UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN BIOINGEGNERIA

"VALUTAZIONE DELLE PRESTAZIONI DEL SISTEMA DI PACING VDD CON MONOCATETERE A DIPOLO ATRIALE FLOTTANTE LARGO"

Relatore: Prof. Simone Del Favero

Laureando: Filippo Vianello

Correlatore: Dott. Edoardo Zulian

ANNO ACCADEMICO 2023 – 2024

16 Ottobre 2024

ABSTRACT

L'obiettivo di questa tesi è la valutazione delle prestazioni del sistema di pacing VDD con monocatetere a dipolo atriale flottante largo, prodotto dall'azienda MEDICO S.r.l., realtà operante nel settore della cardiostimolazione. Il focus si concentra sull'efficacia di questo dispositivo nel trattamento dei pazienti con blocco atrioventricolare di vario grado, caratterizzati da funzionalità del nodo del seno e competenza cronotropa. In prima istanza, si forniscono i concetti chiave di anatomia, di elettrofisiologia cardiaca, con particolare attenzione alle bradicardie, ed i principi generali alla base dei pacemaker. Viene, successivamente, descritta la tecnologia del sistema di pacing VDD con monocatetere, la cui funzionalità principale consiste nella coordinazione della stimolazione ventricolare sulla base dell'attività intrinseca atriale, mediante l'utilizzo di un unico elettrocatetere: la peculiarità di quest'ultimo è la presenza di un dipolo flottante di 3 cm, il quale è in grado di compiere attività di sensing nella camera atriale senza il contatto diretto con la parete cardiaca. Il parametro principale, su cui si fonda la valutazione delle prestazioni dei sistemi di pacing VDD con monocatetere, è la sincronizzazione atrioventricolare (sAV), che rappresenta il numero di cicli cardiaci in cui l'attività di pacing ventricolare è stata sincronizzata a quella atriale intrinseca. Questa tesi propone, in primo luogo, un'analisi retrospettiva di un ampio database aziendale, composto da pazienti portatori di sistema di pacing VDD con monocatetere, e, successivamente, uno studio pilota prospettico realizzato in collaborazione con il reparto di cardiologia dell'Ospedale Policlinico San Martino di Genova. Dal primo lavoro sembrerebbe emergere che il parametro della frequenza base, impostato sia a 50 b.p.m. sia a 60 b.p.m., riesca a garantire delle prestazioni soddisfacenti dei sistemi in questione; tuttavia, una basic rate a 50 b.p.m. parrebbe in grado di fornire performance migliori in termini di sincronizzazione atrioventricolare nel lungo periodo, soprattutto in relazione a pazienti con tendenza alla bradicardizzazione, condizione tipica dei soggetti target da VDD a distanza di anni dall'impianto. Lo studio prospettico, realizzato in ambiente ambulatoriale, è caratterizzato da una raccolta dati rigorosa e dall'ottimizzazione di tutti i parametri dei dispositivi, finalizzata a valutarne le prestazioni con una specifica programmazione dei parametri, in particolare con una basic rate a 50 b.p.m., con lo scopo di massimizzare il funzionamento del sistema. Dai risultati sono emerse performance clinicamente efficaci dei sistemi di pacing VDD con monocatetere, valutate, tuttavia, in un periodo temporale più limitato rispetto a quello considerato nell'analisi del database aziendale. In conclusione, si esplorano le future prospettive di ricerca, evidenziando l'importanza di compiere studi su popolazioni più ingenti e per orizzonti temporali maggiori.

INDICE

1. Anatomia ed elettrofisiologia cardiaca *7*

1.1. L'anatomia del cuore *7*

1.2. Il sistema di conduzione cardiaco *10*

1.2.1. Il nodo senoatriale (NSA) *11*

1.2.2. Le vie interatriali (IA) ed internodali (IN) *12*

1.2.3. Il nodo atrioventricolare (NAV) *13*

1.2.4. Il fascio di His *14*

1.2.5. I fasci di branca *15*

1.2.6. La branca sinistra *15*

1.2.7. La branca destra *15*

1.2.8. La rete di Purkinje *16*

1.2.9. Le giunzioni Purkinje-miocardio (giunzioni P-M) *16*

1.3. L'elettrocardiogramma *16*

1.6.1 Le derivazioni elettrocardiografiche sul piano frontale *17*

1.6.2 Le derivazioni elettrocardiografiche sul piano orizzontale *18*

1.6.3 La morfologia dell'ECG *19*

1.4. Il ciclo cardiaco *22*

1.5. Le aritmie cardiache *25*

1.8.1 Le bradicardie ed i disturbi della conduzione *26*

2. Pacemaker ***30***

2.1. Terminologia alla base dei sistemi di elettrostimolazione *30*

2.2. Sistema di cardiostimolazione ed i suoi elementi costitutivi *32*

2.3. Elettrocateteri *34*

2.4. Tipologia di pacemaker e nomenclatura *40*

2.5. Principi ingegneristici alla base del pacing cardiaco *44*

2.6. Procedura d'impianto di un pacemaker *48*

2.8. Programmatore e Follow-Up *52*

3. Sistema di pacing VDD con monocatetere a dipolo atriale flottante largo ***55***

3.1. Il modo VDD: le temporizzazioni *55*

3.2. Il pacing VDD con monocatetere *57*

3.3. La teoria del dipolo "largo" *58*

3.4. Indicazioni per l'impianto del sistema di pacing VDD con monocatetere *66*

3.5. La sincronizzazione atrioventricolare *69*

3.6. Vantaggi e svantaggi del sistema di pacing VDD con monocatetere 70
3.7. La fibrillazione atriale 72
4. Prestazioni del sistema di pacing VDD con monocatetere 74
4.1. Introduzione 74
4.2. Analisi retrospettiva del database aziendale 75
4.2.1. Materiali e metodi 75
4.2.2. Risultati 80
4.2.3. Discussione 93
4.3. Studio presso l'Ospedale Policlinico San Martino 97
4.3.1. Materiali e metodi 98
4.3.2. Risultati 101
4.3.3. Discussione 106
5. Conclusioni e sviluppi futuri 110

INTRODUZIONE

Un sistema di cardiostimolazione è composto da un generatore di impulsi elettrici, detto pacemaker, e da uno o più elettrocateteri, che si inseriscono all'interno delle camere cardiache del paziente. Le sue principali funzioni sono l'attività di "pacing" e di "sensing". La prima consiste nell'elettrostimolazione delle camere cardiache bersaglio, che ne induce la contrazione, la seconda nella rilevazione dell'attività elettrica intrinseca spontanea del paziente. Risulta essenziale che vi sia una corretta sinergia di queste azioni, infatti, il sistema deve intervenire con la stimolazione esclusivamente quando non rileva segnale elettrico spontaneo del paziente. La modalità VDD prevede che avvenga esclusivamente la stimolazione del ventricolo, che l'attività di sensing sia compiuta sia in atrio sia in ventricolo e che il sistema sia in grado di attivare o inibire il pacing sulla base dell'attività di sensing. Questa è la soluzione più adatta ai pazienti che sono affetti da blocco atrioventricolare di vario grado, che presentano funzionalità del nodo senoatriale e competenza cronotropa, ovvero la capacità di aumentare la frequenza cardiaca sulla base della richiesta metabolica dell'organismo. In altri termini, i pazienti target non necessitano della stimolazione dell'atrio, ma solo del ventricolo: il loro nodo del seno genera l'impulso elettrico correttamente, ma il nodo atrioventricolare non ne permette una corretta propagazione al miocardio ventricolare, rendendo necessaria la stimolazione ventricolare. In linea con questa condizione, la scelta più logica ricadrebbe sull'utilizzo di dispositivi più semplici, come, ad esempio, il pacemaker monocamerale VVI, il quale stimolerebbe solo il ventricolo nel momento del bisogno, senza considerare a che punto del ciclo cardiaco si trovi l'atrio. Questa modalità, tuttavia, risulterebbe dannosa per il paziente, infatti, non permetterebbe di rispettare la sequenza fisiologica dell'attività dell'atrio e del ventricolo, sia durante la fase di diastole che di sistole. Questo fatto, a livello emodinamico, si traduce in uno sbilanciamento delle pressioni tra le camere cardiache ed in un'asincronia che non permette complicità tra il lavoro compiuto in atrio e quello in ventricolo. A livello clinico tutto ciò può indurre il paziente alla riduzione della frazione d'eiezione, all'aumento del rischio di fibrillazione atriale, di valvulopatie, di scompenso cardiaco e, a livello più generale, di altre forme di cardiopatie. Risulta, a fronte di tali evidenze, estremamente importante favorire la corretta sequenza di contrazione atrio-ventricolo, nell'ottica di massimizzare i benefici clinici per il paziente: questo è proprio lo scopo della modalità VDD, che coordina la stimolazione del ventricolo sulla base dell'attività di sensing rilevata nella camera atriale del paziente. Per realizzarla, vengono solitamente impiegate due tipologie di sistemi di pacing ed entrambe prevedono l'utilizzo di un catetere dedicato alla camera atriale ed uno alla camera ventricolare. La prima soluzione è il sistema di

pacing tradizionale VDD, il cui catetere atriale è deputato esclusivamente all'azione sensing tramite il contatto diretto con la parete endocardica, la seconda è il DDD, il cui catetere atriale prevede anche la possibilità di compiere la stimolazione della camera. Il sistema di pacing VDD con monocatetere, protagonista delle analisi di questa tesi, è inquadrato, per quanto si evince dalle linee guida della Società Europea di Cardiologia, come alternativa al sopracitato sistema di pacing bicamerale classico (DDD) per tutti i pazienti affetti da blocco atrioventricolare di vario grado, che preservano la funzionalità del nodo del seno e la competenza cronotropa. L'impiego del monocatetere nell'attività di pacing VDD permette l'utilizzo di un unico elettrocatetere, tramite il quale è possibile rilevare l'attività spontanea atriale e stimolare, qualora necessario, il ventricolo in maniera coordinata alla prima. La peculiarità di questo catetere consiste nella presenza di un dipolo di distanza interelettrodica di 3 cm, posizionato lungo l'asse longitudinale del catetere stesso. Una volta inserito quest'ultimo all'interno delle cavità cardiache, il dipolo in questione si trova posizionato all'interno dell'atrio destro e non a contatto con la parete endocardica, ma immerso nel flusso ematico, ragione per cui è definito "dipolo flottante". La porzione restante di elettrocatetere procede fino all'interno del ventricolo destro, in posizione apicale a contatto con la parete, permettendone l'attività di pacing e di sensing. L'innovazione risiede proprio nel dipolo atriale flottante che, integrato sullo stesso catetere con cui si stimola il ventricolo, elimina la necessità di utilizzare un secondo catetere dedicato all'atrio, riducendo quindi il materiale chirurgico nel sistema cardiocircolatorio del paziente. Tutto ciò si traduce in ingenti benefici per quest'ultimo, qualora a causa di motivi clinici, anagrafici ed anatomici, gli accessi venosi fossero di complicato utilizzo. In aggiunta a tutto ciò, un minor numero di cateteri implica anche una riduzione delle complicazioni ad essi associate, sia in fase di impianto che post-impianto. Il sistema di pacing VDD con monocatetere permette, inoltre, di mantenere livelli elevati di sincronizzazione atrioventricolare, sebbene il dipolo atriale sia flottante e non posto a diretto contatto con la parete endocardica. Il regolare funzionamento in VDD è possibile grazie al corretto e continuo rilevamento del segnale di sensing atriale, il quale permette il raggiungimento di valori di sincronizzazione atrioventricolare elevati. Volendo riassumere quanto trattato finora, questo particolare sistema di pacing VDD permette di ridurre il numero di cateteri impiantati e le complicazioni ad essi associate, nonché di mantenere livelli di sAV elevati, pari almeno al 90 %, valore considerato ottimale dalla letteratura scientifica nella maggior parte dei pazienti, garantendo il corretto funzionamento in modo VDD e la conseguente sequenza di riempimento-svuotamento delle camere cardiache, simile a quella fisiologica. Nonostante tutti i vantaggi discussi finora, il sistema di pacing VDD con monocatetere presenta alcune problematiche se confrontato con i tradizionali sistemi di pacing

bicamerali DDD oppure VDD, caratterizzati dalla presenza del doppio elettrocatetere. I pazienti con BAV e funzionalità sinusale preservata potrebbero, nel corso della loro vita, sviluppare complicazioni anche a livello del nodo del seno, come la malattia del nodo del seno: al fine di fronteggiare questa patologia, per mantenere la componente emodinamica atriale e la sincronizzazione atrioventricolare, è richiesta la possibilità di svolgere pacing atriale che, a causa dell'utilizzo di un monocatetere o anche utilizzando un catetere dedicato solamente al sensing atriale, se con VDD tradizionale, non è possibile mettere in atto. In secondo luogo, anche lo sviluppo di fibrillazione atriale persistente o cronica è considerata una controindicazione, tuttavia, va detto che anche per i sistemi tradizionali questa patologia lo sarebbe, risultando, di fatto, ingestibile per recuperare la sincronizzazione atrioventricolare e costringendo la riprogrammazione del modo di funzionamento in VVI. Il terzo aspetto problematico consiste nella possibilità di incorrere in undersensing atriale: esso può essere dovuto, per esempio, ad una progressiva dilatazione miocardica, che allontana gradualmente le pareti dell'atrio dal dipolo flottante. In questo caso, l'utilizzo di un catetere a parete garantirebbe una corretta rilevazione del segnale proveniente dalla camera atriale. Si consideri che è possibile l'insorgenza di ulteriori problematiche tecniche, causanti undersensing atriale, come una scorretta impostazione del parametro della sensibilità. Tuttavia, vale lo stesso ragionamento condotto per la fibrillazione atriale: possono verificarsi anche con l'utilizzo di sistemi tradizionali, con probabilità analoghe a quelle del sistema di pacing VDD con monocatetere, pur sottolineando che, in generale, il sensing effettuato a contatto con la parete è quello che garantisce la migliore rilevazione dei segnali intracavitari cardiaci.

