



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**“PACEMAKER LEADLESS: LA NUOVA GENERAZIONE
DELLA STIMOLAZIONE CARDIACA ARTIFICIALE”**

Relatore: Prof. Antonio-Daniele Capobianco

Laureanda: Martina Sgarbossa

ANNO ACCADEMICO 2022 – 2023

Data di laurea: 28/09/2023

*A me stessa,
non smettere mai di sognare la grande muraglia cinese*

Sommario

Introduzione	3
1 L'attività cardiaca e le sue possibili alterazioni	4
1.1 Anatomia e fisiologia del cuore	4
1.2 Sistema di eccito-conduzione del cuore	8
1.3 Misurazione dell'attività cardiaca: l'ECG	10
1.4 Aritmie cardiache e indicazioni all'impianto di un pacemaker	13
2 Stimolazione cardiaca artificiale	18
2.1 Il pacemaker cardiaco artificiale	18
2.2 Componenti di un circuito di stimolazione	20
2.2.1 Tecnologia di un pacemaker	21
2.2.2 Tecnologia di un elettrocatteter	22
2.2.3 Procedura di impianto	25
2.2.4 Misure elettriche e parametri di stimolazione	26
2.3 Modalità di stimolazione del cuore	29
2.3.1 Il Sensing	29
2.3.2 Il Pacing	30
2.3.3 Tipologie di pacemaker	32
2.3.4 La terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT)	35
3 Pacemaker leadless: il futuro della stimolazione cardiaca artificiale	38
3.1 Tecnologia leadless ("senza fili")	38
3.2 Nanostim LCP VS Micra TPS: i primi pacemaker cardiaci senza fili	39
3.2.1 Nanostim LCP e Micra TPS a confronto	39
3.2.2 Dati di sicurezza ed efficacia	41
3.3 Pacemaker senza fili o pacemaker transvenosi	43
3.4 Micra AV e la sincronia atrio-ventricolare	45
3.5 Innovazioni future: i pacemaker bicamerale senza fili	48
3.5.1 Pacemaker leadless AVEIR	48
3.5.2 Tecnologia i2i	51
3.5.3 Stimolazione senza fili per la CRT	53
4 Conclusioni	56
4.1 Prospettive future: il pacemaker leadless sostituirà completamente quello tradizionale?	56
Bibliografia	58

Introduzione

Nelle antiche civiltà, il cuore era considerato molto più di una semplice “pompa”, era la *sede dell'anima*. Gli antichi egizi, ad esempio, erano soliti pesare il cuore dei morti, in modo che gli Dei potessero misurare quanto essi fossero stati meritevoli in vita.

Allo stesso modo, in anatomia il cuore è uno dei principali organi vitali del corpo, che contraendosi continuamente tra un battito e l'altro, garantisce all'uomo uno stile di vita sano e adeguato.

Tuttavia, le malattie cardiovascolari costituiscono ancora oggi uno dei più importanti problemi di salute pubblica, in particolare le aritmie cardiache riducono l'efficienza del sistema cardiocircolatorio danneggiando la salute del paziente fino a comprometterla.

L'introduzione della stimolazione cardiaca transvenosa o elettrostimolazione a metà del secolo scorso ha segnato uno dei principali progressi della medicina moderna.

I pacemaker cardiaci impiantabili (PM) insieme ad altri dispositivi di defibrillazione e di resincronizzazione cardiaca (CRT) si sono dimostrati preziosi strumenti terapeutici per il miglioramento della qualità e della durata di vita dei pazienti affetti da disturbi del ritmo cardiaco.

In tutto il mondo ci sono circa 3 milioni di persone con pacemaker cardiaco artificiale e, ogni anno, 600 mila pazienti, di cui 20 mila in Italia, vengono sottoposti all'impianto chirurgico di questo dispositivo “salvavita”, che, salvo rare eccezioni, non modifica le attività o lo stile di vita del ricevente.

I pacemaker cardiaci artificiali sono piccoli dispositivi elettronici composti da una batteria, un generatore di impulsi e uno o più elettrocateri, che hanno il ruolo di percepire il ritmo cardiaco e trasmettere impulsi elettrici, se necessario, per stimolare il cuore e sopperire all'inefficienza del pacemaker naturale.

Tuttavia, i pacemaker cardiaci transvenosi possono essere la causa di complicanze acute o croniche, legate sia alla tasca sottocutanea, che circonda il generatore di impulsi, che agli elettrocateri impiantati per via transvenosa. Le principali complicanze includono lo pneumotorace, la perforazione cardiaca, la dislocazione dell'elettrocateri, l'infezione o ematoma della tasca e le endocarditi.

Con lo scopo di eliminare elettrocateri e tasche sottocutanee dai sistemi di stimolazione tradizionali, recenti progressi tecnologici hanno portato allo sviluppo di pacemaker cardiaci “leadless”, ovvero “senza fili”, per il trattamento delle aritmie cardiache.

Questi nuovi sistemi di stimolazione cardiaca artificiale, più miniaturizzati e senza elettrocateri, presentano il generatore d'impulsi e gli elettrodi contenuti in una singola unità totalmente intracardiaca.

Ad oggi, nell'uomo sono stati studiati due pacemaker cardiaci senza fili: il "Nanostim Leadless Pacemaker" (LCP) e il "Micra Transcatheter Pacing System" (TPS).

Gli studi iniziali di questi due dispositivi hanno già mostrato risultati favorevoli in termini di efficacia e sicurezza rispetto ai pacemaker transvenosi.

In attesa di ulteriori sviluppi futuri, i pacemaker leadless potrebbero inaugurare una nuova era di stimolazione monocamerale e multicamerale senza fili, cioè completamente priva di elettrocateri.

CAPITOLO 1: L'attività cardiaca e le sue possibili alterazioni

1.1 Anatomia e fisiologia del cuore

Il cuore è un organo muscolare cavo che costituisce il centro motore del sistema cardiovascolare. Quest'ultimo può essere descritto come un sistema idraulico, costituito da una serie di tubi (vasi sanguigni) riempiti con un liquido (sangue) e connessi a una pompa (cuore).

Nel sistema circolatorio, il cuore pompa sangue attraverso un sistema chiuso di vasi: questo circuito unidirezionale dirige il sangue lungo l'intero organismo e assicura sia la distribuzione efficiente di gas, nutrienti, acqua e ormoni sia l'escrezione di sostanze metaboliche di scarto come l'anidride carbonica e i cataboliti rilasciati dalle cellule.

I vasi sanguigni che prelevano il sangue dal cuore sono detti "arterie", mentre quelli che lo riportano sono detti "vene".

Nel sistema cardiovascolare, il sangue scorre in un'unica direzione per la presenza di un sistema di valvole localizzato, sia nel cuore sia nelle vene, che impedisce al sangue di invertire la propria direzione di flusso.

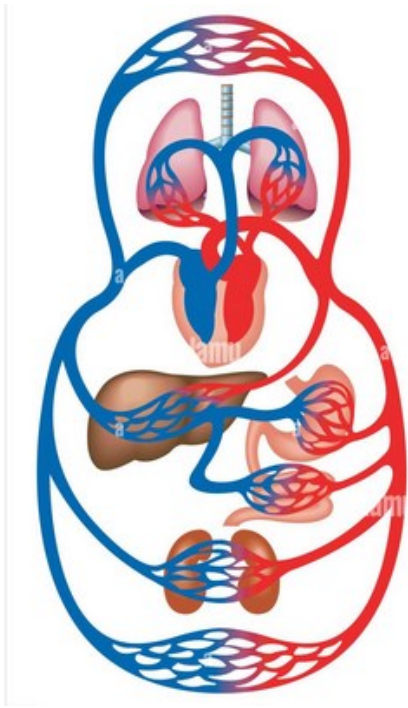


Figura 1.1 Il sistema cardiovascolare. È rappresentato come un circuito chiuso in cui il cuore è una pompa che fa circolare il sangue attraverso l'intero organismo, le arterie portano il sangue lontano dal cuore e le vene lo riportano al cuore.

Per convenzione il cuore destro è indicato in blu per rappresentare il sangue dal quale i tessuti hanno preso ossigeno (sangue de-ossigenato) mentre il cuore sinistro è indicato in rosso (sangue ossigenato). La scelta dei colori riflette ciò che accade nella realtà: il sangue ossigenato è rosso acceso mentre quello de-ossigenato è di un rosso più scuro.

Il cuore è diviso da una parete centrale, detto "SETTO" (interatriale e interventricolare), nella metà sinistra e destra. Ogni metà funziona come una pompa indipendente, costituita da un atrio nella parte superiore e un ventricolo nella parte inferiore. L'atrio riceve il sangue che ritorna al cuore attraverso le vene e il ventricolo lo pompa ai vari distretti attraverso le arterie. L'atrio e il ventricolo destro formano il cuore destro, che riceve e pompa sangue povero di ossigeno ai polmoni; l'atrio e il ventricolo sinistro formano il cuore sinistro, che riceve il sangue nuovamente ossigenato dai polmoni e lo pompa ai tessuti di tutto l'organismo.

È possibile distinguere due tipi di circolazione: polmonare e sistemica.

La circolazione polmonare, la quale forma un circuito chiuso tra il cuore e i polmoni, si origina nell'atrio destro dove il sangue venoso, povero di ossigeno e ricco di anidride carbonica, fluisce nel ventricolo destro e viene pompato all'interno dell'arteria polmonare. Questa si divide a sua volta in due rami, ciascuno diretto verso un singolo polmone e termina ramificandosi in capillari sempre più piccoli e sottili che raccolgono l'ossigeno a livello degli alveoli. Il sangue ossigenato viene poi convogliato in vasi di dimensioni sempre maggiori fino alle vene polmonari, che lo riversano nell'atrio sinistro.

Nel caso della circolazione sistemica, il sangue ossigenato e ricco di nutrienti, proveniente dai polmoni, viene pompato dal ventricolo sinistro all'interno dell'aorta, la più grande arteria del corpo umano, che lo distribuisce al resto dell'organismo. Una volta avvenuti gli scambi a livello dei capillari, il sangue ricco di anidride carbonica e prodotti di scarto, viene riversato dalla vena cava superiore e inferiore nell'atrio destro.

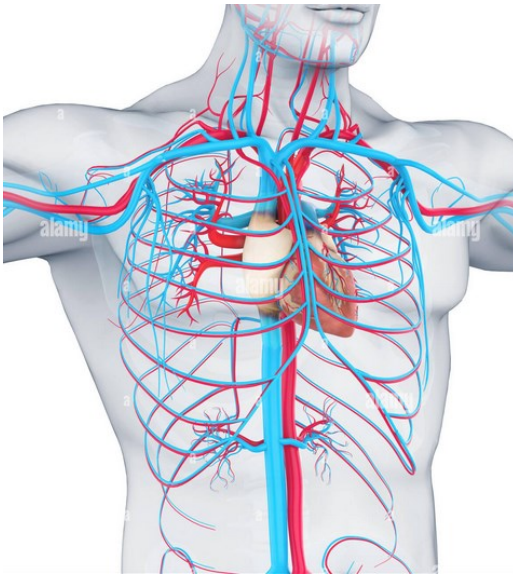


Figura 1.2 Posizione del cuore

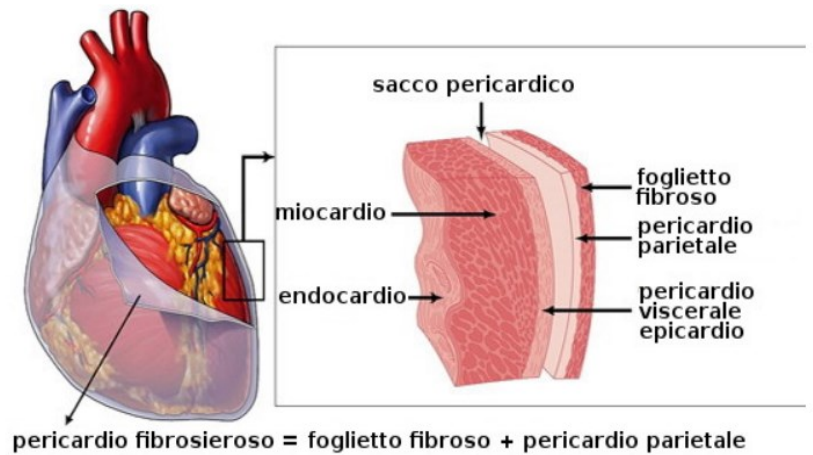


Figura 1.3 Componenti del pericardio

Il cuore è situato all'interno della cavità toracica, nello spazio compreso tra i due polmoni detto "mediastino"; è leggermente spostato a sinistra con l'apice a contatto con il diaframma e anteriormente è protetto dallo sterno.

Il cuore è avvolto da una sacca membranosa resistente, il pericardio, che è costituito da due strati: uno più esterno detto pericardio fibroso e uno interno detto pericardio sieroso costituito a sua volta da due foglietti interni detti pericardio parietale, più esterno, e pericardio viscerale o epicardio, più interno, che aderisce direttamente con il muscolo cardiaco.

Tra i due foglietti del pericardio sieroso è presente la cavità pericardica, che contiene un liquido che lubrifica la superficie esterna del cuore mentre questo batte all'interno della sacca. Questo liquido è di fondamentale importanza per evitare sfregamenti tra il cuore e il pericardio.

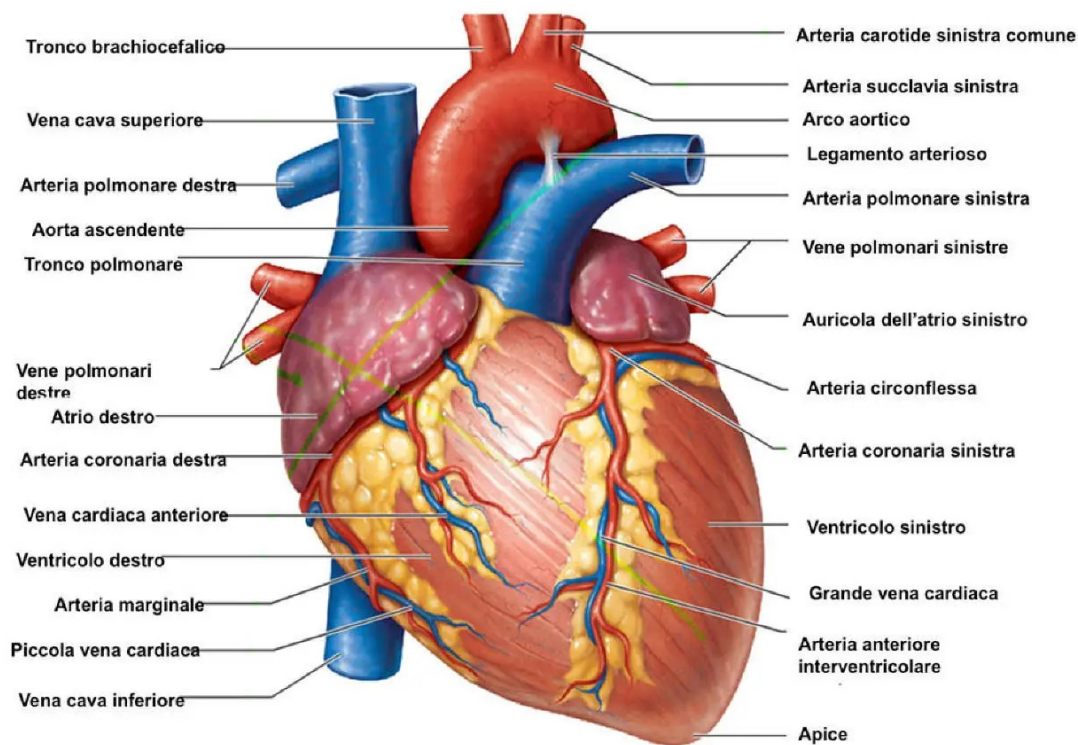


Figura 1.4 Struttura del cuore

La parete cardiaca è composta da tre strati: l'epicardio, una sottile e trasparente membrana sierosa, il miocardio, un tessuto muscolare cardiaco di cui è composto principalmente il cuore e l'endocardio, un sottile strato di tessuto endoteliale che riveste l'interno del miocardio e ricopre le valvole cardiache.

Il cuore, come già specificato in precedenza, presenta 4 camere cardiache: 2 atri e 2 ventricoli, rispettivamente a destra e a sinistra.

Sebbene il flusso ematico nel cuore sinistro sia separato da quello destro, le due parti si contraggono in modo coordinato: prima si contraggono insieme gli atri, poi i ventricoli.

Lo scorrimento del sangue dagli atri ai ventricoli e, successivamente, dal ventricolo sinistro all'aorta o dal ventricolo destro all'arteria polmonare avviene attraverso valvole cardiache specifiche e unidirezionali che impediscono il reflusso del sangue nel cuore. Esse si aprono e si chiudono unicamente in seguito a variazioni di pressione intracardiaca.

Quattro anelli di tessuto connettivo fibroso circondano le quattro valvole del cuore. La presenza di questo tessuto fibroso permette ai segnali elettrici di scorrere verso l'apice non disperdendosi, facendo sì che la contrazione del cuore avvenga dal basso verso l'alto.

Funzionalmente significa che i ventricoli si contraggono a partire dall'apice verso la base del cuore, in modo che il sangue venga pompato verso la parte superiore del cuore.

Più nello specifico, ci sono due serie di valvole cardiache che garantiscono un flusso unidirezionale del sangue: le valvole atrio-ventricolari collocate tra gli atri e i ventricoli e le valvole semilunari, cosiddette per la forma dei lembi valvolari che ricorda la luna crescente, collocate tra i ventricoli e le arterie.

La valvola che separa l'atrio destro e il ventricolo destro è detta valvola tricuspide, in quanto è formata da tre lembi o cuspidi, mentre la valvola tra l'atrio sinistro e il ventricolo sinistro è detta bicuspide o mitrale perché formata da due lembi. La valvola aortica separa il ventricolo sinistro dall'aorta e la valvola polmonare separa il ventricolo destro dall'arteria polmonare, entrambe sono dotate di tre lembi.

1.2 Sistema di eccito-conduzione del cuore

La maggior parte del cuore è composto dalle cellule muscolari cardiache, o miocardio, ovvero fibre contrattili di muscolo striato analogo al muscolo scheletrico.

Tuttavia, solo l'1% delle cellule miocardiche è specializzato nel generare spontaneamente potenziali d'azione. Il segnale per la contrazione del cuore è quindi "miogeno", cioè si origina all'interno del muscolo cardiaco stesso.

Queste cellule miocardiche specializzate dette "autoritmiche" o "pacemaker" sono caratterizzate da un potenziale instabile che permette loro di depolarizzarsi spontaneamente e, inoltre, hanno la funzione di regolare la frequenza del battito cardiaco.

Il sistema di conduzione cardiaco è costituito dal nodo senoatriale (SA), posto nell'apice dell'atrio destro dove sono localizzate le cellule autoritmiche, dal nodo atrio-ventricolare (AV) e dal fascio di His o fascio atrio-ventricolare.

I potenziali d'azione che vengono generati spontaneamente dalle cellule pacemaker si propagano a tutto l'atrio tramite le gap junction (giunzioni comunicanti), che diffondono la depolarizzazione alle cellule contrattili adiacenti.

L'impulso elettrico si propaga, poi, velocemente, lungo un sistema di conduzione specifico (via internodale) che connette il nodo SA al nodo AV. Qui la conduzione elettrica viene rallentata per permettere agli atri di completare la loro contrazione prima dell'inizio della contrazione ventricolare.

