostituiscono al normale controllo esercitato dal nodo del seno, determinando in maniera artificiale le variazioni della frequenza cardiaca.

Per fare ciò questi dispositivi sono dotati di elettrodi di sensing.

Il sensing è definito come la capacità del pacemaker di riconoscere segnali di diversa natura che, in condizioni normali, influenzano e determinano il funzionamento del nodo del seno.

In principio il concetto di sensing era limitato alla capacità di riconoscere onde P ed R sulla base di due caratteristiche:

-lo spettro della frequenza (Hz): i segnali determinati dalla depolarizzazione di origine cardiaca sono solitamente contenuti in uno spettro di frequenze compresi tra 10 e 100 Hz.

- la slew rate (mV/msec): descrive la variazione d'ampiezza del segnale in funzione del tempo (dV/dt in mV/msec).

Oggi si è giunti ad un grado di conoscenza del problema che ha permesso di rilevare i più svariati segnali biologici, al fine di poter percepire la necessità del paziente di una maggiore o minore frequenza cardiaca in risposta ad attività fisica e/o psicologica.

BREVE FOCUS SUL CODICE INTERNAZIONALE

¹³Le diverse modalità di stimolazione sono state classificate secondo un codice internazionale che permette un riconoscimento immediato di tutte le caratteristiche principali di un pacemaker. Inizialmente è stato usato un codice a tre lettere ma nel tempo e i progressi tecnologici hanno portato all'aggiunta di una quarta prima e successivamente di una quinta lettera:

-la prima lettera indica la camera cardiaca stimolata, che può essere il ventricolo (V), l'atrio (A), entrambe (D) o nessuna (O);

-la seconda lettera indica la sede del sensing secondo lo stesso codice;

-la terza indica il modo di funzionamento: inibita (I), triggerata (T), entrambi (D) o nessuna (O);

-la quarta lettera indica la programmabilità del PM, la disponibilità della telemetria, o della risposta in frequenza; in particolare di interesse per la nostra trattazione è la risposta in frequenza indicata con la lettera R;

- la quinta lettera è utilizzata per la funzione antitachicardica (O nessuna);

CAP. 3 TIPI DI SENSORI E ALGORITMI UTILIZZATI

3.1 Cosa si intende per sensore e come vengono utilizzati

Come detto in precedenza i PM rate responsive necessitano di tutta una serie di sensori in grado di percepire la richiesta metabolica del paziente e di adeguare a questa la frequenza di pacing (stimolazione).

Per sensore si intende l'insieme dei parametri misurati, dei meccanismi che li misurano e degli algoritmi che controllano la risposta del PM¹⁴.

Gli ultimi dieci anni hanno visto lo sviluppo di una moltitudine di sensori diversi in grado indirettamente di svolgere le suddette funzioni.

Le caratteristiche di qualità dei sensori sono¹⁴:

- le informazioni fornite devono essere di natura metabolica o in stretta relazione con il sistema simpatico;
- queste informazioni devono essere correlate con il livello di esercizio;
- la variazioni misurate devono essere ampie e allo stesso tempo specifiche;
- l'informazione deve essere riproducibile;
- deve essere incorporata al dispositivo un'interfaccia che possa trasferire le info al PM;
- il sensore deve essere di dimensioni talmente ridotte da essere incorporato nella cassa del dispositivo, e avere un consumo minimo di energia;

I sensori attualmente impiegati sono utilizzati in circuiti elettronici con due diverse configurazioni:

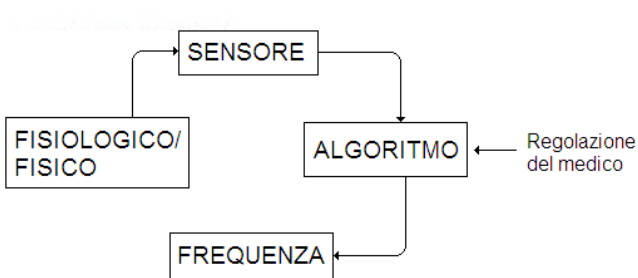


Figura 3.1

-circuitto aperto. E' necessaria la personalizzazione, attraverso la programmazione dei parametri in ingresso e/o uscita del sensore, della risposta della frequenza di stimolazione alle varie esigenze del singolo paziente. La variazione della frequenza non produce la conseguente variazione del parametro fisiologico (Fig. 3.1).

-circuitto chiuso. Le variazioni fisiologiche rilevate dal sensore producono la variazione della frequenza di stimolazione e la conseguente variazione del parametro fisiologico. I sistemi a circuito "loop" chiuso sono particolarmente delicati nella programmazione (Fig. 3.2).

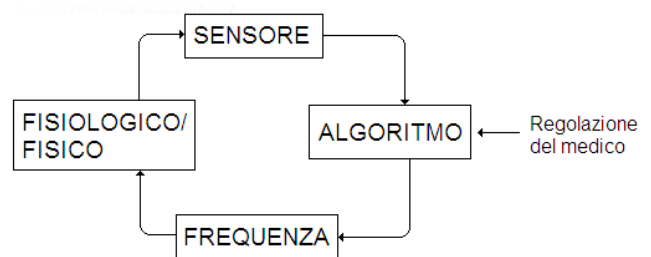


Figura 3.2

I sensori attualmente in uso sono così suddivisi:

- elettrici
- meccanici
- termici
- chimici

La tabella di seguito riporta molti dei sensori attualmente impiegati nella stimolazione con modulazione in frequenza¹².

Sensore	Parametro fisiologico
Elettrico (impedenza)	Frequenza respiratoria
Elettrico (impedenza)	Ventilazione minuto
Elettrico (impedenza)	Volume sistolico e intervallo di preeiezione
Elettrico (Sensing atriale)	Frequenza atriale media
Elettrico(Risp. ventric. indotta)	Intervallo QT indotto
Elettrico(Risp. ventric. indotta)	Gradiente dell'area di depolarizzazione ventricolare
Meccanico (Attività fisica)	Vibrazioni muscolari
Meccanico (Attività fisica)	Accelerometro
Chimico (Elettrodo pH)	pH
Termico (Termocoppia)	Temperatura venosa centrale
Meccanico (Trasduttore di pess.)	dp/dt (ventricolo destro)
Meccanico (Trasduttore di pess.)	Pressione atriale destra
Fotoelettrico (Elettrodo SO2)	Saturazione ossigeno sangue venoso centrale

3.2 I diversi parametri

3.2.1 Frequenza respiratoria

Vista la buona correlazione tra frequenza respiratoria¹⁴ e frequenza cardiaca, si è pensato di utilizzare questo parametro come sensing per il comando della modulazione della frequenza di stimolazione¹².

Il sensore utilizzato per la misurazione della frequenza respiratoria è un sensore di tipo elettrico. Esso si basa sulla rilevazione delle variazioni dell'impedenza toracica conseguenti all'atto respiratorio. Il circuito di rilevazione è costituito da un elettrodo sottocutaneo posto nella parte alta del torace e l'impedenza viene misurata prendendo come riferimento la cassa del PM. Tra questi due elementi viene fatta circolare una corrente alternata di bassa intensità.

Gli atti respiratori determinano nel circuito una variazione dell'impedenza, con conseguente rilevazione della frequenza respiratoria. Recentemente viste le problematiche dovute all'uso di un elettrodo dedicato, è stato introdotto nell'elettrodo stimolante un polo del circuito di rilevazione impedenziometrico, che viene a trovarsi all'altezza della vena cava superiore. (Fig. 3.3)

Il circuito così costituito necessita di alcune regolazioni quali:

- Sensibilità d'ingresso
- Curva di risposta della stimolazione

Per una buona correlazione tra frequenza respiratoria ed attività fisica e/o stimoli emozionali, questo sensore presenta alcune limitazioni, quali la possibile influenza da parte dei movimenti del braccio sul circuito di sensing e le limitazioni dovute alla presenza di patologia polmonare associata, mentre il problema presente nei vecchi PM dell'elettrodo dedicato è stato oggi risolto grazie allo sviluppo di nuovi tipi di elettrodi.

3.2.2 Ventilazione minuto

La ventilazione minuto è la quantità di aria mobilizzata in un minuto durante la respirazione. E' stata dimostrata un'ottima correlazione tra frequenza cardiaca, frequenza respiratoria e consumo di ossigeno durante l'attività fisica intensa¹⁴.

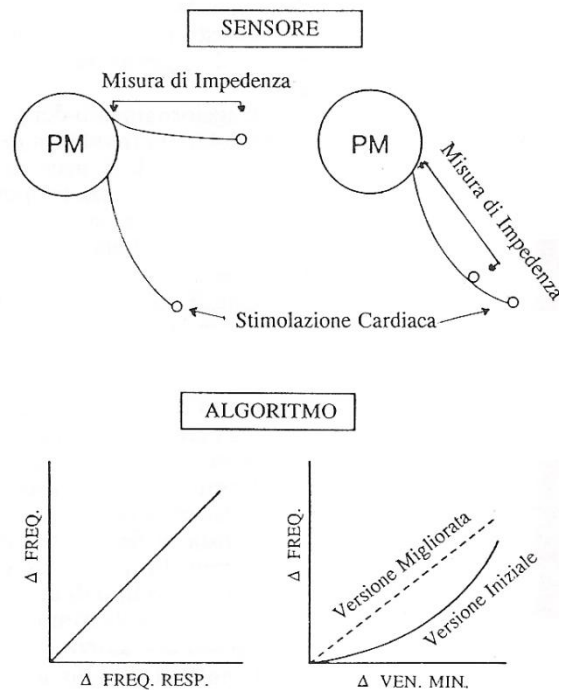


Fig. 3.3: confronto del tipo di sensore e di algoritmo per il calcolo della frequenza respiratoria (a destra) e della ventilazione minuto (a sinistra)

Anche questo sensore come quello sopra illustrato, utilizza il metodo della rilevazione dell'impedenza toracica. A differenza del precedente però questo si avvale del catetere stimolante del tipo bipolare, l'elettrodo prossimale e la cassa del PM formano il circuito di sensing per la misurazione delle variazioni di ampiezza dell'impedenza toracica. I valori di impedenza toracica forniscono le misure di *volume corrente* (Vol.corr.) e atti respiratori (*frequenza respiratoria*) (F.resp.) che vengono trasformati da un convertitore analogico digitale ed elaborati da un computer che provvede al calcolo della ventilazione minuto (Vmin).

$$V_{min} = F_{resp} \cdot Vol_{corr.}$$

Questo parametro (Vmin) viene quindi memorizzato in due celle di memoria. La prima si aggiorna in tempi brevi (1 minuto), la seconda in tempi lunghi (1 ora). L'aggiornamento del parametro ventilazione minuto, consente al computer di modulare la frequenza di stimolazione in funzione delle varie necessità. Questo metodo necessita di personalizzare la curva di risposta della modulazione della frequenza; a tale scopo il paziente deve effettuare preliminarmente un test da sforzo, che consente al computer interno di memorizzare ed elaborare i parametri respiratori e di durata ed intensità dell'esercizio. Questi parametri determineranno una scelta automatica, la cui gamma è molto ampia, della curva di risposta per la modulazione della frequenza (Fig.3.4). La principale controindicazione all'utilizzo di questa funzione rimane tuttavia l'insufficienza respiratoria di tipo restrittivo, caratterizzata da eccessivo incremento della frequenza respiratoria per sforzi minimi.

La relazione frequenza cardiaca/ventilazione minuto è fisiologicamente lineare solo all'inizio dello sforzo e la pendenza si modifica dopo la soglia anaerobica. (Fig. 3.4)

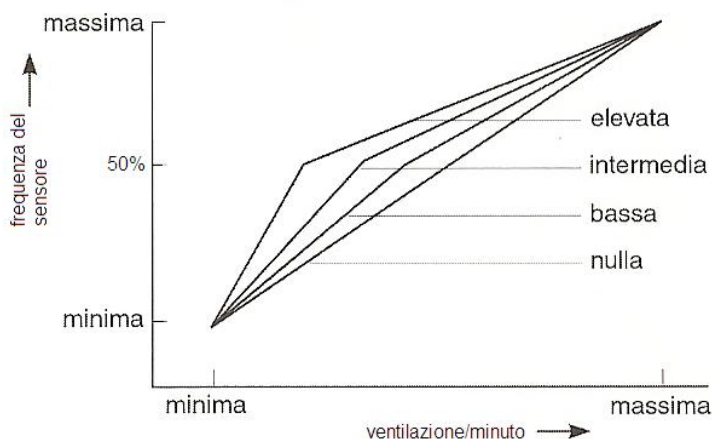


Figura 3.4

3.2.3 Volume sistolico e intervallo di pre-eiezione ventricolare

Alcuni studi hanno dimostrato che esiste un legame evidente tra il periodo pre-eiettivo e l'esercizio fisico, non influenzato dalla frequenza ventricolare¹². L'intervallo di pre-eiezione (PEI) è l'intervallo di tempo che va dall'inizio della depolarizzazione dei ventricoli all'inizio della eiezione ventricolare. Questo intervallo comprende il ritardo elettromeccanico e la fase di contrazione isovolumetrica, che sembra essere la più importante delle due componenti della fase pre-eiettiva. Il volume sistolico, o stroke volume, è invece la quantità di sangue pompata ad ogni battito attraverso ciascun ventricolo.

Il metodo dell'impedenza viene utilizzato in questa circostanza per la determinazione della misura del volume sistolico. Il circuito risulta costituito da un catetere tripolare di cui il polo distale e la cassa del PM

formano il circuito in cui viene fatta circolare una corrente alternata (2,6KHz) a bassa intensità (10-30μA) e i due poli prossimali formano il circuito di rilevazione dell'impedenza (Fig. pag 3.5).

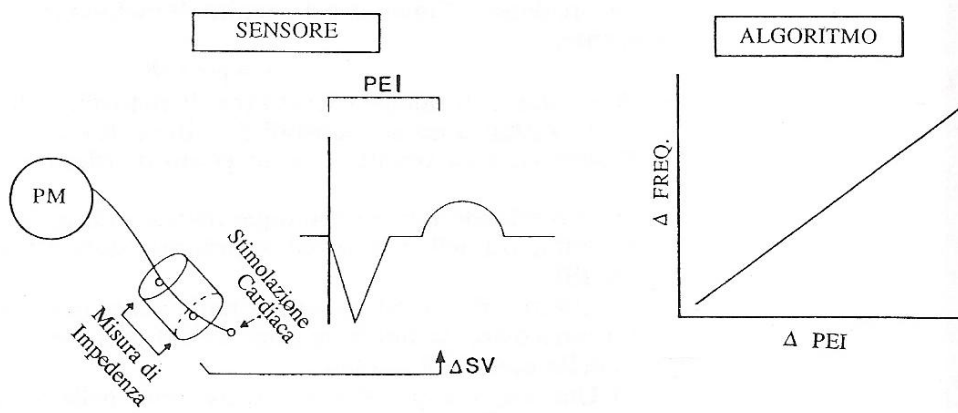


Figura 3.5 Schema di misura del PEI e sua relazione con la frequenza cardiaca

Si utilizza la variazione dell'impedenza che è determinata dal volume del sangue circolante all'interno del circuito. Il metodo che questo sistema utilizza è il seguente:

$$V = \rho \cdot l^2 / R$$

-V: volume di sangue rilevato tra gli elettrodi di misura;

-ρ: resistività del sangue; (circa 150 Ωcm);

-l: distanza tra gli elettrodi di misura;

-R: valore dell'impedenza;

Questo metodo non è comunque immune da problematiche: innanzitutto c'è da tener conto dell'influenza delle variazioni sulla determinazione dello Stroke Volume (SV); gli effetti indesiderati dovuti al movimento del catetere durante la contrazione ventricolare: la lunghezza del dipolo può variare in funzione del movimento della punta del catetere; infine una risposta errata può avvenire nelle variazioni posturali a causa delle fisiologiche modificazioni di riempimento del ventricolo destro.