Sulla base di tutti gli argomenti discussi finora, in questo lavoro di tesi si è posta particolare attenzione sulla sincronizzazione atrioventricolare [%] (sAV): essa rappresenta il parametro principe con cui valutare le prestazioni di qualunque sistema di pacing VDD. Scendendo più nello specifico, consiste nel numero di cicli cardiaci, rispetto al totale di quelli registrati durante il periodo d'osservazione, in cui il pacing o sensing ventricolare è stato sincronizzato ad un'attività atriale intrinseca rilevata. Si conclude, di conseguenza, che più la percentuale si avvicina al 100 %, più l'attività di pacing o sensing in ventricolo è stata coordinata ad una corretta attività di sensing atriale compiuta dal dipolo flottante. Le due attività principali del presente lavoro di tesi consistono in un'analisi retrospettiva condotta sul database aziendale ed in uno studio pilota a sfondo prospettico, realizzato in collaborazione con l'Ospedale Policlinico San Martino di Genova. Il primo lavoro retrospettivo prevede di indagare se esista qualche particolare configurazione dei parametri del pacemaker che ne ottimizza il funzionamento e di valutare, più in generale, le prestazioni, basandosi sull'analisi di un'ampia raccolta di dati a sfondo puramente tecnico, ottenuti mediante i controlli svolti con

programmatore durante la pratica ambulatoriale quotidiana. I dati in questione sono stati suddivisi in otto periodi temporali della durata di quattro/cinque mesi ciascuno: partendo dal primo, che raccoglie i controlli attuati a circa sei mesi dall'impianto del dispositivo, fino ad arrivare all'ottavo con quelli compiuti a circa quattro anni. Lo scopo principale, formulato sulla base della pratica clinica, consiste nel verificare se sussistano o meno differenze nelle prestazioni tra i device caratterizzati da una basic rate a 50 b.p.m. e quelli a 60 b.p.m. Dai risultati sembrerebbe emergere che entrambe le programmazioni garantiscano prestazioni soddisfacenti, ma che quella a 50 b.p.m. sia più performante, nello specifico, nell'ottavo lasso temporale, in cui si denota una differenza particolarmente marcata. Questo indurrebbe a ipotizzare che, per orizzonti temporali oltre i quattro anni, la programmazione a 50 b.p.m. riesca a garantire prestazioni migliori in termini di sAV e un conseguente beneficio clinico più elevato per il paziente. Le migliori performance da parte della frequenza base a 50 b.p.m. sembrerebbero dovute alla capacità di far fronte alla tendenza di un paziente, affetto da BAV ed età avanzata, alla bradicardizzazione. Quest'ultima si manifesta come una lieve incompetenza cronotropa, in altre parole, come un rallentamento dell'attività del nodo del seno. In successione all'analisi del database aziendale, viene proposto lo studio clinico presso l'Ospedale Policlinico San Martino di Genova: esso rappresenta un lavoro pilota, in cui sono state analizzate le performance di un gruppo di 29 pazienti portatori di sistema di pacing VDD con monocatetere. In particolare, questi sono caratterizzati da una frequenza base impostata a 50 b.p.m. e, in aggiunta a ciò, da una programmazione uniforme ed ottimizzata di tutti i parametri dei device. A differenza dell'analisi svolta sul database aziendale, questo studio propone delle condizioni più rigorose ed uniformi sia nella raccolta dei dati sia nella programmazione dei dispositivi stessi. I risultati ottenuti mostrerebbero ottime prestazioni da parte dei sistemi di pacing VDD con monocatetere, in linea con le aspettative iniziali. Va specificato, però, che, a differenza dell'analisi retrospettiva, le performance sono state valutate per un periodo mediano d'impianto di circa un anno, ovvero inferiore a quello massimo del database. Traendo le conclusioni generali da parte di entrambi i lavori, si può affermare, quindi, che un sistema di pacing VDD con monocatetere, se supportato da un'efficace programmazione dei parametri, garantisce prestazioni clinicamente efficaci in termini di sincronizzazione atrioventricolare, inoltre, si suppone che queste possano sussistere anche per periodi temporali superiori ai quattro anni. Quest'ultima ipotesi, unita al fatto che il periodo mediano d'impianto dei sistemi nello studio prospettico sia di breve termine, induce delle prospettive per studi clinici futuri: questi dovrebbero essere caratterizzati da un numero più ingente di pazienti, da programmazioni dei device uniformi e da periodi d'osservazione superiori ai quattro anni dalla data d'impianto.

1. Anatomia ed elettrofisiologia cardiaca

1.1. L'anatomia del cuore

Le informazioni riguardanti l'anatomia del cuore sono state ricavate prevalentemente da [1].

Il cuore è inserito all'interno della cavità toracica, più precisamente nel mediastino ed è avvolto da un sacco fibrosieroso, costituito dal pericardio fibroso e sieroso, il quale lo fissa al diaframma, isolandolo dagli organi circostanti. In basso poggia sopra la cupola diaframmatica che lo separa dai visceri addominali, anteriormente è protetto dallo sterno e dalle cartilagini costali dalla terza alla sesta, posteriormente corrisponde alle vertebre toraciche dalla quinta alla ottava ed in alto si prolunga verso l'apertura superiore del torace mediante il peduncolo vascolare, costituito da aorta ascendente, tronco polmonare e vena cava superiore. Il cuore è costituito prevalentemente da tessuto muscolare, detto miocardio e, tramite le proprie contrazioni ritmiche e autonome, garantisce il corretto apporto sanguigno ai vari distretti corporei.

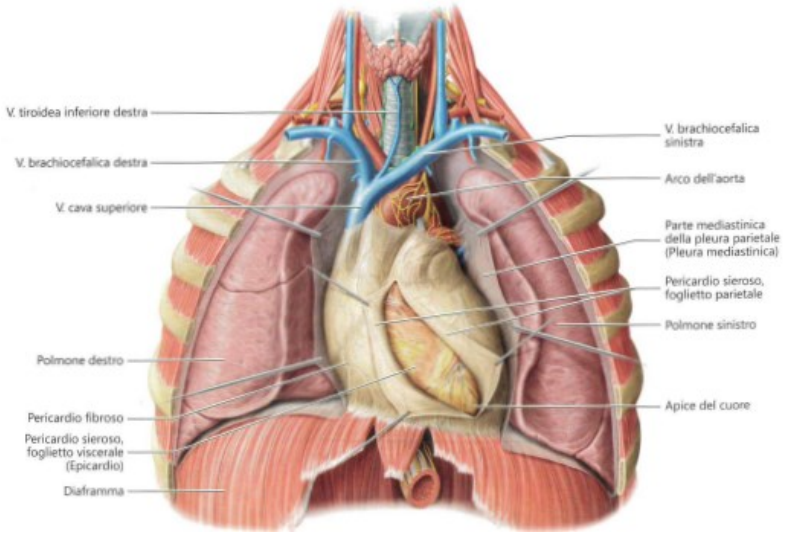


Fig. 1: Cavità toracica anteriore.

Circa la morfologia esterna l'organo cardiaco è di forma conica appiattita e si suddivide in una porzione, chiamata base, corrispondente alla zona degli atri e una detta apice, che consiste nella parte ventricolare. Rispetto al piano sagittale mediano, due terzi del cuore sono situati a sinistra, il suo asse maggiore, che congiunge il centro della base con l'apice, misura in media nel soggetto adulto circa 13 cm ed è diretto obliquamente in basso, a sinistra e in avanti, formando un angolo di circa 45° rispetto all'asse longitudinale del corpo. Il diametro

trasversale, perpendicolare all'asse suddetto e calcolato partendo dalla base, in un soggetto adulto misura in media circa 10 cm, il diametro anteroposteriore raggiunge circa 5~6 cm.
Riguardo la morfologia interna, il cuore è costituito dagli atri, dai ventricoli, dai setti interatriale e ventricolare e dal sistema di valvole, rappresentato dalle due atrioventricolari, dall'aortica e dalla polmonare, le quali garantiscono un flusso ematico unidirezionale.

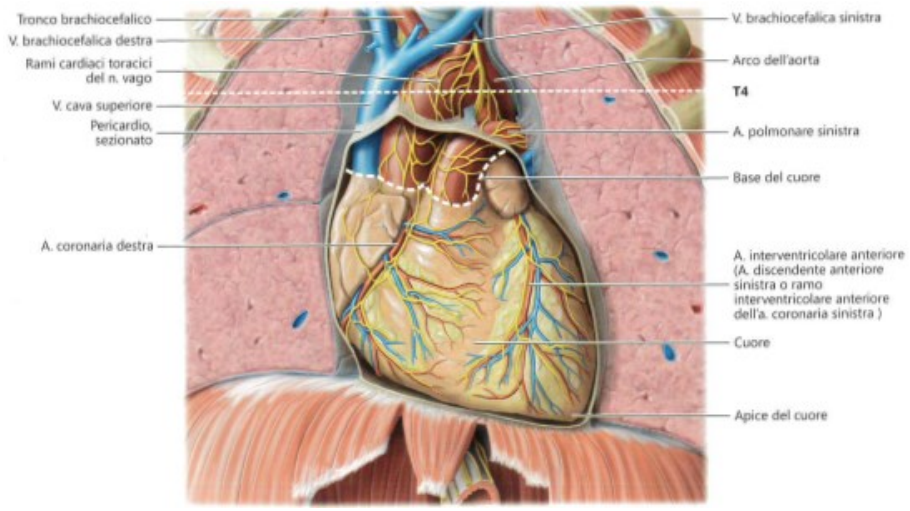


Fig. 2: Forma del cuore.

La superficie atriale interna è liscia e regolare nella porzione corrispondente allo sbocco delle grosse vene, mentre a livello laterale e anteriore appare trabecolata, raggiungendo la massima espressione nelle auricole. La loro parete ha uno spessore medio di 1 mm e il pavimento presenta un orifizio fornito di valvola, attraverso il quale ciascun atrio comunica con il sottostante ventricolo. Gli atri sono separati dal setto interatriale, che è disposto su un piano obliquo da dietro in avanti e da destra a sinistra.
Poiché l'argomento principale di questo lavoro di tesi concerne l'utilizzo del sistema di pacing cardiaco VDD, il quale prevede l'utilizzo e l'impianto di un moncatetene passante in atrio e ventricolo destro, sarà posta particolare attenzione a questa porzione di distretto anatomico. La cavità dell'atrio destro, che si realizza principalmente in direzione verticale, si compone di una parete posteriore, una anteriore, una settale ed un tetto; il pavimento corrisponde all'orifizio atrioventricolare, caratterizzato dalla valvola tricuspide e lateralmente si sviluppa l'auricola destra. In questo atrio la porzione che presenta superficie liscia è separata da quella trabecolata mediante una sporgenza detta cresta terminale, che origina in alto davanti all'orifizio della vena cava superiore, in prossimità della parete settale, circonda lateralmente l'orifizio della vena cava superiore e scende in basso verso il margine laterale dell'orifizio della vena cava inferiore, arrivando nei pressi dell'orifizio atrioventricolare,

sottostante l'orifizio del seno coronarico. Dalla cresta terminale partono i muscoli pettinati, che si protraggono verso l'auricola destra e medialmente alla prima, nel seno delle vene cave, si trovano gli sbocchi delle grosse vene. La vena cava superiore, che scende verticalmente nella parte superiore del mediastino anteriore, si apre nel tetto dell'atrio. L'orifizio della vena cava inferiore è posto in asse con il precedente nella parte posteriore dell'atrio, al limite con il pavimento ed è circondato anteroinferiormente da una piega semilunare, chiamata valvola della vena cava inferiore. Infine, a sinistra davanti l'orifizio della vena cava inferiore, si ha quello del seno coronario, dotato della propria valvola.
Generalmente i ventricoli presentano un'organizzazione strutturale di base comune: la forma è

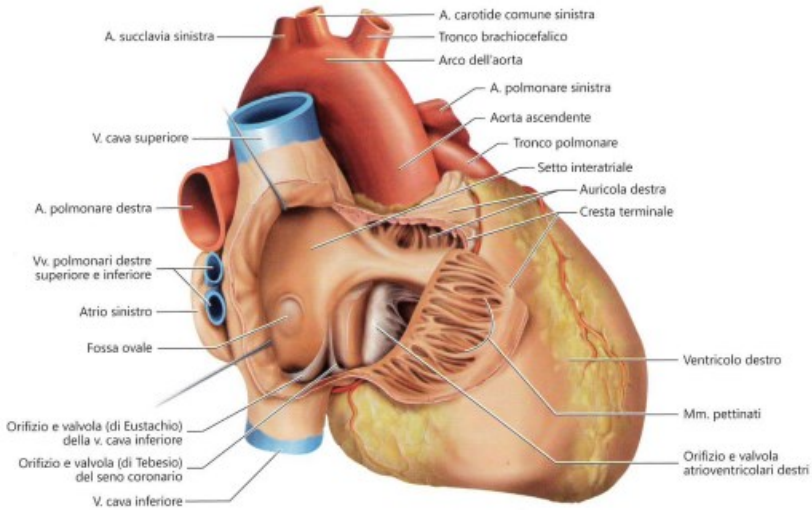


Fig. 3: Cavità dell'atrio destro.

grossolanamente conica con base superiore che corrisponde al pavimento atriale e base inferiore costituita dall'apice. La superficie interna è caratterizzata da rilievi detti trabecole carnee, dovute alla sporgenza di fasci di fibre di miocardio e si diversificano in trabecole di terzo, secondo e primo ordine, in base alla loro superficie di adesione alla parete ventricolare.
La cavità del ventricolo destro ha forma a piramide triangolare, la cui base è posterosuperiore, e l'apice anteroinferiore e una parete con uno spessore medio di $3\,mm$. Quest'ultima si presenta trabecolata nella porzione centroapicale con numerose trabecole carnee di terzo ordine mutuamente intrecciate, fino a diventare completamente liscia nella porzione corrispondente al cono arterioso o polmonare. Il tetto di questa cavità presenta l'orifizio atrioventricolare destro, munito di valvola atrioventricolare destra e l'orifizio del tronco polmonare con la valvola polmonare: il primo è caratterizzato da una circonferenza di circa $12\,mm$ ed il secondo di $7\,mm$. Tra questi due orifizi è presente un rilievo muscolare, che possiede il compito di separare la porzione di afflusso da quella di efflusso e che si estende

verso il setto interventricolare, continuando nella trabecola marginale. Di fondamentale importanza sono la valvola polmonare e quella atrioventricolare destra: la prima si trova in prossimità dell'orifizio del tronco polmonare ed è costituita da tre semilune di eguali dimensioni, la seconda, detta anche valvola tricuspide, è composta da tre lembi parzialmente fusi tra di loro a livello della base di impianto. Si distinguono, inoltre, un muscolo papillare anteriore, generato dall'estremità inferiore della trabecola sottomarginale e dalla porzione apicale del ventricolo, un muscolo papillare posteriore nella parte posteroinferiore del setto interventricolare ed un muscolo papillare settale, prendente origine dalla parete settale.