Dal nodo AV, la depolarizzazione si sposta nei ventricoli tramite il fascio atrio-ventricolare che si divide in due rami principali: la branca destra e la branca sinistra. Le fibre delle branche continuano verso l'apice del cuore, diffondendo l'impulso ai ventricoli, e si diramano nelle cosiddette "fibre di Purkinjie" ad alta velocità di conduzione (4m/s). Queste rendono possibile l'attivazione sincrona delle cellule contrattili del cuore.

La contrazione procede dall'apice alla base del cuore dove sono presenti tutti i più grandi vasi sanguigni che portano il sangue o al circolo polmonare o al circolo sistemico.

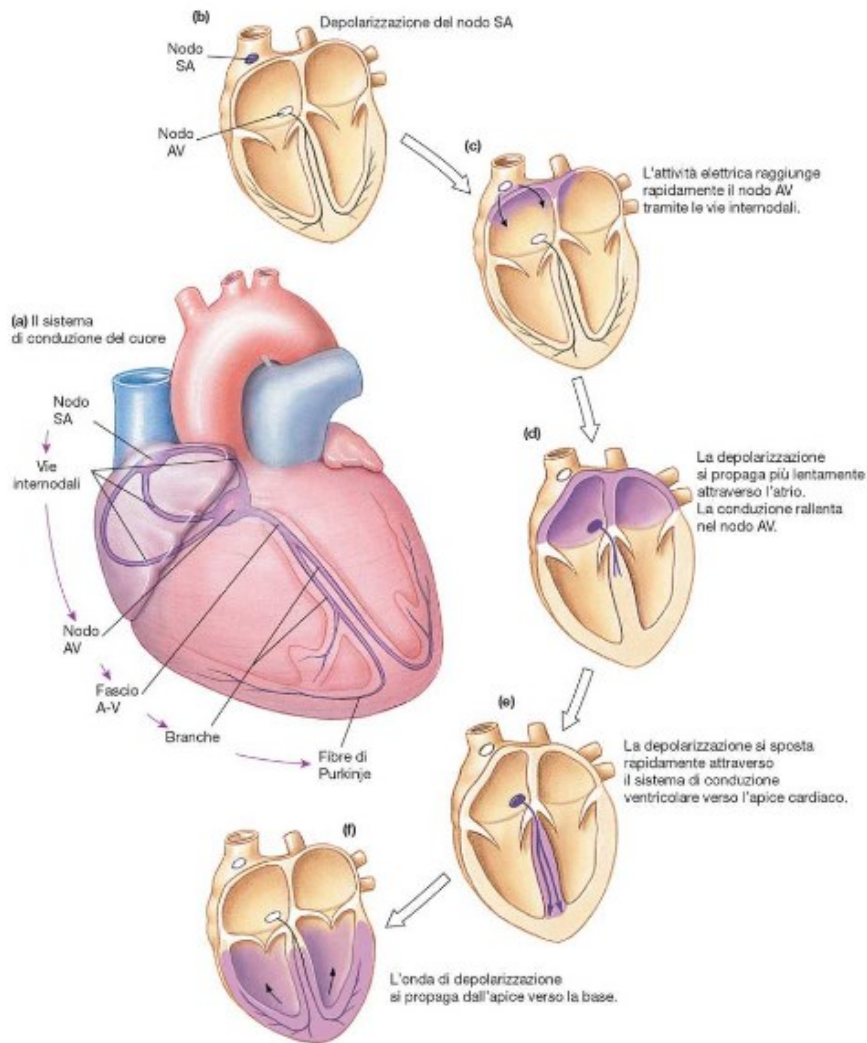


Figura 1.5 Il sistema di eccito-conduzione del cuore

Qualora il pacemaker principale non funzionasse (nodo SA), altre cellule nel sistema di conduzione, come il nodo atrio-ventricolare AV e le fibre di Purkinje, possono agire come pacemaker secondari. Il nodo AV ha una frequenza cardiaca di circa 50 battiti al minuto mentre le fibre di Purkinje hanno una frequenza molto bassa, tra i 25-40 battiti al minuto. Dunque, se la contrazione ventricolare è troppo lenta, per pompare un adeguato flusso di sangue potrebbe essere necessario impiantare chirurgicamente un pacemaker cardiaco artificiale.

1.3 Misurazione dell'attività cardiaca: l'ECG

L'attività elettrica del cuore si misura calcolando i potenziali superficiali, acquisiti mediante la collocazione di elettrodi sulla superficie del corpo, ad esempio sul torace.

L'insorgere di potenziali d'azione nel miocardio genera differenze di potenziale che variano nello spazio e nel tempo e che possono, quindi, essere registrate tramite gli elettrodi posizionati sulla superficie cutanea. Questo avviene grazie alla buona conducibilità elettrica del liquido interstiziale del corpo umano, contenente un'alta concentrazione di NaCl.

La registrazione dell'attività elettrica del cuore detta anche "elettrocardiogramma" o "ECG", fu perfezionata per uso clinico da Einthoven, che definì il cosiddetto "Triangolo di Einthoven", un triangolo ipotetico posizionato attorno al cuore e formato da coppie di elettrodi collocati su entrambe le braccia e sulla gamba sinistra. I lati del triangolo corrispondono alle tre derivazioni bipolari periferiche, date dalla distanza tra gli elettrodi e utilizzate per la registrazione.

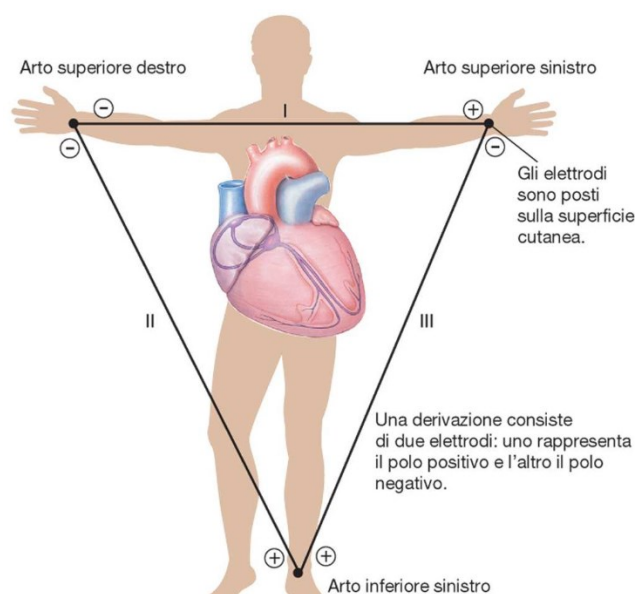


Figura 1.6 Triangolo di Einthoven

Un ECG viene registrato utilizzando una derivazione per volta: un elettrodo agisce come elettrodo positivo e l'altro agisce come elettrodo negativo della derivazione. Ad esempio, nella derivazione I, l'elettrodo sul braccio sinistro è designato come positivo e quello sul braccio destro come negativo. Quando un'onda elettrica, che attraversa il miocardio, si dirige verso l'elettrodo positivo, l'onda ECG si sposta verso l'alto rispetto alla linea di base e questo indica che il vettore flusso di corrente è orientato verso l'elettrodo positivo. Invece, se il movimento netto delle cariche elettriche è diretto verso l'elettrodo negativo, il tracciato si sposta verso il basso.

L'ECG è, quindi, una registrazione extracellulare della somma dei numerosi potenziali d'azione che hanno origine nel miocardio.

Il tracciato elettrocardiografico è caratterizzato da una sequenza di deflessioni positive e negative denominate “onde”, separate da alcuni tratti rettilinei detti “segmenti”.

La sequenza si ripete ad ogni ciclo cardiaco e si identifica con il termine di “intervallo R-R”.

Come emerge dalla figura 1.7, il tracciato elettrocardiografico di una persona sana presenta cinque onde caratteristiche, identificate con le lettere maiuscole P, Q, R, S e T.

Ogni ciclo ha inizio con l'onda P, che rappresenta la contrazione degli atri del cuore o depolarizzazione atriale e procede con un tratto rettilineo denominato “intervallo PR”, che esprime il tempo che impiega l'onda di depolarizzazione nel propagarsi dal nodo senoatriale lungo parte del sistema di conduzione elettrica del cuore presente sul miocardio (nello specifico, nodo atrio-ventricolare e fascio di His). Il complesso QRS rappresenta l'onda progressiva della contrazione dei ventricoli o depolarizzazione ventricolare ed è formato da due deflessioni negative (Q, S) e una positiva (R). Quando il cuore è completamente depolarizzato per un breve periodo non vi è alcuna attività elettrica (segmento ST). Segue, poi, l'onda T che rappresenta il rilassamento dei ventricoli o ripolarizzazione ventricolare. Infine, il segmento tra un'onda T e l'inizio del ciclo successivo corrisponde ad un momento in cui il cuore è elettricamente in quiete e il tracciato resta orizzontale fino a che non si origina un nuovo impulso nel nodo SA.

L'onda U segue l'onda T e proviene anch'essa dalla ripolarizzazione ventricolare; non è sempre apprezzabile in un ECG perché spesso ha dimensioni minime.

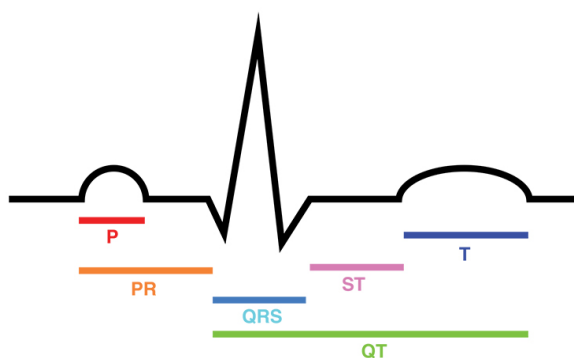


Figura 1.7 Onde e segmenti di un tracciato ECG

Ogni ciclo cardiaco si compone di due fasi: la diastole o rilassamento del muscolo cardiaco e la sistole o contrazione del muscolo cardiaco.

Dal momento che la depolarizzazione dà inizio alla contrazione muscolare, questi eventi elettrici (“onde”) di un ECG possono essere associati con la contrazione o il rilassamento del cuore.

Si stabilisce, quindi, una particolare correlazione tra i segnali elettrici dell'ECG e gli eventi meccanici del ciclo cardiaco: quest'ultimi sono leggermente in ritardo rispetto ai primi, proprio come la contrazione di una singola cellula muscolare cardiaca segue nel tempo il potenziale d'azione che la origina.

Il ciclo cardiaco inizia con atri e ventricoli a riposo, mentre l'ECG inizia con una depolarizzazione atriale. La contrazione atriale inizia durante la seconda fase dell'onda P e durante il segmento P-R i segnali elettrici vengono rallentati dal passaggio attraverso il nodo AV e il fascio AV. La contrazione ventricolare comincia subito dopo l'onda Q e continua nell'onda T, segue poi la ripolarizzazione ventricolare e quindi il rilasciamento ventricolare.

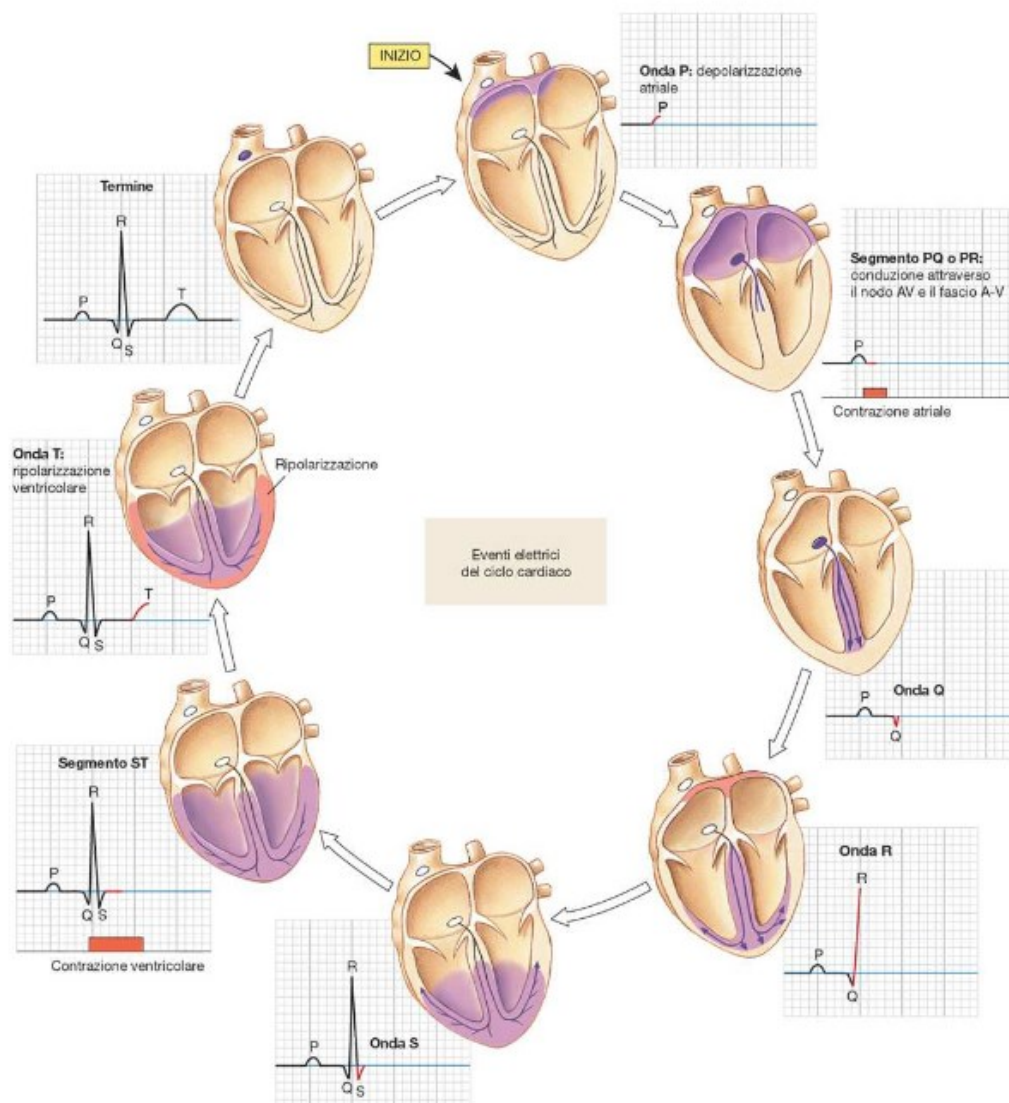


Figura 1.8 Correlazione tra un ECG ed eventi elettrici nel cuore. La figura mostra la corrispondenza tra eventi elettrici nell'ECG e le regioni in depolarizzazione (in viola) e in ripolarizzazione (in arancione) del cuore.

L'ECG fornisce una sorta di "visuale elettrica" tridimensionale del cuore, per questo motivo si utilizzano derivazioni diverse che danno informazioni dettagliate sulle differenti regioni di questo muscolo. Oggi l'ECG standard utilizzato in clinica prevede l'uso di 12 derivazioni, 6 periferiche, di cui 3 unipolari e 3 bipolari, e 6 precordiali.

L'ECG costituisce uno strumento diagnostico importante in medicina perché consente di registrare la frequenza cardiaca e il ritmo cardiaco, la velocità di conduzione e, persino, le condizioni dei tessuti nel cuore. Grazie ad esso, il cardiologo rileva non solo eventuali variazioni di dimensione e di durata delle onde causate da aritmie cardiache, anomalie del ritmo cardiaco e della conduzione elettrica, ma anche alterazioni strutturali delle cavità degli atri o dei ventricoli.

1.4 Aritmie cardiache e indicazioni all'impianto di un pacemaker

Si parla di aritmia quando il cuore batte troppo lentamente, troppo velocemente o in modo irregolare mentre, in condizioni normali a riposo, esso presenta un ritmo cardiaco, definito "sinusale," compreso tra 60-100 battiti al minuto.

Secondo la definizione fornita dal Ministero della Salute, le aritmie cardiache sono disturbi del ritmo cardiaco o della frequenza cardiaca dovuti a un'alterazione dei sistemi di conduzione dell'impulso elettrico del cuore.

Come descritto nei paragrafi precedenti, il ritmo cardiaco è un parametro vitale che dipende dal continuo e regolare funzionamento delle cellule del nodo SA, le quali fungono da pacemaker naturale. Esso può modificarsi in modo fisiologico o patologico.

Quando, in situazioni patologiche, il pacemaker naturale non è in grado di generare l'impulso elettrico o se quest'ultimo non è in grado di propagarsi a tutto il muscolo cardiaco a causa di anomalie sul sistema di conduzione cardiaco (nodo AV e fascio AV), l'azione di pompa del cuore viene notevolmente compromessa e il battito cardiaco subisce delle alterazioni anomale (aritmie).

Esistono tre tipi di aritmie cardiache: le bradiaritmie, quando il cuore batte più lentamente e la frequenza cardiaca scende sotto i 60 battiti al minuto, le tachiaritmie, quando il cuore batte più velocemente e la frequenza cardiaca supera i 100 battiti al minuto e le extrasistoli o aritmie del battito dove la ritmicità cardiaca è costantemente alterata e irregolare.

In tali situazioni, può rendersi necessaria l'applicazione di una opportuna stimolazione elettrica alla muscolatura cardiaca per regolare il ritmo cardiaco. Lo strumento in grado di

fornire questa elettrostimolazione prende il nome di “pacemaker”, di cui verrà fatta un’analisi approfondita nel capitolo 2.

I pacemaker possono essere utilizzati per un periodo transitorio se occorre stabilizzare il battito cardiaco dopo un evento traumatico, come può essere un infarto, o in maniera permanente se il cuore non è più in grado di recuperare la frequenza fisiologica.

Le indicazioni all’impianto di un pacemaker permanente si dividono in tre classi, come definito dalle linee guida AIAC (Associazione Italiana di Aritmologia e Cardioritmo) per la terapia basata su dispositivi delle anomalie del ritmo cardiaco:

- Classe I: quando vi è evidenza e/o generale consenso sull’utilità e sull’efficacia di una procedura o di un trattamento,
- Classe II: quando vi è divergenza di opinioni e/o discordanza di dati sull’efficacia o sull’utilità di pacemaker permanente,
- Classe III: quando vi è accordo generale sull’inutilità o l’inefficacia e la possibile dannosità di un pacemaker permanente.

Di seguito, vengono riportate le principali aritmie cardiache che possono essere trattate chirurgicamente con l’impianto di un pacemaker cardiaco artificiale a seconda del caso clinico specifico e i relativi tracciati ECG.

Le tachicardie sopraventricolari comprendono una serie di aritmie cardiache che hanno origine a livello dell’atrio o del nodo atrio-ventricolare. Il flutter atriale e la fibrillazione atriale appartengono a questa tipologia di tachicardie che, se associate a bradicardia, rappresentano uno stato patologico per cui è indicato l’impianto di pacemaker cardiaco artificiale.

La **fibrillazione atriale** è un’aritmia caratterizzata da un’attività elettrica atriale caotica e irregolare ad alta frequenza (300-600 bpm), la quale determina la perdita di funzionalità meccanica della contrazione atriale. L’atrio non si contrae più in maniera coordinata ma fibrilla.

L’aumento della frequenza contrattile degli atri si ripercuote sulla funzionalità dei ventricoli, alterandone fortemente anche la loro frequenza di contrazione.

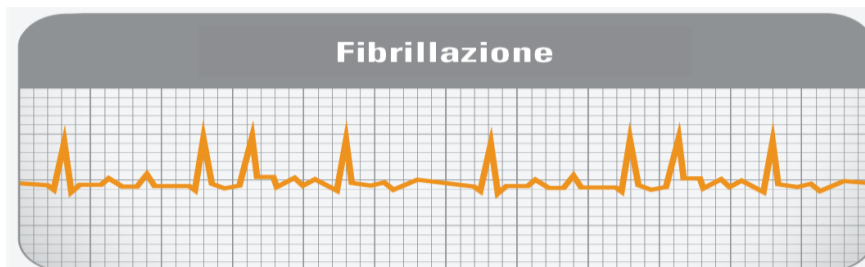


Figura 1.9 Tracciato ECG in presenza di **Fibrillazione atriale**: assenza di onde P, sostituite da onde f piccole e irregolari, ondulazioni di base a frequenza > 300 bpm, intervalli R-R irregolari.