Il sensore che guida la modulazione in frequenza è quindi basato sulla misurazione del volume sistolico (SV) e sull'intervallo di pre-eiezione sistolica (PEI) che avviene durante la contrazione isovolumetrica del ventricolo destro. La misurazione del PEI viene utilizzata per modulare la frequenza di stimolazione visto che si accorcia in risposta all'aumento del volume di fine diastole e a fattori che aumentano la contrattilità ventricolare,

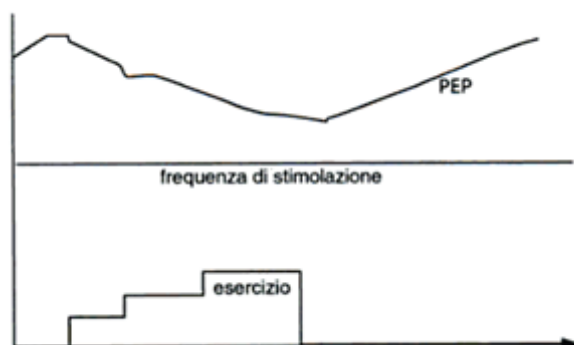


Figura 3.6. Durante l'esercizio, il PEI (o PEP) si riduce ed il volume sistolico aumenta. Quando il PEI si riduce la frequenza di stimolazione aumenta.

come l'esercizio fisico o lo stress emotivo, mentre non si modifica con le variazioni della frequenza cardiaca. Poiché la fine del PEI è determinata solo dopo che ha avuto inizio la contrazione ventricolare è possibile che l'accorciamento dell'intervallo di pre-eiezione ventricolare da esercizio possa esagerare l'incremento di frequenza di stimolazione provocando un precoce raggiungimento della frequenza cardiaca massima programmata¹³.

3.2.4 Intervallo QT indotto

L'algoritmo si basa sul riconoscimento di un accorciamento dell'intervallo QT durante l'attività fisica, fenomeno questo che è direttamente proporzionale all'incremento delle catecolamine circolanti¹². I complessi QRS intracardiaci vengono analizzati e l'intervallo QT viene misurato all'interno di un intervallo di 200-300msec. Attualmente la relazione trovata tra la frequenza cardiaca e l'intervallo QT non è lineare, il che può causare dei comportamenti anomali del PM. Questo è comunque più raro con l'invenzione di nuovi algoritmi. La risposta del sistema è però lenta a causa del ritardo tra l'inizio dell'esercizio e le modificazioni dell'intervallo QT; inoltre i farmaci cardioattivi, i disordini metabolici e l'ischemia possono modificare profondamente il comportamento di questo parametro durante l'esercizio. Infine è da notare che tale sistema può essere adottato solo per PM operanti in ventricolo¹¹.

Utilizzando il principio che l'intervallo di tempo QT è influenzato dalla frequenza cardiaca e dalle catecolamine circolanti il sistema di stimolazione individua l'intervallo di tempo stimolo-onda T rilevata. Le variazioni di questo intervallo di tempo determinano la variazione della frequenza di stimolazione secondo il rapporto descritto dalla fig. 3.7 di destra¹³.

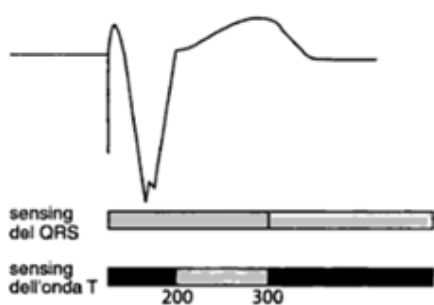
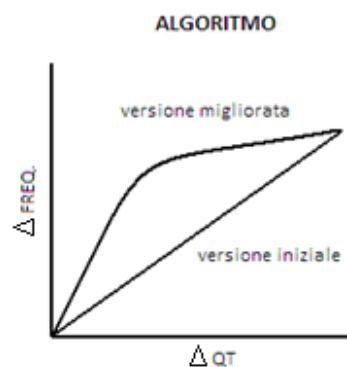


Figura 3.7. *Sinistra*: L'intervallo QT sull'elettrocardiogramma di superficie corrisponde alla depolarizzazione – ripolarizzazione cardiaca. Il sensore di risposta in frequenza misura l'intervallo tra lo spike ventricolare e l'onda T intracavitaria corrispondente. L'intervallo QT si accorcia con l'attività fisica e con l'aumento della frequenza cardiaca, sotto l'influenza del sistema nervoso autonomo e il rilascio di



catecolamine. Il sensore misura l'onda T durante l'esercizio all'interno di una finestra di 200-300 msec dopo lo spike. La frequenza cardiaca è funzione della misura dell'intervallo tra lo stimolo e l'onda T. *Destra*: relazione tra variazione della durata dell'intervallo QT e frequenza di stimolazione.

3.2.5 Gradiente di depolarizzazione ventricolare

L'integrale di depolarizzazione ventricolare detto anche gradiente di depolarizzazione ventricolare è direttamente proporzionale all'ampiezza del potenziale d'azione e alla conduttività del tessuto miocardico, ma è inversamente proporzionale alla velocità di conduzione. Questo parametro, che rappresenta l'area del complesso QRS, durante l'attività fisica si riduce, mentre aumenta nella fase di riposo.

¹⁴Il gradiente di depolarizzazione ventricolare è ottenuto dalla misura elettronica dell'integrale dell'area del QRS stimolato. Questo modello di sensore viene utilizzato in un circuito chiuso che consente l'adeguamento della frequenza, mantenendo costante il gradiente di depolarizzazione ventricolare modulando la frequenza di stimolazione. In questo caso la modulazione di frequenza non è programmabile ma lo è la velocità alla quale la frequenza di stimolazione aumenta durante l'attività. Il sistema utilizza un elettrodo bipolare per la rilevazione del segnale, mentre la stimolazione è unipolare. Infatti il sensing utilizza gli elettrodi distale e prossimale del catetere mentre la stimolazione utilizza l'elettrodo distale (negativo) e la cassa del PM (positivo). Al fine di ridurre l'effetto della polarizzazione degli elettrodi il circuito di uscita si cortocircuita sui due poli, per un intervallo di tempo di 10 msec, subito dopo aver erogato lo stimolo. Il PM che utilizza questo sensore presenta una caratteristica particolare: il sistema è in grado infatti di effettuare la soglia di stimolazione in modo automatico. Ciò è possibile in quanto il sensore è in grado di rilevare il gradiente di depolarizzazione ventricolare indotto dallo stimolo. Gli aspetti positivi sono molteplici ma i più spiccati sono:

- modulazione automatica della frequenza di stimolazione
- elettrodo convenzionale bipolare
- sensibilità ad altri parametri fisiologici

Mentre i limiti possono essere così riassunti¹³:

- risposta paradossa in alcuni casi alle variazioni posturali
- modificazione del gradiente di depolarizzazione ventricolare dovuto ad effetti farmacologici.

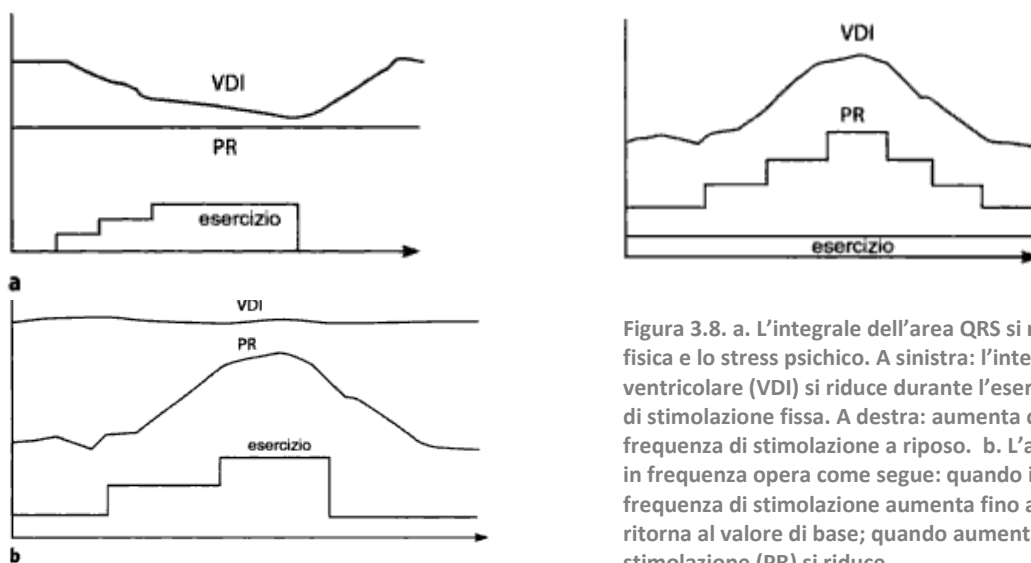


Figura 3.8. a. L'integrale dell'area QRS si riduce durante l'attività fisica e lo stress psichico. A sinistra: l'integrale di depolarizzazione ventricolare (VDI) si riduce durante l'esercizio ad una frequenza di stimolazione fissa. A destra: aumenta con l'aumentare della frequenza di stimolazione a riposo. b. L'algoritmo per la risposta in frequenza opera come segue: quando il VDI si riduce, la frequenza di stimolazione aumenta fino a che il suo valore non ritorna al valore di base; quando aumenta, la frequenza di stimolazione (PR) si riduce.

3.2.6 Vibrazioni muscolari

La misura dell'attività motoria del paziente è fin dalle origini la più impiegata. Attraverso particolari sensori montati sul pacemaker si cerca di ricostruire l'attività fisica del portatore in modo tale da poter adattare a questa la frequenza di pacing¹⁴.

Il sistema presenta però una grossa lacuna, è noto infatti che la frequenza cardiaca è influenzata oltre che dallo stress fisico anche da quello emotivo e questi sensori sono del tutto refrattari a questo dato.

Il sensore utilizzato viene classificato come meccanico. Il principio di funzionamento è basato sul riconoscimento di onde di pressione che attraversano il corpo durante l'attività fisica. Queste onde provocano una deflessione meccanica minima della cassa del PM nel cui interno è saldato un cristallo piezoelettrico. Il segnale elettrico prodotto dalle sollecitazioni meccaniche ha ampiezza e frequenza (3-70 Hz) variabili in rapporto al tipo di attività svolta. Il segnale così rilevato, prima di essere disponibile per la modulazione della frequenza, deve essere amplificato e filtrato. Prima di fare ciò

occorre però che vengano fissati alcuni parametri quali: soglia di attività, risposta in frequenza, frequenza massima e minima, tempo di accelerazione e decelerazione. In aggiunta dovrà essere programmata una curva della risposta in frequenza.

I principali vantaggi di tale sistema sono: l'utilizzo di un elettrodo convenzionale, unipolare o bipolare per la sola stimolazione, risposta in frequenza immediata e l'impiego in ambedue le camere cardiache. I maggiori svantaggi invece includono: sensibilità ad interferenze ambientali le cui frequenze

rientrano nella banda percepita dal sensore, l'insensibilità all'attività mentale o stress emozionali e l'utilizzo di un apposito algoritmo che permetta il graduale recupero delle condizioni di base al termine dell'attività in quanto il segnale viene a mancare al cessare dell'attività.

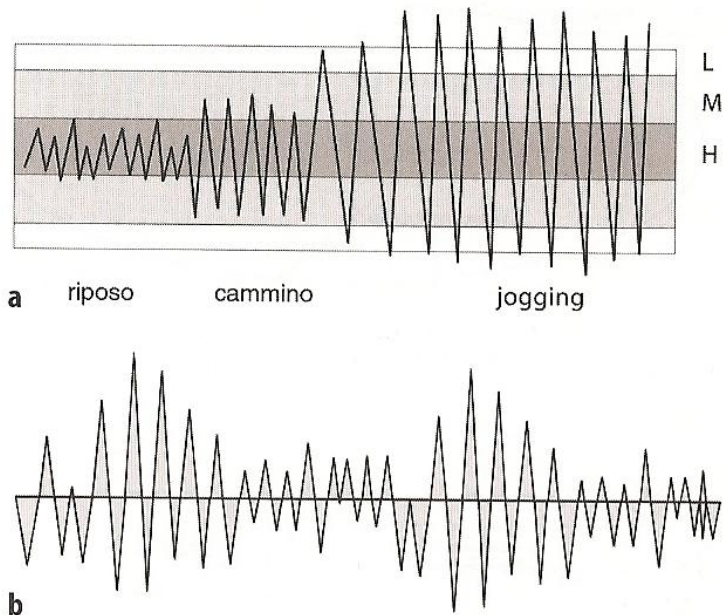


Figura 3.9. a) PM Activitrax (Medtronic), funziona in modo "tutto o niente" ed è incapace di modulare la risposta in frequenza in funzione del carico di lavoro. Se la sensibilità è bassa e il carico di lavoro cresce lentamente, la frequenza massima non sarà mai raggiunta; al contrario viene raggiunta molto rapidamente se la sensibilità viene programmata molto alta. b) nel modello Sensolog (Siemens) i segnali sono integrati: l'energia globale viene calcolata dall'algoritmo della risposta in frequenza sulla base sia della frequenza che dell'ampiezza. La frequenza di stimolazione verrà modulata in base al carico di lavoro.

3.2.7 Accelerometro

Il principio su cui si basano questi sensori considera le variazioni dell'accelerazione misurata sul piano antero-posteriore. Le accelerazioni sono meglio correlate ai livelli di sforzo, nonostante il sensore utilizzato sia del tipo "acceso-spento". L'accelerometro è posto all'interno della cassa del PM e non presenta alcun collegamento con essa ed è in grado di rilevare le variazioni di postura e movimenti associati all'attività fisica del corpo. Il segnale rilevato, amplificato e opportunamente filtrato, viene inviato, dopo essere stato digitalizzato, alla sezione logica e di controllo. La risposta che questa sezione elabora per regolare la modulazione in frequenza è programmabile. Al fine di adattare la risposta in frequenza a pazienti diversi alcuni PM dividono la curva di risposta in frequenza in tre stadi, i quali rappresentano tre diversi livelli di attività fisiche: basso (riposo), moderato (camminare a passo lento), intenso (correre). Il tempo necessario per il decremento della frequenza di stimolazione, basato sui tre livelli di attività, è legato sia all'intensità che alla durata dell'attività fisica. Ovviamente questo tipo di sensore presenta un enorme svantaggio ossia la mancata risposta agli stimoli neuro emozionali.

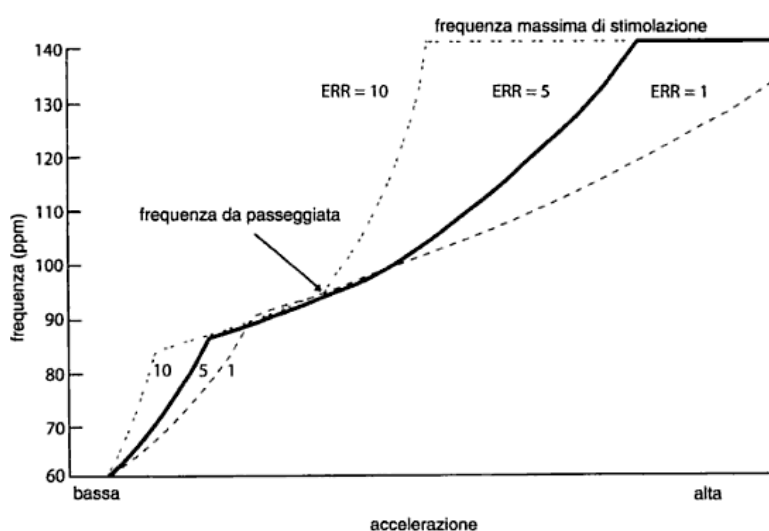


Figura 3.10. Algoritmo della risposta in frequenza di un PM Intermedics. Inizialmente la frequenza conduce al livello di una passeggiata, programmata sulle informazioni basate su una prova da sforzo effettuata successivamente all'impianto. La seconda variazione corrisponde alla risposta della frequenza da un livello moderato ad uno vigoroso.