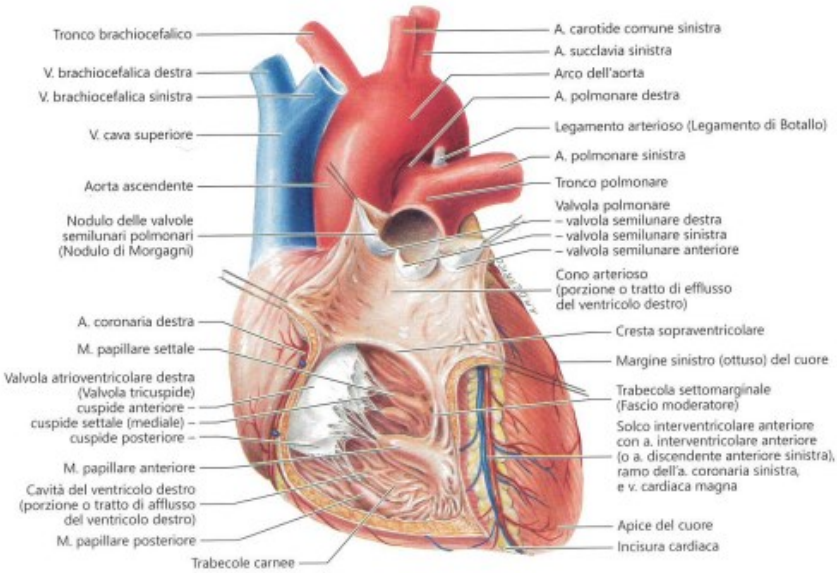


Fig. 4: Cavità del ventricolo destro.

1.2. Il sistema di conduzione cardiaco

Il sistema anatomico responsabile della conduzione dell'impulso elettrico nel cuore (CSP) ha giovato di una riscoperta negli ultimi due decenni grazie all'impianto di elettrocateteri con funzione stimolatoria nella regione del fascio di His, in sostituzione alla stimolazione periodica in apice del ventricolo destro, la quale ha dimostrato provocare effetti collaterali a livello clinico nell'impiego a lungo termine. Lo studio di questo tipo di stimolazione ha evidenziato delle limitazioni, che hanno portato alla necessità di elaborare un metodo per stimolare il tessuto di conduzione in corrispondenza della branca sinistra, come alternativa strategica alla stimolazione del fascio di His. Questi anni di accurata ricerca e lo sviluppo di nuove tecnologie non invasive hanno concesso agli elettrofisiologi la possibilità di studiare dettagliatamente l'anatomia di questo sistema, che regola la contrazione sincronizzata degli atri e dei ventricoli.

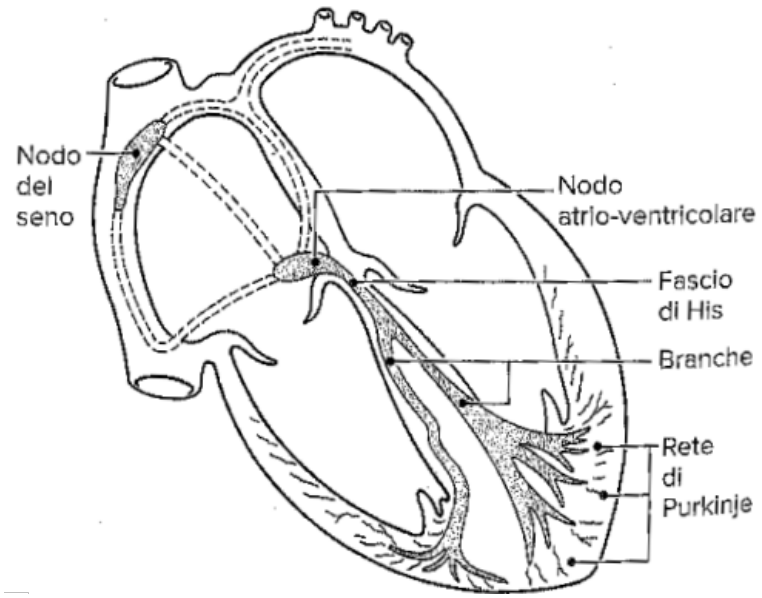


Fig. 5: Schematizzazione anatomica del sistema di conduzione cardiaco (CSP).

Il sistema di conduzione, come si evince dalla figura 5, è costituito dal nodo senoatriale (NSA), il sistema delle vie interatriali (IA) ed internodali (IN), il nodo atrio-ventricolare (NAV), il fascio di His, le branche e le fibre della rete di Purkinje. Nei paragrafi successivi tali elementi costitutivi verranno descritti in via più approfondita, privilegiando l'aspetto morfo-funzionale e facendo riferimento a [2].

1.2.1. Il nodo senoatriale (NSA)

Il nodo seno-atriale (NSA), detto anche nodo di Keith e Flack, è localizzato nella giunzione tra la vena cava superiore e l'atrio destro e lo caratterizza una struttura complessa a livello tridimensionale, infatti, si estende dallo spazio subepicardico all'endocardio, misurando in media 14,8 mm di lunghezza e 4,3 mm in spessore. Il corpo principale del nodo del seno alloggia nella regione intercavitale con estensioni nodali, che arrivano fino alla cresta terminale, solco terminale, muscoli pettinati e lungo il setto interatriale. Riceve input simpatici e parasimpatici, i quali modulano la frequenza cardiaca: la funzione fondamentale del nodo del seno è di fungere da pacemaker naturale, infatti, in un essere umano sano la frequenza cardiaca, cioè la periodicità con cui si eroga un impulso elettrico, che determina una contrazione cardiaca fisiologica, è generata da questo elemento anatomico [3].

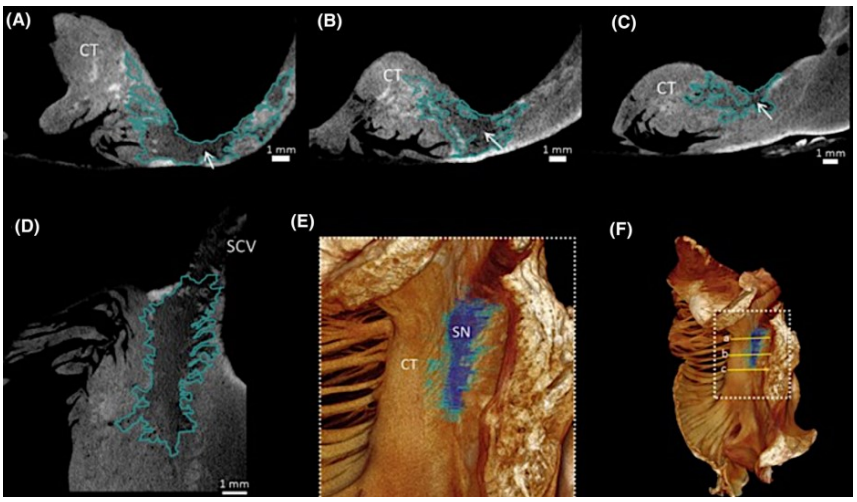


Fig. 6: Microtomografia computazionale ad alta risoluzione del nodo senoatriale, segmentazione di quest'ultimo e dell'area paranodale.

1.2.2. Le vie interatriali (IA) ed internodali (IN)

Non esiste un sistema specifico vero e proprio per la trasmissione agli altri ed al nodo atrio-ventricolare dell'impulso elettrico generato dal nodo del seno, infatti, ancora oggi si parla di una ipotetica diffusione "radiale" o ad "anelli concentrici" dell'impulso. Secondo alcuni ricercatori, gli atri non necessiterebbero di vie specifiche per la conduzione di quest'ultimo ed userebbero lo strato di cardiomiociti immediatamente subendocardico per propagare la corrente nata nel nodo del seno in maniera "peristaltica", attivando la parete atriale in modo transmurale con il procedere dell'impulso. A livello anatomico gli studiosi sono tendenzialmente concordi sul fatto che vi sia una particolare organizzazione di fasci di muscolatura atriale che costituisca, nel suo insieme, un sistema di vie preferenziali per l'ordinata trasmissione dell'impulso sia verso l'atrio di sinistra sia verso il nodo atrio-ventricolare [4]. Queste sono composte istologicamente da cellule miocardiche comuni poco specializzate e sembrano essere così delineate:

- Via internodale anteriore o superiore o fascio di James: decorre dal nodo del seno alla parte superiore del setto interatriale, dove subisce una biforcazione in due rami, ovvero, uno verso l'atrio di sinistra, detto fascio di Bechmann, ed uno verso la parte antero-superiore del nodo atrio-ventricolare.
- Via internodale media o fascio di Wenckebach: si stacca dalla parte media del nodo seno-atriale, costeggia la fossa ovale e si dirige verso la parte superiore del nodo atrioventricolare.

- Via internodale inferiore o fascio di Thorel: prende origine dalla coda del nodo seno-atriale, costeggia la parte inferiore del setto interatriale e si dirige verso la parte posteriore del nodo atrioventricolare.

1.2.3. Il nodo atrioventricolare (NAV)

Il nodo atrioventricolare o nodo di Aschoff-Tawara è parte dell'asse di conduzione atrioventricolare, la quale comprende anche il fascio di His, il fascio di branca destra, il fascio di branca sinistra e le fibre del Purkinje e consiste nel percorso fisiologico per la connessione elettrica tra atri e ventricoli.

Il riferimento anatomico per procedure chirurgiche in questo sito è il triangolo di Koch (TOK): i suoi limiti includono il lembo settale della valvola tricuspide e posteriormente il tendine di Todaro. Il setto membranoso dà origine all'apice ed il seno coronario alla base del triangolo. La posizione del nodo atrio-ventricolare rispetto a tale riferimento è variabile: in tre quarti dei cuori della popolazione umana è locato vicino all'inserzione del lembo settale della valvola tricuspide, il restante quarto lo presenta vicino alla base del triangolo di Koch e distante dal lembo settale della valvola tricuspide. A causa di ciò, anche la lunghezza anatomica dell'asse di conduzione è variabile fino al raggiungimento del fascio di His.

Al nodo atrioventricolare spettano tre compiti fondamentali:

- La progressione dell'impulso elettrico sinusale dall'atrio al ventricolo viene rallentata dal nodo atrioventricolare, permettendo così al ventricolo di rallentare la diastole, favorendo il corretto riempimento ventricolare.
- In caso di tachiaritmie atriali, il nodo atrio-ventricolare agisce come "filtro passa-basso", permettendo il passaggio solo di parte degli impulsi che sopraggiungono dall'atrio, proteggendo così il ventricolo da frequenze elevate, che potrebbero avere conseguenze dannose.
- Il nodo atrio-ventricolare, soprattutto in alcune sue parti, possiede proprietà automatiche, le quali sono latenti fisiologicamente, ma pronte ad attivarsi, nel caso in cui vi siano problematiche nell'automatismo sinusale o nella conduzione atrio-ventricolare prossimale.

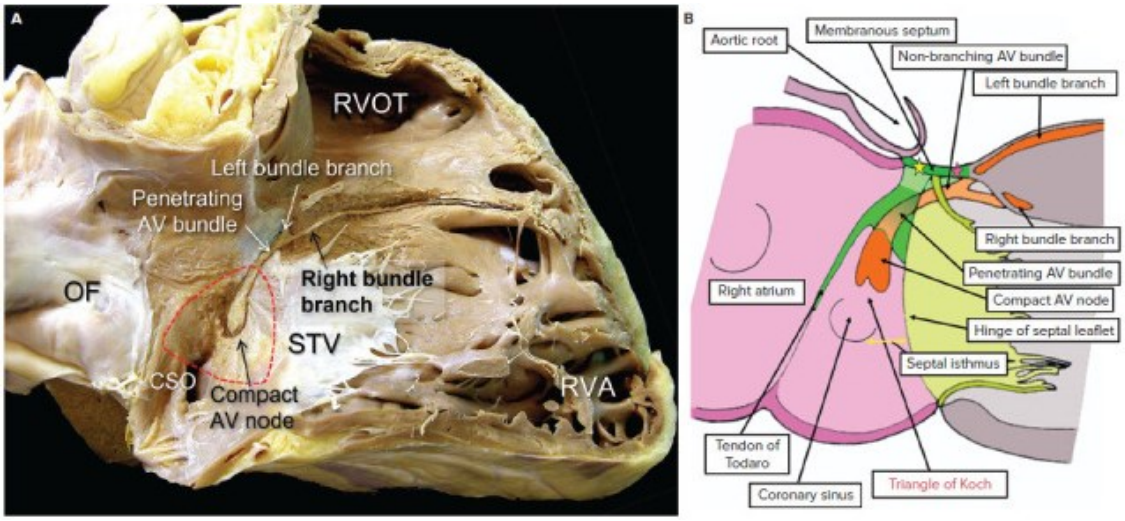


Fig. 7-a: Dissezione dell'asse di conduzione atrioventricolare in riferimento al triangolo di Koch.

Fig. 7-b: Rappresentazione schematica dell'asse di conduzione atrioventricolare.

1.2.4. Il fascio di His

Esiste un percorso solitario di miocardio specializzato, composto da cellule distinte a livello istologico, responsabili della conduzione dell'impulso elettrico dagli atri al nodo atrioventricolare, al fascio di His e alle sue estensioni ventricolari: è importante sottolineare che quest'ultimo e le sue branche sono isolate elettricamente dalla presenza di tessuto fibroso. Nella maggior parte degli esseri umani la porzione membranosa del setto interatriale (SIV) contiene il fascio di His: la parte prossimale è circondata prevalentemente da tessuto connettivo fibroso, piuttosto che da miocardio, stanzia nella parte di setto formata da atrio destro, sopra l'annulus della valvola tricuspide e, proseguendo, entra nella porzione muscolare del setto, per poi dividersi in branca destra e branca sinistra [5].

Il fascio di His è suddiviso anatomicamente in tre distinte porzioni:

- Fascio penetrante di His: penetra il corpo fibroso centrale vicino all'anello mitrale per poi proseguire anteriormente ed inferiormente.
- Porzione non ramificata: realizza un percorso variabile lungo la cresta del setto muscolare ventricolare.
- Porzione ramificata: strettamente interconnessa all'anello aortico, si divide in fascio di branca sinistra e fascio di branca destra.

1.2.5. I fasci di branca

Il fascio penetrante di His supera il setto membranoso e prosegue per circa 1~3 mm diventando porzione non ramificata lungo la cresta settale e, successivamente, dividendosi nei due fasci di branca sinistro e destro.

1.2.6. La branca sinistra

La branca sinistra origina inferiormente al setto membranoso tra la cuspide coronarica destra e non coronarica: è una fascia d'ingente spessore, che segue un percorso sub-endocardico sul lato sinistro del setto e che, successivamente, si dirama in fascicolo settale, anteriore e posteriore.