Il **flutter atriale** è un'alterazione del ritmo cardiaco che induce un battito del cuore molto rapido, irregolare e di intensità variabile. Rispetto alla fibrillazione atriale, il flutter presenta un'attivazione atriale regolare con frequenza di contrazione leggermente inferiore, pari a circa 250-350 bpm. Un'ulteriore differenza tra flutter e fibrillazione riguarda l'impatto che queste due aritmie hanno sul ventricolo. Nel corso di esse, parte degli impulsi, diretti verso il ventricolo, viene bloccato a livello del nodo atrio-ventricolare. Questo blocco è assai maggiore nel flutter atriale tanto che la contrazione ventricolare può essere anche un quarto di quella atriale.



Figura 1.10 Tracciato ECG in presenza di **flutter atriale**: caratterizzato da un minimo di 2 fino a un massimo di 10 onde P prima di ogni complesso QRS; questo susseguirsi di diverse onde P prende il nome di tracciato a "dente di sega".

La malattia del nodo del seno costituisce un ampio spettro di aritmie cardiache che comprende la bradicardia sinusale, l'arresto sinusale, il blocco seno-atriale e l'incompetenza cronotropa, illustrati di seguito. Esse possono manifestarsi isolatamente o alternarsi ad episodi di tachiaritmia sopraventricolare, in genere fibrillazione atriale. Spesso la fibrillazione atriale è innescata da improvvisi rallentamenti della frequenza cardiaca (FC) o da arresti sinusali.

La **bradicardia sinusale** presenta una frequenza di scarica del nodo SA inferiore a 60 bpm. L'ECG mette in evidenza onde P a frequenza bassa e un intervallo R-R più lungo del normale.



Figura 1.11 Tracciato ECG in presenza di Bradicardia Sinusale: onde P regolari sia nel numero che nella distanza dal complesso QRS, intervallo R-R più lungo del normale.

L'**arresto sinusale** si genera dalla mancata formazione dell'impulso nel nodo SA con conseguente assenza di depolarizzazione atriale e periodi di asistolia ventricolare.



Figura 1.9 Tracciato ECG in presenza di arresto sinusale: onde P normali, complessi QRS normali, il ritmo di base è regolare, se la pausa è prolungata compare un battito di scappamento.

L'**incompetenza cronotropa** corrisponde all'incapacità da parte del nodo del seno di incrementare adeguatamente la frequenza cardiaca durante l'attività fisica, in particolare di raggiungere una frequenza pari almeno al 75% della sua frequenza teorica massima prevista per l'età, calcolabile con la formula (220bpm – età).

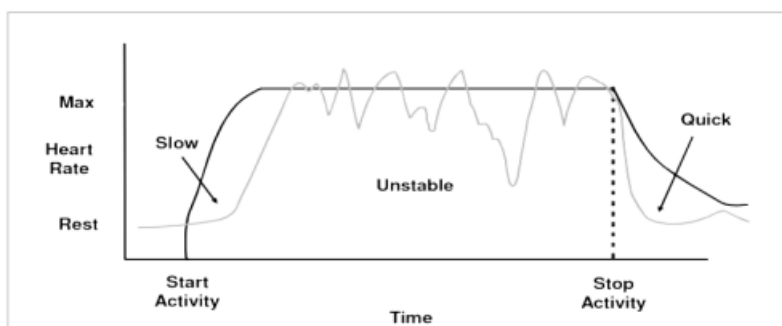


Figura 1.12 Andamento della frequenza nel tempo in un paziente con incompetenza cronotropa (grigio) e in paziente sano (nero).

I blocchi atrio-ventricolari (BAV) sono disturbi della conduzione dell'impulso elettrico, transitorio o permanente, che hanno origine a livello del nodo atrio-ventricolare in seguito al danneggiamento del tessuto miocardico specifico. Ciò comporta una mancanza di sincronia tra le varie cavità cardiache.

Questi sono classificati in tre gradi:

- Nel BAV di I grado (conduzione rallentata), tutti gli impulsi atriali sono condotti ai ventricoli con ritardo. Se il complesso QRS è normale, il ritardo di conduzione è a livello del nodo AV (90%), se invece il QRS è prolungato, il ritardo può essere sia a livello del nodo AV che del sistema His-Purkinje.

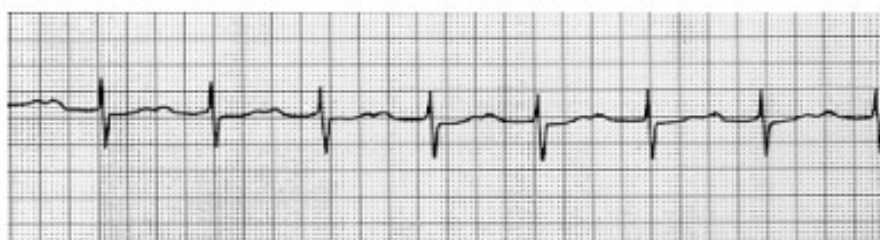


Figura 1.13 *Tracciato ECG in presenza di BAV di I grado: intervallo PR prolungato (20 s) e normale ritmo sinusale.*

- Il BAV di II grado (conduzione intermittente) è caratterizzato dalla mancata propagazione ai ventricoli di alcuni impulsi atriali che raggiungono il sistema di conduzione in un periodo in cui la giunzione AV non è fisiologicamente refrattaria.



Figura 1.14 *Tracciato ECG in presenza di BAV di II grado di tipo Mobitz I: allungamento dell'intervallo PR e onda P bloccata (cioè non seguita da un complesso QRS).*



Figura 1.15 Tracciato ECG in presenza di BAV di II grado di tipo Mobitz II: onde P bloccate senza allungamento dell'intervallo PR nei battiti precedenti.

- Il BAV di III grado (completo) è caratterizzato dall'assenza di tutta la conduzione atrio-ventricolare. Atri e ventricoli sono controllati da pacemaker indipendenti.

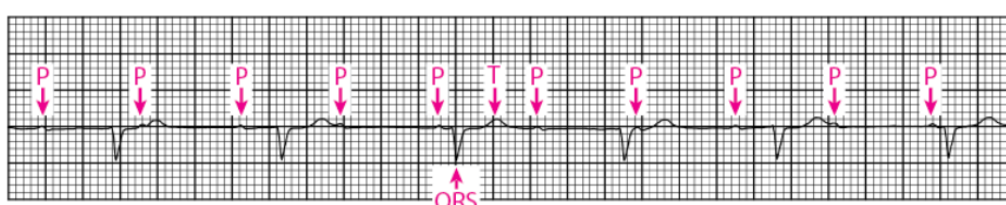


Figura 1.16 Tracciato ECG in presenza di un BAV di III grado (completo): nessuna relazione tra le onde P e i complessi QRS (dissociazione atrio-ventricolare).

CAPITOLO 2: Stimolazione cardiaca artificiale

2.1 Il pacemaker cardiaco artificiale

Il pacemaker cardiaco artificiale (PM), conosciuto anche con il nome di “segnapassi artificiale” o “cardiostimolatore”, è un piccolo dispositivo elettronico che rileva il ritmo cardiaco intrinseco e trasmette impulsi elettrici, se necessario, per stimolare la contrazione del cuore e sopperire all'inefficienza del pacemaker naturale, il nodo senoatriale.

Lo scopo principale di questo dispositivo è quello di mantenere una frequenza cardiaca adeguata perché il pacemaker naturale non è abbastanza veloce a causa dell'età o di una malattia cardiaca o perché il normale segnale elettrico non è in grado di raggiungere le camere di pompaggio (atri e ventricoli), causando il rallentamento della frequenza cardiaca, noto come “blocco cardiaco”.

Il dottor Ake Senning è stato il primo a impiantare un pacemaker cardiaco in un essere umano nel 1958, con una durata di sole 3 ore. Il dispositivo venne rimosso e sostituito con un secondo pacemaker.

Da allora, per più di 50 anni, i pacemaker cardiaci artificiali si sono rivelati preziosi strumenti terapeutici per il trattamento di patologie aritmiche cardiache, in particolare le bradiaritmie e i blocchi cardiaci.

Dal primo impianto sono stati fatti notevoli progressi tecnologici e, oggi, i pacemaker cardiaci artificiali possono essere utilizzati anche per il trattamento di tachicardie, per i pazienti a rischio di morte improvvisa (defibrillatori) e per l'insufficienza cardiaca mediante dispositivi CRT (terapia di resincronizzazione cardiaca).

I pacemaker possono essere temporanei o permanenti: quelli temporanei sono utilizzati per trattare i problemi cardiaci di breve durata, mentre quelli permanenti sono utilizzati per trattare le disfunzioni croniche del ritmo cardiaco.

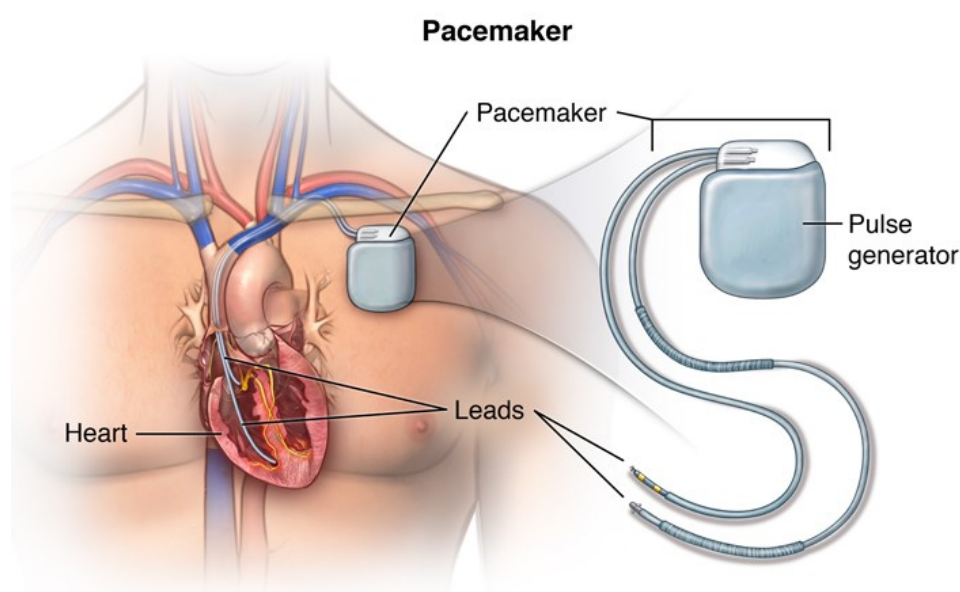


Figura 2.1 Il pacemaker: spessore 6 mm, peso 20 g, 46 x 50 mm

Il pacemaker è un dispositivo composto da un generatore di impulsi che stimola la contrazione di una o più camere cardiache, atri e ventricoli, per far sì che il cuore possa svolgere il suo ruolo di pompa. Tali impulsi possono essere autonomi quando il pacemaker stesso decide di erogarli in base alla propria programmazione, ad esempio un pacemaker programmato per stimolare il cuore ad una frequenza di 60 battiti/minuto erogherà un impulso ogni secondo, oppure a innesco, cioè stimolati da una causa naturale. È il caso, per esempio,

dei pacemaker che rilevano l'attività dell'atrio destro e stimolano il ventricolo destro di conseguenza.

Il pacemaker è connesso al cuore tramite uno o più “elettrocateri” ovvero fili dotati di elettrodi che sono collocati all'interno delle camere cardiache.

Un pacemaker artificiale è progettato per imitare il pacemaker naturale del cuore e le principali funzioni che può svolgere sono:

1. Stimolare in modo efficace e costante la depolarizzazione del miocardio in armonia con il ritmo cardiaco naturale (PACING).
2. Rilevare l'attività elettrica del cuore (SENSING). Quando il pacemaker rileva un battito cardiaco spontaneo, non rilascia alcun impulso di stimolazione.
3. Modulare la frequenza di stimolazione quando questa non è in grado di adattarsi alle esigenze metaboliche e fisiologiche del portatore.
4. Fornire informazioni sul funzionamento del cuore del paziente e del pacemaker.

2.2 Componenti di un circuito di stimolazione

Il pacemaker, gli elettrocateri, il cuore e il tessuto corporeo costituiscono insieme il circuito di stimolazione del cuore. La corrente elettrica può fluire solo quando questo circuito è chiuso.

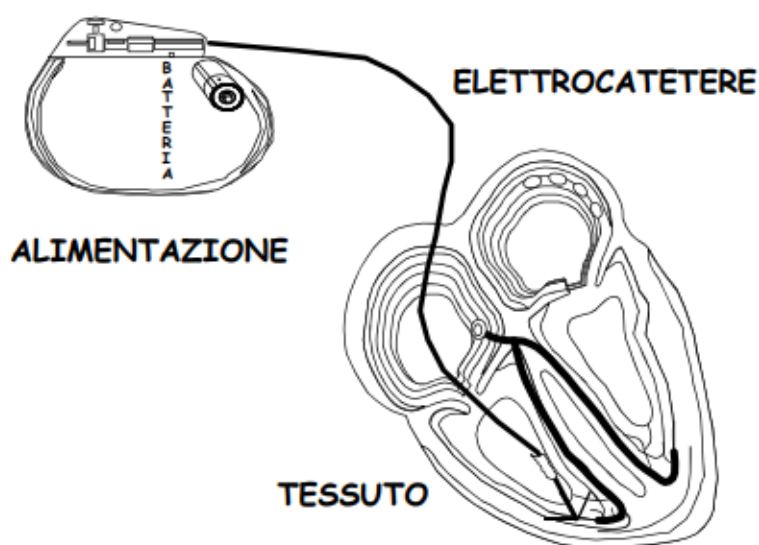


Figura 2.2 Il circuito di stimolazione del cuore è costituito dal pacemaker (stimolatore) da uno o più elettrocateri che tramite gli elettrodi entrano in contatto con il cuore.

2.2.1 Tecnologia di un pacemaker

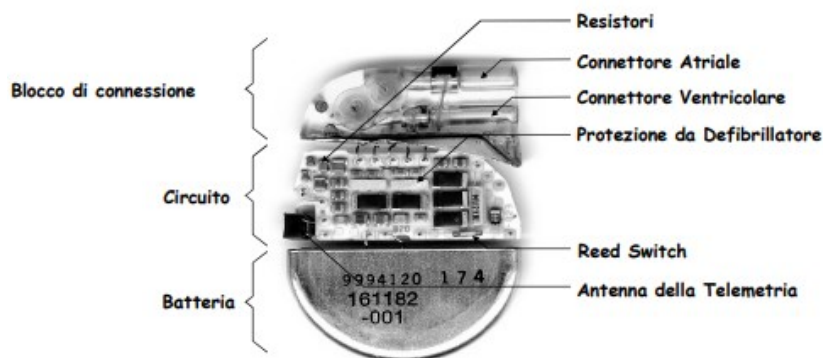


Figura 2.3 Componenti di un pacemaker

L'unità pacemaker è un "mini computer" che contiene una batteria costituita da un anodo in litio e una lega di argento-ossido di vanadio (SVO) e monofluoruro di carbonio (Cfx) per il catodo.

Nello specifico, vengono utilizzate le proprietà del litio per la facilità con cui esso perde gli elettroni del guscio esterno e, quindi, per il suo elevato potenziale elettrochimico, mentre la scelta del vanadio dipende dal fatto che, in quanto metallo di transizione con diversi stati di ossidazione, può essere sfruttato per raggiungere capacità maggiori.

In media la longevità della batteria è di circa dieci anni ma dipende da altri fattori come la percentuale di stimolazione e l'impedenza degli elettrocateteri.

La maggior parte dei pacemaker moderni utilizza anche batterie di litio-iodio costituite da un anodo in litio (Li) e un catodo in iodio (I₂). È una batteria che sviluppa una tensione di 2,8 V con elevata densità di energia e longevità, ma mostra un continuo e graduale calo di tensione negli anni dovuto all'incremento dell'impedenza interna.

Oltre alla batteria, ci sono dei circuiti elettronici (Figura 2.4) che svolgono funzioni che vanno dall'erogazione dell'impulso di stimolazione, al rilevamento del segnale intracardiaco, alla memorizzazione, al filtraggio e all'analisi dei segnali intracardiaci. Sono essenzialmente dei piccoli computer con RAM e ROM.

Questi circuiti elettronici complessi sono costituiti da un amplificatore di sensing che legge il segnale che proviene dall'elettrocatetere, un circuito logico che analizza il segnale, un circuito di uscita che permette di generare l'impulso elettrico e un circuito di comunicazione che permette la trasmissione dei dati tra il pacemaker e il dispositivo di programmazione, detto anche "programmatore specifico". Si tratta di un sistema informatico in grado di interagire con il pacemaker tramite la funzione di telemetria; i dispositivi più recenti sono abilitati al wireless. Questo dispositivo consente al medico di controllare il funzionamento

dell'elettrocatteter e la durata della batteria, di apportare modifiche alla programmazione del pacemaker e di valutare grandi quantità di dati rilevati da un sistema Holter integrato nel pacemaker.

Oggi, questi dispositivi sono dotati di grandi capacità di memorizzazione dei dati per monitorare il ritmo cardiaco del paziente e fornire un segnale elettrico adeguato a far battere il cuore alla frequenza desiderata.

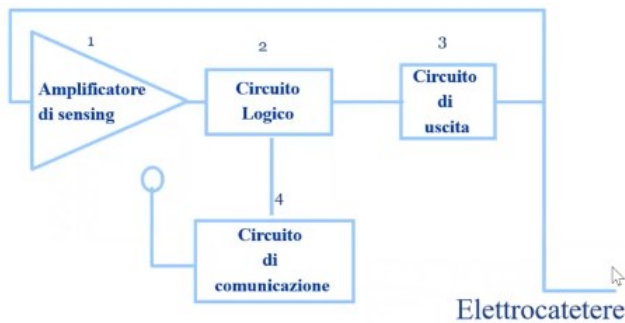


Figura 2.4 Il circuito di un pacemaker

Nella parte superiore del pacemaker si trova il blocco di connessione, una testina in resina idrossidrica che ha la funzione di collegare il pacemaker stesso al restante circuito di stimolazione del cuore mediante dei connettori. Sebbene esistano vari blocchi di connessione, tutti condividono un metodo di fissaggio degli elettrocatteteri tale da realizzare una connessione elettrica sicura. Se il tipo di blocco di connessione è errato, l'elettrocatteter potrebbe non essere inserito correttamente o il filo potrebbe allentarsi e, di conseguenza, la connessione elettrica risulterebbe non efficiente. Questo porterebbe ad un sistema di stimolazione non funzionante.

Tutto il sistema pacemaker è sigillato ermeticamente in un involucro rigido a base di titanio, un materiale anallergico dotato di buone proprietà di leggerezza e resistenza.

2.2.2 Tecnologia di un elettrocatteter

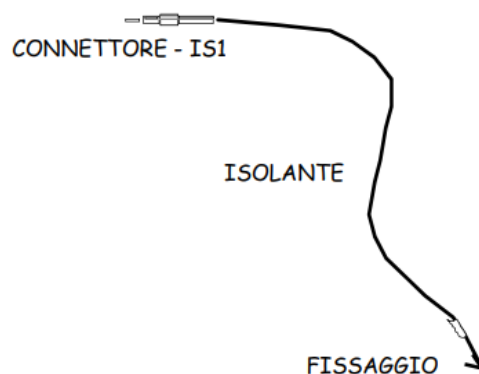


Figura 2.5 Componenti di un elettrocatteter

Gli elettrocateri di stimolazione sono cavi isolati, rivestiti di silicone o poliuretano, che trasmettono i segnali elettrici tra il cuore e il pacemaker.