3.2.8 pH

Nel 1977 Camilli, un medico italiano, notò che il livello di pH diminuiva di circa 0.06 unità durante l'esercizio al tapis roulant e insieme ai suoi collaboratori mise a punto un PM in grado di misurare il pH e di regolare la frequenza cardiaca di conseguenza. Un aumento del metabolismo nei tessuti risulta infatti nella produzione di biossido di carbonio, che porta ad una diminuzione del valore di pH nel sangue. Nei pazienti con incompetenza cronotropa e con una inadeguata portata cardiaca il cambiamento nel pH venoso è maggiore che negli individui normali, così l'individuazione della variazione di pH può essere usato come parametro per una curva rate responsive.

Nei primi PM rate-responsive questo sensore era incorporato nella cassa. Il sensore consiste in un anello di Iridio/Ossido di Iridio (Ir/IrO_2), che, posto in un catetere ventricolare convenzionale, si trova posizionato a

livello della cavità atriale. L'elettrodo di riferimento Argento/Cloruro d'argento (Ag/AgCl) è inserito nella cassa del PM (Fig. 3.11). Nella valutazione di questo sensore si è visto che l'esercizio fisico induceva una rapida caduta del pH nel sangue, con corrispondente aumento della frequenza di stimolazione. Il livello di pH tornava al valore di base dopo circa 15'. Dagli studi è emerso un fattore assai importante: il sensore in questione è anche portato a rispondere a stimoli emozionali e al freddo. L'attendibilità e la stabilità a lungo termine così come la biocompatibilità dell'elettrodo al cloruro d'argento hanno permesso il suo elevato utilizzo in campo medico, anche se recentemente a questo sono stati preferiti altri tipi di sensori. Studi più recenti suggeriscono l'uso di Iridio/Ossido d'Iridio come elettrodo di riferimento.

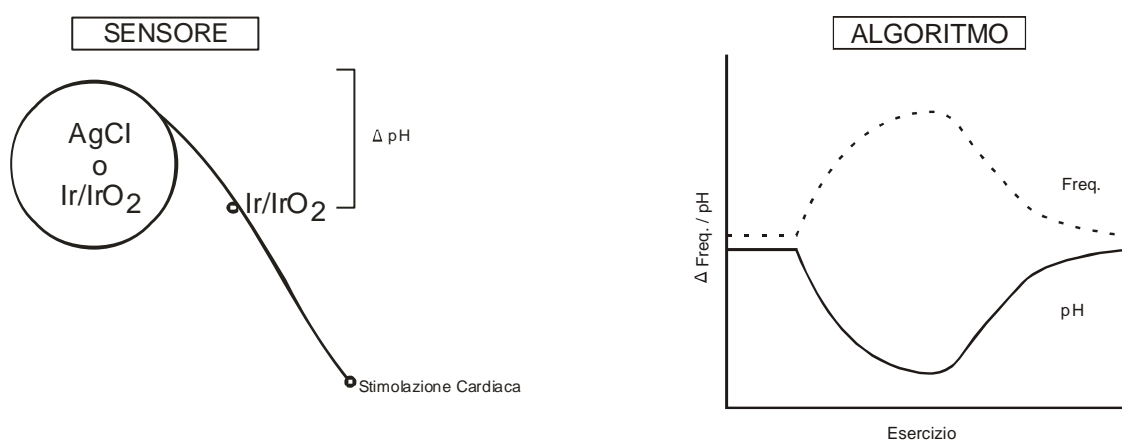


Figura 3.11. Schema di rilevazione e algoritmo del sensore di pH.

3.2.9 Temperatura venosa centrale

Durante l'attività fisica viene generata un'energia considerevole dall'attività muscolare. L'improvviso aumento del ritorno venoso provoca un'iniziale diminuzione della temperatura del corpo di circa 0,25°C dopo 1-3 min, con un successivo innalzamento se lo sforzo continua. In media l'aumento della temperatura nelle vene centrali è di circa 1,5°C durante l'esercizio (Fig. 3.12). Il comportamento del PM può essere considerato fisiologico ma la risposta del sistema è lenta a causa dell'iniziale calo della temperatura in particolar modo durante attività fisica moderata.

Il metodo consiste in un rilevatore di temperatura (termocoppia), posto nel catetere stimolante a circa 3-5 cm dalla punta dell'elettrodo. Il termistore per poter rilevare correttamente la temperatura del sangue deve trovarsi libero nella cavità ventricolare¹⁴. Un'accurata procedura d'impianto deve evitare che il termistore giunga a contatto con le pareti endocardiche. L'inizio dell'attività fisica non coincide subito con un aumento della temperatura nel sangue venoso centrale, anzi inizialmente vi è un abbassamento dovuto al ritorno del sangue venoso periferico a temperatura più bassa. L'intervallo di tempo per la riduzione della temperatura nel sangue venoso centrale e il suo ritorno ai valori di base è stato calcolato in circa 20-40 sec. dall'inizio dell'esercizio fisico. Questa caduta è variabile e può dipendere anche dalla presenza o assenza di esercizi fisici precedenti. Inoltre la variazione di temperatura, nel sangue venoso centrale, può essere influenzata anche da altri fattori: riduzione di flusso del sangue venoso periferico, ridotta dissipazione del calore come, in genere, avviene nei soggetti anziani. Al fine di eliminare questi inconvenienti, sono stati studiati alcuni algoritmi che regolano la risposta della frequenza di stimolazione in vari modi tra cui:

- 1) Lieve innalzamento del valore della frequenza di stimolazione in presenza di una marcata riduzione della temperatura del sangue venoso centrale. Tale valore di stimolazione viene mantenuto fino a che il valore della temperatura nel sangue non è ritornato ai valori di base. L'ulteriore aumento della temperatura produrrà, in modo lineare, un aumento della frequenza di stimolazione.
- 2) La frequenza di stimolazione di base non sarà influenzata dalla riduzione della temperatura nel sangue. L'aumento del valore di temperatura, oltre il valore di base, produrrà un aumento in modo proporzionale nella frequenza di stimolazione.

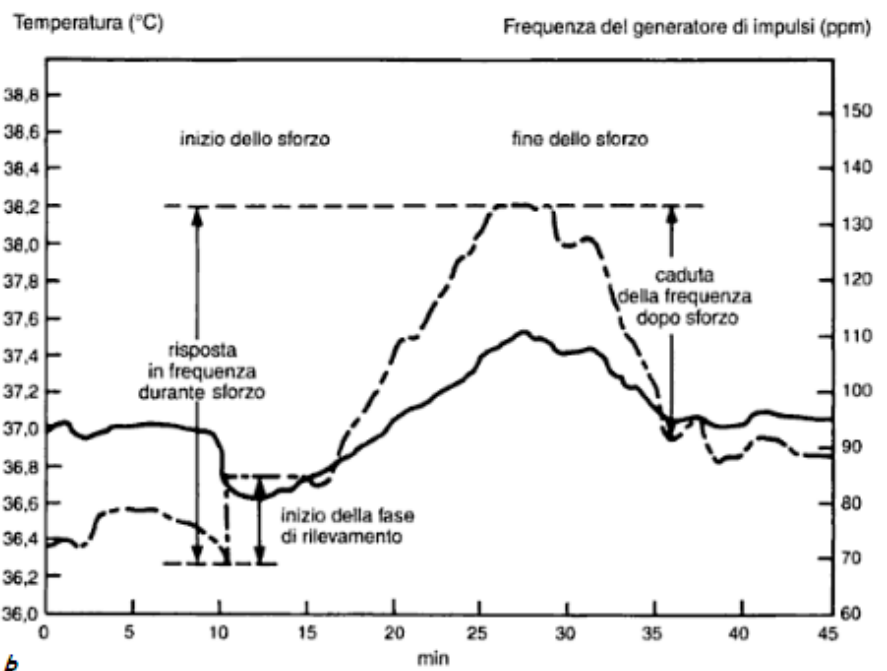
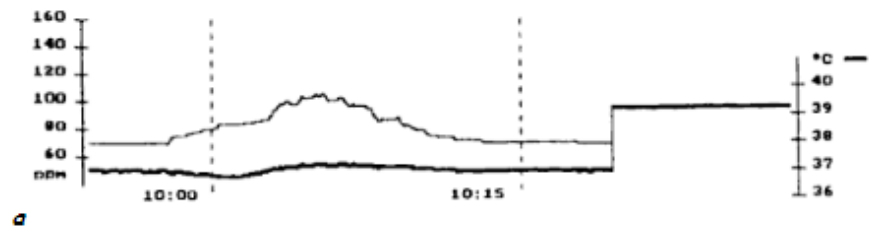
¹¹Questo sistema permette di modificare la frequenza di stimolazione anche in risposta ad eventi metabolici differenti dall'attività muscolare, ma responsabili di aumento della temperatura ematica (es. iperpiressia). Gli svantaggi di tale sensore sono però ovvi e comprendono:

-cambiamenti locali nella temperatura (es. bevande fredde, bagno caldo e prolungata esposizione al calore) possono provocare una variazione della frequenza di stimolazione.

-la velocità di risposta della frequenza di stimolazione, non risulta concomitante con l'inizio dell'attività fisica.

-nei pazienti con disfunzione cardiaca la latenza nell'inizio dell'incremento della frequenza di stimolazione può risultare ancor più pronunciata.

Figura 3.12. a) Informazioni fornite dallo schermo del programmatore del PM Thermos. Da notare l'appropriato riconoscimento dell'improvvisa caduta della temperatura. b) Algoritmo del PM Nova MR in risposta alle variazioni della temperatura venosa centrale.

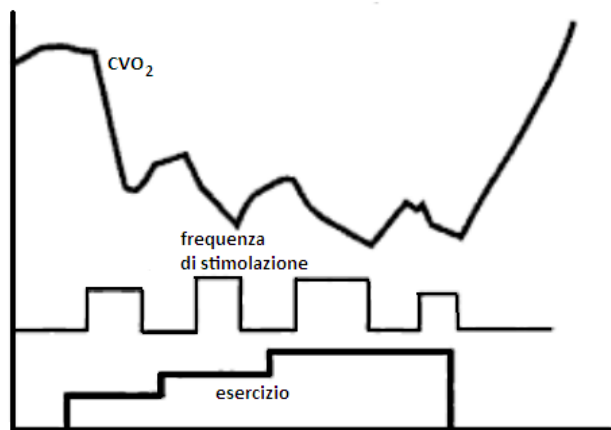


3.2.10 Saturazione di ossigeno nel sangue

Questo parametro è un buon indicatore del grado di attività fisica. Durante la fase di esercizio infatti aumenta la portata cardiaca e l'estrazione dell'ossigeno dal sangue. Se la portata cardiaca non soddisfa adeguatamente l'aumentata richiesta di consumo di ossigeno nei tessuti, si verifica un aumento della differenza artero-venosa (maggiore estrazione di ossigeno) tanto più marcata quanto è minore l'aumento della portata cardiaca. L'aumento della saturazione dell'ossigeno nel sangue dipende dal livello di attività e dal lavoro cardiaco. I cambiamenti della CVO_2 (contenuto di ossigeno nel sangue venoso misto) riflettono rapidamente la richiesta metabolica in risposta all'esercizio.

Utilizzando uno speciale sensore ottico, un fotodiodo incorporato nel catetere posto in ventricolo destro, si misura la variazione della saturazione dell'ossigeno durante l'esercizio. Le variazioni della CVO_2 possono essere utilizzate in un sistema a circuito chiuso, infatti ogni cambiamento nella frequenza di stimolazione aumenta l'output cardiaco che riduce la differenza dell'ossigeno artero-venosa, portando ad un effetto negativo a retroazione sul valore della CVO_2 .

Figura 3.13. Durante l'attività fisica, l'estrazione di ossigeno da parte dei muscoli in attività aumenta gradualmente. Il sangue venoso che ritorna al cuore destro è povero di ossigeno (sangue "blu"). Questo cambiamento della colorazione del sangue può essere misurato da un sensore ottico montato su uno speciale catetere intracardiaco (emoreflettometro). Questo è un parametro che si modifica rapidamente, ed è comparabile nella sua dinamica al nodo del seno atriale.



Può essere così disegnato il sistema che aggiusterà automaticamente la frequenza di stimolazione ripristinando un ottimale CVO_2 . Un vantaggio di questo sensore è che la programmazione della risposta in frequenza di stimolazione non è teoricamente necessaria infatti qualunque sia la relazione frequenza CVO_2 del paziente, la frequenza di stimolazione si aggiusterà per ottenere un'ottimale CVO_2 . Il limite di questo sensore, oltre alla complessa tecnologia, può risiedere negli eventuali depositi di trombi sul sensore ottico che ne influenzano la rivelazione della CVO_2 a lungo termine. Questo inconveniente può essere superato usando un assorbimento differenziale con due fotoemettitori a differenti lunghezze d'onda, piuttosto che il valore assoluto di CVO_2 misurata con una sola lunghezza d'onda. Così ogni deposito di fibrina farà diminuire i valori di entrambe le lunghezze d'onda senza influenzare il valore differenziale.

3.2.11 Frequenza atriale media

Il migliore sensore di attività fisica è in assoluto il segnale atriale sentito dall'elettrodo atriale, poiché la frequenza atriale è direttamente influenzata dalle catecolamine circolanti e dal sistema nervoso autonomo. Questo tipo di risposta in frequenza è quella utilizzata in tutti i PM bicamerale con stimolazione ventricolare dopo il sensing atriale¹ (VDD,DDD,DAT,VAT,DAD,DDT). Gli svantaggi principali consistono nella difficoltà di impianto a livello atriale e nelle complicanze correlate alla stimolazione bicamerale, e in particolare al conseguente svilupparsi di aritmie atriali.

Il sistema consiste in un monocatetere tripolare i cui elettrodi sono così disposti:

-il distale (punta) è posto nella cavità ventricolare per la stimolazione,

-i prossimali, sono posti a diversi centimetri dalla punta tanto da risultare in atrio. La loro posizione non consente un contatto con la parete atriale e quindi sono utilizzati esclusivamente per svolgere la funzione di sensing atriale.

Il sistema si basa sulla normale risposta cronotropa del nodo del seno. Un apposito algoritmo varia la frequenza di stimolazione ventricolare sulla base di una rilevazione di circa 30 sec. della frequenza atriale (onde "a") media. L'aggiornamento continuo del valore della frequenza atriale media determina la variazione nella frequenza di stimolazione ventricolare. Eventuali mancanze di sensing atriale non pregiudicano il valore atriale medio, né possono creare variazioni brusche nella stimolazione. Ovviamente il paziente deve disporre di una normale funzionalità del nodo del seno e altri inconvenienti di questo dispositivo sono rappresentati dal posizionamento del catetere e dalla perdita del sincronismo con l'attività atriale¹⁴.

3.2 Conclusioni

Un considerevole numero di sensori e algoritmi sono stati proposti per effettuare una stimolazione elettrica del cuore con modulazione in frequenza. Alcuni sensori, specie quelli che utilizzano cateteri elettrodo standard, sono i più largamente utilizzati.

Poiché nessun singolo sensore è in grado di soddisfare tutti i requisiti la tendenza è di combinare varie tipologie di essi con funzioni di programmabilità automatica. La programmazione sarà minima poiché questi sensori regoleranno automaticamente la frequenza di stimolazione in accordo alle richieste fisiologiche dei pazienti. La scelta di un protocollo per la personalizzazione dei sistemi dovrà prevedere il controllo della risposta nelle quattro fasi dell'esercizio: la partenza, l'esercizio costante, il termine, il recupero.

Oggi il concetto di adattamento attribuito al PM è ristretto al cambiamento della frequenza di stimolazione e in qualche caso del ritardo atrio-ventricolare ma in futuro si aspira ad introdurre molte nuove funzioni.