- Il fascicolo settale copre l'area medio-settale e origina nella maggior parte degli esseri umani dal tronco principale, ma potrebbe nascere anche dal fascicolo anteriore o posteriore oppure da un plesso, il quale a sua volta origina da questi.
- Il fascicolo anteriore sinistro è una struttura fine, lunga e passa attraverso il muscolo papillare anterolaterale.
- Il fascicolo posteriore sinistro è largo, spesso, corto ed attraversa il muscolo papillare anterolaterale.

Alla base dei muscoli papillari, i fascicoli della branca si diramano in un network esteso di fibre di Purkinje con ricche interconnessioni estese al subendocardio del ventricolo sinistro. Bisogna sottolineare il fatto che la grandezza e il numero di queste fibre è particolarmente variabile nella popolazione umana.

1.2.7. La branca destra

La branca destra è una struttura simile ad una corda che percorre una piccola via intramuscolare attraverso il setto interventricolare, prima che emerga nel subendocardio del ventricolo destro alla base del muscolo papillare mediale. A questo punto la branca destra dirige verso il basso, attraversa il fascio moderatore ed il muscolo papillare anterolaterale, diramandosi nelle fibre di Purkinje e popolando il subendocardio del ventricolo destro. Si evidenzia che il fascio delle branche ed i fascicoli rimangano avvolti da un foglio di tessuto fibroso, che li isola elettricamente dal miocardio, permettendo una conduzione più veloce dell'impulso.

1.2.8. La rete di Purkinje

La rete di Purkinje è una complessa rete subendocardica di fibrocellule miocardiche specifiche, dette anche fibre di Purkinje, che si uniscono alle diramazioni estreme delle branche per formare una rete intrecciata, che trasmette l'impulso cardiaco quasi simultaneamente alla superficie interna dei ventricoli sia destro sia sinistro. Queste fibre tendono ad essere più rade alla base dei ventricoli e all'apice dei muscoli papillari.

1.2.9. Le giunzioni Purkinje-miocardio (giunzioni P-M)

Le giunzioni Purkinje-miocardio, dette anche giunzioni P-M, si instaurano tra le cellule del Purkinje e le miocardiche comuni, favorendo la trasmissione della corrente. Possono manifestarsi in tre tipologie diverse:

- Si può trattare di uno stretto contatto diretto, corpo a corpo, lungo una superficie più vasta del normale disco intercalare, con maggiore intensità di gap junction.
- La cellula del Purkinje può essere dotata di propaggini simil-dendritiche che permettono la connessione con più fibrocellule comuni.
- La connessione può avvenire tramite cellule transizionali, dette T-cells, atte a facilitare la trasmissione della corrente.

Le giunzioni P-M sono distribuite a grappoli lungo tutto il sistema di conduzione distale, cominciando dalle parti prossimali delle due branche, ma con densità e localizzazioni differenti: la branca sinistra possiede grappoli di giunzioni P-M già dalle parti più prossimali e questo permette alla corrente di iniziare ad eccitare porzioni di ventricolo sinistro ben prima che essa giunga nelle parti distali della branca.

1.3. L'elettrocardiogramma

Le informazioni, utilizzate per la realizzazione di questo paragrafo, sono state tratte da [6].

L'elettrocardiogramma, chiamato anche ECG, è la tecnica medica principe con cui si registra e visualizza graficamente l'attività elettrica del cuore, registrata sulla superficie del corpo umano. Ragionando su scala macroscopica, in corrispondenza del distretto anatomico del tronco sono presenti campi elettrici a bassa intensità, causati dalle periodiche depolarizzazioni e ripolarizzazioni dell'organo cardiaco, i quali consistono nella sommatoria delle minime

differenze di potenziale dei miociti. Queste tensioni di modulo discreto vengono captate da uno strumento chiamato elettrocardiografo, che, consentendo la conversione dell'energia elettrica in meccanica, costituisce un sistema scrivente sulla base delle variazioni di potenziale [7]. L'energia elettrica subisce un'adeguata amplificazione, in maniera tale da elaborare un output facilmente leggibile per l'occhio umano e le deflessioni possono essere registrate su carta o digitalmente: il risultato consiste nel grafico di una funzione rispetto al tempo, ove nell'asse delle ordinate vi sono le oscillazioni della tensione continue.

Registrando l'elettrocardiogramma un'attività proveniente da elettrodi posti all'esterno del cuore, i campi elettrici d'interesse sono quelli che si verificano esternamente alle fibre cardiache durante l'avanzamento della polarizzazione e ripolarizzazione.

1.6.1 Le derivazioni elettrocardiografiche sul piano frontale

Le derivazioni bipolari degli arti, chiamate anche derivazioni di Einthoven, sono distinte in I, II, III derivazione e registrano la differenza delle variazioni di potenziale tra due arti:

- I Derivazione (D1): si ottiene collegando il polo dell'elettrocardiografo positivo con il braccio sinistro e quello negativo con il destro.
- II Derivazione (D2): prevede di connettere la gamba sinistra con il polo positivo ed il braccio destro con quello negativo.
- III Derivazione (D3): si realizza con il polo positivo sulla gamba sinistra e quello negativo sul braccio sinistro.

Connettendo i punti, in cui vengono posti gli elettrodi, si ottiene un triangolo equilatero, denominato triangolo di Einthoven: questo permette di identificare con buona approssimazione l'orientazione del vettore cardiaco sul piano orizzontale del torace durante le fasi di polarizzazione e ripolarizzazione.

Le derivazioni unipolari degli arti consistono nelle variazioni di potenziale di braccio destro, braccio sinistro e gamba sinistra rispetto ad un terminale centrale (TC), da cui, secondo la metodica di Wilson, fuoriesce un potenziale zero. Quest'ultimo, infatti, viene sempre collegato al polo negativo dell'elettrocardiografo, mentre quello positivo è connesso di volta in volta ad un elettrodo esplorante sull'arto in questione, ottenendo così le derivazioni di Goldberger, attualmente in uso e dove la lettera "a" significa "augmented":

- aVR: Voltaggio Right – dal braccio destro

- aVL: Voltaggio Left – dal braccio sinistro
- aVF: Voltaggio foot – dalla gamba sinistra

Al fine di ottenere un aumento del 50% in ampiezza di tali derivazioni, Goldberg propose di disconnettere di volta in volta il cavo proveniente dall'arto esplorato dal TC. Ciascuna derivazione bipolare può essere intesa come la differenza, moltiplicata per un fattore di correzione numerico pari a $\frac{2}{3}$, tra le due derivazioni unipolari degli arti, dai quali viene derivata. La prima derivazione standard sarà quindi pari a $\frac{2}{3}(\mathrm{aVL} - \mathrm{aVR})$, la seconda a $\frac{2}{3}(\mathrm{aVF} - \mathrm{aVR})$ e, infine, la terza a $\frac{2}{3}(\mathrm{aVF} - \mathrm{aVL})$.

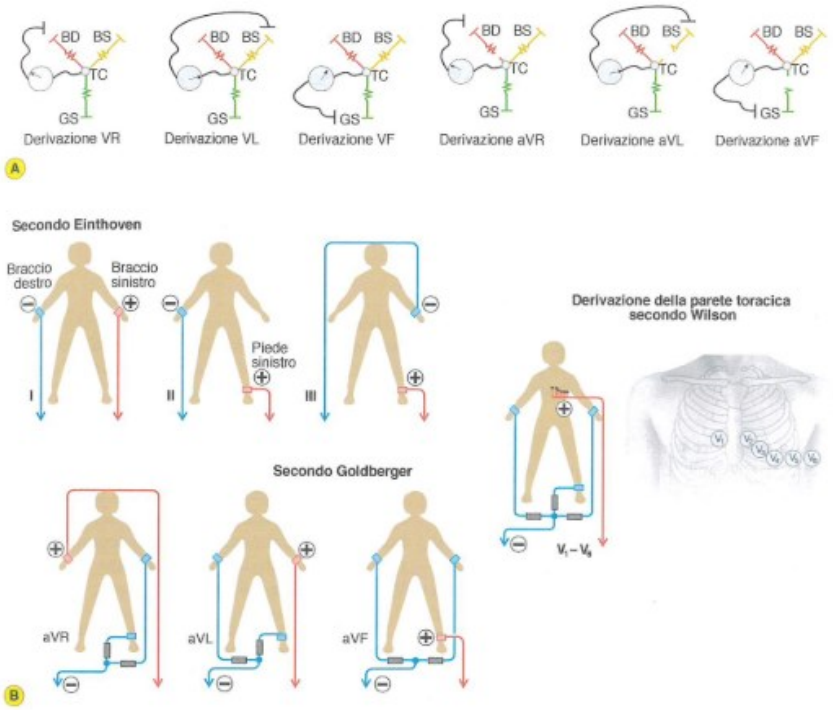


Fig.8-a: Derivazioni unipolari secondo Wilson e secondo Goldberger

Fig.8-b: Schematizzazione delle 12 derivazioni dell'ECG.

1.6.2 Le derivazioni elettrocardiografiche sul piano orizzontale

Chiamate anche precordiali o toraciche, quelle sul piano orizzontale sono derivazioni unipolari secondo la teoria di Wilson, nelle quali l'elettrodo esplorante (Ee) viene posto in diversi punti del torace e confrontato con il TC, ottenuto collegando gli elettrodi dei tre arti. Generalmente vengono eseguite sei derivazioni precordiali canoniche, caratterizzate da diverse posizioni degli elettrodi:

- Derivazione V_1: si ottiene collocando l'Ee nel quarto spazio intercostale destro, un centimetro all'esterno del margine sternale.
- Derivazione V_2: viene registrata mediante il posizionamento dell'Ee nel quarto spazio intercostale sinistro, un centimetro esterno al corrispondente margine settale
- Derivazione V_3: si genera connettendo l'Ee nel punto medio della linea immaginaria che unisce il punto di registrazione della V_2 e quello della V_4.
- Derivazione V_4: si ottiene attraverso la collocazione dell'Ee nel quinto spazio intercostale sulla linea emiclaveare.
- Derivazione V_5 e V_6: vengono registrate sul medesimo piano orizzontale della V_4: in riferimento alla V_5, si pone l'elettrodo lungo la retta che scende verticalmente dal pilastro ascellare anteriore, o linea ascellare anteriore, mentre V_6 esso viene posto lungo la linea che scende dalla cupola ascellare.

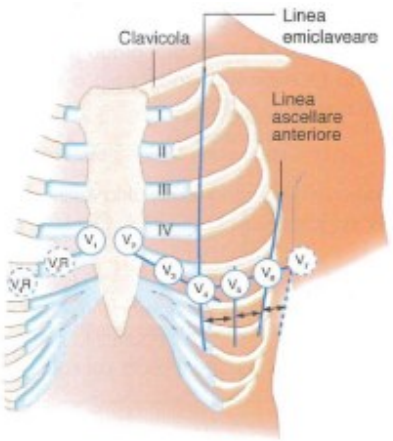


Fig. 9: Posizione degli elettrodi nelle derivazioni unipolari precordiali.

1.6.3 La morfologia dell'ECG

La massa muscolare degli atri è relativamente esigua e, conseguentemente a ciò, le modificazioni elettriche, dovute alle contrazioni, sono deboli, tuttavia, mediante le opportune amplificazioni, possono essere apprezzate dall'elettrocardiografo durante il progredire del ciclo cardiaco. Un complesso elettrocardiografico, registrato ponendo l'elettrodo esplorante sulla parte sinistra del corpo di un paziente, presenta una sequenza di onde indicate come P, Q, R, S e T di voltaggio variabile [mV/cm] e che si susseguono con lo scorrere del tempo [ms]. Come si evince dalla figura 10, si distinguono:

- Onda P: gli atri vengono generalmente attivati da destra verso sinistra e l'impulso elettrico si diffonde dal nodo del seno nell'atrio destro verso l'atrio sinistro. La prima metà dell'onda P, perciò, rappresenta l'attivazione dell'atrio destro. Nel ritmo sinusale fisiologico l'onda P potrebbe essere positiva nelle derivazioni inferiori, rispecchiando la direzione supero-inferiore dell'impulso elettrico dal nodo del seno al nodo atrioventricolare). Presenta una durata di circa 80 ms ed un voltaggio di 0.1~0.2 mV.
- Complesso QRS: rappresenta la depolarizzazione ventricolare rapida e corrisponde alla fase 0 del potenziale di azione. Questo complesso si mostra allargato nel ritardo nel sistema di conduzione intraventricolare e nell'ipertrofia ventricolare. La depolarizzazione dura 60~80 ms con un voltaggio dell'onda R di 0.6~1.0 mV nelle derivazioni periferiche. L'onda Q rappresenta la depolarizzazione del setto, R la depolarizzazione della parete libera dei ventricoli e l'onda S la depolarizzazione della base dei ventricoli.
- Onda T: consiste nella ripolarizzazione rapida dei ventricoli e il suo asse dovrebbe essere parallelo a quello del complesso QRS, quando la depolarizzazione è fisiologica. La durata, difficile da determinare a causa dell'inizio graduale, è stimata essere di 270 ms ed il voltaggio nelle derivazioni periferiche di 0.3~0.4 mV.
- Onda U: potrebbe risultare assente nell'ECG fisiologico e, nonostante l'origine poco chiara, gli elettrofisiologi concordano sul fatto che possa rappresentare la ripolarizzazione delle fibre His-Purkinje.

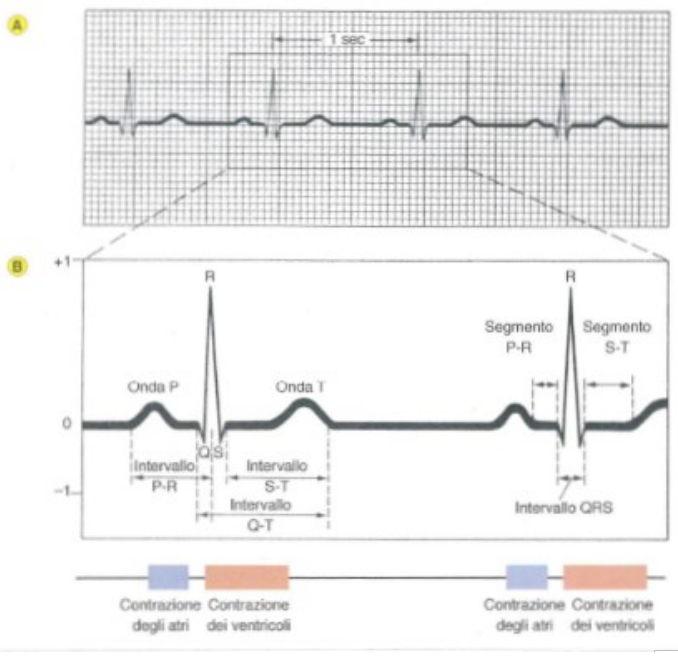


Fig. 10-a: Onde ed intervalli dell'ECG sulla carta millimetrata.