Essi sono composti da tre parti funzionali: il connettore, l'isolante e l'elettrodo.

L'estremità prossimale o connettore assicura il collegamento permanente tra il pacemaker e l'elettrocatero stesso; un esempio di modello standard industriale è il connettore IS1.

L'estremità distale presenta delle superfici elettricamente attive denominate "elettrodi" che hanno lo scopo di fornire uno stimolo elettrico o rilevare l'attività elettrica cardiaca intrinseca.

Gli elettrocateri contengono bobine conduttrici fino agli elettrodi distali. A seconda della tipologia di bobina, gli elettrocateri sono di tipo coassiale (bobina all'interno di una bobina) o coradiale (bobine affiancate) (Figura 2.6).

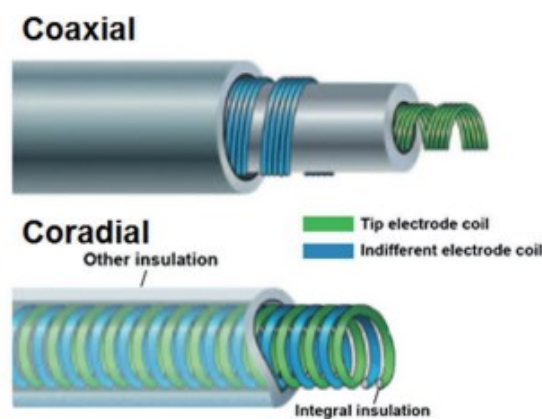


Figura 2.6 Elettrocatero coassiale e coradiale

A seconda del metodo di fissaggio alla parete intracardiaca, gli elettrocateri si dividono in elettrocateri a fissazione passiva ("a barbe") o a fissazione attiva ("a vite").

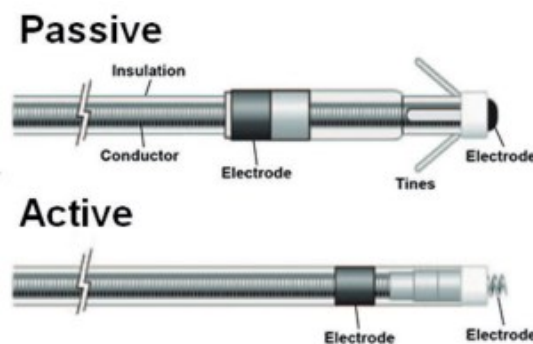


Figura 2.7 Elettrocatero a fissazione passiva e a fissazione attiva

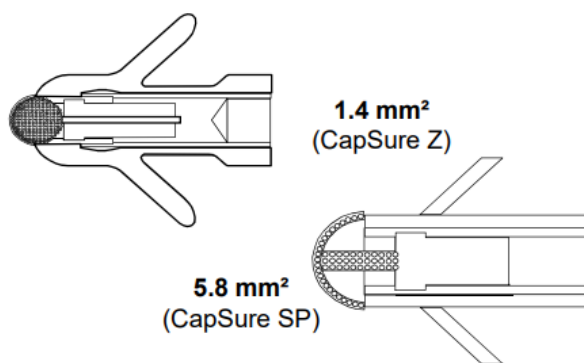


Figura 2.8 Elettrocateri a “barbe”

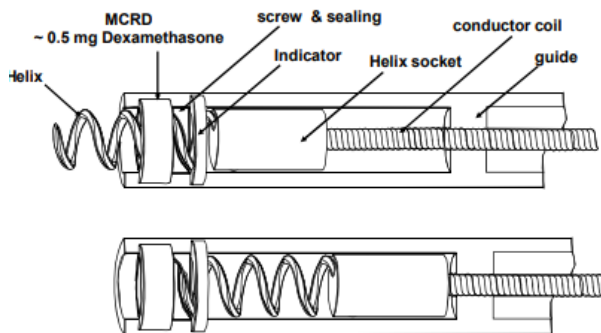


Figura 2.9 Elettrocateri a “vite retrattile”

In base alla polarità, gli elettrocateri si distinguono in **unipolari e bipolari**.

Gli elettrocateri unipolari hanno un solo elettrodo negativo nella parte distale, mentre l'altro elettrodo positivo è posizionato sulla cassa del generatore. Gli elettrocateri bipolari hanno due elettrodi nella parte distale.

La stimolazione avviene quando viene applicata una differenza di potenziale tra i due elettrodi. Nella configurazione bipolare, la differenza di potenziale si verifica tra la punta dell'elettrocateri (catodo) e un anello prossimale (anodo) posto a circa 10 mm, mentre in quella unipolare, la corrente viene erogata tra la punta dell'elettrocateri e il generatore di impulsi.

I cateteri bipolari possono essere utilizzati anche in modalità unipolare attraverso un'opportuna programmazione del dispositivo.

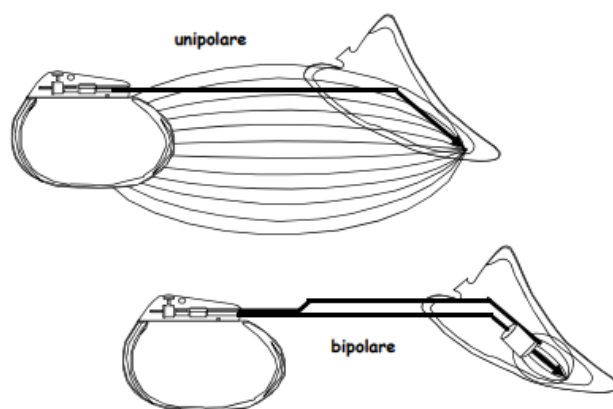


Figura 2.10 Elettrocateri unipolare con un singolo filo conduttore di corrente e bipolare con 2 fili conduttori

Nella configurazione unipolare, la corrente deve attraversare tutto il tessuto corporeo (essendo gli elettrodi distanti tra loro) e il segnale registrato risulta meno accurato a causa di fenomeni di “far-field”, percezione nell’atrio di potenziali ventricolari, di “cross-talk”, percezione in una camera dello stimolo erogato nell’altra camera e di interferenze elettromagnetiche, in presenza di campi elettrici molto intensi con conseguente inibizione del pacemaker. Tali limiti sono superati negli elettrocateri bipolari, in quanto il circuito di stimolazione, essendo più piccolo, porta ad un segnale più selettivo e accurato.

La differenza principale tra i due elettrocateri di stimolazione si osserva nel tracciato elettrocardiografico (ECG): la stimolazione monocamerale determina grandi impulsi detti “spikes” ben visibili nel tracciato ECG, invece la stimolazione bicamerale determina “spikes” di ampiezza ridotta e non sempre visibili.

L’ultimo componente fondamentale per un elettrocater è l’isolamento. Questo impedisce il cortocircuito elettrico tra le bobine conduttrici all’interno del catetere, il pacing di tessuti diversi dal cuore e facilita il passaggio del cavo nella vena durante la procedura di impianto del dispositivo.

Alcuni elettrocateri moderni sono realizzati a rilascio di steroidi. Questi, con l’esposizione ai fluidi corporei, vengono liberati per favorire la riduzione della risposta infiammatoria tissutale sull’elettrodo distale. Sopprimendo la risposta infiammatoria, lo steroide riduce i valori delle soglie di stimolazione, in modo da fornire margini di sicurezza per la stimolazione sempre più ampi e ridurre i requisiti energetici, aumentando potenzialmente la longevità del generatore di impulsi.

2.2.3 Procedura di impianto

Il pacemaker viene impiantato con una piccola procedura chirurgica, minimamente invasiva, eseguita in anestesia locale.

La tecnica di impianto più utilizzata è l’accesso transvenoso, che consente di accedere alle camere cardiache attraverso una delle vene che confluiscono nella vena cava superiore: la vena succlavia, sotto la clavicola, la vena cefalica o meno frequentemente la vena ascellare e la giugulare esterna.

La vena viene solitamente perforata alla cieca e utilizzata per far avanzare un filo guida, sotto fluoroscopia, fino al suo posizionamento nell’atrio destro.

A questo punto, vengono fatti avanzare una guaina e un dilatatore. Quando la guaina raggiunge il punto giusto, il filo guida e il dilatatore vengono retratti.

L'elettrocatteter viene inserito nella guaina e fatto avanzare sotto fluoroscopia fino alla camera cardiaca, dove viene fissato passivamente con le "barbette" o attivamente, avvitando la vite all'endocardio.

Quando gli elettrocatteteri sono posizionati in modo sicuro, la guaina viene rimossa e l'elettrocatteter viene cucito con una sutura non riassorbibile al tessuto sottostante; successivamente il generatore viene posizionato nella tasca sottocutanea, nella regione prepettorale, e collegato all'elettrocatteter.

Infine, l'incisione viene chiusa con suture riassorbibili e viene applicato un immobilizzatore del braccio per 12-24 ore.

Il giorno successivo all'impianto, viene eseguita una radiografia del torace in posizione eretta, anteroposteriore e laterale, per confermare la posizione dell'elettrocatteter ed escludere la complicanza dello pneumotorace.

L'intervento dura in media un'ora e il rischio di complicazioni chirurgiche è dell'1%-2%. Di solito si nota solo una piccola protuberanza della pelle nel punto in cui è stato impiantato il pacemaker.

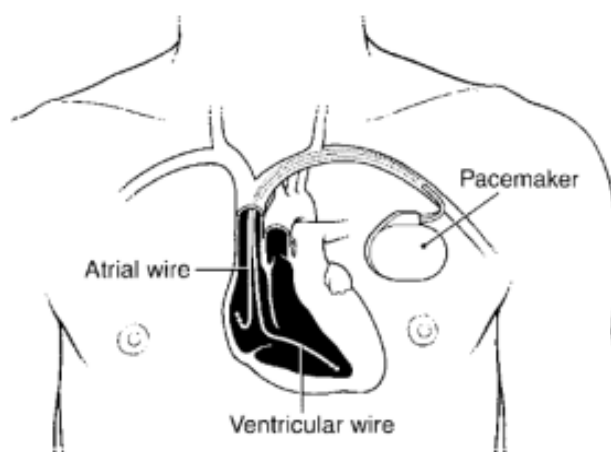


Figura 2.11 Schema di un sistema pacemaker a doppia camera che ha fili sia per la camera superiore (atrio destro) che per quella inferiore (ventricolo destro).

2.2.4 Misure elettriche e parametri di stimolazione

Durante la procedura d'impianto del pacemaker, vengono eseguiti dei test specifici per valutare la corretta posizione degli elettrocatteteri e l'efficacia del circuito di stimolazione del cuore. Tali verifiche hanno lo scopo di garantire la sicurezza del paziente e la durata della batteria, che dipende dalla corrente necessaria per alimentare il circuito di stimolazione.

Le misure elettriche da valutare sono:

- ✓ la soglia di stimolazione
- ✓ la soglia di rivelazione
- ✓ l'impedenza complessiva di stimolazione

La soglia di stimolazione rappresenta l'energia minima dell'impulso elettrico, necessaria per depolarizzare le cellule del miocardio in modo costante.

L'impulso elettrico erogato è descritto da due parametri di stimolazione: la sua ampiezza, definita come tensione elettrica misurata in volt (V), e la sua durata, definita come larghezza dell'impulso misurata in millisecondi (ms).

L'energia necessaria per stimolare il miocardio dipende, quindi, dalla larghezza dell'impulso programmato (durata) e dalla tensione erogata tra gli elettrodi (ampiezza).

Al momento dell'impianto, i valori tipici della soglia di stimolazione, misurati ad una durata dell'impulso di 0,5 ms, sono quelli a tensione inferiore a 1 V sia per la stimolazione dell'atrio che del ventricolo.

Esiste una relazione esponenziale (curva forza-durata) tra la soglia di stimolazione e l'ampiezza e durata dell'impulso elettrico, mostrata in Figura 2.12.

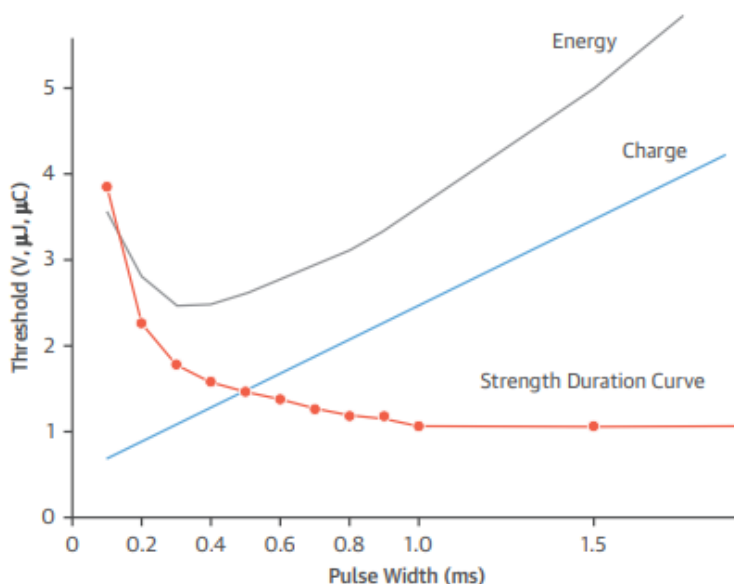


Figura 2.12 Relazioni tra le curve forza-durata ventricolare, espresse come carica ed energia.

Con una maggiore larghezza degli impulsi, è necessaria una minore tensione per stimolare il cuore.

L'energia (curva grigia), che è funzione dell'ampiezza dell'impulso e della tensione programmata, è maggiore con ampiezze dell'impulso molto brevi e molto lunghe. L'energia spesa è minore quando l'ampiezza dell'impulso viene mantenuta costante a 0,4-0,5 ms e la tensione viene regolata per avere un margine di sicurezza adeguato.

La soglia di rivelazione o di “sensing” rappresenta l’ampiezza del segnale endocavitario spontaneo rilevato. Valori tipici per questa soglia sono superiori a 1mV per l’atrio (onda P) e a 5mV (onda R) per il ventricolo.

Il sensing verrà discusso in maniera più approfondita nel prossimo paragrafo.

La relazione tra tensione, corrente e resistenza è definita dalla Legge di Ohm ($V=RI$).

Classicamente, la legge di Ohm usa l’impedenza (Ω) che è la somma di tutte le resistenze che si oppongono al flusso di corrente nel circuito di stimolazione, come ad esempio la resistenza del filo e dell’interfaccia elettrodo-tessuto.

I conduttori degli elettrocateri di stimolazione sono progettati per avere una bassa resistenza interna, per ridurre al minimo lo spreco di energia sotto forma di calore resistivo.

Poiché i pacemaker permanenti generano una tensione costante, maggiore è la resistenza di stimolazione (il carico, la resistenza al passaggio di corrente nel tessuto), minore è il drenaggio di corrente ($I=V/R$) e minore è il tasso di esaurimento della batteria per ogni impulso di stimolazione.

Pertanto, gli elettrodi sono ottimizzati per avere una resistenza elevata, in genere da 400 a 1200 Ω , per ridurre al minimo il flusso di corrente e preservare la batteria. Fino al 50% della corrente assorbita dalla batteria viene utilizzata per la stimolazione, mentre l’altra metà viene utilizzata per le funzioni di rilevamento e di mantenimento.

La resistenza è influenzata da vari fattori come l’interfaccia elettrocater-tessuto, la posizione del corpo e l’edema del tessuto: bassi valori di impedenza possono suggerire un contatto non ottimale con il tessuto cardiaco o un’infiltrazione di sangue, mentre variazioni brusche (>30%) possono suggerire la rottura dell’elettrocater o un contatto non ottimale tra elettrocater e il pacemaker.

Una volta definita la soglia di stimolazione, viene programmata l’uscita in modo tale che l’ampiezza e la durata dell’impulso siano almeno il doppio della soglia stessa, generalmente 2,0/1,5 V.

Altri parametri di stimolazione da programmare sono la frequenza minima di stimolazione (LRL), al di sotto della quale il pacemaker stimola il cuore (es 60 bpm) e il ritardo atrio-ventricolare (AV), che è il tempo che intercorre tra un evento atriale e il successivo evento ventricolare (es 200 ms).

2.3 Modalità di stimolazione del cuore

2.3.1 Il Sensing

Inizialmente i pacemaker funzionavano come dispositivi di sola stimolazione, senza la capacità di rilevare l'attività cardiaca intrinseca.

In questo tipo di stimolazione "asincrona", i pacemaker "fixed-rate" stimolavano il cuore ad una frequenza fissa programmata detta "limite di frequenza inferiore (LRL)", indipendentemente dalla presenza di una attività ritmica spontanea del cuore, determinando una competizione tra il ritmo del paziente e il ritmo del pacemaker.

Tale competizione poteva indurre aritmie cardiache o portare a gravi fibrillazioni ventricolari. Per questo motivo sono state sviluppate le modalità di "sensing" (rilevamento) e "demand pacing" (stimolazione a richiesta).

Il sensing è la capacità del dispositivo di percepire l'attività intrinseca del cuore: quando il pacemaker rileva un battito cardiaco spontaneo non rilascia alcun impulso di stimolazione.

Il sensing, definito come "rilevamento" e misurato in millivolt, è, quindi, il processo con cui un pacemaker determina la tempistica di depolarizzazione cardiaca della camera in cui si trova un elettrocatetere.

Per effettuare un rilevamento efficace, il pacemaker deve percepire i segnali di depolarizzazione del campo vicino e rifiutare i segnali del campo lontano, cioè quelli generati dai tessuti vicini con cui l'elettrodo non è in contatto, e i segnali non fisiologici come le interferenze elettromagnetiche generate da telefoni cellulari.

I canali atriali sono ottimizzati per rilevare nell'intervallo di frequenza da 80 a 100 Hz e i canali ventricolari nell'intervallo da 10 a 30 Hz. Gli intervalli di ampiezza tipici per i segnali registrati dalle derivazioni atriali e ventricolari sono rispettivamente da 1,5 a 5 mV e da 5 a 25 mV. Ampiezze dell'elettrocardiogramma inferiori a questi valori possono portare a un "undersensing", ovvero al mancato rilevamento della depolarizzazione cardiaca, mentre ampiezze maggiori possono portare a un "oversensing" cioè al rilevamento di segnali estranei non correlati alla depolarizzazione cardiaca.

È possibile rilevare l'attività intrinseca cardiaca e ottenere un "demand" pacemaker collegando un circuito di sensing ad un pacemaker "fixed-rate".

Il “demand” pacemaker fornisce una stimolazione elettrica al cuore solo in assenza di un naturale ritmo cardiaco, cioè su richiesta. Gli elettrodi di questi pacemaker svolgono sia la funzione di stimolazione o pacing sia quella di rilevamento o sensing. Il pacing viene ottenuto applicando un breve impulso elettrico alla parete del miocardio, dove è attaccato l’elettrodo distale. Lo stesso elettrodo è utilizzato per rilevare l’attività intrinseca del cuore.

2.3.2 Il Pacing

In risposta ad un segnale intracardiaco rilevato, un pacemaker può inibire l’uscita, innescare l’uscita o eseguire il ritmo in una camera diversa dopo un intervallo di tempo prestabilito, detto ritardo atrio-ventricolare (AV).

Questa funzionalità è regolata dalla modalità di stimolazione cardiaca programmata, definita da un codice di 4-5 lettere proposto dalla “North American Society of Pacing and Electrophysiology” (NASPE) e dal “British Pacing and Electrophysiology Group” (BPEG).