CAP. 4 MISURA DELL'IMPEDENZA

4.1 Introduzione

Lo studio del funzionamento dei tessuti e degli organi, determinato dalla registrazione dei cambiamenti di impedenza elettrica associati con l'attività fisiologica, è stato portato avanti dagli scienziati per molti anni. I diversi sistemi rate responsive utilizzano vari sensori in grado di percepire le più svariate caratteristiche dell'organismo ma un parametro che sin dall'inizio ha suscitato un notevole interesse, in quanto direttamente legato alla frequenza cardiaca, è la valutazione della contrattilità cardiaca a sua volta comandata dal sistema simpatico durante l'esercizio. La misura dell'impedenza intracardiaca rappresenta un buon metodo che permette di monitorare in tempo reale la contrattilità cardiaca. Scoperto nel 1950 è tuttora assai utilizzato, e ancora in fase di studio, come parametro clinico nei PM permanenti. Per un controllo ottimale del sistema cuore-stimolatore sarebbe estremamente importante integrare il sistema con una valutazione dell'attività meccanica cardiaca e dei parametri emodinamici da essa dipendenti.

Parte delle grandezze fisiologiche misurate mediante il metodo dell'impedenza, includono la respirazione, il flusso di sangue, le variazioni di volume, l'attività del Sistema Nervoso autonomo, la contrazione muscolare, il fine movimento degli occhi, l'attività endocrina e l'attività delle cellule neuronali¹³.

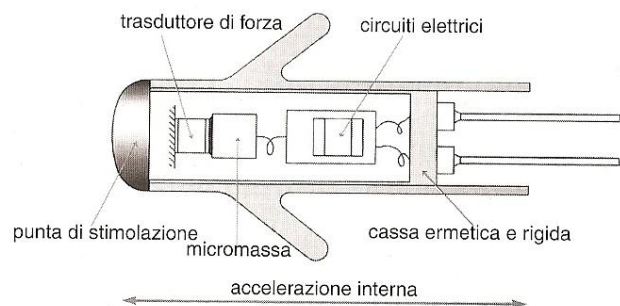


Figura 4.1 Esempio della punta distale di un catetere per la misurazione dell'impedenza. Un cilindro rigido, inossidabile, localizzato dietro l'elettrodo per la stimolazione, contiene un accelerometro che genera dei segnali condizionati da un circuito prima di essere inviato al generatore di impulsi.

4.2 Le basi della misura dell'impedenza

L'impedenza (Z) è quella grandezza che si oppone al flusso della corrente alternata quando questa scorre all'interno di un conduttore. L'impedenza di un materiale oltre che dalle sue proprietà chimiche, quali la resistività, dipende dalle proprietà fisiche del corpo stesso variando in modo direttamente proporzionale alla sua lunghezza e in modo inversamente proporzionale all'area della sezione. Applicando al conduttore una corrente (I) di ampiezza nota, e misurando la differenza di potenziale (V) tra i conduttori di stimolazione attraverso la legge di Ohm risulta assai semplice il calcolo dell'impedenza.

$$Z = V/I$$

Quando la misura dell'impedenza viene effettuata su di un tessuto biologico le caratteristiche dell'interfaccia bioelettrica devono essere tenute in considerazione. Se tale misura venisse fatta in ambiente sanguigno e/o direttamente sul tessuto miocardico utilizzando una corrente continua piuttosto che alternata si assisterebbe ad un fenomeno di polarizzazione sull'interfaccia elettrodo-elettrolita

comportando un aumento nel valore di impedenza misurato. La polarizzazione è eminentemente legata a tre fattori:

- a. La corrente che scorre attraverso la capacità la quale si forma tra gli elettrodi e il campione biologico come se fosse un dielettrico
- b. L'effetto capacitivo del doppio strato di carica sulla superficie degli elettrodi
- c. L'ammettenza in parallelo con il doppio strato

Perciò per la misura di impedenze "biologiche" viene utilizzata una corrente alternata o degli impulsi di corrente bifasica in modo che non ci sia nessuna carica elettrica netta che rimane nell'interfaccia bioelettrica.

Le configurazioni finora adottate per la misura dell'impedenza cardiaca sono essenzialmente intraventricolari o transtoraciche (impedenza ventricolare unipolare). Queste configurazioni forniscono spesso segnali di impedenza piccoli (le variazioni tra diastole e sistole sono limitate a pochi Ohm e tendono a confondersi con il rumore di fondo) o di morfologia variabile e condizionata dai movimenti respiratori e dalle condizioni biofisiche della regione toracica.

4.3 Impedenza intracardiaca e modulazione della frequenza cardiaca

¹⁸Numerosi studi hanno confermato l'affidabilità del PEI (intervallo di pre-eiezione) di essere un buon indicatore delle necessità metaboliche dell'organismo ed è stato perciò utilizzato nel PM per ricostruire la modulazione della frequenza cardiaca¹⁶.

Il sistema utilizzato per la sua misurazione è formato da un catetere tripolare in cui dall'elettrodo distale viene fatta scorrere una corrente alternata di bassa intensità che va a finire sulla cassa del PM. Cambiamenti di volume del ventricolo destro comportano una variazione dell'impedenza misurata tra i due cateteri ad anello situati a livello del ventricolo stesso.

Anche se il parametro PEI è un periodo di tempo e non una vera e propria misura di volume, PEI e gittata sistolica sono strettamente collegati, e dà un'indicazione indiretta della contrattilità del miocardio.

L'algoritmo "RQ" sviluppato da Schaldach e Hutton esamina una finestra temporale di 24 msec durante il periodo di contrazione isovolumetrica. La pendenza della curva di conduttanza in questo intervallo di tempo può essere utilizzata per derivare un indice inotropico: il VIP (ventricular inotropic parameter). Il segnale di impedenza viene misurato da un catetere unipolare posto nel ventricolo destro e avendo come riferimento la cassa del PM. Il modello INOS₂ CLS (Biotronik GmbH & Co.) utilizza una derivata del valore di VIP per ricavare lo stato inotropico e adeguare di conseguenza la frequenza di stimolazione attraverso un modello a "closed-loop simulation" del tipo: parametro misurato, stato inotropico del miocardio, sua diminuzione come conseguenza di un aumento della frequenza cardiaca.

Lo stato inotropico del ventricolo, ricostruito dal segnale di impedenza intracardiaca, ha dimostrato di correlarsi molto bene con il cambiamento della pressione sanguigna e con l'attività simpatica del muscolo. Il segnale unipolare di impedenza intracardiaca rilevato riflette la contrattilità generale del cuore anche se il segnale viene prelevato da un'area ristretta del ventricolo, quella occupata dall'elettrodo e dall'area circostante. Questo può risultare un limite in quanto il segnale riflette i cambiamenti geometrici di una

piccola porzione del tessuto miocardico e non del muscolo in generale. L'impedenza misurata è fortemente influenzata in primo luogo dalle variazioni della tensione delle pareti ventricolari e dal loro spessore e in secondo luogo dalla contrattilità del ventricolo sinistro. Un filtro passa-banda viene poi utilizzato per eliminare le componenti di rumore dovute principalmente al movimento dettato dall'atto respiratorio.

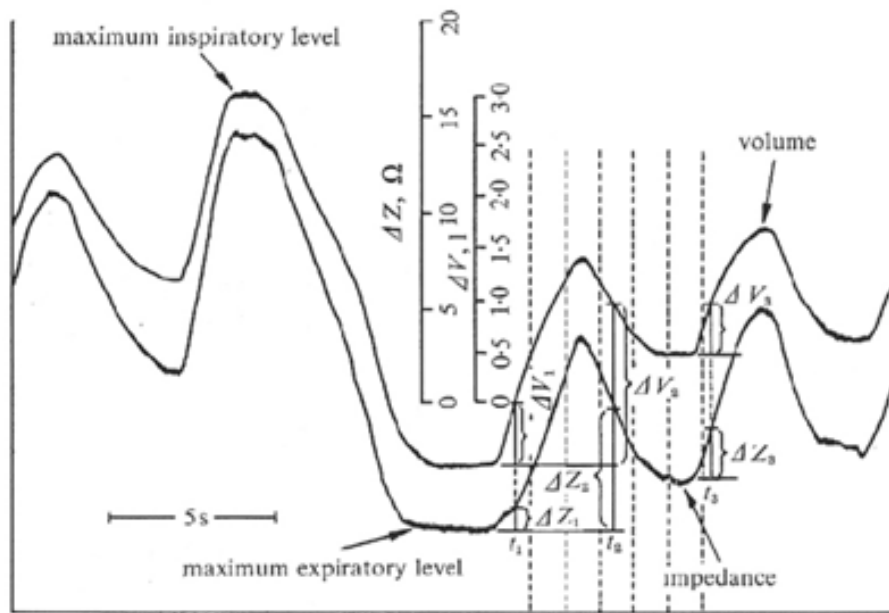
4.4 Misura di respirazione mediante impedenza

Considerando il corpo come un dielettrico, posto tra due grandi piastre con la funzione di condensatore, alcuni studiosi negli anni trenta rimasero turbati dai grandi artefatti respiratori della cassa toracica durante la registrazione delle variazioni della reattanza capacitiva prodotte dal battito cardiaco. Più tardi si notò la presenza di artefatti respiratori simili mentre si registrava l'impedenza cardiaca mediante elettrodi applicati direttamente sulla cassa toracica. Inoltre venne confermata l'origine degli artefatti grazie a registrazioni simultanee del volume di area respirata grazie ad uno spirometro. Altri studiosi ancora usarono delle variazioni di impedenza transtoracica intenzionalmente al fine di ottenere un segnale di respirazione nell'uomo e negli animali. Tuttavia il primo vero contributo utile per quantificare il volume di respiro e le variazioni di impedenza si ebbe soltanto nel 1959; di qui in poi venne investigata la relazione che si instaura tra volume e impedenza.

4.4.1 Misura degli spiro grammi di impedenza

In modo diverso rispetto a molti eventi fisiologici che producono variazione di impedenza, quelle che accompagnano la respirazione possono essere calibrate direttamente. Un tipico tracciato di valori simultanei di impedenza transtoracica, misurata con pneumografo ad impedenza, e di volume respirato ΔV , ottenuto da uno spirometro standard, è mostrato in figura 4.2. L'alto grado di correlazione tra Z e ΔV è evidente. Tracciati come questi sono stati comparati quantitativamente prendendo valori casuali all'occorrenza in maniera simultanea di ΔZ e ΔV eseguendo analisi statistiche così da ottenute entrambe le rappresentazioni lineari e polinomiali (di quarto grado) di $\Delta Z = f(\Delta V)$ e ancora $\Delta V = f(\Delta Z)$ ¹⁸.

Figura 4.2.



Dall'analisi dei dati ottenuta sono state ricavate le seguenti conclusioni¹⁸:

- a. La relazione tra ΔZ e ΔV è sufficientemente non lineare per la linea di regressione descritta dal polinomio di quarto grado e tale da caratterizzare i dati meglio che con una linea di regressione lineare. Ciò sebbene una linea retta spesso sia idonea ad approssimare quella polinomiale.
- b. L' errore minimo nel volume di aria inspirata determinato dal ΔZ era ottenuto al livello toracico B (Fig. 4.3) ed approssimativamente 7 cm sopra il livello Xifoideo. Tra tutti i diversi soggetti sotto analisi il valore medio della deviazione standard di ΔV riguardante la linea di regressione polinomiale era di ± 0.0873 . Più tardi si ottenne che la relazione tra la variazione di impedenza trans-toracica era lineare solamente quando gli elettrodi erano posizionati in alto sulle linee midaxillari.

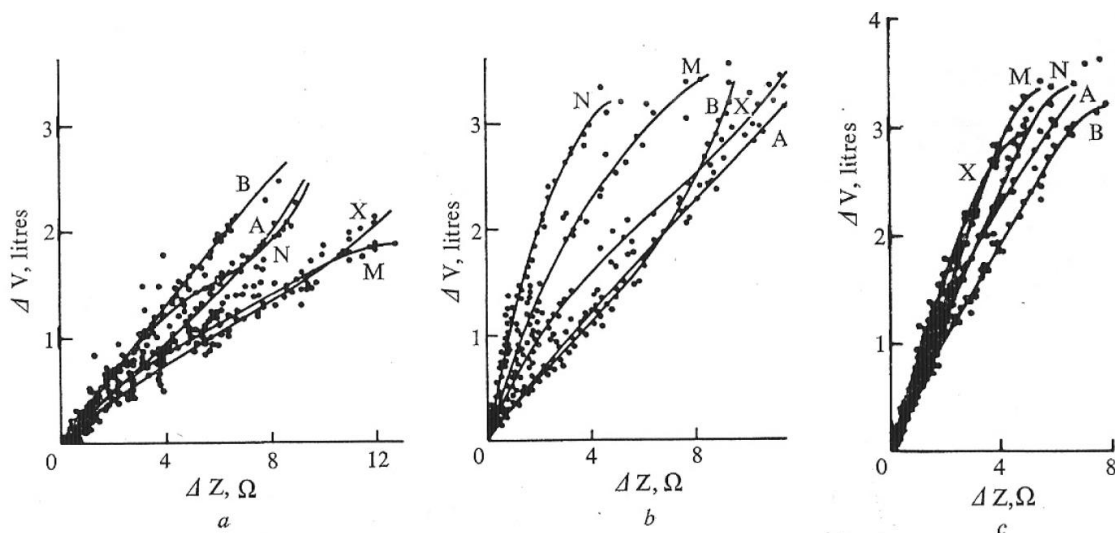


Figura 4.3.

- c. Il grafico $\Delta V / \Delta Z$ rappresenta la curva di calibrazione del volume per un solo soggetto e, per fare misure volumetriche che si servono del metodo di impedenza, ciascun soggetto doveva venire misurato inizialmente con uno spirometro mentre le variazioni di impedenza trans-toracica venivano registrate dalla coppia di elettrodi per i quali si intendeva misurare il volume di calibrazione. Variazioni individuali erano troppo grandi per permettere l'utilizzazione di qualsiasi tipo di curva generica di calibrazione basata teoricamente sul somatotipo medio oppure su un altro fattore di proporzione del corpo umano. La calibrazione mediante spirometro richiedeva un intervallo di tempo di solo un minuto affinché venisse determinata un'utile relazione tra ΔZ e ΔV .

4.5 Misura della gittata cardiaca

Atzler e Lehmann (1932) furono i primi a registrare le variazioni di impedenza toracica che accompagnano l'attività cardiaca nell'uomo. La loro tecnica consisteva nel posizionare il torace del paziente tra due piastre fisse di un condensatore facente parte del circuito di un oscillatore che operava approssimativamente a 150 MHz. Le piastre del condensatore non erano in diretto contatto con la superficie del corpo. Mentre il paziente teneva il respiro per prevenire le variazioni di capacità durante l'atto respiratorio, le variazioni nella frequenza di risonanza del circuito, prodotte dalle piccole variazioni del dielettrico efficace legate all'attività cardiaca, apparivano come variazioni di potenziale che, dopo la rettificazione e l'amplificazione, venivano registrate con un galvanometro o con un oscillografo. I due chiamarono la loro tecnica "dielettrografica" e i relativi grafici "dielettrogrammi". Essi compararono le registrazioni acquisite a partire da soggetti sani con quelli di pazienti con problemi cardiaci ma non utilizzarono le informazioni in maniera quantitativa per stabilire la gittata cardiaca.

Il passare degli anni vide il susseguirsi di una serie di scoperte con l'introduzione di nuove tecniche fino ad arrivare al 1966. In risposta alla generale ricerca di un significato sull'acquisizione di dati fisiologici non traumatica per il paziente e sulla necessità specifica di un calcolo di uno stroke-volume, le indagini su di una tecnica ad impedenza hanno ricevuto nuovo impulso da Kubicek (1966). Quattro elettrodi, due correnti e due potenziali venivano usati come in figura 4.4.