Fig. 10-b: Onde ed intervalli dell'ECG schematizzati ed ingranditi.

La ripolarizzazione degli atri dovrebbe essere indicata con un'onda T_a, la quale si pensa nascosta dall'onda di ripolarizzazione dei ventricoli, tuttavia, nei casi di blocco atrio-ventricolare, caratterizzati dal complesso QRS postumo rispetto l'onda P, non si apprezza ugualmente tale onda. Questo è spiegato dal fatto che il modulo dei voltaggi atriali è particolarmente modesto rispetto alla massa dei ventricoli, quindi sono poco apprezzabili nella traccia ECG.

Sussistono, inoltre, degli intervalli temporali che donano informazioni specifiche sullo stato di salute ed elettrico del cuore:

- Intervallo P-R: di durata compresa tra $120 \sim 200$ ms rappresenta il tempo che un impulso impiega per propagarsi dagli atri ai ventricoli, includendo quello necessario nell'attraversamento del nodo AV ed il fascio di His. Il prolungamento di questo intervallo nella maggior parte dei casi risulta dal ritardo di conduzione attraverso il nodo AV e l'accorciamento generalmente è presente quando un impulso si propaga dall'atrio al ventricolo tramite una via accessoria che bypassa il ritardo di conduzione presente nel nodo AV.
- Intervallo Q-T: consiste nella depolarizzazione e ripolarizzazione dei ventricoli e dura dalla fase 0 alla fase 3 del potenziale d'azione ed alla sistole ventricolare, cioè circa $430 \sim 440$ ms. Il prolungamento di questo intervallo è il risultato di un ritardo nella ripolarizzazione.
- Intervallo R-R: corrisponde ad un intero ciclo cardiaco.
- Intervallo S-T: durante la fase 2 o fase di plateau del potenziale d'azione, l'afflusso di calcio intracellulare ed il conseguente rilascio dei depositi di calcio intracellulare permette la contrazione ventricolare: l'ipercalcemia provoca un accorciamento del segmento S-T, viceversa l'ipocalcemia. In un essere umano sano l'intervallo presenta una durata di $80 \sim 120$ ms.

L'interpretazione di un tracciato ECG richiede un approccio metodico e preciso, durante il quale si analizzano diversi punti fondamentali. Preliminarmente viene presa in considerazione la storia clinica del paziente, infatti, l'età anagrafica e la presenza di patologie modifica l'analisi dell'ECG in maniera sostanziale. L'approccio inziale consiste nell'analisi del ritmo, andando a definire se si ha frequenza cardiaca normale, veloce o lenta. Qualora fosse normale,

si definisce la presenza o meno dell'onda P e, in caso positivo, la qualità del ritmo sinusale, se fosse bradicardica, si valuterebbe la presenza di blocco atrioventricolare o ritmo di scappamento o bradicardia sinusale e, infine, se fosse tachicardica, ci si interrogherebbe sull'origine, cioè, sopraventricolare o ventricolare. Successivamente si passa alla valutazione della deviazione assiale, dell'ampiezza di voltaggio del complesso QRS, della sua larghezza: bisogna capire se il paziente sia in blocco di una delle branche oppure in ipercalcemia o sospetto uso di farmaci bloccanti i canali del sodio. Si passa poi alla considerazione degli intervalli, infatti, un intervallo PR corto potrebbe indicare una via di conduzione anomala, se invece fosse allungato potrebbe essere indicatore di un aumento del tono parasimpatico o una malattia del nodo AV. Un allungamento significativo dell'intervallo QT denoterebbe la presenza di cause acquisite misconosciute e, quindi, bisognerebbe analizzare la storia familiare del paziente. Dopo tutto ciò, si valutano i segni di ischemia tramite l'analisi del sovra o sottoslivellamento del segmento ST, tramite la presenza di onde T bifasiche o invertite o di onde Q patologiche. Infine, si analizza la morfologia delle onde: se l'onda P fosse evidente in tutte le derivazioni, bisognerebbe sospettare un ingrandimento biatriale oppure si valuta se il complesso QRS presenti onde delta oppure se le onde T siano appuntite, bifasiche o possibilmente fuse con onde U. Per concludere la procedura, si attua la comparazione con ECG precedenti dello stesso paziente [8].

1.4. Il ciclo cardiaco

Il ciclo cardiaco è governato da un insieme di fenomeni elettrici e meccanici che avvengono all'interno del cuore, i quali scandiscono mediante una tempistica estremamente precisa la gittata di fluido sanguigno nelle due circolazioni. I due momenti principali sono la diastole e la sistole: la prima consiste nel periodo di tempo durante il quale il muscolo cardiaco si rilascia, la seconda in quello di contrazione. Poiché gli atri e i ventricoli sono governati da una logica temporale estremamente accurata circa il loro lavoro, è necessario scandire in maniera separata tutte le fasi del ciclo cardiaco e metterle in relazione all'attività elettrica registrata dall'elettrocardiografo. A tal proposito, risulta estremamente efficace il diagramma di Wiggers (Fig. 11), il quale nella sua forma integrale riassume diversi aspetti della salute cardiaca di un paziente a livello pressorio, volumico ed elettrico, consentendo ai professionisti sanitari una visione dettagliata di diversi fenomeni fisiologici contemporanei. Sull'asse delle ascisse si trova la grandezza tempo t misurata in [S] e su quella delle ordinate diversi grafici, tutti caratteristici di funzioni tempo-dipendenti e posti in successione verticale: cominciando

l'osservazione dalla parte superiore, si apprezzano la pressione aortica, la pressione atriale e la pressione ventricolare della parte sinistra del cuore espresse in [mmHg], proseguendo nella sezione centrale, si trova il grafico corrispondente al volume ventricolare sinistro in [mL] e, infine, i corrispondenti tracciato ECG e fonocardiogramma (PCG), caratterizzati da variazioni di tensione [mV] sull'asse delle y. Il primo è composto dal susseguirsi delle onde descritte nel paragrafo precedente ed il secondo si basa sulla teoria dei toni cardiaci, aventi posizione precisa nell'arco temporale del ciclo cardiaco: l'analisi dell'intensità e della morfologia di questi segnali dona informazioni preziose sulle prestazioni meccaniche del cuore e sulla presenza o meno di patologie prevalentemente valvolari [9].

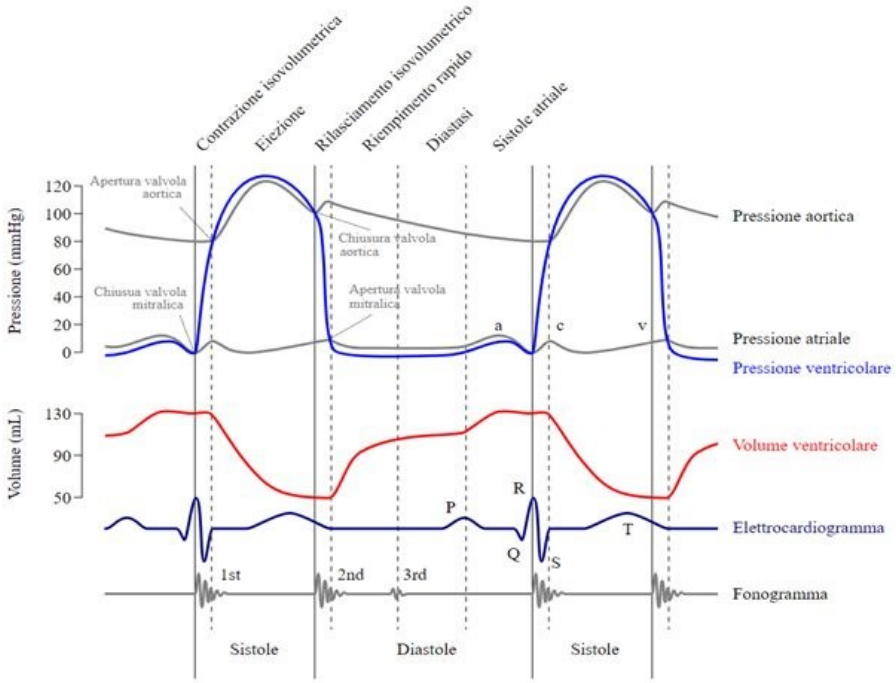


Fig. 11: il diagramma di Wiggers e tracciato ECG corrispondente.

Sono distinguibili le seguenti fasi del ciclo cardiaco, scandite da precisi eventi sul piano pressorio, volumico, meccanico ed elettrico [10]:

- Diastole tardiva: corrispondente alla diastasi nel diagramma di Wiggers, questa consta in un breve lasso di tempo in cui sia gli atri sia i ventricoli sono in fase di rilassamento. I primi si riempiono di sangue proveniente dalle rispettive vene ed i secondi hanno appena completato la loro contrazione. Le valvole atrioventricolari si aprono e, tramite il contributo del gradiente pressorio e della accelerazione gravitazionale, si riempiono i ventricoli. Questa fase ha inizio all'emergere del terzo tono del PCG e si protrae, dopo una fase nulla fino al picco dell'onda P nel tracciato ECG.

- Sistole atriale: questa si innesca nel momento in cui l'onda di depolarizzazione invade gli atri. L'aumento di pressione, che accompagna una contrazione, spinge il sangue nei ventricoli e una piccola quantità di questo è spinta indietro nelle vene, perché non esistono valvole unidirezionali per bloccare il reflusso, nonostante le aperture delle vene si restringano durante la contrazione. A livello temporale si estende dal picco dell'onda P fino al completamento dell'onda S nell'ECG e comprende buona parte del primo tono cardiaco del PCG.
- Contrazione ventricolare isovolumica o isovolumetrica: la sistole ventricolare inizia con i fasci muscolari cardiaci che spingono il sangue contro la faccia inferiore delle valvole atrioventricolari, forzandole a chiudersi. Con entrambe le serie di queste e delle semilunari chiuse, il sangue rimane all'interno dei ventricoli e questi continuano a contrarsi facendo aumentare la pressione del sangue. Poiché non si verifica un'eiezione di fluido sanguigno, si definisce contrazione ventricolare isovolumica, per sottolineare che il volume di sangue nel ventricolo non cambia. Quando la pressione atriale scende al di sotto di quella nelle vene, il flusso riprende dalle vene agli atri. Nel tracciato ECG corrisponde alla fase piatta tra la fine dell'onda S e l'inizio dell'onda T.
- Eiezione ventricolare: la contrazione dei ventricoli genera una pressione tale da aprire le valvole semilunari e spingere il sangue nelle arterie, essi sono infatti considerati i veri e propri generatori della forza motrice del flusso sanguigno. Il sangue in eiezione raggiunge una pressione maggiore a quella presente nelle arterie e imprime moto alla colonna di fluido. Durante questa fase le valvole atrioventricolari rimangono chiuse e gli atri continuano a riempirsi. Nel tracciato ecocardiografico questa fase si identifica nel compiersi dell'onda T, ovvero la ripolarizzazione di ventricoli e la sua fine coinvolge gran parte del secondo tono cardiaco nel PCG.
- Rilasciamento ventricolare isovolumico o isovolumentrico: a questo punto i ventricoli iniziano a rilassarsi e la pressione di questi scende al di sotto di quella arteriosa, facendo così refluire il sangue verso il cuore. Il reflusso spinge le valvole semilunari in una posizione di chiusura, isolando nuovamente i ventricoli. Le atrioventricolari rimangono chiuse perché la pressione, nonostante sia diminuita, è ancora più elevata di quella atriale. Si dice rilasciamento ventricolare isovolumico perché il volume di sangue nei ventricoli non cambia. L'ECG è caratterizzato da un andamento piatto ed il fonocardiogramma indica che questa fase è compresa tra il secondo ed il terzo tono cardiaco.

1.5. Le aritmie cardiache

La normalità del ritmo cardiaco è il risultato del corretto funzionamento della generazione e della propagazione dell'impulso nel sistema di conduzione elettrico appartenente al cuore.

Il termine aritmia designa tutte le anormalità sia della formazione sia della conduzione dell'impulso elettrico: tutto ciò che causa direttamente o indirettamente tali anomalie può essere considerato causa di aritmie. In molti casi è impossibile identificare un movente eziologico preciso; quindi, si suole definirle aritmie idiopatiche o a cuore sano, tuttavia, esistono specifiche cause, per le quali un soggetto può sviluppare aritmie:

- Aritmie su base genetica: la propensione allo sviluppo di disturbi del ritmo cardiaco, anche letali, può poggiarsi su base genetica.
- Pre-eccitazione ventricolare: la persistenza fortuita di fibre muscolari intatte non sottoposte a processo di degenerazione fibrotica che, durante la vita fetale, determina la separazione elettrica degli atri dai ventricoli, lasciando solo la giunzione AV come unico passaggio obbligato dell'impulso tra atrio e ventricolo. Si configura spesso un'eccitazione anticipata di una parte più o meno consistente di di muscolatura ventricolare ad opera di tali fibre muscolari, che costituiscono una via di conduzione accessoria e preferenziale rispetto alla giunzione AV.
- Malattie cardiache: tutte le cardiopatie congenite o acquisite nel tempo, che comportino alterazioni anatomiche o funzionali del miocardio comune o del tessuto adibito alla eccitazione-conduzione può causare aritmie. Le condizioni fisiopatologiche più facilmente associabili a disturni del ritmo cardiaco sono l'ischemia miocardica acuta, la riperfusione successiva ad ischemia miocardica acuta, fibrosi, ipertrofia, dilatazione e ridotta funzione contrattile, scompenso cardiaco e malattie degenerative-degenerative-infiltratorie.
- Ruolo del sistema nervoso autonomo: il sistema nervoso autonomo, ortosimpatico e parasimpatico svolge un ruolo di fondamentale importanza nella genesi delle aritmie, infatti, le cellule miocardiche ricevono terminazioni nervose ortosimpatiche o parasimpatiche, che ne influenzano l'attività elettrica, riorganizzando funzionalmente il cuore e garantendo il massimo delle performance in ogni situazione.
- Aritmie da disturbi elettrolitici: il potenziale elettrico transmembrana a riposo dei cardiomiociti è direttamente connesso al rapporto tra potassio extracellulare ed intracellulare, infatti, all'ipocalcemia o all'ipercalcemia corrispondono ripercussioni sui meccanismi elettrici caratterizzanti il ritmo cardiaco fisiologico.