I Camera Stimolata	II Camera Sentita	III Risposta al sensing	IV Programmabilità	V Funzione anti-tachicardica
O= nessuna	O= nessuna	O= nessuna	O= nessuna	O= nessuna
A= atrio	A= atrio	T= triggherata (stimolazione sincrona)	P= programmabilità semplice	P= pacing
V= ventricolo	V= ventricolo	I= inibita	M= multiprogrammabilità	S= shock
D= A+V	D= A+V	D= T+I	C= comunicante	D= P+S
			R=modulazione in frequenza	

Figura 2.13 Codice di identificazione di un pacemaker

La prima posizione identifica la camera cardiaca stimolata (A per atrio, V per ventricolo, D per “dual”), invece la seconda posizione la camera cardiaca rilevata o “sentita”. La terza posizione identifica la risposta del pacemaker agli eventi rilevati (I per inibizione, T per trigger e D per entrambi). L’inibizione indica la mancata emissione dell’impulso di stimolazione in presenza di un’attività intrinseca spontanea.

Il trigger indica l’attivazione dell’impulso di stimolazione da parte del pacemaker in sincronia con l’evento sentito, realizzando un battito di fusione.

La quarta posizione indica la disponibilità di parametri aggiuntivi programmabili, ad esempio la funzione R (Rate-responsive) e l’ultima posizione esprime la capacità del pacemaker di svolgere funzioni antitachicardiche.

Per quanto riguarda la risposta del pacemaker (posizione III del codice), la modalità di stimolazione si distingue in:

- Modo Inibito: VVI (ventricolare inibito) AAI (atriale inibito)
- Modo Sincronizzato: VVT (ventricolare sincrona) AAT (atriale sincrona)
- Modo Asincrono: AOO VOO DOO

Nel modo inibito, in assenza di attività cardiaca spontanea, il pacemaker eroga un impulso elettrico al valore della frequenza minima programmata, mentre in presenza di attività spontanea rilevata, quando l'intervallo di stimolazione è più breve di quello programmato, l'impulso di stimolazione è inibito per un ciclo detto di "temporizzazione".

Se un pacemaker è programmato alla frequenza base di 60 bpm in modalità I, in presenza di attività elettrica a frequenza maggiore o uguale a quella programmata si inibisce, a frequenza minore stimola la camera cardiaca.

Ad esempio, un pacemaker in modalità VVI con frequenza minima a 60 bpm controlla che ciascun battito sia almeno alla frequenza di 60 bpm rispetto al precedente, cioè, permette che tra un battito ventricolare e l'altro trascorrono al massimo 1000ms. Al termine di questo intervallo, se non è stata sentita un'attività ventricolare, il ventricolo viene stimolato.

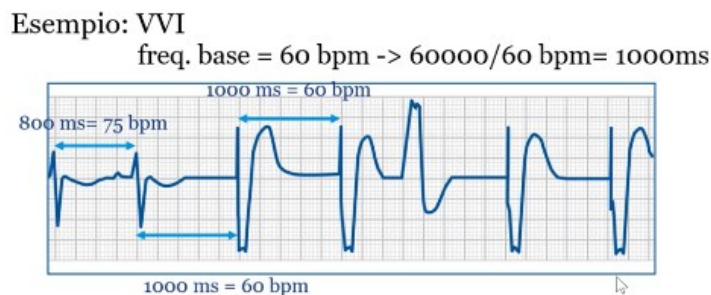


Figura 2.14 ECG di un pacemaker VVI. Il primo battito ha un QRS spontaneo a 800 ms, il secondo battito non è spontaneo e il PM stimola a 60 bpm.

Nel modo sincronizzato, in assenza di attività spontanea, il pacemaker stimola alla frequenza minima programmata, mentre, in presenza di attività spontanea, il dispositivo eroga un impulso elettrico in uscita in modo sincrono con gli eventi intrinseci percepiti, fino al raggiungimento della frequenza massima di stimolazione consentita. Dopo di che, la sincronizzazione con gli eventi percepiti risulterà essere pari o inferiore alla frequenza massima di stimolazione.

Un esempio è il pacemaker programmato in modalità VVT: ad ogni contrazione del ventricolo, il pacemaker eroga una stimolazione che viene quindi a sovrapporsi alla contrazione cardiaca spontanea.

Nel modo asincrono, il circuito di ingresso è disattivato e quello d'uscita stimola al valore di frequenza minima programmata.

Con queste modalità asincrone si ottiene la stimolazione ventricolare, atriale o entrambe in assenza di inibizione dell'attività cardiaca spontanea.

2.3.3 Tipologie di pacemaker

In relazione alle camere cardiache con le quali interagiscono, i pacemaker si dividono in:

- Pacemaker monocamerale: un elettrocatteter è impiantato nel ventricolo destro o nell'atrio destro.
- Pacemaker bicamerale: due elettrocatteteri sono impiantati rispettivamente nell'atrio e nel ventricolo destro.
- Pacemaker bi-ventricolare come la terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT-P): oltre agli elettrocatteteri di stimolazione monocamerale o bicamerale del cuore destro, un elettrocatteter è posizionato nel ventricolo sinistro.

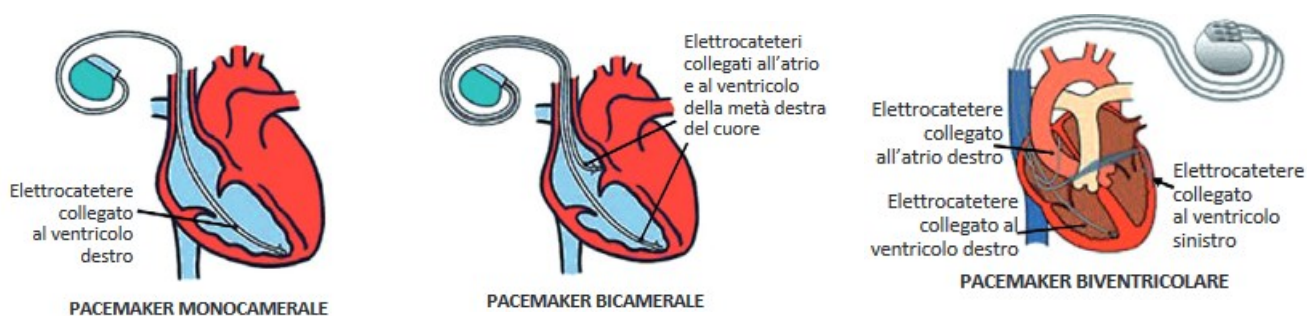


Figura 2.15 Pacemaker monocamerale, bicamerale e bi-ventricolare

Esiste una relazione tra il tipo di pacemaker e le modalità di stimolazione:

- Modalità monocamerale → stimola solo una camera (AAI VVI AAT VVT)
- Modalità bicamerale → stimola due camere (DDD VDD)

La modalità di stimolazione monocamerale varia il suo funzionamento in base alla sola frequenza intrinseca del cuore del paziente: se questa è superiore alla frequenza minima

programmata, il pacemaker non stimola, se invece è minore di quella minima, il paziente avrà un ritmo stimolato dal pacemaker.

L'azione di trigger è usata molto raramente nei pacemaker monocamerale.

Nei pacemaker bicamerale, invece, oltre alle modalità di stimolazione monocamerale che sono ancora disponibili, si aggiungono le modalità bicamerale, che consentono di sincronizzare la stimolazione ventricolare in base a ciò che avviene nell'atrio.

Inoltre, viene programmato un ritardo atrio-ventricolare AV (es 200 ms) che permette di temporizzare la stimolazione atriale e quella ventricolare, in modo che l'attività ventricolare avvenga sempre con un ritardo rispetto a quella atriale.

In questo modo si riesce a simulare la naturale attività del cuore.

Un esempio è il pacemaker in modalità DDD: rileva entrambe le camere, stimola entrambe le camere e risponde al sensing sia inibendosi che triggerando.

In assenza di contrazione atriale spontanea, il pacemaker stimola l'atrio alla frequenza minima programmata (come in modalità AAI). A seguito della contrazione dell'atrio, stimolata o naturale, il pacemaker controlla che avvenga l'attivazione del ventricolo entro l'intervallo atrio-ventricolare programmato, se questo non avviene lo stimola.

Invece, il pacemaker in modalità VDD stimola esclusivamente il ventricolo destro: tale stimolazione avviene quando, a seguito dell'attività atriale spontanea, è trascorso l'intervallo AV senza comparsa dell'attività ventricolare.

Inoltre, nelle modalità DDD e VDD, esiste la frequenza massima di tracciamento (MTR) che corrisponde alla massima stimolazione ventricolare in risposta al sensing atriale. Questo permette di prevenire una rapida stimolazione ventricolare in caso di tachiaritmie sopraventricolari.

I pacemaker monocamerale e bicamerale possono essere programmati anche in modalità rate-responsive (R). I pacemaker rate-responsive modificano la frequenza di stimolazione in base alle diverse attività svolte dal paziente, ad esempio uno sforzo fisico.

Di conseguenza, questi pacemaker 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, a causa di condizioni patologiche del nodo del seno.

Sensori fisiologici e accelerometri vengono incorporati all'interno del pacemaker per rilevare i movimenti fisici e i parametri correlati al metabolismo del paziente (frequenza respiratoria,

pH, intervallo QT, temperatura del sangue ecc.) e per determinare, in maniera artificiale, le variazioni della frequenza cardiaca.



Figura 2.16 *Funzionamento di un pacemaker Rate-responsive: sensori specifici rilevano segnali metabolici e fisiologici e determinano le variazioni di frequenza cardiaca.*

Per comprendere al meglio il Capitolo 3, è utile sapere che, nella pratica clinica, la stimolazione bicamerale DDD-R viene utilizzata quando la funzionalità del nodo del seno è intatta, ma la conduzione atrio-ventricolare AV è compromessa (blocchi AV, bradicardie sinusali e aritmie atriali intermittenti).

La stimolazione solo ventricolare VVI-R viene utilizzata nei pazienti con fibrillazione atriale cronica, pause o bradicardie infrequenti.

E, infine, la modalità di stimolazione AAI-R è riservata alla disfunzione isolata del nodo del seno con conduzione AV intatta. Evita la stimolazione ventricolare e, se erogata da un pacemaker monocamerale, elimina la necessità di un elettrocatteter che attraversi la valvola tricuspide.

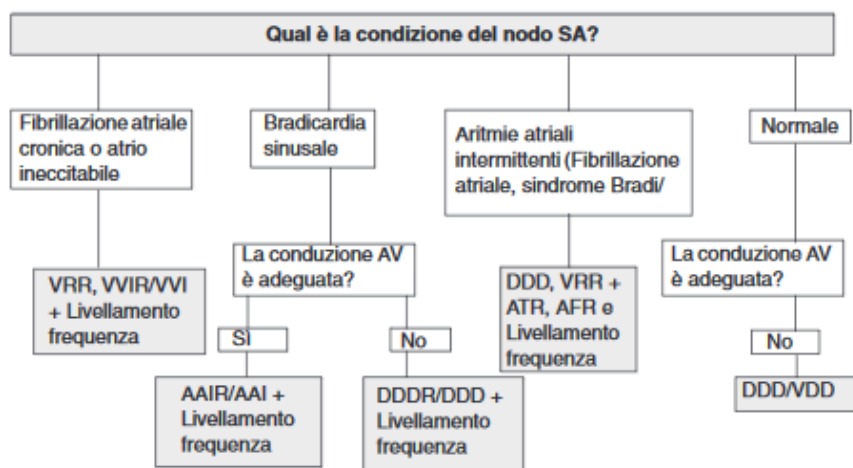


Figura 2.17 *Le modalità di stimolazione più appropriate per ogni aritmia cardiaca*

2.3.4 La terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT)

La terapia di resincronizzazione cardiaca (cardiac resynchronization therapy o CRT) è un trattamento che viene usato, principalmente, nei pazienti affetti da scompenso cardiaco in cui il cuore non ha più la capacità di contrarsi in maniera sincrona.

Lo scompenso cardiaco è una patologia frequente nei pazienti colpiti da un infarto miocardico acuto, in cui l'area interessata dalla necrosi non è più in grado di contrarsi adeguatamente, causando una grave riduzione della funzione di pompa cardiaca detta "frazione di eiezione" (FE).

In un cuore sano, le pareti dei ventricoli non sono rigide e consentono al sangue di riempire correttamente i ventricoli prima di pomparlo all'esterno. Una frazione di eiezione compresa tra il 50 e il 70% è generalmente considerata normale.

Nello scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta, i ventricoli non sono in grado di contrarsi normalmente perché risultano ingranditi e con le pareti assottigliate. Questo significa che il cuore fatica a pompare la quantità di sangue di cui il corpo ha bisogno. In questo caso, la frazione di eiezione è generalmente inferiore al 35%.

La terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) prevede l'utilizzo di un dispositivo impiantabile che invia degli impulsi elettrici di intensità minima alle camere cardiache per ripristinare il corretto sincronismo nella contrazione interventricolare (fra ventricolo destro e ventricolo sinistro) e, se necessario, in quella atrio-ventricolare (AV). Questo migliora la capacità del cuore di pompare sangue e ossigeno al resto del corpo.

Quindi la CRT prevede la stimolazione di entrambi i ventricoli o, talvolta, del solo ventricolo sinistro per migliorare la sincronia di contrazione dei due ventricoli.

La tecnica di stimolazione combinata del ventricolo destro e sinistro è definita "pacing bi-ventricolare" ed è in grado di migliorare la frazione di eiezione del ventricolo sinistro, di incrementare la portata cardiaca e di risolvere i sintomi dei pazienti affetti da scompenso cardiaco.

Esistono due tipologie di CRT: il resincronizzatore-pacemaker (CRT-P) che assicura solo la funzione di pacemaker bi-ventricolare e il resincronizzatore-defibrillatore (CRT-D) che assicura sia la funzione di pacemaker che di defibrillatore bi-ventricolare per il trattamento di tachiaritmie ventricolari.

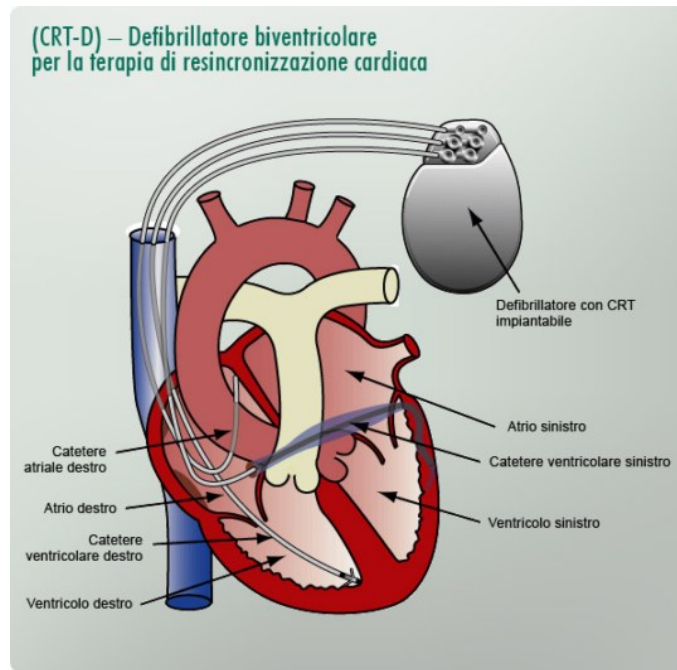


Figura 2.18 Dispositivo CRT-D

In alcuni pazienti con scompenso cardiaco è presente un'alterazione elettrocardiografica denominata "blocco di branca sinistra" (BBS). È stato dimostrato che il BBS causa alterazioni nell'attività meccanica cardiaca in grado di peggiorare la capacità contrattile del cuore. I pazienti con scompenso cardiaco e BBS sono i candidati ideali alla resincronizzazione cardiaca (CRT), cioè i pazienti in cui sono attesi i massimi benefici di tale terapia. Tuttavia, la CRT non ha alcun effetto positivo nei pazienti con fibrillazione atriale permanente e blocco di branca destra BBD.

Sono in corso molti studi per migliorare i benefici della CRT affinché la percentuale di pazienti "responder" aumenti. Ogni paziente va valutato singolarmente e la scelta di impiantare o meno un dispositivo di resincronizzazione deve essere personalizzata.

L'impianto del dispositivo avviene in anestesia locale e la procedura è simile a quella di un pacemaker, con la differenza che per la CRT viene introdotto un terzo elettrocattetero nel ventricolo sinistro e i tempi di procedura dell'impianto sono in genere più lunghi, a causa della maggior complessità di sistemazione del catetere ventricolare sinistro.

Anche il rischio di malfunzionamento e di posizionamento non corretto degli elettrocatteteri del ventricolo sinistro è lievemente maggiore che negli elettrocatteteri posizionati in atrio e ventricolo destro.

L'impianto consiste in una piccola incisione cutanea (in genere 3-4 cm) attraverso la quale viene creato un alloggiamento (tasca) per il dispositivo. Vengono poi avanzati fino al cuore, attraverso grossi vasi venosi e sotto guida radioscopica, due o più elettrocatteteri. Il catetere

per la stimolazione del ventricolo sinistro (grazie al quale è possibile la resincronizzazione del cuore) viene collocato a livello del seno coronarico, la vena che raccoglie il sangue refluo dalla circolazione sanguigna, in particolare dal ventricolo sinistro, e lo convoglia nell'atrio destro. La procedura di posizionamento di questo elettrocatteter è relativamente complessa: richiede, pertanto, un'alta specializzazione e deve essere eseguita solo da personale esperto in tale metodica. Il resincronizzatore viene poi connesso agli elettrocatteteri ed il tutto viene alloggiato all'interno della tasca sottocutanea.

A guarigione avvenuta il dispositivo può essere apprezzato dall'esterno come un sottile rigonfiamento della cute.

CAPITOLO 3: Pacemaker leadless: il futuro della stimolazione cardiaca artificiale

3.1 Tecnologia leadless (“senza fili”)

Dai primi impianti di pacemaker transvenosi all’inizio degli anni ‘60, sono stati compiuti notevoli progressi tecnologici nei sistemi di stimolazione tradizionali: l’aumento di longevità delle batterie, il miglioramento delle prestazioni degli elettrocateri e delle funzioni di programmazione e la riduzione delle dimensioni del generatore di impulsi.

Nonostante i progressi tecnologici e i benefici forniti in termini di qualità e durata di vita ai pazienti affetti da disturbi del ritmo cardiaco, i pacemaker cardiaci tradizionali presentano un elevato tasso di complicanze acute o croniche.

Le complicanze a breve termine (entro 6 mesi dalla procedura d’impianto) rappresentano circa il 12% e sono tipicamente legate alla presenza di un elettrocatero transvenoso o di una tasca sottocutanea. Queste complicanze includono pneumotorace, perforazione cardiaca, dislocazione dell’elettrocatero e infezione o ematoma della tasca. Quelle a lungo termine rappresentano circa il 9% e comprendono l’infezione della tasca, l’insufficienza della valvola tricuspide, l’ostruzione venosa, la frattura dell’elettrocatero e il fallimento dell’isolamento. In particolare, lo sviluppo di un’endocardite (infiammazione dell’endocardio che altera la funzionalità delle valvole cardiache) associata all’elettrocatero transvenoso comporta un rischio di mortalità più elevato compreso tra il 12% e il 31%.

Sebbene gli elettrocateri transvenosi siano dotati di grande flessibilità e prestazioni affidabili, rimangono l’anello più debole dei sistemi di stimolazione tradizionali.