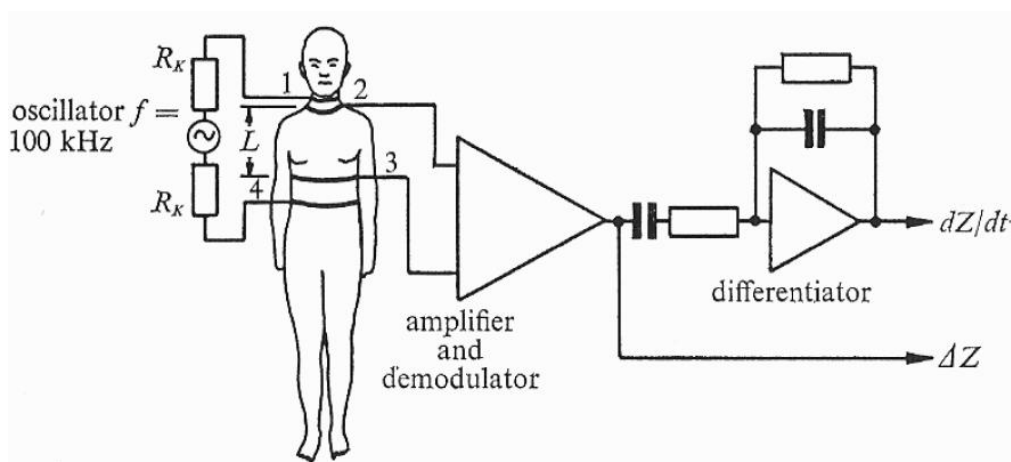


Figura 4.4.

Una corrente di 6 mA ad una frequenza di 100kHz viene applicata attraverso gli elettrodi 1 e 4. Le variazioni di potenziale sulla superficie del torace prodotte dalle modificazioni nella distribuzione della densità di corrente associata con l'attività cardiaca venivano rilevate dagli elettrodi 2 e 3 e registrate come ΔZ . Il metodo di Kubicek sul quale si basa l'attuale tecnica di misurazione della gittata cardiaca furono costruite a partire dall'equazione:

$$R = \rho \cdot L/A$$

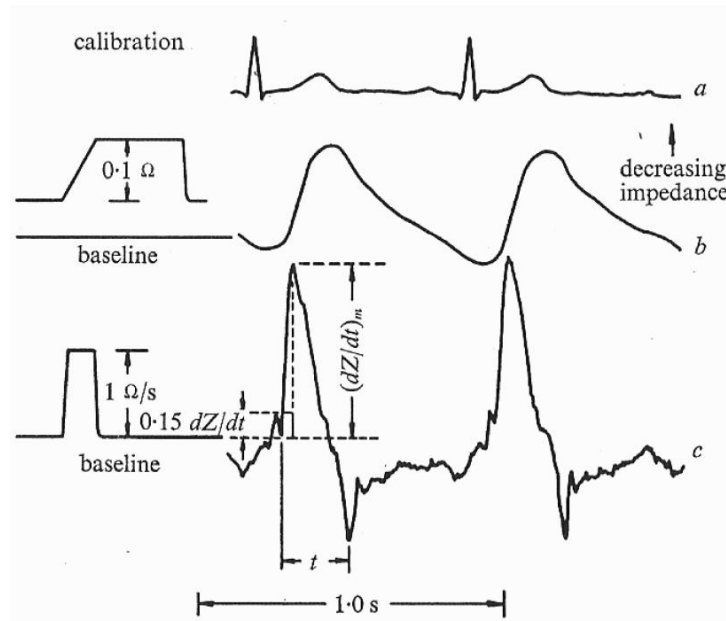


Figura 4.5. ECG: ΔZ and time derivative of Δz recorded with system in fig 4.4: ECG; b: ΔZ ; c: dZ

Per un conduttore cilindrico di materiale omogeneo e di distribuzione di densità di corrente uniforme, è possibile scrivere¹⁸:

$$R = \rho \frac{L}{A} = \rho \frac{L}{A} \frac{L}{L} = \rho \frac{L^2}{AL}$$

ma $AL = V$ perciò: $R = \rho \frac{L^2}{V}$

$$\frac{\partial R}{\partial V} = -\frac{\rho L^2}{V^2} \quad \Rightarrow \quad \partial R = -\frac{\rho L^2}{V^2} \partial V$$

Ricordando che: $R = \rho \frac{L^2}{V} \quad \Rightarrow \quad V = \rho \frac{L^2}{R}$

Si ha: $\partial R = -\frac{R^2}{\rho L^2} \partial V$ e $\partial V = -\frac{\rho L^2}{R^2} \partial R$

Ponendo ora: $\frac{\rho L^2}{R^2} = K$

Risulta facilmente che: $\partial V = -K \partial R$

Il cambio di volume è direttamente proporzionale alla variazione nella resistenza ed inoltre è importante notare come una diminuzione di R corrisponda ad un' aumento di volume.

Se poi si assume che l' ampiezza dell' impedenza generalizzata $Z=R\pm jx$ possa venire sostituita con R, l' espressione finale diventa:

$$\partial V = - \frac{\rho L^2}{\|Z\|^2} \partial Z$$

- Dove:
- ∂V = Stroke volume
 - $\rho=150 \Omega\text{cm}$ = resistività del sangue umano del normale ematocrito a temperatura corporea
 - L= distanza media in centimetri tra gli elettrodi di potenziale (2 e 3 in figura)
 - $\|Z\|$ = modulo dell' impedenza in ohms tra gli elettrodi di potenziale, misurata immediatamente prima del rapido decremento di impedenza che si accompagna alla sistole ventricolare.
 - ∂Z = variazione totale nell' impedenza associata con lo stroke volume

∂Z deve darci una misura e riflettere la variazione del volume di sangue; se l' ampiezza di ∂Z rappresenta la variazione di volume di sangue nel torace bisogna ricordare che questa rappresenta la differenza tra flusso di sangue entrante e uscente dal torace. Se si assume che, durante la contrazione del ventricolo e l' apertura delle valvole aortica e polmonare, il sangue viene eiettato così rapidamente che la quota di gittata viene stabilita prima che ogni variazione significativa si sia manifestata nella quota di uscita, un aumento della quantità iniziale della variazione di impedenza tra l' intervallo di tempo in cui le valvole sono aperte può rappresentare allora la variazione totale di impedenza e questo valore rappresenterebbe un indice per la misura di stroke-volume. Tale assunzione fu portata avanti da Kubicek. Il valore massimo di variazione di impedenza ($\partial Z/\text{dt}$) è determinato da una differenziazione elettronica dell' onda di impedenza come indicato dalla figura 4.4. Questa quantità in ohm per sec viene moltiplicata per un intervallo di tempo t anch' esso in secondi determinato a partire dall' onda $\partial Z/\text{dt}$ come mostrato in fig.4.5 così da ottenere il valore desiderato di ∂Z ; proprio lo stesso usato nella formula sopra per calcolare lo stroke. L' intervallo di tempo t rappresenta l' intervallo di tempo di eiezione del ventricolo sinistro. L' inizio di t è determinato tracciando una linea verticale a partire dalla linea di base in cui la derivata dell' impedenza rispetto al tempo vale 0 sino al picco della stessa onda, e ancora tirando su la linea verticale dalla linea di base sino a un valore pari allo 0.15 del valore di picco, ed infine proiettando a sinistra l' intercetta dell' onda di $\partial Z/\text{dt}$ ¹⁸. Il valore di 0.15 è stato scelto per definire l' istante in cui inizia l' eiezione per rendere ragione del fatto che si osservava all' inizio della sistole un lento decremento dell' impedenza in alcuni individui. La fine dell' intervallo di tempo d' altro canto è determinata dal repentino cambio nella forma d' onda $\partial Z/\text{dt}$ che è mostrato dalla registrazione simultanea del fonocardiogramma. Si deduce infine che questa procedura è qualcosa di arbitrario ma possiede il vantaggio di fornire punti precisi facili da localizzare.

4.6 Una nuova tecnica: l'impedenza transvalvolare (TVI)

Una nuova possibilità è offerta oggi dall'impedenza transvalvolare⁴ (TVI), che può essere rilevata tra l'atrio e il ventricolo destro in tutti gli impianti bicamerali (DDD o VDD monocatetere), utilizzando opzionalmente elettrodi in contatto con il miocardio o con il volume ematico (come gli elettrodi ad anello di cateteri bipolari). La TVI presenta una morfologia costante nelle varie registrazioni, con il valore minimo in tele diastole (ultima parte della diastole) e il picco massimo alla fine della sistole ventricolare. L'ampiezza delle variazioni tra diastole e sistole è compresa tra 25 e 130 Ohm se si utilizza l'elettrodo ventricolare di punta e tra 10 e 60 Ohm se si utilizza l'elettrodo ventricolare ad anello. Il segnale è molto stabile e regolare e non risente dei movimenti del torace (Fig. 4.6).

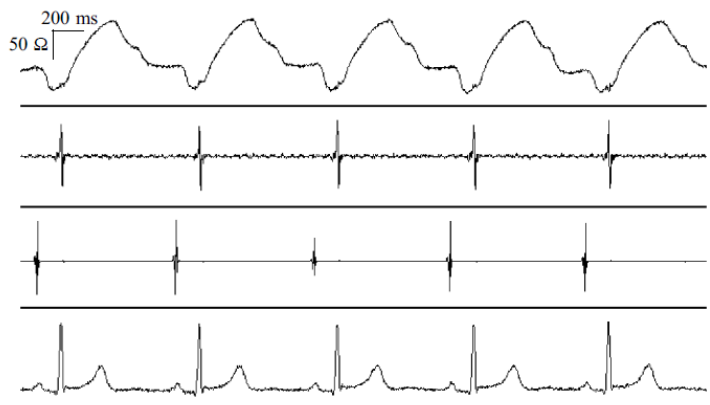


Figura 4.6. Esempio di segnale TVI derivato tra l'elettrodo ad anello atriale e l'elettrodo di punta ventricolare (*traccia superiore*), correlato al ventricologramma (*seconda traccia*), all'atriogramma (*terza traccia*) e all'ECG di superficie (*traccia inferiore*). La TVI aumenta durante la sistole ventricolare fino al termine dell'intervallo Q-T e diminuisce durante le fasi di riempimento ventricolare passivo e attivo. La minima TVI diastolica e la massima sistolica erano, rispettivamente, 435 ± 7 e 559 ± 3 Ohm

4.6.1 Applicazioni della TVI nel pacing rate-responsive

Un sistema che prevede il monitoraggio contemporaneo delle variazioni della gittata sistolica e del precarico (il volume ventricolare alla fine della diastole, chiamata anche pressione di riempimento del precarico.) consente di distinguere gli effetti emodinamici della regolazione intrinseca da quelli della regolazione estrinseca. Generalmente, i sensori emodinamici sono stati utilizzati nel pacing *rate-responsive* per rilevare le modificazioni della forza di contrazione ventricolare e adeguare la frequenza di pacing al tono inotropo. Tuttavia, va sottolineato che la forza di contrazione dipende sia dalla regolazione neurovegetativa sia dal precarico, secondo la legge di Frank-Starling⁴ (maggiore è il volume telediastolico, maggiore è il volume di eiezione ventricolare).

Solo gli effetti dovuti alla regolazione estrinseca possono essere correlati alle variazioni cronotrope indotte fisiologicamente dal sistema nervoso autonomo e dalle catecolamine circolanti. Al contrario, le variazioni della forza di contrazione miocardica prodotte dalla regolazione intrinseca sono assolutamente scorrelate dalla frequenza cardiaca perché il precarico non è controllato dal sistema neurovegetativo e dipende invece dalla postura, dall'attività della muscolatura scheletrica, dagli atti respiratori.

La TVI permette di valutare le variazioni della gittata sistolica rispetto alla condizione basale, in funzione delle corrispondenti variazioni del precarico. In questo modo, gli effetti della regolazione intrinseca possono essere rimossi, ottenendo un indice inotropo che esprime esclusivamente il contributo della regolazione neurovegetativa ed è pertanto ben correlato alla frequenza sinusale in pazienti dotati di normale competenza cronotropa (Fig. 4.7)⁴.

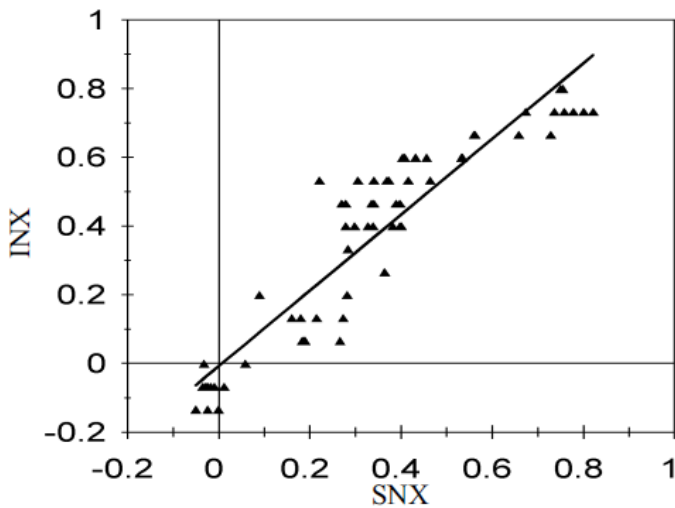
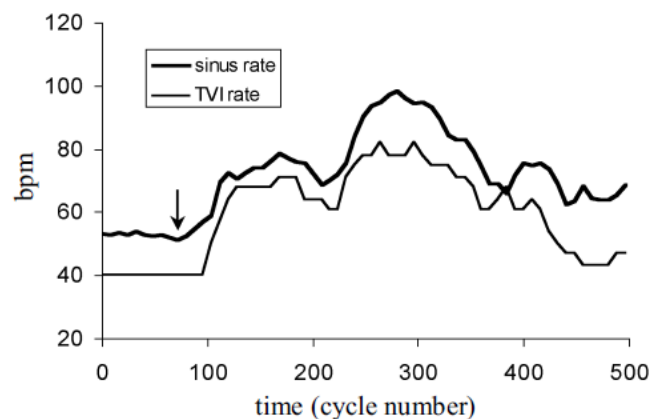


Figura 4.7 Correlazione tra l'indice inotropo ricavato da TVI (*INX*) e le variazioni relative della frequenza sinusale (*SNX*) prodotte dall'infusione di isoproterenolo in un paziente con normale competenza cronotropa. Il segnale di TVI è stato registrato ed elaborato in tempo reale da un pacemaker sperimentale esterno, collegato agli elettrocatteteri intracardiaci durante la procedura di impianto. L'indice inotropo è definito dalla relazione tra precarico e gittata sistolica ed esprime gli effetti della regolazione neurovegetativa sulla contrattilità del miocardio. La retta di regressione di *Inx* su *Snx* ha pendenza = $1,1 \pm 0,05$ e intercetta = $-0,007 \pm 0,1$, con coefficiente di determinazione (r^2) = 0,87.

In presenza di incompetenza cronotropa, l'indice inotropo derivato dalla TVI può costituire un valido surrogato del nodo del seno, determinando le variazioni della frequenza di pacing che meglio riflettono la richiesta metabolica. L'efficacia del sistema *rate-responsive* guidato dalla TVI è stata verificata in acuto utilizzando un pacemaker esterno, in grado di misurare la TVI e le sue variazioni in ogni battito, elaborare i dati in tempo reale e adeguare la frequenza di stimolazione alle variazioni dell'indice inotropo (Fig. 4.8). Una risposta adeguata è stata dimostrata nel 96% dei casi.

Figura 4.8. Andamento temporale della frequenza sinusale (*curva spessa*) e della frequenza indicata da TVI (*curva tenue*), nello stesso caso di Figura 4.7. Il segnale di TVI è stato registrato ed elaborato in tempo reale da un pacemaker sperimentale esterno, collegato agli elettrocatteteri intracardiaci durante la procedura di impianto. La *freccia* indica l'inizio della somministrazione di isoproterenolo. La frequenza base era programmata molto bassa per evitare che la stimolazione a frequenza variabile potesse sopprimere il ritmo intrinseco. La frequenza indicata dalla TVI viene aggiornata ogni 8 cicli cardiaci, in funzione del valore corrente dell'indice inotropo. La correlazione tra indice inotropo e frequenza sinusale, mostrata in Figura 5, determina un andamento della frequenza del pacemaker che riflette fedelmente la regolazione fisiologica.



CAP. 5 NUOVI SENSORI E TECNICHE UTILIZZATE

5.1 Introduzione

La ricerca del sensore “perfetto” in grado di modulare la frequenza di stimolazione adeguandola al meglio alle necessità dell’organismo ha condotto alla scoperta di nuovi parametri, nuove tecniche e algoritmi. Molte sono le innovazioni e le nuove funzionalità apportate ai moderni PM ma molte di esse sono ancora in fase di studio.