- Farmaci: molti di questi possono causare aritmie non solo in dosaggio tossico e sono da menzionare la digitale, i farmaci antiaritmici, i diuretici, i beta-stimolanti, le xantine, gli antidepressivi triciclici, gli antipsicotici e tutti i farmaci che prolungano significativamente il tratto QT.
- Altre cause: tra queste vengono incluse i disturbi endocrini, le abitudini voluttarie, le procedure elettrofisiologiche, la chirurgia cardiaca e, infine, le procedure elettrofisiologiche ed interventistiche invasive, tra cui la TAVI, cioè la Transcatheter Aortic Valve Implantation.

1.8.1 Le bradicardie ed i disturbi della conduzione

In presenza di un soggetto adulto, si parla di bradicardie quando sviluppa una permanenza dei battiti per minuto inferiore a 60 e, essendo queste la causa principale dell'impianto di pacemaker. Possono dividersi in diverse tipologie, in base alla parte del sistema di condizione elettrico coinvolta ed alla gravità dell'aritmia:

- Disfunzione del nodo senoatriale: precedentemente conosciuta come sindrome del seno malato (SSS), è caratterizzata da una genesi ed una propagazione non fisiologica degli impulsi elettrici provenienti dal nodo seno atriale. Le conseguenze consistono in una frequenza cardiaca inferiore ai 50 battiti per minuto, pausa sinusale superiore a 3 s, arresto del seno e blocchi d'uscita senoatriali. Questa condizione porta con una probabilità approssimativa del 50% a soffrire della sindrome bradi-tachi, con incremento del rischio d'infarto e morte. Bisogna anche sottolineare che il 50% dei pazienti, che soffrono di disfunzione del nodo senoatriale, sviluppano tutti criteri diagnosticanti l'incompetenza cronotropa (CI) [11]. Quest'ultima è a grandi linee definita come l'inabilità del cuore nell'aumentare la propria attività in risposta alla domanda metabolica, causando da parte del paziente intolleranza all'esercizio fisico e una conseguente diminuzione nella qualità della vita. La letteratura scientifica mancava di una metodologia standard nella diagnosi della CI, anche se questa avesse goduto di molta importanza nella decisione di impiantare o meno un dispositivo di pacing in un paziente. Oggi questo parametro gode della giusta considerazione e viene stimato mediante una prova da sforzo e l'analisi della Heart Rate e della RER o Respiratory exchange ratio, ovvero il rapporto tra il volume di diossido di carbonio prodotto ed il volume di ossigeno consumato [12].

- Blocco del nodo del seno: consiste in vere e proprie pause in cui il nodo del seno genera impulsi, i quali, però, si bloccano al suo interno e non riescono a depolarizzare l'atrio. Tali blocchi sono classificabili in base alla loro durata ed entità: si può incorrere in Blocco di primo grado, non visibile tramite ECG di superficie, Blocco di secondo grado, Blocco del nodo del seno di terzo grado, in cui molti impulsi consecutivi sono bloccati all'interno del nodo, con realizzazione di pause più o meno lunghe, a cui segue l'emergenza di un nuovo battito sinusale.
- Blocco atrioventricolare (BAV): una volta che l'impulso elettrico ha depolarizzato gli atri confluisce nel nodo atrioventricolare (NAV) e, mediante la conduzione attraverso fascio di His e branche, raggiunge le fibre di Purkinje. Vi sono delle condizioni patologiche, coinvolgenti il nodo atrioventricolare (NAV), che causano blocchi atrioventricolari classificabili in tre modi in base al grado di severità e di coinvolgimento del sistema NAV-His [13]:
    - BAV di primo grado: è caratterizzato da un prolungamento dell'intervallo PR che risulta superiore a $200\ mS$, si registrerà sempre una conduzione $1:1$, cioè ad ogni onda P seguirà sempre un complesso QRS. Questo blocco solitamente è causato dal rallentamento del transito dell'impulso elettrico nella porzione atriale del nodo AV. Il blocco in questione necessita di contestualizzazione nel singolo paziente e non necessariamente rappresenta una condizione patologica, infatti, può essere di natura funzionale o vaso-vagale in assenza di cardiopatie strutturali o di alterazioni fisiche del nodo AV.
    - BAV di secondo grado: alcuni impulsi elettrici vengono bloccati nel nodo AV e, conseguentemente, non saranno seguiti da un complesso QRS, infatti, il rapporto tra onda P e complesso QRS risulta essere maggiore di 1. Questo blocco si divide in due tipi: quello di tipo 1 o Mobitz 1 o periodismo di Luciani-Wenckebach e il tipo 2 o Mobitz 2. Nel Mobitz 1 si verifica un progressivo allungamento dell'intervallo PR fino a quando un'onda P non viene condotta al ventricolo. Quella successiva verrà condotta al ventricolo con un PR fisiologico e riprenderà il ciclo di allungamento della conduzione. Spesso questa condizione è considerata benigna con una genesi funzionale vaso-vagale, anche se, talora, potrebbe essere genrata da una sofferenza delle fibre calcio dipendenti del NAV. In presenza di BAV di tipo 2 si verifica l'improvviso blocco della conduzione AV, che si manifesta con l'interruzione di un impulso sinusale che non viene condotto al ventricolo. L'onda P viene bloccata e non seguita da un complesso QRS senza allungamento del segmento

PR nei cicli precedenti non bloccati. Qualora si evidenziasse la presenza di alternanza tra un'onda P condotta ed una bloccata si parla di conduzione $2:1$, qualora si presentasse una P bloccata e due condotte, si avrebbe blocco $3:2$. Se si manifestassero due o più onde P consecutive bloccate ed una condotta, si parla di BAV di secondo grado avanzato. Il Mobitz 2 è spesso dovuto a lesione sottonodale Hissiana o post Hissiana e viene generato da una sofferenza delle fibre sodio dipendenti del NAV, manifestandosi con un aumento della refrattarietà assoluta.

- BAV di terzo grado: consiste nell'interruzione definitiva della conduzione AV per lesione organica ed irreversibile del nodo AV o dell'His e vi sarà dissociazione completa tra attività atriale e ventricolare. La prima sarà rappresentata dalle onde P generate dal nodo del seno, mentre la seconda avrà origine dalle proprietà di pacing delle cellule facenti parte dell'area ventricolare. Il rapporto tra le onde P ed i complessi QRS risulta maggiore dell'unità e non vi è alcuna correlazione, con conseguente susseguirsi di complessi PR tutti diversi l'uno dall'altro. La frequenza dei segnapassi ventricolari e la morfologia del complesso QRS di scappamento ventricolare saranno influenzate dalla sede del segnapassi stesso: questo sarà sempre distale dalla sede del blocco. Se il blocco fosse nodale, il segnapassi originerebbe nella giunzione AV ed il QRS sarebbe stretto, qualora fosse sotto-hissiano, il ritmo di scappamento sarà ventricolare a complessi QRS larghi. La frequenza del ritmo di scappamento risulta sempre più bassa all'aumentare dell'allontanamento dalla giunzione, presentando frequenze fino a $60\ \mathrm{b.p.m.}$ per ritmi giunzionali a QRS stretto, fino al raggiungimento di frequenze di $30{\sim}40\ \mathrm{b.p.m.}$ per i ritmi da scappamento ventricolare a QRS largo.
- Blocco di branca: si intende il blocco di conduzione intraventricolare attraverso una delle branche. Quello di branca sinistra completo prevede che l'impulso proveniente dal nodo AV raggiunga la branca destra. Bloccandosi in quella sinistra e conseguendo prima la depolarizzazione del setto e parete libera del ventricolo destro e tardivamente, per diffusione dell'impulso attraverso il miocardio comune, verranno attivati quelli sinistri. Nel blocco di branca destra completo la depolarizzazione settale attiva il setto da sinistra a destra come nella normalità; ad esso, tuttavia, segue la ripida depolarizzazione ventricolare sinistra attraverso la branca sinistra integra e tardivamente per

diffusione lenta dell'impulso attraverso il miocardio di lavoro verrà depolarizzato il ventricolo destro.

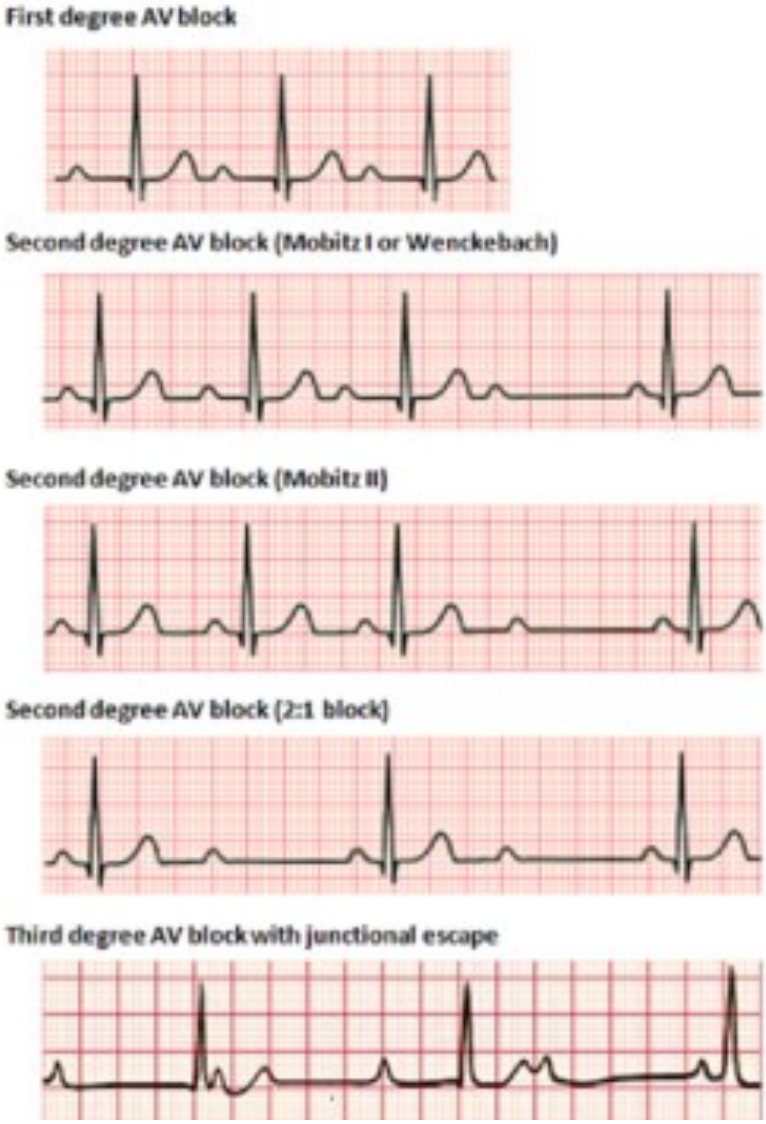


Fig. 12: ECG dei blocchi atrioventricolari di diverso livello.

2. Pacemaker

2.1. Terminologia alla base dei sistemi di elettrostimolazione

Per un'adeguata comprensione degli argomenti ingegneristici trattati in questo lavoro di tesi, è opportuno realizzare un glossario, dove si definiscono i termini che verranno utilizzati più frequentemente nei successivi paragrafi:

- Frequenza base: consiste nella frequenza minima cardiaca tra due eventi atriali o ventricolari, programmabile nel pacemaker. Qualora la si volesse intendere sottoforma di un periodo, cioè come reciproco della frequenza, sarebbe il massimo intervallo temporale consentito tra un battito sentito ed il successivo. Questo implica anche che, a fronte di eventi cardiaci che si susseguono con intervalli inferiori all'intervallo base, intervenga il pacemaker.
- Ritmo intrinseco o spontaneo: consiste nel ritmo sinusale del paziente e comprende nel tracciato elettrocardiografico l'onda P, il complesso QRS e l'onda T. Nel caso di un paziente affetto da patologie del sistema di conduzione cardiaco, si potrebbe manifestare un ritmo spontaneo di scappamento atriale o ventricolare. Nonostante l'intervento di questi, il paziente presenta una frequenza più lenta di quella base, quindi deve intervenire il dispositivo di elettrostimolazione. Si parla di attività intrinseca (atriale o ventricolare) nel momento in cui si considerano, rispettivamente, il solo ritmo atriale o il solo ritmo ventricolare.
- Upper rate: consiste nel minimo intervallo di tempo, cioè la frequenza massima consentita tra due eventi stimolati. Nel caso del VDD, fino al limite superiore, solitamente di $120\,\mathrm{b.p.m.}$, la stimolazione ventricolare è sincronizzata all'attività atriale.
- Condizione atrio-guidata: in presenza di ritmo atriale spontaneo, a frequenza compresa tra la frequenza base e l'upper rate, il ventricolo viene stimolato conseguentemente all'attività atriale in modo sincrono. Nel pacing VDD questo ritmo è ciò che si vuole mantenere, poichè simula la fisiologica sequenza di attivazione elettrica atrio-ventricolo. Utilizzando un linguaggio tecnico, si dice che la stimolazione ventricolare è "trascinata" dall'attività atriale.
- Competenza cronotropa: come definito nei paragrafi precedenti, è la capacità da parte del paziente di modulare la frequenza cardiaca in base alla richiesta metabolica del paziente.

- Sensing: è capacità del pacemaker di rilevare l'attività elettrica intrinseca (spontanea) del cuore, atriale e/o ventricolare. Ciò che viene rilevato, opportunamente filtrato ed amplificato, è il potenziale d'azione, che si propaga lungo le cellule del miocardio. È importante in quanto il pacemaker deve stimolare nel momento del bisogno ed inibirsi qualora non sia necessario. L'attività elettrica misurata è espressa in [mV].
- Pacing: consiste nella capacità da parte del pacemaker di erogare impulsi elettrici quando necessario. Specificatamente, si parla di cattura se dopo un evento di pacing, atriale e/o ventricolare, si verifica una contrazione del muscolo cardiaco bersaglio. Può essere suddiviso in pacing atriale e ventricolare. La mancata cattura si verifica quando il pacing è inefficace, ovvero l'energia di stimolazione non è sufficiente per indurre una contrazione cardiaca. Nell' ECG, il pacing viene riconosciuto grazie allo spike, una variazione istantanea di voltaggio, che indica l'azione stimolatoria del pacemaker.
- Soglia di pacing: risulta essere la minima energia necessaria, che il pacemaker deve erogare durante il pacing per provocare una cattura. È opportuno sottolineare che l'energia di stimolazione cardiaca, rilasciata dal cardiostimolatore, è funzione della durata dell'impulso di stimolazione espressa in [ms] e dell'ampiezza dell'impulso di stimolazione espressa in [V].
- Sensibilità: è definita come il minimo segnale intrinseco che può essere rilevato dal pacemaker. Generalmente, se il dispositivo è in grado di svolgere attività di sensing sia in atrio che in ventricolo, vengono impostati valori di sensibilità diversi per le due camere. Questo è dovuto alla diversità anatomica tra il miocardio atriale e ventricolare. Il secondo, essendo caratterizzato da una maggiore densità di fibre muscolari, presenta segnali intriseci di ampiezza maggiore. In entrambe le camere cardiache, il segnale rilevato è dell'ordine dei [mV].
- Interrogazione: questa azione prevede la lettura dei dati raccolti dal pacemaker per via telemetrica, in tempo reale, tramite l'utilizzo di un dispositivo chiamato programmatore. Sempre tramite telemetria e questo è possibile modificare la programmazione dello stimolatore.
- Follow-up: intervallo di tempo, in cui si osserva il corretto funzionamento del dispositivo tramite i parametri di principale rilevanza. Il periodo di follow-up, in condizioni normali, è di circa 12 mesi e tende a ridursi man mano che la durata della batteria diminuisce o qualora vengano riscontrati malfunzionamento dello stesso. I parametri dello stimolatore vengono letti al controllo ambulatoriale tramite programmatore o tramite dispositivo per monitoraggio remoto.