L’idea di risolvere questo problema con un sistema di stimolazione completamente intracardiaco risale agli anni ‘70; tuttavia solo circa vent’anni dopo, con l’avvento di nuovi progressi tecnologici, sono stati realizzati i primi pacemaker senza elettrocateri conosciuti anche con il nome di pacemaker “leadless” (LPM).

I pacemaker leadless sono dispositivi miniaturizzati senza fili, in cui il generatore di impulsi e gli elettrodi di sensing/pacing sono contenuti in una singola unità totalmente intracardiaca, eliminando così la presenza degli elettrocateri, delle tasche chirurgiche sottocutanee e delle connessioni intrasistemiche.



Figura 3.1 Evoluzione del pacemaker cardiaco artificiale

3.2 Nanostim LCP VS Micra TPS: i primi pacemaker cardiaci senza fili

3.2.1 Nanostim LCP e Micra TPS a confronto

Il primo dispositivo di stimolazione monocamerale senza fili impiantato nell'uomo è stato il pacemaker cardiaco **Nanostim LCP (St. Jude Medical, Inc., St. Paul, Minnesota)**, seguito successivamente dal sistema di stimolazione transcateretere **Micra TPS (Medtronic, Minneapolis, MN, USA)**.

Il Nanostim LCP ha ricevuto il marchio CE nel 2013 ma è ancora in attesa di approvazione da parte della FDA ("Food and Drug Administration") dopo due gravi richiami dovuti a problemi di esaurimento prematuro della batteria e di distacco del pulsante di aggancio, una funzione progettata per consentire il recupero del dispositivo.

Il Micra TPS è stato approvato della CE nel 2015 e, successivamente, dalla FDA nell'aprile 2016.

I due dispositivi presentano molte somiglianze ma differiscono per:

- dimensione
- fissaggio al miocardio
- reattività

Sia il Micra TPS che il Nanostim LCP pesano 2 g. Il primo è più corto e più largo e misura 26 x 6,7 mm per un volume di 0,8 cm³, mentre il secondo misura 41,4 x 6 mm e ha un volume di 1 cm³. Entrambi i dispositivi sono più piccoli dei pacemaker monocamerale tradizionali di circa un decimo di volume, ma contengono ugualmente tutti i componenti di un sistema di

stimolazione cardiaca (batteria, circuiti elettronici, elettrodi, metodi di fissaggio e recupero) ad eccezione dei cateteri.

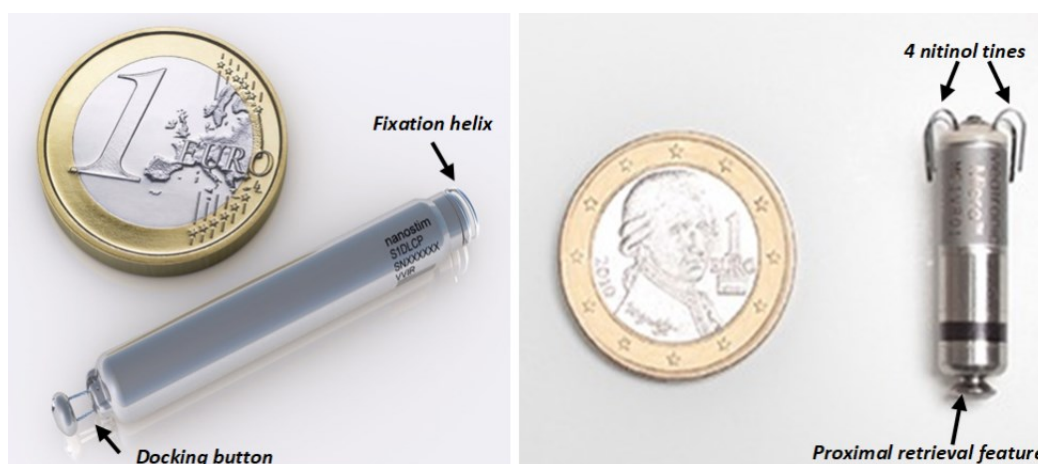


Figura 3.2 Dimensioni di Nanostim LCP e Micra TPS a confronto con una moneta. Il metodo di fissaggio e di recupero sono mostrate per entrambi i dispositivi

La tecnica di impianto di entrambi i pacemaker è simile: ogni dispositivo è montato sulla propria guaina introduttiva dedicata (Figura 3.3) e viene fatto avanzare nel ventricolo destro per via percutanea attraverso la vena femorale. Le guaine introdotte misurano 18 French/21 French (diametro interno/diametro esterno) per il Nanostim LCP e 23 French/27 French per il Micra TPS.

Una volta raggiunto il ventricolo destro, viene iniettato del mezzo di contrasto attraverso la guaina per aiutare a localizzare il sito di impianto migliore. L'obiettivo principale è quello di evitare la parete libera del ventricolo, dove è maggiore il rischio di perforazione, puntando all'apice. Il Nanostim LCP utilizza una vite di fissaggio attiva in elica, mentre il Micra quattro denti di nitinol flessibili ed elettricamente inattivi per fissarsi al miocardio.

Dopo aver effettuato dei test elettrici per valutare la stabilità e le soglie elettriche, il dispositivo viene rilasciato dal sistema di erogazione.



Figura 3.3 Catetere di erogazione Micra lungo 105 cm con un'impugnatura che controlla la deflessione e il dispiegamento della capsula di stimolazione Micra (23 Fr/27 Fr).

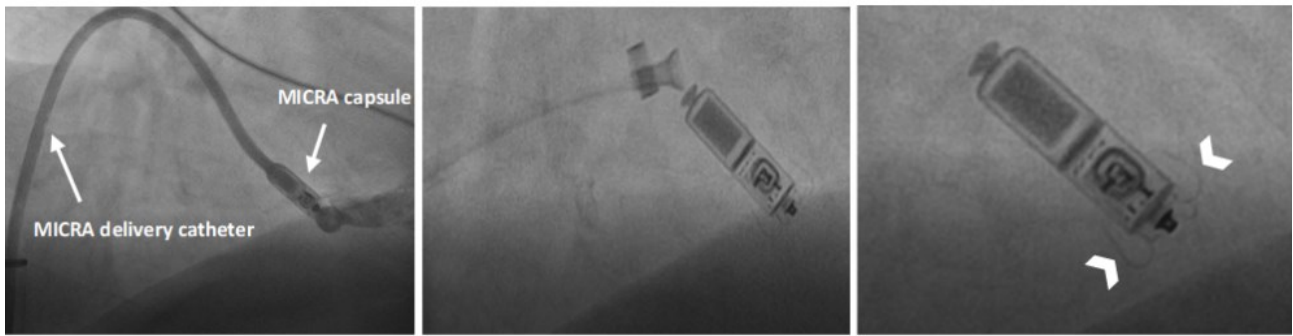


Figura 3.4 Fasi di impianto di Micra. (A sinistra) Il catetere di erogazione viene fatto avanzare nel ventricolo destro. (Al centro) La capsula Micra viene rilasciata e viene eseguito il test di trazione per verificarne la stabilità. (A destra) Il dispositivo Micra in posizione (le punte delle frecce indicano i denti in nitinol).

Il Nanostim LCP interagisce con il programmatore specifico tramite elettrodi per l'elettrocardiogramma (ECG), che trasmettono un segnale basso attraverso impulsi a 250 kHz, riducendo così il consumo di batteria, mentre il Micra TPS interagisce con il programmatore tramite correnti di radiofrequenza convenzionali.

La longevità della batteria è, in entrambi, sostanzialmente sovrapponibile a quella dei pacemaker tradizionali (7-10 anni).

Entrambi i pacemaker senza fili, Nanostim LCP e Micra TPS, incorporano una funzione di aggancio sul retro del dispositivo per consentire il riposizionamento acuto o il recupero potenzialmente cronico del dispositivo.

Il Nanostim LCP è dotato di un bottone di aggancio che viene afferrato dall'anello del catetere di recupero, agganciato, svitato, staccato dall'endocardio e rimosso dal corpo.

Il recupero di Micra TPS avviene utilizzando un laccio a "collo d'oca" che consente di catturare la porzione distale del dispositivo e di guidare la guaina introduttiva sui denti di nitinol, in modo da disinnescarli.

3.2.2 Dati di sicurezza ed efficacia

Il primo studio sulla stimolazione cardiaca senza elettrocateri è stato lo studio LEADLESS, in cui il dispositivo Nanostim LCP è stato impiantato in 33 pazienti qualificati per la stimolazione ventricolare destra monocamerale VVI-R.

Le indicazioni d'inclusione erano: fibrillazione atriale permanente con blocco atrio-ventricolare, ritmo sinusale normale con blocco atrio-ventricolare di II o III grado e bradicardia sinusale con pause infrequenti.

Il dispositivo è stato impiantato con successo in 32 pazienti su 33 (97%): la procedura è stata interrotta in un solo paziente a causa di perforazione del ventricolo destro e tamponamento cardiaco, che hanno portato alla sua morte.

Il tasso di assenza di complicanze a 90 giorni è stato del 94% (31/33) e, a un anno di follow up, i parametri elettrici di impedenza, soglia di stimolazione e sensing erano stabili senza eventi avversi associati al dispositivo.

Un secondo studio prospettivo non randomizzato, LEADLESS II, ha arruolato 527 pazienti con lo scopo di fornire ulteriori dati sulla sicurezza e sull'efficacia a lungo termine del pacemaker cardiaco Nanostim LCP. L'impianto è riuscito in 507 pazienti (95,8%) e la maggior parte di questi (70%) non ha richiesto il riposizionamento del dispositivo.

Gli eventi avversi legati al dispositivo si sono verificati nel 6,5% dei pazienti (20), tra cui la perforazione cardiaca (1,3%), la dislocazione del dispositivo (1,7%), le soglie di stimolazione elevate che hanno richiesto il recupero e la sostituzione (1,3%) e le complicazioni vascolari (1,3%).

Un dato rilevante di questo studio è stato che, nel primo mese, si sono verificati 6 dislocamenti del dispositivo, 4 nell'arteria polmonare e 2 nella vena femorale, tutti recuperati con successo.

Tuttavia, negli ultimi anni è stato scoperto un tasso di guasto della batteria superiore al previsto, che ha causato la perdita della comunicazione e della stimolazione in 7 pazienti a cui era stato impiantato il dispositivo.

A tutti i pazienti PM-dipendenti è stata richiesta l'immediata sostituzione del Nanostim LCP con un dispositivo tradizionale.

Lo studio Micra Investigational Device Exemption (IDE) è stato uno studio prospettivo, multicentrico che ha esaminato la sicurezza e l'efficacia del Micra TPS in 725 pazienti idonei alla stimolazione VVI. Il dispositivo è stato impiantato con successo in 719 dei 725 pazienti (99,2%) e le complicanze sono state registrate nel 4% dei pazienti, tra cui perforazione cardiaca (1,6%), complicazioni vascolari (0,7%), tromboembolismo venoso (0,3%) e aumento della soglia di stimolazione (0,3%). Si è verificato un solo decesso, non legato alla procedura. Questo studio è stato confrontato con una corte storica di pacemaker transvenosi impiantati in 2667 pazienti nel corso degli anni. L'osservazione più rilevante è stata una riduzione del 48% delle complicanze maggiori nel gruppo Micra.

Un ulteriore studio, il Micra TPS Approval Registry (PAR), ha esaminato la sicurezza e l'efficacia del dispositivo Micra in 795 pazienti. Il tasso di successo dell'impianto è stato del 99,6% (792/795) e in 12 pazienti si sono verificati eventi avversi in percentuale minore.

I dati sulla sicurezza dei pazienti dello studio Micra PAR sono stati confrontati anche con quelli dello studio Micra IDE e con una coorte storica di 2667 pazienti con PM transvenoso. Il tasso di complicanze maggiori è risultato inferiore nello studio Micra PAR rispetto al precedente studio Micra IDE, mentre il rischio di complicanze maggiori nel Micra PAR è risultato inferiore del 63% rispetto alla coorte storica di PM transvenosi.

Sia il Micra TPS che il Nanostim LCP hanno presentato tassi di complicanze simili per la perforazione cardiaca e le complicazioni vascolari. La dislocazione del dispositivo è stata maggiore nel Nanostim rispetto al Micra, come si può osservare nello studio LEADLESS II (6 dislocazioni vs 1). Questo tasso più elevato di dislocazione nel Nanostim potrebbe essere legato alla differenza nel meccanismo di fissaggio tra i due dispositivi.

Pertanto, gli studi clinici svolti per valutare la sicurezza e l'efficacia di Micra TPS e Nanostim LCP hanno mostrato che i benefici di questi due dispositivi sono indubbiamente legati alle loro piccole dimensioni, al minimo peso, all'assenza di meccanismi di connessione tra generatore ed elettrodi, dato che questi coesistono in una singola unità, alla procedura di impianto mininvasiva tramite ablazione transcateretere ¹ e al minore rischio di infezioni.

3.3 Pacemaker senza fili o pacemaker transvenosi

I pacemaker senza elettrocateretri sono diventati un'importante svolta nella gestione delle bradiaritmie come approccio alternativo ai pacemaker transvenosi standard.

Attualmente, però, non esistono studi clinici che valutino direttamente la sicurezza e le prestazioni dei pacemaker leadless rispetto a quelli transvenosi e i dati derivano principalmente da studi di osservazione che utilizzano coorti storiche di pacemaker tradizionali.

È importante evidenziare, anche, che il tasso di complicanze della nuova tecnologia leadless può essere correlato alla poca esperienza dell'operatore durante la procedura di impianto. Infatti, come si può osservare nel tasso di complicanze riportato nello studio Micra PAR rispetto al precedente Micra IDE, nel primo il tasso più basso di perforazioni cardiache riflette la curva di apprendimento dell'operatore e un posizionamento preferenziale (non nell'apice) del pacemaker stesso.

¹ L'ablazione transcateretere è una procedura mininvasiva durante la quale il medico introduce un sottile tubicino flessibile (cateretere) nei vasi sanguigni e lo manovra fino a raggiungere il cuore, annullando i percorsi elettrici anomali presenti nei tessuti cardiaci.

Recentemente, i risultati dello studio Micra CED (“Longitudinal Coverage with Evidence Development Study on Micra Leadless PM”) hanno confermato la sicurezza di questo dispositivo senza elettrocateri, confrontandolo con il tradizionale pacemaker transvenoso. Si è trattato di uno studio clinico osservazionale che ha valutato le complicanze, l’impiego e gli esiti dei pacemaker leadless VVI e dei pacemaker transvenosi VVI.

I risultati a 2 anni hanno dimostrato che al Micra TPS era associato un tasso di re-interventi inferiore al 38% e un tasso di complicanze croniche inferiore al 31% rispetto ai dispositivi transvenosi VVI.

Un’altra revisione ha confrontato i tre studi sui pacemaker leadless, descritti nel paragrafo precedente, con una coorte di pacemaker transvenosi VVI in base alle complicanze a breve (<2 mesi) e a lungo termine (>2 mesi).

Le complicanze a breve termine si sono rivelate inferiori nei pacemaker transvenosi (4%) rispetto a quelli leadless (4,8%), mentre quelle a lungo termine sono state a favore dei pacemaker leadless (0,2%) rispetto a quelli transvenosi (3,1%).

I potenziali benefici della stimolazione cardiaca senza fili sono dovuti all’assenza di elettrocateri transvenosi, associati alla maggior parte delle complicanze acute e croniche dei pacemaker tradizionali, alla prevenzione dagli errori di connessione all’interno del sistema poiché il generatore di impulsi e gli elettrodi sono posizionati in un’unica unità intracardiaca e alle dimensioni sempre più miniaturizzate ma con longevità della batteria paragonabile a quella dei dispositivi transvenosi standard (di dimensioni molto maggiori come mostrato in Figura 3.5).

Uno dei fattori principali che determina la longevità della batteria è il drenaggio di corrente interno: per il pacemaker leadless è di solo 1mA, molto inferiore rispetto a quello del pacemaker transvenoso di circa 6,24mA.

Inoltre, l’impianto di un pacemaker tradizionale richiede alcune settimane di recupero in cui il paziente deve evitare movimenti bruschi e sollevamenti di pesi dal lato dove è stato posizionato il dispositivo, per evitare lo spostamento degli elettrocateri e l’apertura della ferita chirurgica della tasca sottocutanea.

Un paziente ricevente un pacemaker leadless, già 1-2 giorni dopo l’intervento, è in grado di fare qualsiasi movimento, di riprendere tutte le attività fisiche quotidiane e, essendo esente da cicatrici sul torace, di tollerare maggiormente l’impatto estetico e psicologico del dispositivo sulla propria pelle.



Figura 3.5 Confronto delle dimensioni di un pacemaker tradizionale e leadless

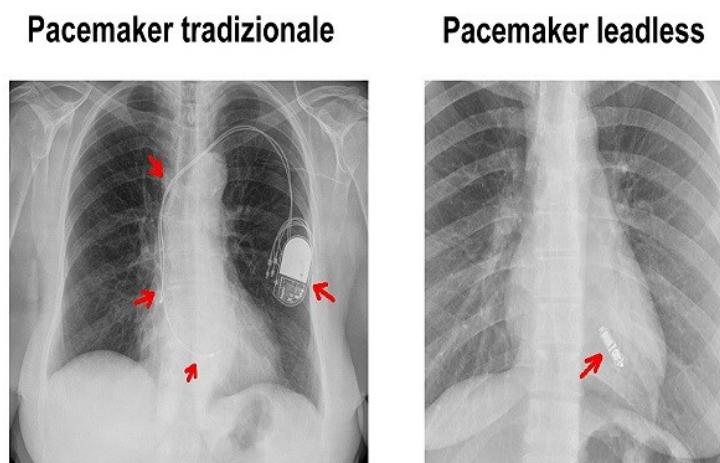


Figura 3.6 Confronto tra l'impianto di un pacemaker tradizionale e leadless

3.4 Micra AV e la sincronia atrio-ventricolare

Inizialmente, l'unica modalità di stimolazione disponibile per i pacemaker leadless di prima generazione (Micra TPS e Nanostim LCP) era quella ventricolare monocamerale (VVI-R), limitando così la sua applicazione ad una minoranza di pazienti affetti da fibrillazione atriale cronica con risposta ventricolare lenta o, in alcuni casi, da blocco atrio-ventricolare grave. Tuttavia, questi pacemaker monocamerale rappresentano meno del 10% degli impianti totali di pacemaker e non possono essere applicati alla maggior parte dei pazienti con disfunzione del nodo del seno, che traggono benefici dalla stimolazione bicamerale e dalla sincronizzazione atrio-ventricolare AV.

Ad oggi, uno dei pacemaker leadless in commercio, in grado di fornire la sincronia AV in modalità di stimolazione VDD è il **Micra AV Transcatheter Pacing System with AV Synchrony (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, USA)**, approvato dalla FDA nel 2020.

Fornendo la sincronia AV, il Micra AV permette a un maggior numero di pazienti di beneficiare della stimolazione senza elettrocatereteri, offrendo le seguenti modalità di stimolazione: VDD, VVI, VVIR, VOO, OVO, VDI. Infatti, è dotato di modalità di stimolazione commutativa: il dispositivo passa alla modalità VVI durante periodi di

conduzione AV intatta per favorire il ritmo intrinseco nei pazienti con blocco AV frequente e torna alla modalità VDD quando il dispositivo stimola a 40 bpm.

Questo dispositivo è molto simile al precedente Micra in modalità VVI-R; ha una massa di 1,75 g e un volume di 0,8 cc. La fissazione del dispositivo nel ventricolo destro è assicurata da quattro denti in nitinol FlexFix, progettati per ridurre al minimo il trauma tissutale durante il dispiegamento, il riposizionamento e il recupero del dispositivo. Il catodo (Figura 3.7) è un elettrodo a rilascio di steroidi ed è separato dai denti FlexFix per garantire un contatto ottimale con il miocardio. La procedura d'impianto è la stessa utilizzata per il Micra TPS con l'uso di un introduttore/dilatatore e di un sistema di erogazione del pacemaker (Figura 3.8).