5.2 Sensori combinati

Unire insieme due o più sensori, che utilizzano differenti principi di funzionamento, produce un potenziamento dei singoli vantaggi e una riduzione degli svantaggi. Gli scopi principali della combinazione di sensori, sono²:

- Velocità di risposta;
- Proporzionalità di risposta;
- Sensibilità;
- Specificità;
- Risparmio di energia;

Può risultare utile classificare le combinazioni dei sensori in uso, in accordo con i loro vantaggi, al fine di realizzare un tipo di combinazione ottimale. Ad esempio¹¹:

- Sensori di attività e temperatura venosa centrale: aumento della specificità.
- Sensori di attività e QT: aumento della velocità di risposta e miglioramento della funzione rate responsive.
- Sensori di attività e sensori respiratori: riduzione degli effetti indesiderati del sensore respiratorio, miglioramento della risposta nel post-esercizio, aumento nella velocità di intervento.
- Sensore del gradiente di depolarizzazione ventricolare e volume minuto: migliora la risposta del sensore volume minuto.
- Il sensore dell’impedenza intracardiaca può essere utilizzato convenientemente con i sensori di stroke volume e PEI.
- Il sensore dell’impedenza e il sensore del potenziale ventricolare evocato possono essere utilizzati per monitorare un grande numero di parametri cardiopolmonari, utilizzando un catetere bipolare convenzionale.

La tabella di seguito riporta alcuni modelli di PM che utilizzano per il processo di sensing una combinazione di vari sensori ¹¹e la rispettiva casa produttrice²:

Sensore	VVIR	Manufacturer
Vibration and ventricular repolarization (evoked ST-T interval)	Topaz	Vitatron
Minute ventilation and ventricular depolarization (paced depolarization integral)	Sentri*	Telectronics
Vibration and minute ventilation	Legend Plus	Medtronics

* non ancora in commercio

5.3 Un nuovo tipo di sensore meccanico

Il funzionamento dei comuni PM con sensore piezoelettrico per movimento può essere facilmente alterato dai diversi tipi di rumore e disturbo che provengono dall'ambiente circostante; il sensore, inoltre, è sensibile alla pressione, perciò il semplice stare sdraiati può causare un anormale incremento della frequenza di pacing. Per ottimizzare la funzionalità rate responsive durante la fase di esercizio e per minimizzare gli errori di attivazione è stato studiato un nuovo sensore di tipo meccanico in grado di rilevare l'attività fisica e la posizione del corpo. ⁷Questo nuovo dispositivo è stato testato in 12 volontari sotto varie condizioni di esercizio ed è stato valutato il suo comportamento durante le variazioni di postura e di posizione del corpo.

5.3.1 Il sensore

Il sensore è un interruttore a mercurio cilindrico in miniatura (Fig. 1) con un diametro di 5 mm ed un'altezza di 2 mm⁷. Al centro del sensore vi è una piccola pallina di mercurio su una lastra di vetro sorretta da 10

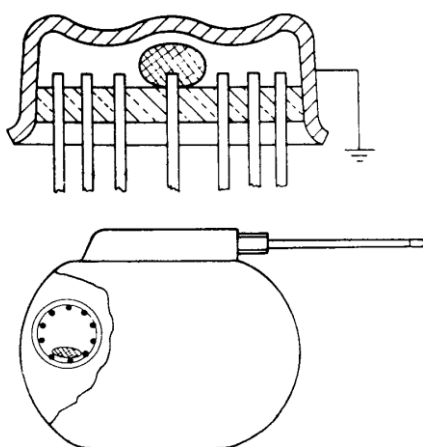


Fig. 1

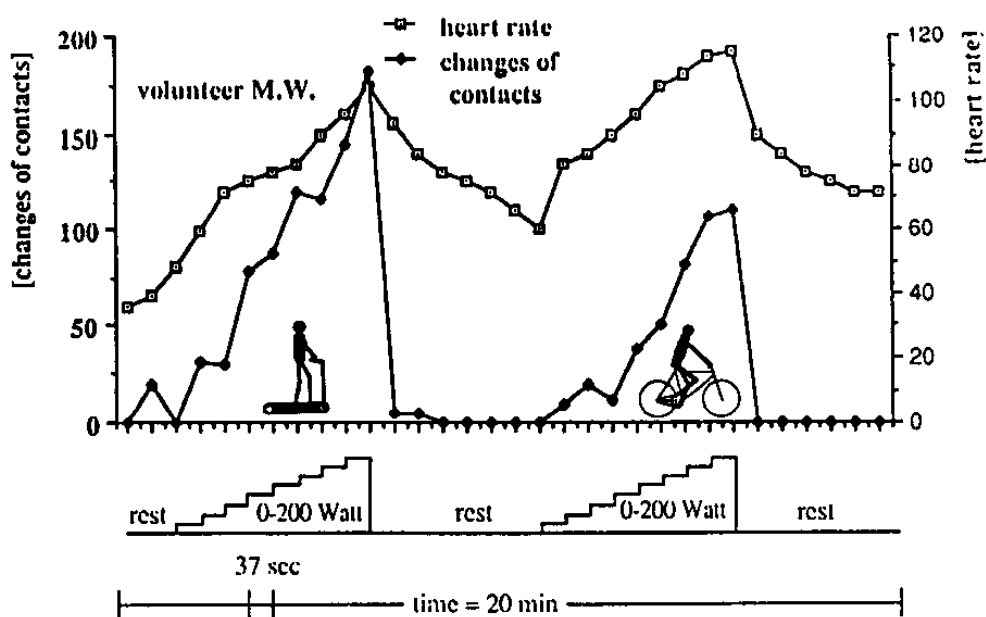
La camera interna del sensore è riempita di un gas inerte in modo da evitare l'ossidazione dei piedini. Quando la sferetta va a toccare i piedini, essa forma un contatto elettrico con la cassa del sensore alla quale è applicato un voltaggio. In base al movimento del PM, nel quale il sensore è incorporato, la sfera di mercurio in un arco di tempo molto ristretto sfiorerà diversi piedini. Il numero di contatti per unità di tempo risulta essere un ottimo parametro per la valutazione del movimento del corpo. Inoltre i contatti che sono attivati un maggior numero di volte (quando non c'è movimento) indicano la posizione del sensore e quindi del corpo del paziente.

5.3.2 Protocollo di test

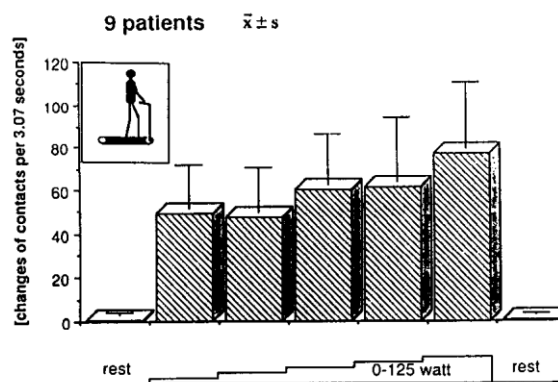
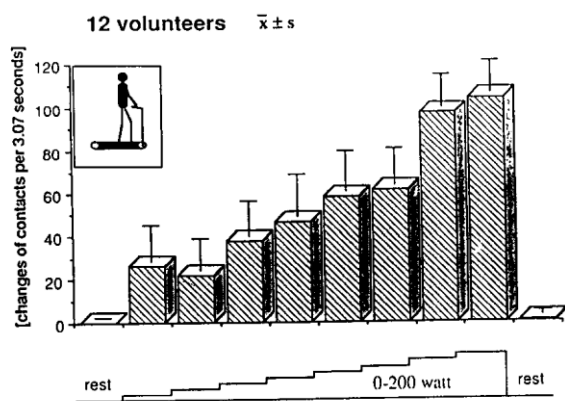
Dieci soggetti portatori di PM (7 maschi, 3 femmine di età media 58 anni) e dodici volontari (5 maschi, 7 femmine di età media 25,4 anni) hanno partecipato a questi studi. Gli esercizi ai quali furono sottoposti comprendevano tapis roulant e cyclette. La velocità e l'intensità del tapis roulant venivano via via aumentati in accordo con un protocollo di test della fatica redatto dopo numerosi studi. Per discriminare le diverse posizioni corporee sono stati condotti dei test durante le fasi di cammino, distesa supina, prona e laterale.

5.3.3 Risultati

La figura di seguito mostra i risultati dei volontari sull'esercizio al tapis roulant e alla cyclette con un carico di lavoro massimo impostato a 200 watt.



La frequenza cardiaca spontanea durante entrambi i test e il numero di cambiamenti di contatto/3,07 sec sono stati registrati e i risultati al tapis roulant sia dei volontari (a destra) che dei portatori di PM (a sinistra) sono riassunti nelle figure di seguito.



5.3.4 Conclusioni

I risultati ottenuti dimostrano che è ora possibile discriminare chiaramente tra fasi di riposo, posizione del corpo e tipi di esercizio usando questo semplice sensore⁷. Questo sensore meccanico è in grado di distinguere tra diverse posizioni del corpo, così da permettere un'adeguata diminuzione notturna della frequenza cardiaca. Inoltre, un immediato aumento della frequenza cardiaca può essere raggiunto per avere una reazione ortostatica quando si cambia posizione da stesi ad eretti. Ulteriori vantaggi di questo sensore sono di non essere sensibile alla pressione sulla cassa del PM e di avere una lunga vita e dei bassi prezzi di produzione. Inoltre il piccolo sensore si adatta bene nella cassa del PM. Infine il processo di calcolo della frequenza di stimolazione è effettuato attraverso un semplice algoritmo. Tutte queste caratteristiche fanno di questo sensore un ottimo candidato a diventare, se associato ad un sensore in grado di adeguare la frequenza cardiaca allo stress emotivo, un caposaldo nello sviluppo del rate responsive.

5.4 Le cellule «pace-maker»

^{5,8}Quel minuscolo apparecchio computerizzato che fa pulsare il cuore con la dovuta regolarità, fra una manciata di anni potrebbe diventare un aggeggio inutile o, comunque, alternativo. I cardiologi infatti guardano entusiasti ad una nuova soluzione, che promette di riscattare i malati dalla dipendenza dovuta agli stimolatori elettrici. Un pace maker biologico, senza macchinetta né sensori. Si tratta di riprogrammare in laboratorio le cellule cardiache per trasformarle in cellule che «eccitano» il cuore, cioè gli trasmettono il ritmo opportuno. Il paziente non riceverebbe più una cura palliativa, quali sono gli attuali pace maker, ma potrebbe guarire. Il sistema è in via di sperimentazione sugli animali presso il centro di Michael Rosen Columbia University di New York⁵. Le cellule riprogrammate hanno già dimostrato di saper dare origine a impulsi.

Ogni anno hanno bisogno di pace maker circa 150 mila persone, 25 mila in Italia, colpite da bradiaritmie. Il grande vantaggio delle soluzioni biologiche è di poter prelevare e reimmettere le cellule con due cateterismi da 10 minuti ciascuno. Oggi abbiamo pace maker di ottima qualità, ma sono pur sempre macchine che nel giro di 3-7 anni vanno revisionate.

5.5 Un altro sensore meccanico

Il sensore contenuto all'interno del modello Sensorithm 2045 (Siemens-Pacesetter)^{2,13} è costituito da una sfera contenuta all'interno di una camera ellissoidale di plastica, circondato da una bobina magnetizzata simmetricamente in quattro poli, due "nord" e due "sud". L'attività dei pazienti causa lo spostamento della sfera magnetizzata provocando la variazione del flusso all'interno della bobina inducendo una forza elettromagnetica e quindi corrente. Il segnale dipende dalla superficie delle curvature. Questa superficie totale, intesa come funzione del tempo, è il parametro utilizzato per determinare la frequenza cardiaca. In accordo con gli studi condotti questo sensore risponde a frequenza comprese tra 5 e 25 Hz. Questo sistema elimina il problema dell'aumento della frequenza cardiaca dovuto alla pressione sulla cassa del PM. I primi studi indicano che questi apparecchi rispondono all'esercizio in modo più proporzionale rispetto al cristallo piezoelettrico ma l'esperienza clinica con PM che utilizzano questo tipo di sensore è ancora molto limitata.

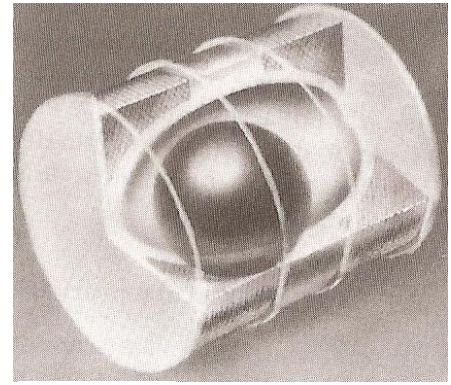


Figura 4.9.

5.6 Flusso aortico

Una sonda doppler posta nella vena cava superiore all'altezza della vena succlavia è stata utilizzata per misurare la velocità del flusso aortico¹. La variazione della velocità di flusso fa variare la risposta della frequenza di stimolazione. Un posizionamento della sonda in arteria polmonare è stato suggerito ma la stabilità e l'allineamento risultano problematici.

CAP. 6 CONFRONTO TRA DIVERSI TIPI DI PM RATE RESPONSIVE E IL NORMALE RITMO CARDIACO

6.1 Introduzione

¹⁵Al giorno d'oggi sono stati sviluppati una moltitudine di PM rate responsive (sia a singola che doppia camera) che utilizzano varie tipologie di sensori e algoritmi per ricostruire l'ottimale frequenza cardiaca. Gli studi condotti al fine di misurare l'affidabilità e la sensibilità dei diversi PM si basano su esperimenti condotti su pazienti sottoposti a vari tipi di esercizi secondo un determinato protocollo⁹.

6.2 L'esperienza

³Al fine di valutare la qualità e la funzionalità dei diversi dispositivi sono stati comparati i cambiamenti della frequenza cardiaca in pazienti con PM rate responsive mono o bi camerale e la risposta cronotropica di un gruppo di soggetti sani (soggetti di controllo) durante le attività quotidiane e test al tapis roulant.

6.2.1 Pazienti e metodi

¹⁵I soggetti di studio sono cinquantanove portatori di diversi tipi di PM di età compresa fra i 17 e 79 anni (media 35). Il rate responsive ventricolare (VVIR) (Vedi: "Breve focus sul codice internazionale" a pag 7) è stato impiantato in 33 pazienti³. Questi appartengono a diverse case produttrici di apparecchi elettromedicali e comprendono: Siemens Sensolog I (movimenti corporei) (10), il Telectronics Meta basato sulla ventilazione minuto (8), il Medtronic Activatrax che rileva il movimento del portatore (8) ed il Vitatron Tx II in grado di percepire l'intervallo QT (7). In ventisei pazienti poi è stato impiantato un sistema rate responsive a doppia camera. Sei di questi montano il sistema Medico Phymos (VDD) che richiede un sensing atriale bipolare flottante e un sensing e pacing ventricolare unipolare. In dieci pazienti è stato impiantato un sistema DDD e infine dieci utilizzano un sistema DDDR con rilevazione di movimento. Tutti i pazienti sono stati seguiti dalle sei settimane ai tre mesi dopo l'impianto e il loro PM è stato ottimamente programmato per svolgere al meglio la loro funzione. Si è studiata poi la frequenza cardiaca di venti persone sane di età tra i 23 e i 76 anni durante le attività giornaliere standard e l'esercizio al tapis roulant³.