2.2. *Sistema di cardiostimolazione ed i suoi elementi costitutivi*

Un sistema di cardiostimolazione è costituito da un generatore di impulsi elettrici, detto pacemaker, racchiuso in una cassa principale metallica e da uno o più elettrocateteri collegati allo stimolatore stesso, che si inseriscono nelle cavità cardiache per via venosa e trasmettono impulsi in grado di stimolare artificialmente il muscolo cardiaco.

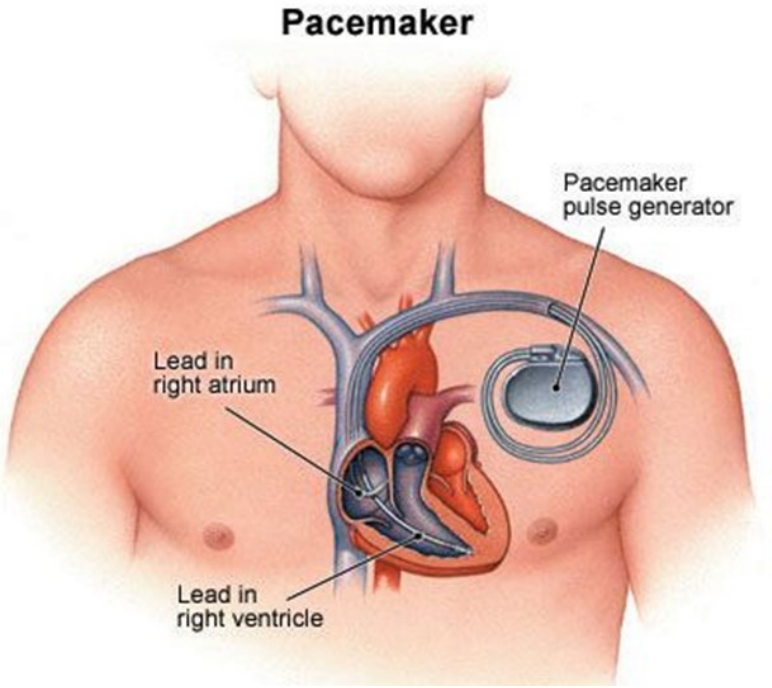


Fig. 13: Impianto di un pacemaker.

L'evoluzione tecnologica ha permesso la costruzione di stimolatori con funzionalità sempre più sofisticate e dimensioni ridotte, allo scopo di limitare l'ingombro e di praticare una stimolazione cardiaca quanto più vicina alla fisiologica attività del cuore. In riferimento al mercato biomedicale odierno, sono presenti molteplici modelli di cardiostimolatori, dal più elementare al più complesso, dotato di sensori con la capacità di adattare la frequenza stimolatoria sulla base della richiesta metabolica del momento e di rendere la stimolazione sicura grazie a svariati algoritmi di funzionamento. Di seguito alcuni esempi di elettrostimolatori moderni [14].

Una delle caratteristiche fondamentali, che accomuna le varie tipologie di pacemaker è la programmabilità, intesa come la possibilità di usufruire di monitoraggio e programmazione telemetrica di parametri e funzioni.

L'elemento che costituisce la sorgente di energia primaria dell'intero sistema di stimolazione cardiaca è una batteria litio/iodio, dalla quale il dispositivo attinge anche per caricare i condensatori responsabili di contenere la quantità di cariche elettriche destinate alla stimolazione del miocardio bersaglio. Il progressivo esaurimento della batteria comporta l'aumento dell'impedenza interna e la riduzione della tensione erogata, infatti, quest'ultima è il parametro effettivamente controllato dal pacemaker per diagnosticare lo stato della batteria. Bisogna specificare che, nonostante la riduzione della carica, non viene variata l'energia di stimolazione.

Fig. 14: Alcuni modelli di pacemaker prodotti dall'azienda MEDICO S.R.L.

Lo stimolatore è saldato ermeticamente e non presenta alcuna disposizione per la sostituzione di singoli componenti interni: questo significa che, una volta scaricata la batteria, l'intera cassa deve essere sostituita con una nuova e quest'ultima possibilmente connessa nuovamente agli elettrocateteri già presenti. La batteria litio/iodio ha due caratteristiche che la rendono un'ottima fonte energetica: il tasso di autoscarica è molto basso e conduce ad una lunga durata

e, in secondo luogo, ha una tensione stabile per gran parte della sua vita utile, abbassandosi poi in maniera graduale e prevedibile.

La cassa, la cui la forma varia in base alle scelte progettuali del produttore, è composta da materiale metallico biocompatibile e quello della testa, nella quale alloggiano i connettori per le estremità dei cateteri, solitamente consiste in un polimero termoindurente biocompatibile. La biocompatibilità è un aspetto cruciale per i materiali costituenti, infatti, subiscono dei trattamenti di rivestimento da parte di particolari peptidi, che migliorano l'interazione con l'ambiente biologico. Il blocco connettore nella parte superiore della cassa è il mezzo con cui si realizza la connessione tra la circuiteria interna e gli elettrocateteri: tutti i pacemaker hanno in comune la necessità di fissare il filo al pacemaker e di realizzare una connessione elettrica sicura. Per soddisfare entrambe, si utilizzano delle viti di fissaggio con cui attaccare il cavo al pacemaker e rendere la connessione elettrica ottimale.

La circuiteria interna, contenuta all'interno della cassa metallica, è costituita da sistemi molto complessi e integrati ad un microprocessore, infatti, sono presenti delle memorie RAM e ROM: consentono un'ampia memorizzazione dei dati al fine di monitorare la funzione del dispositivo nel tempo, i parametri del paziente e registrare episodi di disfunzione del ritmo cardiaco. Nel mercato biomedicale moderno gli elettrostimolatori della MEDICO S.R.L. possiedono la capacità memorizzare e visualizzare i segnali iECG (atriali e/o ventricolari), cioè elettrocardiogrammi intracavitari: a differenza degli ECG classici, rilevano l'attività elettrica cardiaca interna all'organo cardiaco e non sulla superficie del torace del paziente, permettendo un'accurata visione degli episodi aritmici da parte del professionista sanitario. La circuiteria interna possiede una parte dedicata al sistema responsabile del sensing ed una a quello di pacing.

2.3. Elettrocateteri

L'elettrocatetere ha la funzione di condurre gli impulsi dal generatore al tessuto cardiaco e di rilevare i segnali elettrici da esso provenienti ed è composto da un conduttore, uno o più elettrodi, un rivestimento isolante e un connettore per lo stimolatore e può presentare un'estremità retta per il ventricolo destro o conformata a J per il posizionamento in auricola atriale.

I fili conduttori, generalmente costituiti da leghe metalliche ed inseriti all'interno del rivestimento, possiedono ottime proprietà meccaniche, quali alta resistenza a trazione ed a

Fig. 15: Elettrocateteri dell'azienda MEDICO S.p.A. ad estremità retta e conformata a J.

corrosività, durezza e duttilità: è necessario poiché il percorso che devono compiere prevede flessioni e trazioni nella zona cardiaca e sotto la clavicola. Vengono assemblati tramite delle specifiche modalità, al fine di costituire delle bobine e garantire l'isolamento elettrico interno ed un'ottima trasmissione del segnale.

Considerando di voler realizzare un conduttore bipolare, cioè con una doppia terminazione composta da un catodo ed un anodo, si può optare tra una delle seguenti possibilità: la prima, detta coassiale, consiste nell'utilizzo di un cilindro in poliuretano, in cui un conduttore metallico viene inserito all'interno ed uno attorcigliato all'esterno, garantendo così l'imperturbazione reciproca tra i due fili. La seconda via progettuale, chiamata coradiale, consta nell'infrapporre tra i due conduttori metallici un filare passivo, che schermi la perturbabilità reciproca dei segnali elettrici.

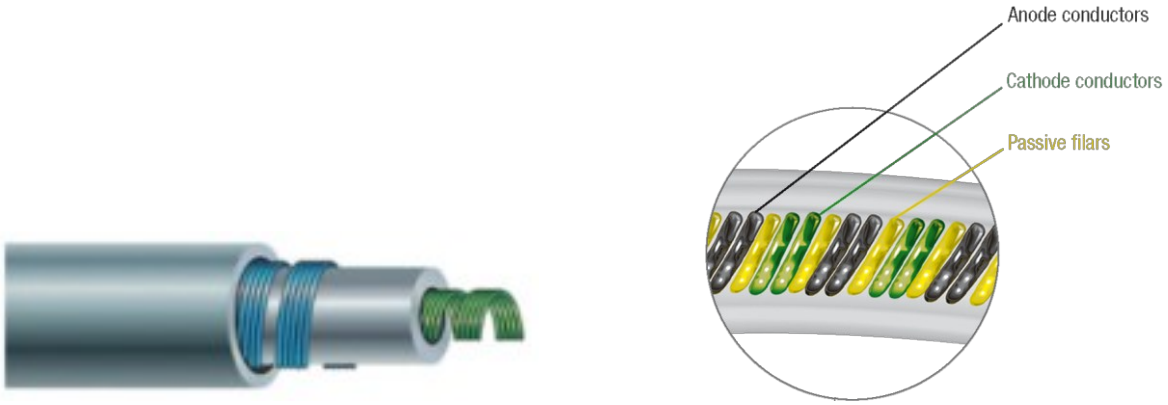


Fig. 16: Conduttore bipolare coassiale e coradiale.

Un ulteriore componente fondamentale per la realizzazione di un elettrocatetere è la presenza degli elettrodi: tutti i pacemaker possiedono una o più di queste superfici elettricamente attive ed hanno lo scopo o di fornire lo stimolo elettrico responsabile dell'attività di pacing o essere

l'unità responsabile del sensing dell'attività intrinseca o entrambi. La composizione, le dimensioni e la forma variano in base alle scelte progettuali, tuttavia, una caratteristica comune a molte ditte produttrici è l'associazione all'elettrodo deputato alla stimolazione il rilascio di un farmaco antinfiammatorio: questo riduce l'infiammazione del tessuto cardiaco nella zona interessata e la quantità di tessuto fibrotico nell'interfaccia tra tessuto biologico ed elettrodo. Grazie a ciò, attraverso l'elettrodo si riesce a fornire una maggiore densità di carica, con cui attuare l'azione di pacing, riducendo la quantità di corrente necessaria alla stimolazione e prolungando la durata della batteria. In particolar modo nel breve e medio periodo, la letteratura scientifica dimostra che il rilascio di un farmaco steroideo dall'elettrocatetere aiuta la guarigione del tessuto traumatizzato in contatto, con una conseguente rapida diminuzione della soglia di stimolazione, necessaria all'attività di pacing, rispetto all'utilizzo di elettrocateteri senza rilascio: a una settimana e 1-3-6 mesi quest'ultimi dimostrano una soglia di stimolazione maggiore rispetto a quelli con eluizione farmacologica [15]. Il funzionamento di un elettrostimolatore si basa sulla creazione di un campo elettrico, quindi, sul numero di elettrodi appartenenti all'elettrocatetere utilizzato, che determina la possibilità di usufruire di due possibili polarità del pacemaker: unipolare e bipolare, le quali vengono eseguite sulla base delle caratteristiche e dei vantaggi che ciascuna offre rispetto alla condizione clinica del paziente. Come si evince dalla figura 17, la prima instaura un circuito di corrente tra l'elettrodo nella punta e la cassa metallica del pacemaker, la seconda è caratterizzata da un dipolo posto sull'estremità del catetere e la corrente di stimolazione circola tra la punta dell'elettrodo (anodo) ed un anello conduttore posto in prossimità della punta (catodo prossimale). I cateteri bipolari possono essere utilizzati anche in configurazione monopolare attraverso un'opportuna programmazione del dispositivo, inoltre, grazie allo sviluppo tecnologico, sono caratterizzati da dimensioni sempre più ridotte, rendendoli l'opzione logisticamente migliore. Dall'analisi dell'ECG si nota che il pacing unipolare, generato dall'elettrodo posto sull'estremità distale del catetere, è caratterizzato da impulsi, chiamati spikes, facilmente visibili a causa della maggiore ampiezza del campo elettrico generato da un solo polo, inoltre, per la bassa resistenza offerta dall'elevata superficie dell'elettrodo stesso, minore risulta la tensione da fornire per la soglia di stimolazione. Un possibile inconveniente di questa configurazione nell'azione di pacing è la stimolazione di muscoli limitrofi, come il pettorale, che è coinvolto nel percorso del circuito che si instaura tra la cassa metallica e l'apice del ventricolo.

Nella configurazione bipolare, dove il dipolo è costituito dall'elettrodo distale nell'estremità del catetere e dall'anello catodico posto a breve distanza dal primo, lo spike risulta meno

visibile ed il coinvolgimento del muscolo pettorale è assente: il circuito di corrente che si instaura è localizzato nell'area circoscritta all'apice del ventricolo destro. Qualora una spirale di filo conduttore venisse danneggiata, sarebbe sempre possibile programmare una configurazione unipolare, evitando così l'impianto di un ulteriore catetere.