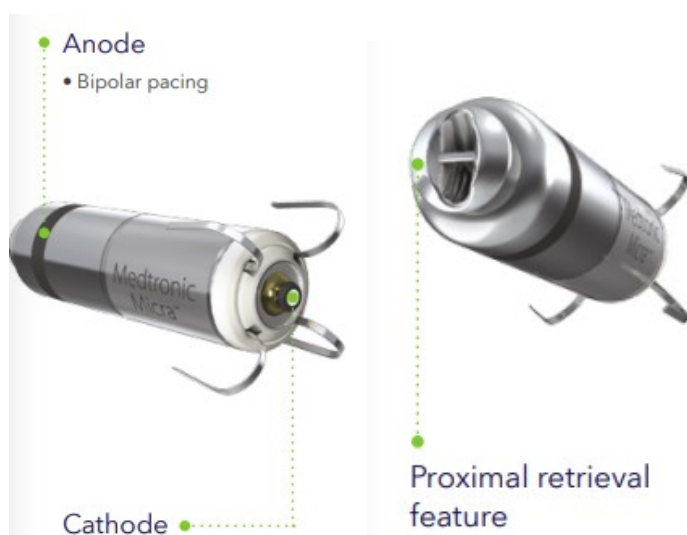


Figura 3.7 Pacemaker Micra AV

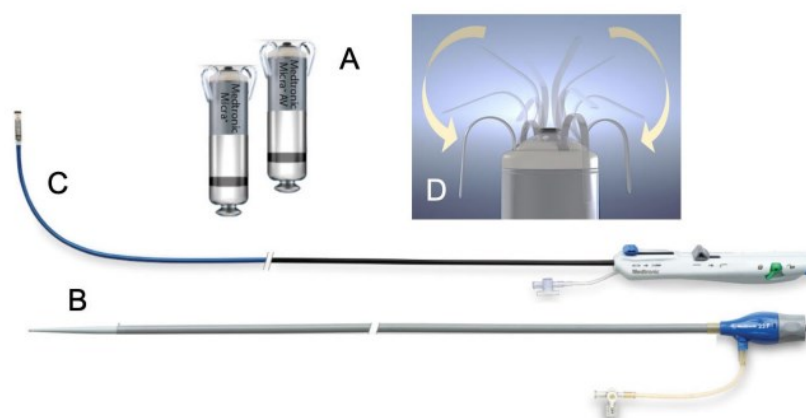


Figura 3.8 Sistema di stimolazione Micra. (A) Pacemaker Micra AV senza fili (a sinistra) e Micra in modalità VVI (a destra). (B) Sistema di introduttori e dilatatori Micra. (C) Sistema di erogazione Micra. (D) Denti di fissaggio Micra.

La sincronizzazione atrio-ventricolare nel pacemaker Micra AV è fornita da un accelerometro (ACC) che rileva l'attività meccanica dell'atrio e utilizza queste informazioni per fornire una stimolazione ventricolare sincrona AV.

L'ACC riconosce quattro fasi di attività atriale: chiusura della valvola mitrale/tricuspidale (A1), chiusura della valvola aortica/polmonare (A2), riempimento ventricolare passivo (A3) e contrazione atriale (A4).

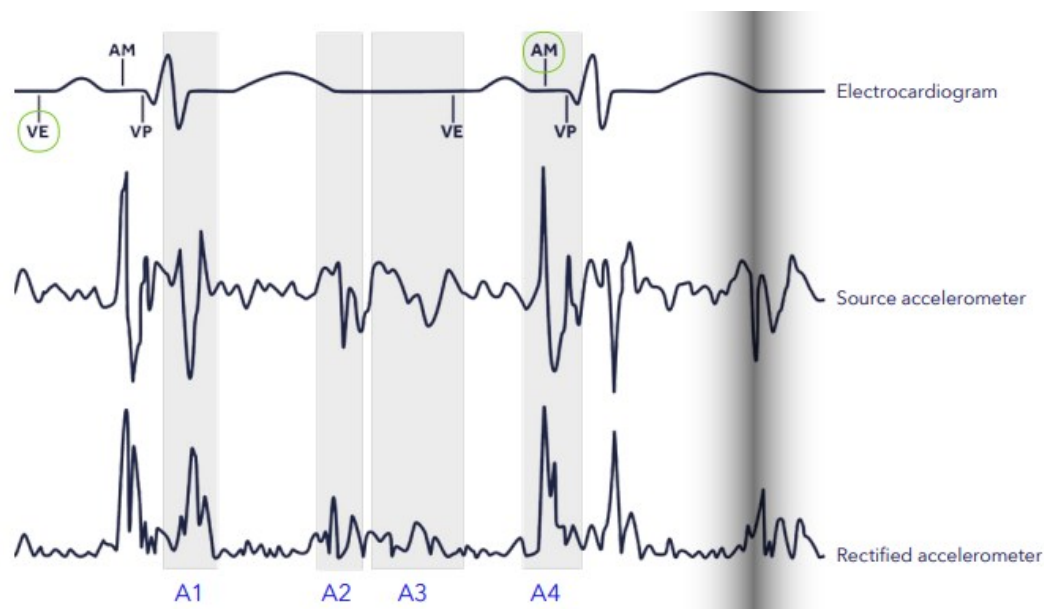


Figura 3.9 Segnali dell'ECG e dell'accelerometro (ACC) di Micra AV. A1: inizio della sistole ventricolare con chiusura delle valvole mitrale e tricuspidale. A2: fine della sistole ventricolare con chiusura delle valvole aortica e polmonare. A3: diastole, flusso sanguigno passivo dall'atrio al ventricolo. A4: sistole atriale, il sangue viene spinto nei ventricoli. VE è il marcatore che indica la fine dei segnali A1-A3 di evento ventricolare, AM è il marcatore che indica che il dispositivo ha rilevato la contrazione atriale o A4 e VP la contrazione ventricolare.

Gli studi clinici “Micra Accelerometer Sensor Sub-Study” (MASS e MASS2) e “Micra Atrial Tracking Using a Ventricular Accelerometer” (MARVEL 1 e 2) hanno dimostrato una riduzione del 63% delle complicanze maggiori rispetto ai pacemaker tradizionali e un incremento di sincronia AV dell'89,2% in più rispetto al 26,8% della stimolazione VVI. Tuttavia, il limite principale del tracciamento dell'attività meccanica è la sua dipendenza da una buona contrazione atriale, la quale potrebbe risultare inefficace nei pazienti in cui il segnale atriale è scarso, e la sincronia AV non è garantita a frequenze cardiache superiori a 105 bpm.

Il dispositivo Micra-AV dimostra di essere una soluzione promettente nell'attuale scenario dei pacemaker leadless: la sua nuova capacità di sincronizzazione AV insieme alle precedenti esperienze derivate dal Micra in modalità VVI-R rendono questo dispositivo un'interessante alternativa in diversi contesti clinici.

Tuttavia, questo dispositivo presenta ancora notevoli limiti e, a seconda del rischio per il paziente, in presenza di disfunzione del nodo del seno e di blocco AV di grado elevato si dovrebbe preferire un pacemaker bicamerale tradizionale.

Il Micra-AV non sembra essere la scelta più adatta per i pazienti più giovani e fisicamente attivi; al contrario deve essere presa in considerazione nei pazienti ad alto rischio infettivo (presenza di cateteri per emodialisi) o con problemi di accesso venoso all'arto superiore (occlusione della vena succlavia).

3.5 Innovazioni future: i pacemaker bicamerale senza fili

3.5.1 Pacemaker leadless AVEIR

Nel 2022, il pacemaker **Aveir VR Leadless (Abbott, Chicago, IL)** è stato approvato dalla Food and Drug Administration statunitense (FDA) e si è aggiunto al sistema di stimolazione transcatetere Micra TPS (Medtronic, Minneapolis, MN) nel mondo dei dispositivi impiantabili cardiovascolari senza fili.

L'Aveir VR è, ad oggi, il secondo sistema di stimolazione monocamerale senza fili a diventare disponibile negli Stati Uniti e offre miglioramenti nel design rispetto al suo predecessore, il Nanostim LCP (St. Jude Medical).

L'Aveir VR presenta diversi elementi di design unici rispetto al Nanostim originale e all'attuale Micra TPS: è un sistema di stimolazione monocamerale per il ventricolo destro (VR), dotato di elica di fissazione attiva progettata per il recupero cronico.

L'Aveir VR utilizza la chimica standard delle batterie dei pacemaker transvenosi (litio-monofluoruro di carbonio) con una durata stimata del 12% in più rispetto al Nanostim originale e offre una longevità fino a due volte superiore a quella prevista per gli attuali pacemaker monocamerale senza elettrocateri.

Come per i pacemaker tradizionali, in modalità VVI, indicata per la bradicardia sintomatica, l'Aveir VR stimola il ventricolo destro alla frequenza minima programmata (es 60 bpm).

In uno studio clinico finalizzato a descrivere le caratteristiche e gli esiti dei soggetti sottoposti a impianto di questo pacemaker tra maggio 2022 e settembre 2022, un totale di 20 pazienti, di cui un 50% presentava bradicardia sintomatica e un 30% fibrillazione atriale con bradicardia, ha dimostrato che l'impianto del pacemaker monocamerale Aveir VR senza elettrocatereteri è sicuro ed efficace.

La recente espandibilità del pacemaker Aveir VR Leadless ad un sistema a doppia camera, ha dato origine al nuovissimo pacemaker **Aveir DR i2i (Abbott, Chicago, IL)**.

Questo pacemaker leadless bicamerale è in grado di stimolare elettricamente tutto il cuore, come i sistemi tradizionali, ma con molti vantaggi in più per i pazienti.

Si tratta del primo sistema di stimolazione bicamerale senza elettrocatereteri, costituito da un dispositivo monocamerale Aveir VR Ventricular LP, che stimola il ventricolo destro, e un dispositivo monocamerale Aveir AR Atrial LP, che percorre l'atrio destro.

L'Aveir AR Atrial LP si compone di:

1. Pulsante di aggancio
2. Elica di fissaggio esterna
3. Elettrodo nella punta dell'elica interna



Figura 3.10 Componenti di un pacemaker AVEIR AR Atrial. Lunghezza: 32,2 mm. Diametro: 6,5 mm.

Il pacemaker Aveir VR Ventricular LP si compone di:

1. Pulsante di aggancio
2. Elica di fissaggio ed elettrodo a cupola distale



Figura 3.11 Componenti di un pacemaker AVEIR VR Ventricular. Lunghezza: 38 mm. Diametro: 6,5 mm.

Il sistema di stimolazione Aveir DR è in grado di stimolare e percepire in entrambe le camere cardiache grazie alla combinazione del pacemaker atriale senza fili (Aveir AR) e del pacemaker ventricolare senza fili (Aveir VR).

Più corto, più piccolo e più sottile rispetto ad altri dispositivi di stimolazione senza fili, questo viene impiantato tramite una procedura minimamente invasiva e si attacca alla superficie interna del cuore con un meccanismo a vite, detto a elica attiva, che consente il recupero del dispositivo in caso di futura sostituzione.

La terapia del paziente può essere personalizzata impiantando un dispositivo atriale o ventricolare da solo, o entrambi per un supporto bicamerale.

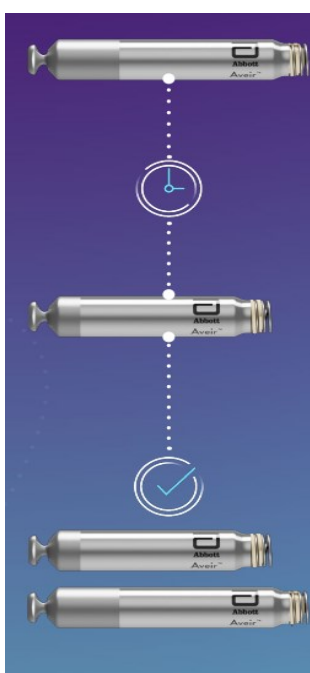


Figura 3.12

Si inizia con un pacemaker ventricolare per trattare pazienti con rari blocchi atrio-ventricolari.

L'aggiunta successiva di un pacemaker atriale serve per trattare gli stessi pazienti che hanno sviluppato, più tardi, una malattia del nodo del seno per fornire una terapia DDD-R.

Ora si ha un sistema di stimolazione bicamerale senza fili.

I cateteri di erogazione e di recupero sono dotati di un rivestimento idrofilo sulla guida introduttiva e hanno una lunghezza compresa tra i 30-50 cm. La guaina protettiva copre completamente l'elica del pacemaker durante la navigazione del catetere per ridurre il rischio di danneggiamento dell'elica o di una lesione alle strutture cardiovascolari.

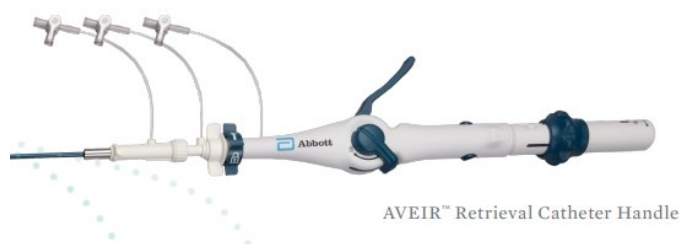
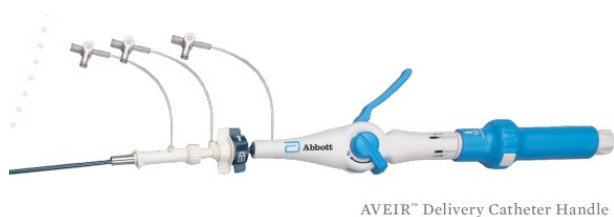


Figura 3.13 Catetere di erogazione Aveir (a destra) e catetere di recupero Aveir (a sinistra).

Il dispositivo è progettato per essere facilmente rimosso nel caso in cui sia necessario modificare la stimolazione del paziente o sostituire la batteria. Abbott ha dichiarato che il sistema è strutturato in modo tale che, se uno dei dispositivi per quel particolare battito perde il collegamento di comunicazione, il dispositivo dispone di meccanismi alternativi di protezione e prende una decisione in base al ritmo precedente.

I risultati dello studio Aveir DR i2i Investigational Device Exemption (avviato nel febbraio 2022), pubblicati sul “New England Journal of Medicine”, hanno mostrato a tre mesi di follow-up un tasso di successo dell’impianto del 98,3%, una sincronia atrio-ventricolare riuscita nel 97% dei pazienti, nessuna complicazione associata al dispositivo o alla procedura di impianto nel 90,3% dei pazienti e misure delle prestazioni elettriche verificate nel 90,2% dei pazienti, ad esempio la soglia di stimolazione e l’ampiezza dell’onda P (sensing).

3.5.2 Tecnologia i2i

La stimolazione bicamerale senza fili del pacemaker **Aveir DR i2i** è resa possibile tramite la tecnologia “i2i” ovvero “da impianto a impianto”, che consente di fornire una stimolazione DDD-R e una sincronia AV (atrio-ventricolare) continua.

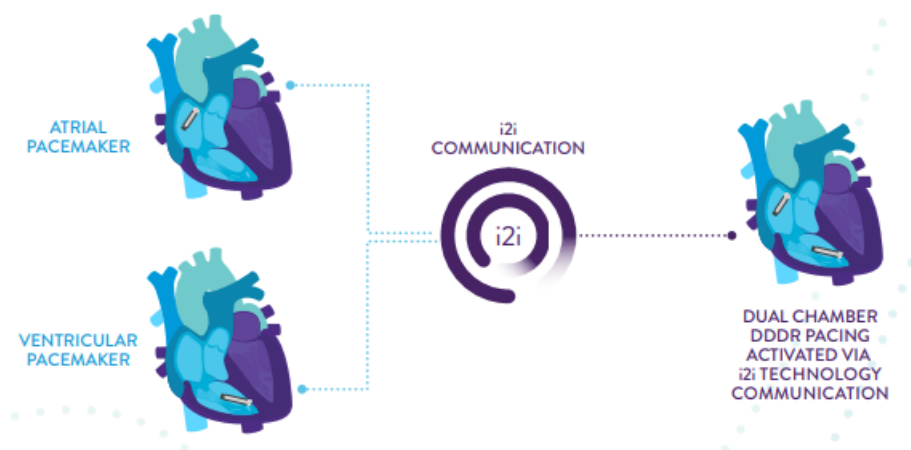


Figura 3.14 Tecnologia di comunicazione i2i

Nel 2022, Abbott progetta l’innovativa tecnologia i2i o tecnologia da impianto a impianto per fornire una comunicazione battito per battito tra due pacemaker leadless, uno posizionato nel ventricolo destro e l’altro nell’atrio destro.

Questo nuovo algoritmo consente ai dispositivi atriali e ventricolari di comunicare tra loro per fornire una stimolazione cardiaca sincronizzata o coordinata in base alle esigenze cliniche del paziente.

La comunicazione i2i utilizza segnali elettrici sottosoglia, a bassa energia, condotti tra i due pacemaker leadless attraverso il sangue e il tessuto miocardico che li separa.

Questi segnali vengono trasmessi e ricevuti utilizzando gli stessi elettrodi e circuiti già impiegati per la stimolazione e il rilevamento locale. In breve, le informazioni contenute in ogni trasmissione sono codificate in una serie di brevi impulsi, denominati pacchetti i2i. Un ricevitore a bassa potenza, continuamente attivo, rileva un impulso iniziale e poi risveglia il ricevitore ad alta potenza, che rileva il contenuto degli impulsi che contengono il messaggio vero e proprio (Figura 3.8).

Inoltre, le trasmissioni battito per battito sono temporizzate per evitare interferenze con gli eventi stimolati o rilevati.

Per garantire la terapia bicamerale, ogni impianto comunica con un altro dispositivo accoppiato, co-impiantato. Questa comunicazione conduttiva è di fondamentale importanza perché utilizza molta meno corrente della batteria rispetto alla comunicazione induttiva, a radiofrequenza o Bluetooth, che sono altre alternative utilizzate nei dispositivi medici impiantabili o nei pacemaker tradizionali.

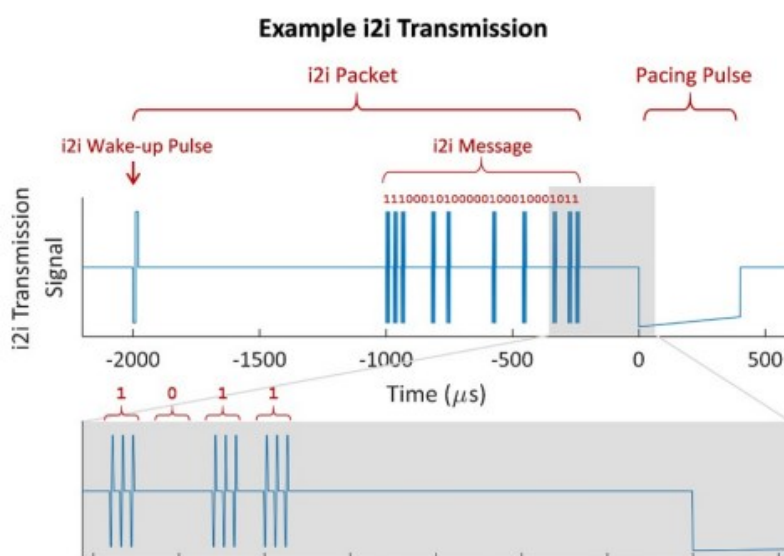


Figura 3.15 Esempio di segnale di trasmissione da impianto a impianto prima dell'erogazione dell'impulso di stimolazione.