Patient details and indication for pacemaker implantation

<i>Pacemaker type</i>	<i>Mode</i>	<i>No</i>	<i>No male (%)</i>	<i>Age range (mean)</i>	<i>Indication for implant</i>
Telectronic Meta	VVIR	8	2 (25)	38-79 (63.3)	PHA(2),B(2),AVII + AVIII(4)
Medtronic Activatrax	VVIR	8	1 (12.5)	22-77 (58.9)	PHA(3),AF + B(1),SSS(2),AVII + AVIII(2)
Siemens Sensolog	VVIR	10	8 (80)	43-73 (55.8)	PHA(5),AF + B(1),SSS(1),B(1),AVII + AVIII(2)
Vitatron Tx II	VVIR	7	5 (71)	52-69 (57.9)	PHA(2),AF + B(2),SSS(2),AVII + AVIII(1)
Medico Phymos	VDD	6	5 (83)	52-78 (62.1)	AVII(2),AVIII(4)
Various	DDD	10	8 (80)	22-77 (59.6)	B(1),SSS + AVII(1),AVII(2),AVII + AVIII(6)
Siemens Multilog (3) Pacesetter Synchrony (7)	DDDR	10	6 (60)	17-68 (50.6)	SSS + AVII + AVIII(8),AVII + AVIII(2)
Total		59	35 (59)	17-79 (57.9)	

PHA, post His bundle ablation; B, symptomatic bradycardia; AF, slow atrial fibrillation; SSS, sick sinus syndrome; AVII, 2nd degree atrioventricular block (Mobitz type II); AVIII, complete atrioventricular block.

6.2.2 Monitoraggio della frequenza cardiaca

Durante lo studio sono stati registrati sei diversi elettrocardiogrammi durante le sei differenti condizioni di stress fisico e mentale previste dal protocollo di test. La frequenza cardiaca è stata calcolata facendo la media tra i gli intervalli RR di 5 battiti consecutivi registrati dopo il completamento di ogni stadio. Prima di ogni test la frequenza di riposo veniva calcolata su un tempo di 2 minuti durante il quale il paziente rimaneva seduto.

6.2.3 Test al tapis roulant

I pazienti erano sottoposti a vari test tra cui l'esercizio al tapis roulant in accordo con il "Chronotropic Assessment Exercise Protocol" (CAEP)³ durante il quale dovevano raggiungere lo sforzo massimo tollerabile.

6.2.4 Cambiamenti posturali

Gli effetti dei cambiamenti di posizione corporea sulla frequenza cardiaca sono stati determinati misurando la media degli intervalli RR su 5 battiti mentre il paziente era disteso, seduto o in piedi. Dopo un primo momento (2 minuti) in cui rimaneva seduto, il paziente veniva fatto alzare in piedi o stendere e veniva misurata la frequenza cardiaca¹⁵.

6.2.5 Stress mentale

L'effetto dello stress emotivo sulla frequenza cardiaca è stato valutato su un periodo di 2 minuti durante il quale al paziente era richiesto di sottrarre iterativamente il numero 7 dal numero 100. La frequenza cardiaca veniva misurata nella fase di riposo prima dello stress mentale, dopo 60 secondi dall'inizio dell'esercizio, 60 secondi dopo lo stress e ancora dopo 120 secondi dalla fine dell'esperimento¹⁵.

6.2.6 Sollevare la valigia

Ai soggetti sotto test veniva richiesto di sollevare una valigia standard (45cm x 35cm x 12 cm di peso 10Kg) usando entrambe le mani e posarla su di un piano posto ad un'altezza prestabilita (82 cm) per poi immediatamente riportarla al suolo. La frequenza cardiaca veniva misurata subito prima e immediatamente dopo lo sforzo. Ai soggetti poi veniva richiesto di alzare quella stessa valigia o solo con la mano destra o solo con la sinistra per 4 volte consecutive e durante lo sforzo veniva rilevata la frequenza cardiaca. I soggetti poi dovevano rimanere seduti finché non fosse recuperata la frequenza cardiaca di riposo per poi ripetere l'esperimento con l'altra mano¹⁵.

6.2.7 Variazioni della velocità di camminata

È stata misurata la risposta della frequenza cardiaca a rapide accelerazioni e decelerazioni e alla conversazione durante la fase di cammino. I soggetti stavano a riposo finché non veniva raggiunta la frequenza cardiaca di base (stage 0). A questo punto veniva chiesto loro di camminare sul tapis roulant a circa 1.6 Km/h con un'inclinazione di 0° gradi per 30 secondi e compiendo naturali movimenti con le braccia (stage 1). Venivano poi, mentre continuavano a camminare, sottoposti ad una conversazione attiva per altri 30 secondi (stage 2). La velocità del tapis roulant veniva poi gradatamente aumentata fino a raggiungere i 6.4 Km/h (stage 3). Dopo 30 secondi (stage 4) il tapis roulant veniva lentamente decelerato fino a 1.6 Km/h per gli ultimi 30 secondi dell'esperimento (stage 6).

6.2.8 Salita e discesa della scalinata

E' stata valutata la modulazione della frequenza di stimolazione quando il paziente veniva sottoposto alla discesa o risalita di una rampa di scale. Ai soggetti veniva richiesto di salire due rampe di scale (30 scalini, ognuno di altezza 15 cm e profondità 27cm) il più rapidamente possibile e di rimanere poi in posizione eretta una volta arrivati in cima. Il battito cardiaco veniva misurato a riposo e ogni 15 secondi dall'inizio della salita. Una volta poi che la frequenza cardiaca era tornata a livelli di riposo veniva chiesto al paziente di scendere quelle stesse scale sempre il più rapidamente possibile e di rimanere in piedi alla base della scalinata mentre gli veniva misurata la frequenza cardiaca.

6.2.9 Analisi statistiche

Per ogni soggetto è stato poi calcolata la frequenza cardiaca e la percentuale di cambiamento della stessa (%) per ogni stage del protocollo. La percentuale in questione veniva così calcolata:

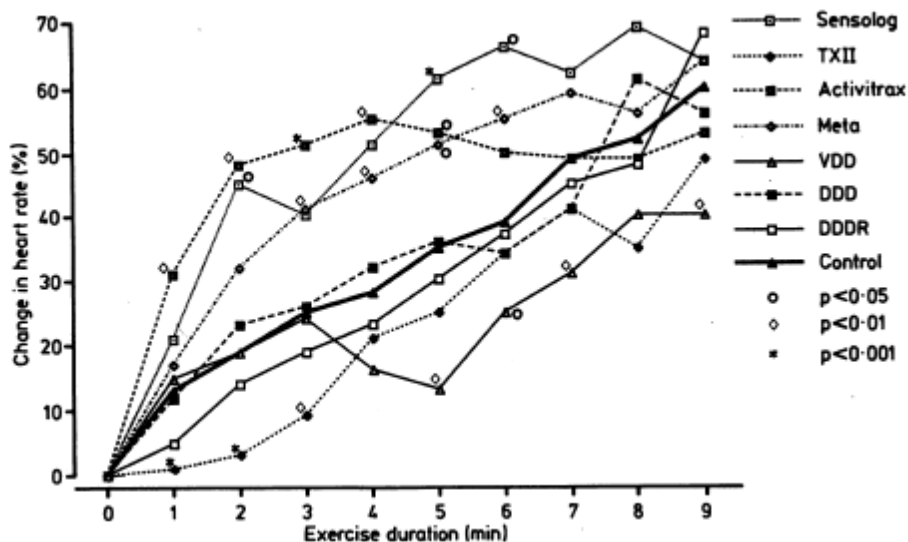
$$\% = (\text{frequenza osservata} - \text{frequenza a riposo}) / \text{frequenza a riposo} \times 100$$

La frequenza cardiaca media e la percentuale media di variazione è stata calcolata per ogni tipo di PM e per i soggetti sani e in seguito sono state comparate attraverso un algoritmo che fornisce la differenze statistiche tra le due in funzione della variabile p . Un valore di p inferiore a 0,05 è stato considerato statisticamente significativo.

6.3 Risultati

6.3.1 Esercizio al tapis roulant

Figure 1 A comparison by the graded exercise treadmill test of seven different types of rate responsive pacemaker.



Durante i primi 4 minuti di esercizio si è osservato un incremento della frequenza cardiaca diversificato nei vari PM a singola camera. Sensolog, Activitrax e Meta rispondono in modo troppo marcato mentre Vitatron Tx sotto rispondono significativamente ($p < 0.001$) rispetto ai valori di controllo. Durante le ultime fasi dell'esercizio e la fase di recupero tutti i diversi PM simulano abbastanza bene le variazioni della frequenza cardiaca di controllo. Durante il recupero i PM hanno un comportamento pressoché fisiologico tranne nel caso del Vitration Tx per il quale la frequenza cardiaca decade troppo rapidamente ($p < 0.05$). Infine i pazienti con PM VDD mostrano una significativa sotto risposta ($p < 0.01$) dopo i primi 5 minuti di esercizio in quanto necessitano di un blocco Wenckebach 2:3 che permetta di programmare una risposta adeguata quando è richiesta una modulazione in frequenza molto bassa¹⁵.

6.3.2 Cambiamenti posturali

Nei pazienti sani il passaggio dalla posizione distesa alla posizione seduta comporta un incremento della frequenza cardiaca con un suo ulteriore aumento nel passaggio alla posizione eretta. La risposta dei PM bicamerale e del PM Sensolog è molto simile alla frequenza naturale mentre quella dei PM Activitrax Meta e Vitatron Tx risulta essere di molto inferiore allo standard (rispettivamente $p < 0.05$, $p < 0.001$, $p < 0.001$).

6.3.3 Stress mentale

L'aumento della frequenza cardiaca osservato durante situazioni di stress emotivo nei pazienti con PM del tipo DDD è molto simile a quello fisiologico dei soggetti di controllo. Inizialmente la risposta dei PM VDD e DDDR è significativamente più bassa rispetto ai soggetti di controllo ($p < 0.05$) ma col passare del tempo di esposizione allo stress le risposte andavano via via uguagliandosi. Il modello Vitatron Tx presenta un ritardo nella modulazione della frequenza di stimolazione anche se la percentuale media aumenta verso la fine dello stimolo come nei soggetti di controllo. Gli altri modelli in generale mostrano una risposta limitata se non nulla allo stress emotivo e i cambiamenti di frequenza cardiaca nei pazienti portatori era pressoché nulla rispetto ai soggetti di controllo ($p < 0.001$)¹⁵.

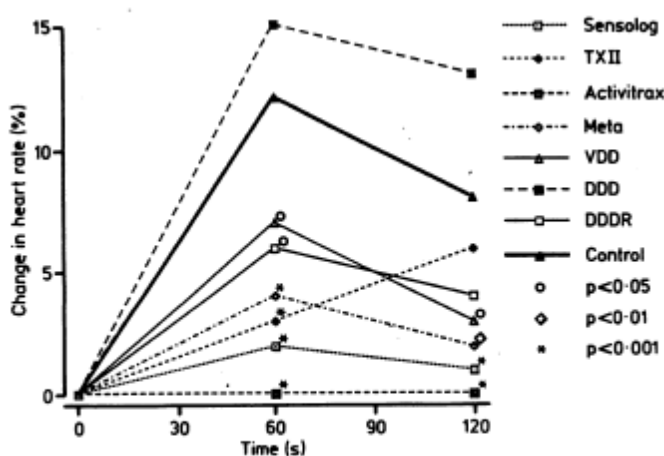


Figure 2 The effect of mental stress on change in heart rate in controls and patients with pacemakers.

6.3.4 Sollevare la valigia

L'aumento della frequenza cardiaca osservata nei soggetti sani era simile sia nel caso la valigia venisse sollevata con la mano destra, con la sinistra o con entrambe. Tutti i diversi tipi di PM risposero bene al test tranne il modello Vitatron Tx la cui risposta era significativamente più bassa ($p < 0.01$) rispetto alle risposte degli altri PM. Nei pazienti in cui era stato impiantato il Sensolog invece, si osservò una frequenza di molto superiore alla normale ($p < 0.01$) e risultati simili si ebbero con i pazienti portatori del modello Activatrix ($p < 0.08$).

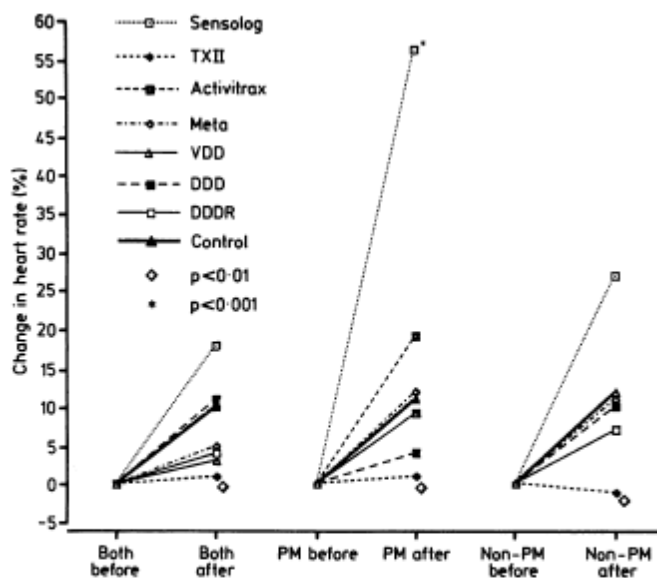
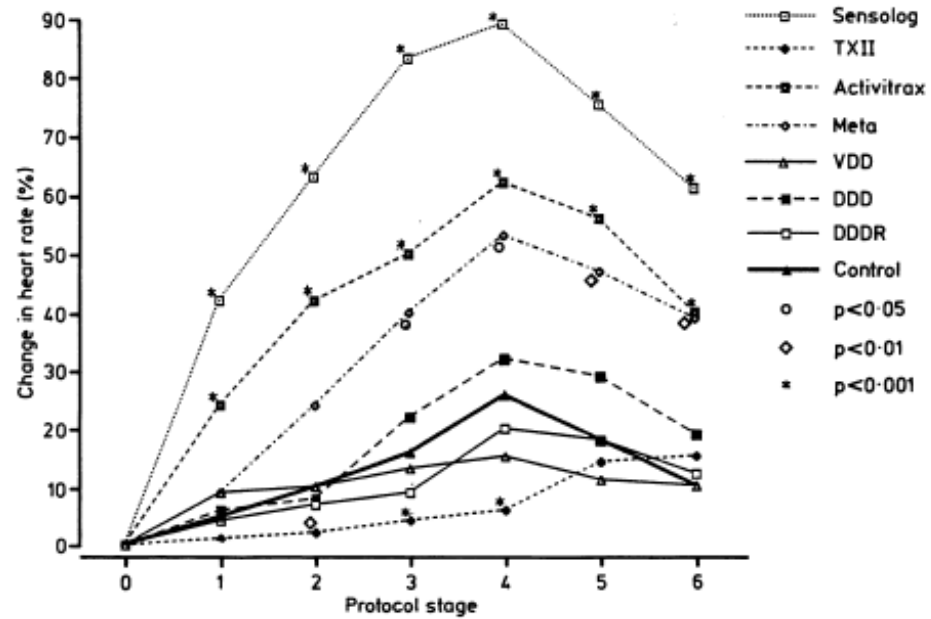


Figure 3 The effect of suitcase lifting on heart rate in controls and patients with pacemakers. Both before, before lifting with both arms; both after, after lifting with both arms; PM before, before lifting with pacemaker arm; PM after, after lifting with pacemaker arm; non-PM before, before lifting with non-pacemaker arm; non-PM after, after lifting with non-pacemaker arm.

6.3.5 Variazioni nella velocità di camminata

L'osservazione dei pazienti sani mostra un graduale aumento della frequenza cardiaca con un forte aumento finale dopo lo stage 4 e una successiva graduale diminuzione dopo lo stage 5. I sistemi a doppia camera sembrano comportarsi in maniera più che soddisfacente in tutti i vari stadi di questo protocollo. Il Vitatron Tx risponde lentamente alla fase di accelerazione (stage 3) e a quella di camminata veloce (stage 4) e tende a generare un anormale aumento della frequenza di stimolazione durante le fasi finali di decelerazione (stage 5) e di camminata lenta (stage 6). Il VVIR che utilizza un sistema di sensori per il rilevamento del movimento porta ad un aumento della frequenza di stimolazione di molto superiore rispetto a quella di controllo ($p < 0.001$) in tutti gli stadi del processo. In fine il modello Meta produce una sovra risposta nelle fasi di accelerazione, di camminata veloce, di decelerazione e di camminata lenta (stage 3-6) ma la frequenza di stimolazione indotta nella fase di camminata lenta con conversazione risulta essere appropriata.

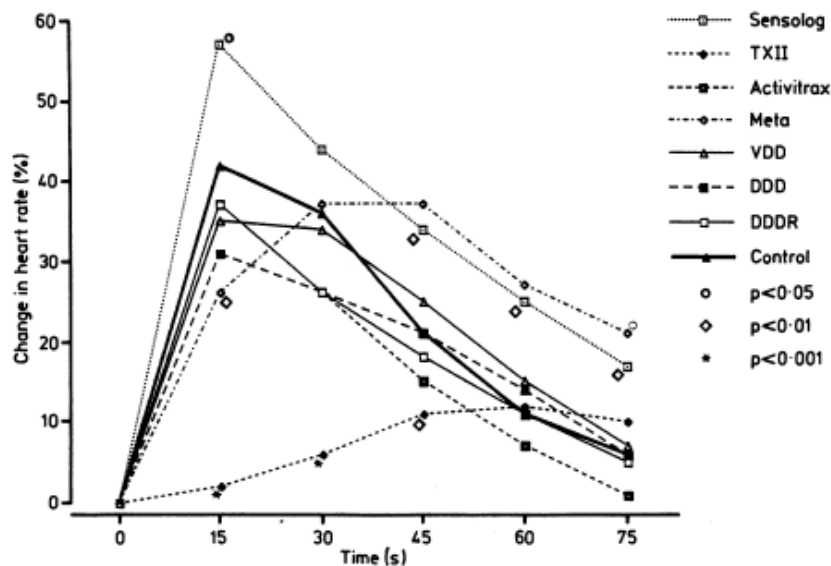
Figure 4 Effect of walking acceleration and deceleration on change in heart rate. Protocol stages are described in text.



6.3.6 Salita della scalinata

Tutti gli individui in esame hanno completato il test entro il limite massimo di 15 secondi perciò i rimanenti 60 secondi previsti dal protocollo sono stati intesi come periodo di recupero. Nei soggetti sani è stato osservato un rapido incremento della frequenza cardiaca fino al raggiungimento di un picco dopo 15 secondi di sottoposizione al test, una fase di plateau a 30 secondi ed infine una graduale diminuzione fino alla frequenza di riposo dopo circa 75 secondi. I modelli Meta ($p < 0.001$) e Vitatron Tx ($p < 0.001$) rispondono allo sforzo iniziale con una frequenza inferiore alla norma. Il Vitatron Tx mostra inoltre un paradossale aumento della frequenza di stimolazione nei 45 secondi dopo l'inizio dello sforzo. Infine durante la salita e la fase di recupero i portatori di PM VDD, DDD, DDDR e Activatrix mostrano variazioni della frequenza cardiaca simili tra loro e alla frequenza di controllo¹⁵.

Figure 5 The effect of ascending stairs on change in heart rate.



6.3.7 Discesa della scalinata

Ancora una volta nello svolgere questo compito i soggetti di controllo presentano un aumento della frequenza cardiaca per poi subire una graduale diminuzione dai 15 ai 60 secondi di riposo. I PM con sensori di attività (Sensolog, Activitrax, DDDR) nei primi momenti rispondono alla rapida discesa della scala con una sovra risposta ($p < 0.001$, $p < 0.01$, $p < 0.05$ rispettivamente) impiegando poi un tempo maggiore per tornare alla frequenza cardiaca di riposo. Il Vitatron Tx invece mostra, nella fase di sforzo iniziale, una risposta più bassa del previsto ($p < 0.001$) e fornendo in seguito un inaspettato incremento della frequenza di stimolazione durante la fase di recupero. I pazienti con sistemi Meta e DDD invece si sono comportati piuttosto bene non presentando sostanziali differenze col funzionamento del nodo del seno nei pazienti di controllo¹⁵.

6.4 Discussione

^{3,6}Lo studio è stato condotto per riprodurre quei movimenti e quegli esercizi che comunemente si svolgono nel quotidiano, che vanno dallo sforzo improvviso allo stress mentale. Nei pazienti sottoposti al test la frequenza di stimolazione indotta dal PM durante l'esercizio al tapis roulant riproduceva in maniera abbastanza stretta la risposta in frequenza di un soggetto sano. Non c'è però da meravigliarsi o compiacersi in quanto è proprio su questi test che sono stati sviluppati e programmati i PM rate responsive. ⁷Questi risultati perciò non fanno che confermare che i criteri convenzionali con cui vengono abitualmente programmati i PM sono più che appropriati.

¹⁵Durante le prime fasi dell'esercizio (dai 2 ai 4 minuti dall'inizio dello sforzo) i sistemi a singola camera in grado di rilevare l'attività del paziente e la ventilazione minuto mostravano una'abbondante sovra risposta mentre il QT sensing ricreava una risposta ben al di sotto delle aspettative¹². I sistemi bicamerale invece, in questa fase, erano in grado di simulare al meglio la risposta cronotropica del cuore. Tuttavia verso la fine dell'esercizio i sistemi monocamerale risultavano essere molto affidabili riproducendo similmente la naturale risposta cardiaca. ¹⁶La valutazione con l'esercizio mostra chiaramente che, i modelli di PM studiati si comportano in modo adeguato e sono in grado di supplire in modo abbastanza efficiente la fisiologica azione del nodo del seno. La performance dei sistemi monocamerale restano comunque meno soddisfacenti; durante i cambiamenti di postura infatti si nota un aumento troppo marcato nel passaggio dalla posizione distesa a quella seduta rispetto al passaggio da seduta ad eretta. Questo è probabilmente dovuto al fatto che le condizioni specifiche in quel particolare frangente (ex. l'altezza del divano) comportavano uno sforzo maggiore per portarsi seduti piuttosto che alzarsi in piedi. I sistemi basati sul rilevamento dell'attività fisica (Sensolog e Activatrix) mostrano una forte tendenza ad avere una sovrarisposta all'inizio dello sforzo improvviso. Queste osservazioni ci suggeriscono che gli algoritmi sono stati costruiti sulla base di esercizi "sintetici" come il tapis roulant o la cyclette, dove lo sforzo richiesto non è uno sforzo costante nel tempo. Gli esperimenti, come ci si aspettava, non hanno evidenziato risposte significative allo stress mentale in quanto i sensori utilizzati erano del tipo "non-fisiologici".

Sia il modello Activitrax che il Sensolog (sensibili all'attività del portatore) rispondono all'esperimento della valigia in modo interessante e allo stesso tempo che solleva numerose problematiche. Nel sollevare il peso con entrambe le braccia o con il braccio destro (arto lontano dalla localizzazione del PM) la risposta in frequenza dell'apparecchio era più che soddisfacente ma nel sollevare la valigia con il braccio sinistro, il PM provocava un incremento della frequenza cardiaca superiore alla norma. Il sensore piezoelettrico presente

nella cassa del PM infatti è sollecitato maggiormente quando vengono utilizzati i muscoli pettorali della parte dove è impiantato il PM e non vi è un esercizio nella parte contro laterale che controbilanci lo sforzo. Le differenze tra le risposte fornite dai due sistemi può essere spiegata con le differenze nelle trattazioni dei segnali una volta percepiti dai sensori: il cristallo piezoelettrico montato sul modello Sensolog infatti è più sensibile alla pressione piuttosto che alle vibrazioni, mentre il PM Activatrix risponde in maniera più marcata a queste ultime. Questo può indurre a pensare che L'Activatrix sia un dispositivo meno specifico ma l'insieme degli algoritmi utilizzati per processare i vari segnali in input al dispositivo gli permettono di assumere un comportamento migliore rispetto al Sensolog simulando meglio il comportamento del nodo del seno¹².

Il modello Meta, che monta sensori in grado di rilevare la ventilazione minuto, e il Vitatron Tx, che percepisce l'intervallo QT, ritardano spesso la risposta a sforzi improvvisi modulando inoltre una frequenza al di sotto del normale in quasi tutti i test di protocollo. La lentezza del Vitatron può essere facilmente imputabile al cambiamento della durata dell'intervallo QT all'inizio dell'esercizio. E' stata infatti dimostrata la presenza di un prolungamento inaspettato dell'intervallo QT all'inizio dell'esercizio al tapis roulant prima del suo accorciamento dopo lo stress prolungato. Nonostante i miglioramenti sviluppati negli algoritmi di rilevazione, questa scoperta si è dimostrata un notevole ostacolo da superare al fine di ottenere una risposta rapida allo stimolo. Il modello in questione è comunque il migliore nella risposta allo stress mentale ed emotivo. Ciò dimostra che questo tipo di sensore può essere considerato "fisiologico" grazie alla sua risposta basata sul probabile incremento delle unità adrenergiche in circolo durante il protocollo; questo infatti produce un accorciamento dell'intervallo QT rendendo possibile ricreare la normale risposta cronotropica. Il modello Meta presenta una perdita di specificità in quanto non sempre ad un aumento della frequenza cardiaca corrisponde un aumento nella frequenza respiratoria o della ventilazione minuto. Così anche se la risposta allo stress è migliore che negli altri modelli essa è comunque molto bassa rispetto ai soggetti di controllo.

In generale i PM a doppia camera rispondono più correttamente alle attività quotidiane; il suddetto studio ha però evidenziato i limiti di questa tecnologia. In particolare il Medico Phymos VDD risponde allo stress mentale fornendo in output una frequenza di stimolazione ben inferiore a quella osservata nei soggetti di controllo.

La maggior parte dei soggetti a cui era stato impiantato un PM di tipo DDDR presentava sia una disfunzione del nodo del seno sia un alto grado di blocco atrioventricolare. Questa condizione è pertanto l'unica presa in considerazione. In tal caso si procede combinando un monitoraggio dell'attività residua del seno con un sensore di attività in modo da "sostenere" il nodo del seno qualora la sua risposta risulti insufficiente. Se sottoposto a stress mentale il sensore di attività risulta del tutto inutile ed il monitoraggio dell'attività del nodo seno sebbene produca un minimo aumento della frequenza di stimolazione non riesce a modulare in modo adeguato il battito cardiaco⁹. Nonostante ciò questo sistema si comporta decisamente meglio rispetto a qualsiasi altro PM monocamerale studiato nell'esperienza.

6.5 Conclusioni

Tutti i modelli trattati in questo studio hanno mostrato, se comparata con quella dei soggetti di controllo, un'appropriatezza risposta all'esercizio al tapis roulant. I dati raccolti mostrano che la simulazione della naturale risposta cronotropica durante le azioni quotidiane nei pazienti trattati con un PM VVIR è generalmente scadente. I vantaggi e svantaggi dei diversi sistemi dipendono dalla loro specificità e sensibilità nel rilevare la richiesta fisiologica dell'organismo. Una combinazione dei diversi sensori può migliorare l'adattamento della frequenza di stimolazione nei PM rate responsive a singola camera.

⁶L'utilizzo dei "vecchi" sensori per il rilevamento dell'attività fisica uniti ai cosiddetti sensori "fisiologici" di nuova concezione ha portato, e porterà, ad un notevole miglioramento delle caratteristiche della funzionalità rate responsive, in modo da poter permettere al portatore una qualità della vita paragonabile a quella di un soggetto sano simulando tra le varie cose le variazioni circadiane del battito cardiaco⁷.

CAP. 7 BIBLIOGRAFIA

1. Chris P. Bolter, Suzanne j. Wilson (1999), "Influence of right atrial pressure on the cardiac pacemaker response to vagal stimulation", *The American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, Department of Physiology and the Centre for Neuroscience, University of Otago, Dunedin, New Zealand.
2. John Camm, M.D., F.R.C.P., F.A.C.C. (1993), "New and Combined Sensors for Adaptive-Rate Pacing", *Electrophysiology, Pacing, and Arrhythmia*, St. George's Hospital Medical School, London, England, 16,240-248.
3. D. Cooper (1999), "Comparison of Activity Sensors and Algorithms for Rate-Responsive Pacemakers Using Ambulatory Monitoring", *IEEE engineering in medicine and biology*, Telectronics Pacing Systems, Englewood, Colorado, USA
4. G Ital Aritmol Cardioslim (2005), "Monitoraggio emodinamico Intracardiaco mediante rilevazione dell'impedenza trans valvolare (TVI): applicazioni in un pacemaker impiantabile", *G Ital Aritmol Cardioslim*, vol. 8, n. 2.
5. De Bac Margherita (2004), "In arrivo le cellule «pace-maker». Al congresso di Marilleva: per ora esperimenti solo sugli animali", *Corriere della sera*, pagina 19, 26/01/2004.
6. Sum-kin Leung, Chu-Pak Lau, Man-Oi Tang (1998), "Cardiac Output Is A Sensitive Indicator Of Difference In Exercise Performance Between Single And Dual Sensor Pacemakers", *Pace*, Vol. 21, Part I, University Of Hong Kong, Hong Kong.
7. Markus Matula, Eckhard Alt, Michael Heinz, Heinz Theres, Rudolf Thilo (1988), "A new mechanical sensor for detecting body activity and posture", *Cardiovascular techniques I*, Medical Clinic, Rechts der Isar Medical Center, Munich, FRG.
8. Morris GM., Boyett MR. (2009), "Perspectives -- biological pacing, a clinical reality?", *Therapeutic advances cardiovascular disease*, University of Manchester, 3(6):479-83.
9. Nägele H., Rödiger W., Castel MA. (2008), "Rate-responsive pacing in patients with heart failure: long-term results of a randomized study", *Europace*, Hamburger (Germany), Oct, 10(10):1182-8.

10. Occhetta E., Corbucci G., Bortnik M., Pedrigi C., Said S.A., Droste H.T., Hofmann R., Marino P. (2010), "Do electrical parameters of the cardiac cycle reflect the corresponding mechanical intervals as the heart rate changes?", *Europace*, Novara (Italy), 26 mar., 12(6):830-4.

11. V. Paul, B.Sc., M.R.C.P., C. Garratt, B.A., M.R.C.P., A. J. Camm, M.D., F.R.C.P., F.A.C.C. (1989), "Combination of Sensors to Provide Optimal Pacing Rate Response", *Electrophysiology, Pacing, and Arrhythmia*, Department of Cardiological Sciences St. George's Hospital Medical School Cranmer Terrace London, 12, 400-404.

12. F. Provenier, L. Jordaens (1994), "Evaluation of six minute walking test in patients with single chamber rate responsive pacemakers", *Br Heart*, Department of Cardiology, University Hospital, Ghent, Belgium, 72: 192-196.

13. Philippe Ritter, Wilhelm Fischer (1998), *Cardiac Pacing in clinical practice*, Copyright Springer – Verlag Berlin Heidelberg.

14. Heidi J. Smith, Neal E. Fearnot, William A. Hillenbrand (1990), "Concepts of Rate Responsive Pacing", *IEEE engineering in medicine and biology*, Biomedical Engineering Center, Purdue University, June.

15. N. Sulke, A. Pipilis, R. A. Henderson, C. A. Bucknall, E. Sowton (1990), "Comparison of the normal sinus node with seven types of rate responsive pacemaker during everyday activity", *Br Heart*, Department of Cardiology, Guy's Hospital, London, 64:25-31.

16. Uebing A., Diller G.P., Li W., Maskell M., Dimopoulos K., Gatzoulis MA. (2010), "Optimised rate-responsive pacing does not improve either right ventricular haemodynamics or exercise capacity in adults with a systemic right ventricle", *Cardiology in the Young Cambridge University Press*, Cambridge, 11: 1-10.

17. Vellone E., Rega ML., Galletti C., Alvaro R., Sansoni J. (2008), "Quality of life in people with pacemaker", *Professioni infermieristiche*, Università Tor Vergata (Roma), 61(4):235-44.

18. Wayne Arthur, G.C. Kaye (2001), "Clinical Use of Intracardiac Impedance: Current Applications and Future Perspectives", *Journal of pacing and clinical electrophysiology*, Volume 24, No. 4, Part 1, Castle Hill Hospital, East Yorkshire, England.