Nel 2023, Abbott ha annunciato che la Food and Drug Administration ha approvato il pacemaker Aveir DR LP come primo sistema di stimolazione leadless bicamerale al mondo.

I risultati dello studio Aveir DR i2i Investigational Device Exemption, pubblicati sul “New England Journal of Medicine”, ne hanno dimostrato sicurezza ed efficacia con un tasso di successo dell’impianto, dopo 3 mesi, del 98,3% per i medici e di oltre il 97% per i pazienti. Sono risultati incoraggianti come afferma il dottor Daniel J. Cantillon: “Il primo impianto nell’uomo di un pacemaker leadless bicamerale è un’importante pietra miliare clinica che aprirà nuove possibilità per i pazienti che necessitano di supporto per la stimolazione”.

3.5.3 Stimolazione senza fili per la CRT

La terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT), ottenuta attraverso la stimolazione elettrica simultanea sia del ventricolo destro che del ventricolo sinistro, è stata per anni la terapia più studiata per i pazienti affetti da scompenso cardiaco a frazione di eiezione ventricolare sinistra ridotta (< 35%) e con presenza, all’elettrocardiogramma, di blocco di branca sinistra con intervallo QRS di durata minore di 150 ms.

Tuttavia, la CRT transvenosa (tradizionale) presenta un tasso di insuccesso in un paziente su tre, con circa il 30% di pazienti “non-responders”. Questo è dovuto sia per l’incapacità di posizionare l’elettrocattetero destinato alla stimolazione del ventricolo sinistro, sia per la mancata risposta alla stimolazione.

Per ridurre questo numero elevato di pazienti non-responders, sono state sviluppate alcune tecniche di miglioramento della resincronizzazione cardiaca: la stimolazione del fascio di His (His bundle pacing, HBP) e la stimolazione della branca sinistra (Left Bundle Branch Pacing – CRT, LBBP-CRT).

La prima ha ottenuto risultati sovrapponibili alla stimolazione bi-ventricolare tradizionale nello studio His-SYNC; tuttavia, nei pazienti con blocco di branca sinistra, non era in grado di correggere completamente il ritardo di conduzione intraventricolare, essendo il blocco più a valle del sito di stimolazione. La seconda collocava il sito di stimolazione più in basso del fascio di His, nel setto interventricolare. In questo modo il dispositivo era in grado di correggere il blocco di branca e di migliorare il sincronismo bi-ventricolare.

La stimolazione di His (HBP) e la stimolazione della branca sinistra (LBBP) sono modalità di stimolazione innovative per consentire la resincronizzazione cardiaca ma, ad oggi, non vi sono esperienze con dispositivi leadless in questo campo.

Attualmente, è in fase di sperimentazione un sistema cardiaco wireless per la stimolazione del ventricolo sinistro: il **WiCS LV**. Questo sistema fornisce una stimolazione senza fili

trasmettendo energia acustica (ultrasuoni) da un generatore di impulsi (batteria e trasmettitore), che viene collocato sottocute nella parte laterale del torace, a un elettrodo ricevitore, impiantato nella parete ventricolare sinistra. Questo elettrodo di stimolazione, senza elettrocateri, è in grado di convertire l'energia acustica in un impulso elettrico di stimolazione.

Il sistema WiCS LV può essere impiantato con qualsiasi dispositivo di stimolazione ventricolare destra, dando origine ad una stimolazione bi-ventricolare: il rilevamento del segnale prodotto della stimolazione del ventricolo destro, operata dal dispositivo impiantato in quella sede, viene usato come trigger per la stimolazione del ventricolo sinistro.

La procedura d'impianto del WISE-CRT avviene in due fasi successive: nella prima, il generatore di impulsi viene impiantato chirurgicamente in uno spazio intercostale, tra la quarta e la sesta costa, e nella seconda, l'elettrodo wireless viene impiantato nella parete del ventricolo sinistro.

Lo studio Wireless Stimulation Endocardially for Cardiac Resynchronization Therapy (WISE-CRT) ha dimostrato il successo dell'impianto in 13 pazienti su 17 (76,4%) e buoni risultati di efficacia a 6 mesi di follow-up, in termini di riduzione della durata del complesso QRS e aumento della frazione di eiezione ventricolare sinistra. Tuttavia, a causa di un'elevata incidenza di tamponamenti cardiaci (18%), lo studio è stato interrotto prematuramente dopo i primi 17 arruolamenti.

Lo studio successivo, Safety and Performance of Electrodes Implanted in the Left Ventricle (SELECT-LV), ha arruolato 35 pazienti con un successo di impianto più elevato (34 su 35) ma ancora molti eventi avversi gravi (39,5%) ad esempio due infezioni sottocutanee correlate al generatore di impulsi.

Se impiantato con un pacemaker leadless per la stimolazione ventricolare destra (es Micra), il CRT leadless può consentire una vera e propria terapia di resincronizzazione senza elettrocateri, la quale potrebbe rappresentare una valida alternativa nei pazienti con accesso al seno coronarico difficile o nei non rispondenti alla CRT tradizionale.

Ad oggi, il WISE-CRT è un dispositivo dotato di potenzialità ma, anche, di notevoli limitazioni: per ottenere una stimolazione efficiente del ventricolo sinistro, il trasmettitore deve essere in grado di concentrare l'energia acustica sull'elettrodo ricevente e il tasso di complicanze (es rischio di trombo-embolisi), legato alla procedura di impianto dell'elettrodo nella parete ventricolare sinistra, è ancora poco trascurabile.

Infine, è necessario tenere in considerazione la possibilità di esaurimento della batteria dei due dispositivi ventricolari in tempi diversi con interventi di sostituzione multipli.

Pertanto, la possibilità di utilizzare la tecnologia leadless anche per la CRT è, attualmente, un'opzione promettente ma saranno necessari ulteriori studi clinici per dimostrarne sicurezza ed efficacia.

CAPITOLO 4: Conclusioni

4.1 Prospettive future: il pacemaker leadless sostituirà completamente quello tradizionale?

Dalla loro introduzione nella pratica clinica ad oggi, i pacemaker leadless sono stati impiantati in oltre 50 mila pazienti nel mondo e sono stati pubblicati numerosi studi scientifici che ne hanno dimostrato sicurezza ed efficacia rispetto a quelli transvenosi tradizionali.

E grazie, anche, ai continui miglioramenti tecnologici e alla crescente esperienza degli operatori, nel futuro prossimo, questi sistemi di stimolazione cardiaca senza fili comporteranno tassi di complicanze sempre minori e le indicazioni all'impianto si estenderanno a gruppi sempre più ampi di pazienti.

I vantaggi principali dei pacemaker senza fili, ovvero l'assenza di elettrocatereteri e di una tasca sottocutanea, introducono, ad ogni modo, ostacoli per la loro applicazione alla stimolazione multicamerale. In primo luogo, l'eliminazione di un generatore di impulsi principale richiede un mezzo di comunicazione tra più dispositivi autonomi e fisicamente scollegati. In secondo luogo, le dimensioni ridotte degli impianti intracardiaci impongono limitazioni alla batteria. Di conseguenza, per questi dispositivi leadless bicamerale sarà necessario sviluppare un sistema di comunicazione da impianto a impianto senza fili, bidirezionale ed efficiente dal punto di vista energetico.

I requisiti per il corretto funzionamento dei sistemi di stimolazione cardiaca descritti sopra, tra cui la comunicazione tra dispositivi, la riduzione al minimo delle interferenze, la capacità di interrogare dispositivi simultanei e la necessità di un dispositivo sufficientemente grande da ospitare i circuiti richiesti senza ridurre in modo significativo la durata della batteria, rappresentano sfide importanti per lo sviluppo della stimolazione bicamerale e della resincronizzazione cardiaca (CRT) senza fili.

A questo scopo, la nuova tecnologia leadless rappresenta il futuro della stimolazione cardiaca artificiale e, con la sua evoluzione, saranno necessari ulteriori studi clinici randomizzati, più ampi con un follow-up a lungo termine, per confermare o confutare i vantaggi percepiti rispetto ai pacemaker transvenosi tradizionali.

Inoltre, sarà fondamentale stabilire una strategia per la gestione del fine vita, ad esempio l'ipotesi di recupero e la ricarica della batteria. La durata della batteria va dai 5 ai 15 anni, con una media di circa 10 anni, simile a quella dei pacemaker tradizionali e quindi alcuni pazienti

potrebbero aver bisogno di più di un dispositivo nell'arco della vita. In alcuni casi, il recupero viene escluso a causa dell'incapsulamento del dispositivo e, poiché il piccolo volume del pacemaker leadless occupa meno del 2% del volume normale del ventricolo destro, può essere perseguita una strategia di abbandono. L'esperienza clinica mostra che, nella maggior parte dei casi, i sistemi vengono lasciati in situ e non interagiscono con i nuovi dispositivi collocati nei pazienti che si sottopongono a re-impianto.

L'idea di un pacemaker auto-ricaricabile risolverebbe quest'ultimo problema. Esistono, infatti, ricerche precliniche di stimolazione senza batteria che utilizzano il movimento del cuore o l'energia solare catturata da un dispositivo transcutaneo.

Tuttavia, l'approccio per questo tipo di pacemaker, guidato dal battito cardiaco e senza batteria rimane, ad oggi, una visione futura e la strada da percorrere per la sua realizzazione è ancora lunga.

Bibliografia

(s.d.).

A., G. (2020, 05 07). *Elettrocardiogramma*. Tratto da my Personal Trainer: www.my-personaltrainer.it/salute-benessere/elettrocardiogramma.html

A., G. (2020, 07 13). *Pacemaker: cos'è? A cosa serve e Intervento*. Tratto da my Personal Trainer: www.my-personaltrainer.it

Abbott. (2023). *AVEIR VR Leadless Pacemaker*. Tratto da Abbott Cardiovascular : <https://www.cardiovascular.abbott>

C., G. (s.d.). Pacemaker Induced Cardiomyopathy: an overview of current literature.

C., M. (2020, 01 15). *Terapia di resincronizzazione cardiaca-CRT*. Tratto da Nurse24: www.nurse24.it

Cardiostimolazione, A. I. (2019). Registro italiano Pacemaker e Defibrillatori. *Giornale italiano di Cardiologia*.

Cattedra di Cardiologia, U. d. (s.d.). *Cardiostimolazione* .

D.J., C., & al.], [. (2022). Wireless Communication Between Paired Leadless Pacemakers for Dual-Chamber Synchrony. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 15, 456-463.

D.U., S. (2020). *Fisiologia Umana* . Pearson.

Dr Emanuele Bertaglia, r. U. (2023). Seminario "Cardiac pacing" .

E., A. (2023). FDA approves first leadless dual-chamber pacing system; A breakthrough in thertapy of bradycardia. *International Journal of Surgery Open*, 58.

E., N. (2012). *Dispositivi cardiaci impiantabili: Pacemaker e Defibrillatori*. Università di Bologna, seconda facoltà di ingegneria con sede a Cesana.

F., S. (2021). The wireless pacemaker is on again; from electro-stimulation to synchronization. *European Heart Journal Supplements*, E156-E160.

G., B. [. (2022). Leadless pacemaker technology: clinical evidence of new paradigm of pacing. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 23.

G., M. [. (2021). Atrioventricular synchronous leadless pacemaker: state of art and broadened indications. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 22, 395-401.

G., T. (2007). Pacemaker therapies in cardiology. *Australian Family Physician*, 36, 518-524.

J., S. [. (2015). State of the art of leadless pacing. *European society of Cardiology*, 17, 508-1513.

L.B., M. (2023, 01). *Pamaker cardiaci-Disturbi dell'apparato cardiovascolare* . Tratto da MDS : www.msmanuals.com

- M., D. G. (2022, 10 11). *La resincronizzazione cardiaca attraverso pacing della branca sinistra rispetto al pacing biventricolare tradizionale: uno studio osservazionale prospettico multicentrico*. Tratto da Centro per la lotta contro l'infarto-Fondazione Onlus: www.centrolottainfarto.com
- M., K., I., K., G., L., S., L., A., P., A., K., . . . ecc. (2015). Pacemaker insertion.
- M., L. [. (2011, 03). Linee guida AIAC all'impianto di paceamker, dispositivi per la resincronizzazione cardiaca, defibrillatori automatici e loop recorder. *14(1)*. Milano.
- M., M. [. (2017). Leadless Pacing: Current State and Future Direction. *Cardiology Therapy*, 175-181.
- M.A, W., & K.A., E. (2002). Cardiac Pacemakers From the Patient's Perspective. *AHA Journals*.
- M.A., M., & al.], [. (2015). Leadless Cardiac Pacemakers: Back to the Future. *Journal of the American College of Cardiology*, 66, 1179-1189.
- M.A., W., & K.A., E. (s.d.). *Cardiac Pacemakers From the Patient's Perspective*. Tratto da <http://a>
- M.L., B. (2016). Pacing Without Wires: Leadless Cardiac Pacing. *The Ochsner Journal*, 238-242.
- Medtronic. (2023). *Medtronic Micra- Micra AV and Micra VR*. Tratto da Medtronic : <https://europe.medtronic.com>
- N., B., & M., E.-C. (2018). Leadless pacemakers: a contemporary review. *Journal of Geriatric Cardiology*, 15, 249-253.
- Pacemaker*. (2023, 05 22). Tratto da Wikipedia : www.wikipedia.org
- Prof.C.Pappone. (s.d.). *Patologie Aritmologiche* . Tratto da AF-ABLATION: www.af-ablation.org
- S., Z. (2016, 11 30). *Fibrillazione atriale in crescita nel mondo*. Tratto da Fondazione Umberto Veronesi: www.fondazioneveronesi.it
- S.K., M. [. (2017). Cardiac Pacemakers: function, troubleshooting and management. (T. a. foundation, A cura di) *Journal of the american college of cardiology*, 69, 189-210.
- salute, M. d. (2023, 03 1). *Malattie cardiovascolari* . Tratto da Ministero della salute : www.salute.gov.it
- Scientific, B. (s.d.). Tratto da INGEVITY MRI: www.bostonscientific.com
- Scientific, B. (s.d.). Tratto da ALTRUA 40: www.bostonscientific.com
- Servisan. (s.d.). *La terapia di resincronizzazione cardiaca* . Tratto da Servisan aritmologi : www.servisan.org

Tecnomedicina. (2022, 02 07). *Abbott annuncia il primo impianto al mondo di pacemaker leadless bicamerale*. Tratto da Tecnomedicina : www.tecnomedicina.it

Tecnomedicina. (2023, 07 05). *Abbott riceve l'approvazione della FDA per il primo pacemaker leadless bicamerale al mondo*. Tratto da Tecnomedicina : www.tecnomedicina.it

Y., S. [. (2020). Complications of leadless vs conventional (lead) artificial pacemakers: a retrospective review. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, 10, 328-333.

Ringraziamenti

E come per tutte le cose belle, anche io sono giunta alla fine di questo lungo percorso che mi ha dato così tanto in soli 3 anni, dalle splendide amicizie che spero di custodire ancora a lungo (almeno per altri 2 anni di magistrale ho già qualcuno che mi sopporta), alle esperienze, avventure, emozioni, soddisfazioni mai provate prima, agli ostacoli superati che mi hanno portato ad essere la persona che sono oggi: più matura, più intelligente (si spera), più determinata e ambiziosa di prima e più coraggiosa. Senza più la paura di mettersi in gioco, di affrontare nuovi cambiamenti, di sognare.

Questo percorso non solo mi ha dato la forza di credere più in me stessa, ma mi ha sempre spronata a dare il meglio di me e a credere di non dovermi accontentare mai.

La mia più grande soddisfazione è di essere arrivata alla fine di questo traguardo con la consapevolezza di aver dato sempre il 100% di me.

E ora dovrei passare ai ringraziamenti strappalacrime dove ricordo tutte le belle persone che hanno reso questi anni meno drammatici di quanto lo siano stati e che mi hanno aiutata a superare i momenti più difficili, offrendomi sempre una spalla per un piantino post esame o post uscita di un voto.

Grazie a mamma e papà, in primis, per avermi dato la possibilità di intraprendere questo percorso, lasciandomi sempre la libertà di scegliere ciò che ritenevo più giusto per me e supportandomi in ogni mia decisione. Non smetterò mai di ringraziarvi perché nonostante le mille difficoltà vi siete sempre fatti in quattro per me e per tutta la famiglia, non facendomi mancare mai nulla.

Grazie ai valori che mi avete trasmesso, all'amore che mi avete dato, a tutte quelle volte che mi avete insegnato a rimbocarmi le maniche per guadagnarvi qualcosa, a credere di poter raggiungere l'impossibile, mettendoci forza di volontà e passione, ad essere umile ma allo stesso tempo a non farmi mai mettere i piedi in testa.

Grazie a te mamma, che sei sempre stata la mia fan numero uno; senza il tuo sostegno e la tua fiducia nessuna mia vittoria avrebbe avuto lo stesso sapore perché festeggiarla insieme a te era la mia più grande soddisfazione. Spero di renderti sempre orgogliosa di me.

Grazie a mia sorella Melissa (o dovrei dire Santa Melissa) per avermi sopportato così tanto durante i miei sfoghi e lamentele quotidiane, i miei piantini in terrazza al freddo in pieno inverno, le lunghe sessioni a studiare in camera nostra quando lei veniva letteralmente buttata fuori a parole e tanto altro che sarebbe opportuno non specificare. Ci sei sempre stata per me

anche semplicemente con uno sguardo, un abbraccio, una parola di conforto o con le tue battute da scema che mi hanno sempre strappato un sorriso.

Grazie ai miei nonni, che ad ogni mio esame hanno pregato affinché andasse bene (anche se non capitava sempre) e, con la loro semplicità, si sono presi cura di me facendomi sentire sempre amata e apprezzata per quella che sono.

Grazie alle mie Ugognocche perché senza il loro supporto in questi anni nulla sarebbe stato lo stesso: le mille avventure, le risate, le cene dove “ognuna porta qualcosa”, gli aperitivi a Bassano, le feste, il profilo ig @le.ugogocche, le gite fatte assieme al mare, in montagna e (da aggiungere alla lista ora) all’ospedale.

Hanno sempre tirato fuori il meglio di me in ogni cosa, facendomi sentire speciale all’interno del gruppo e dandomi sempre una parola di affetto e conforto nei momenti di difficoltà.

Siete le mie persone preferite e sono fortunata ad avervi incontrato!

La mia più grande consapevolezza è che voi ci sarete sempre per me e io per voi, pronta ad affrontare insieme a voi tante nuove mille emozioni (cit).

Infine, voglio ringraziare i miei compagni di viaggio o compagni di merende dovrei dire, che dal primo anno di università mi hanno sempre fatta sentire bene all’interno del gruppo. Grazie per le risate fatte tra una lezione e l’altra, per i viaggi di andata e ritorno dalla stazione dei treni, per i pranzi veloci con vista mozzafiato sul Piovego, sotto il sole e seduti sui gradini, per gli appunti scambiati e i lavori di gruppo per prendere il punto bonus ma soprattutto grazie perché con la vostra compagnia, il vostro sostegno e conforto se un esame non andava bene, avete reso questi 3 anni speciali. Un ringraziamento speciale va anche alle mie girls (le “tiny buttons” di George) che senza di loro l’ultimo anno non sarebbe stato lo stesso. Grazie perché con il vostro senso dell’umorismo e le vostre battute mi avete sempre strappato un sorriso ad ogni lezione e con la vostra pazzia e voglia di fare festa mi avete regalato delle splendide emozioni.

Grazie anche a tutte le persone che non ho citato in queste due paginette ma si sa che la voglia di finire la stesura di questa tesi è tanta per cui, finalmente, vado a godermi questo momento di felicità.