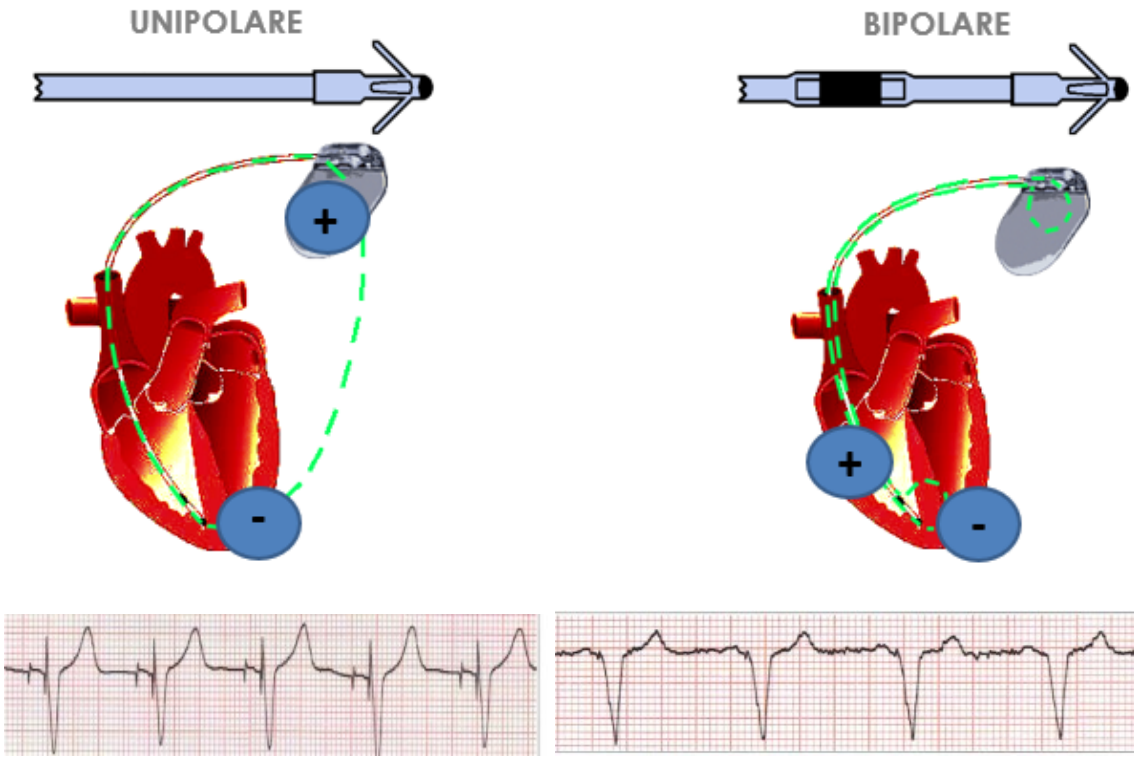


Fig. 17: Cateteri in configurazione unipolare e bipolare con ECG relativi.

Impiantando elettrocateteri bipolari, risulta possibile programmare separatamente la polarità di sensing e pacing dello stesso elettrocatetere, inoltre, i pacemaker sono dotati della funzione di commutazione di sicurezza, la quale determina il cambio automatico delle polarità, qualora vengano rilevati valori di impedenza che suggeriscono danni all'integrità dell'elettrocatetere.

Il circuito adibito al sensing filtra i segnali elettrici dell'attività intrinseca del cuore: questi vengono analizzati in base all'ampiezza, al contenuto in frequenza ed allo slew rate, cioè alla velocità di variazione del voltaggio della deflessione intrinseca, successivamente, vengono amplificati e riconosciuti come segnali appropriati al fine di inibire la stimolazione in presenza di ritmo spontaneo, avviando le opportune temporizzazioni. La sensibilità è programmabile, quindi il pacemaker può essere reso più o meno sensibile ai segnali endocavitari: i segnali di ampiezza pari o superiore rispetto ad un valore di riferimento vengono sentiti e gli altri non rilevati, creando così un filtro passa-alto. Qualora si volesse

aumentare la sensibilità del dispositivo, è necessario impostare bassi valori dell'attività di sensing, altrimenti, volendo l'effetto opposto, devono essere impostati più alti. Un'eccessiva sensibilità può provocare la rilevazione di segnali di natura non cardiaca quali interferenze elettromagnetiche o miopotenziali dei muscoli scheletrici: questo fenomeno, definito oversensing, può determinare inopportune inibizioni della stimolazione. Al contrario, una sensibilità minore può impedire la normale detezione dei segnali cardiaci, cioè, causare undersensing e l'attivazione di una stimolazione competitiva: questo è un evento estremamente pericoloso, in grado di causare l'insorgenza di patologie aritmiche qualora non venga opportunamente rilevata l'attività intrinseca ventricolare. Anche la configurazione del sensing gode della decisione della polarità:

- Sensing unipolare: rileva la differenza di tensione tra l'involucro metallico della cassa e l'elettrodo distale (impostazione unipolare distale) o l'anello prossimale (impostazione unipolare prossimale). Quest'ultima può essere utile in caso di mal posizionamento dell'elettrodo distale o di infarto in prossimità dell'elettrocatetere: una zona infartuata, a causa della presenza di tessuto necrotico e cicatriziale influenza il passaggio di carica. È soggetta più facilmente a rumore, essendo la finestra di detezione più larga.
- Sensing bipolare: rileva la differenza tra elettrodo distale ed anello prossimale, cioè rispettivamente tra anodo e catodo, creando una zona di detezione più ristretta ed accurata, infatti, si riscontra meno sensibilità ai miopotenziali, permettendo la programmazione di un'elevata sensibilità e riducendo il rischio di oversensing.

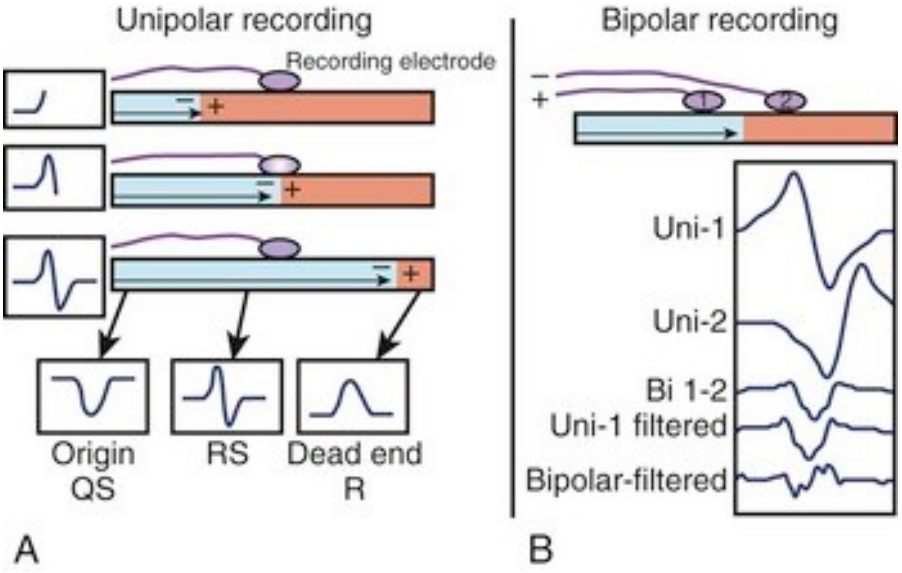


Fig. 18: Differenza tra il sensing unipolare ed il sensing bipolare.

Come si nota dalla figura 18, nella configurazione unipolare l'unico elettrodo esploratore percepisce l'arrivo un fronte di depolarizzazione, configurando la presenza di un segnale positivo crescente e, una volta superato l'elettrodo, l'allontanamento genera una curva decrescente e negativa. Nel caso della configurazione bipolare si produce un segnale differenziale, infatti, sono previsti un catodo ed un anodo che, acquisendo lo stesso segnale in maniera separata, ne producono la differenza: quest'ultima viene filtrata ed amplificata per garantire un sensing più accurato.

Gli elettrocateteri godono di un'ulteriore distinzione in base al metodo fissazione, la quale può essere attiva o passiva: la prima, definita anche a barbe, presenta degli uncini in grado di aggrapparsi al tessuto trabecolare in auricola nell'atrio destro od in apice ventricolare, la seconda, detta anche a vite, prevede la perforazione del tessuto cardiaco per l'impianto. Il catetere ventricolare a vite viene utilizzato per la stimolazione del ventricolo destro mediante posizionamento in setto e anche per quella del fascio di His o branca sinistra, a causa delle difficoltà anatomiche di posizionamento: queste sono strutture anatomiche che richiedono la perforazione del tessuto per essere localizzate e stimolate, motivo per cui serve la vite. Tali modalità, se in condizioni operative ottimali, a livello di sensing e pacing offrono delle prestazioni comparabili nel lungo periodo, mentre nel breve e medio si deve asserire che la soglia di stimolazione del catetere a fissazione attiva è maggiore, a causa del trauma al tessuto dovuto alla perforazione [16]. Entrambe presentato degli svantaggi caratteristici, infatti, la fissazione passiva può subire una dislocazione dell'elettrodo distale, dovuta al disancoraggio degli uncini, causando un aumento dell'impedenza del catetere e difficoltà nell'azione di sensing e pacing, tuttavia, ci sarebbero meno rischi rispetto alla fissazione attiva, se il paziente dovesse affrontare un'operazione di estrazione o riposizionamento. La fissazione a vite presenta lo svantaggio di essere invasiva e più traumatica a causa della perforazione del tessuto cardiaco, infatti, presenta soglie di stimolazioni maggiori nel breve periodo, ed un'ipotetica operazione di estrazione sarebbe più pericolosa per il paziente [17].

Tendenzialmente, in fase di impianto si opta per una configurazione di sensing bipolare, grazie alla possibilità di ottenere un segnale differenziale, ed una di pacing bipolare, qualora il pacemaker potesse entrare in stimolazione unipolare automaticamente, se fosse necessario, altrimenti, se questo non fosse possibile, si utilizzerebbe direttamente una configurazione di stimolazione unipolare, garantendo pacing cardiaco anche a fronte di zone infartuate o dislocazioni del catetere.

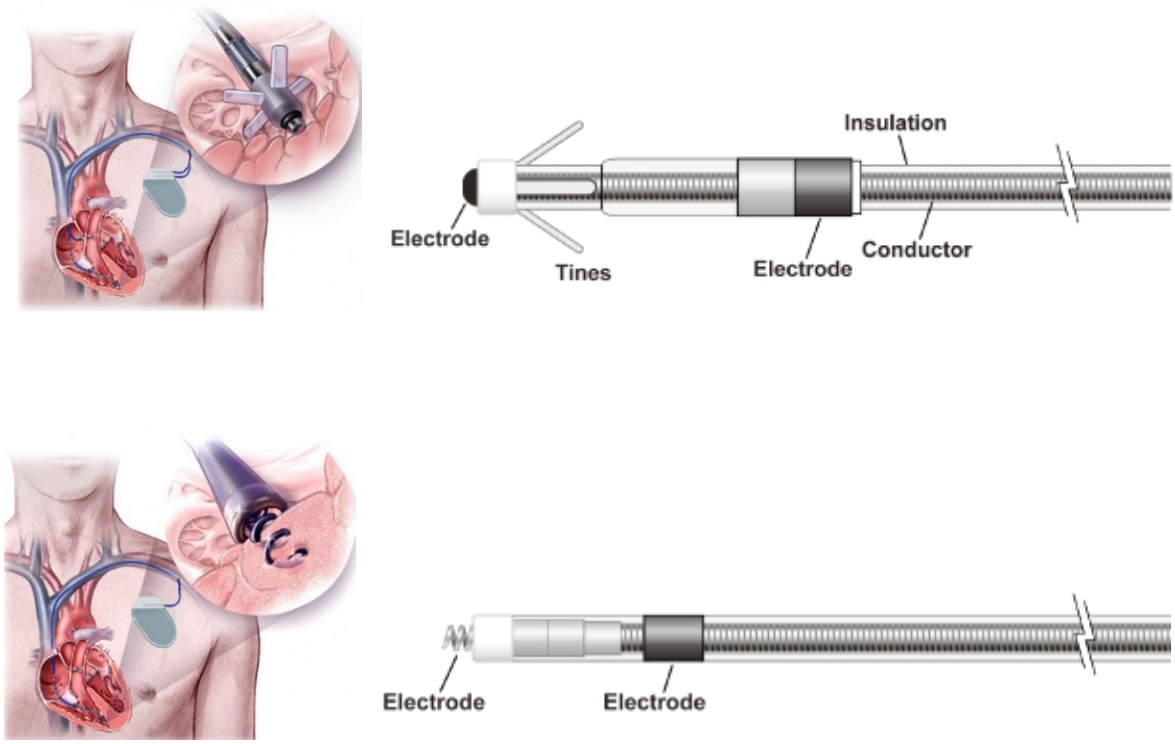


Fig. 19: Elettrocateteri a fissazione passiva ed attiva.

2.4. Tipologia di pacemaker e nomenclatura

I dispostivi di elettrostimolazione vengono raggruppati in tre grandi famiglie in base alle camere cardiache in cui svolgono le proprie funzioni:

- Pacemaker monocamerali: possiedono un singolo elettrocatetere connesso al blocco connettore in resina sulla scatola metallica e possono agire in atrio o ventricolo destro.
- Pacemaker bicamerali: possiedono due elettrocateteri posizionati rispettivamente in atrio e ventricolo destro.
- Pacemaker tricamerali: possiedono tre elettrocateteri posti in atrio destro, ventricolo destro e ventricolo sinistro, precisamente quest'ultimo posizionato, generalmente, in seno coronarico.

Definita questa prima classificazione, vi è la presenza anche di una nomenclatura a livello internazionale, la quale identifica i diversi pacemaker in base alla modalità d'azione nelle varie camere cardiache. Il funzionamento di ogni dispositivo di elettrostimolazione cardiaca assistita può essere identificato mediante l'utilizzo di quattro lettere maiuscole, il cui ordine è quello illustrato nella Tabella 1.

Posizione 1 **Camera stimolata**	Posizione 2 **Camera sentita**	Posizione 3 **Risposta al sensing**	Posizione 4 **Risposta in frequenza**
O = nessuna	O = nessuna	O = nessuna	O = non applicabile
A = atrio	A = atrio	T = triggerato	R = risposta in frequenza
V = ventricolo	V = ventricolo	I = inibito	
S = una sola camera	S = una sola camera		
D = entrambe	D = entrambe	D = entrambe (triggerato e inibito)	

Tabella 1: Nomenclatura internazionale dei pacemaker.

La posizione 1 e la 2 identificano rispettivamente le camere dove il pacemaker compie azione di pacing e di sensing. La lettera in posizione 3, cioè la risposta al sensing, si riferisce alla risposta del dispositivo alla attività cardiaca spontanea, rilevata in una specifica camera: la T suggerisce che il pacemaker compia un'azione sulla camera opposta, che è sincronizzata all'attività rilevata; la I indica che il pacemaker inibisca la stimolazione di quella specifica camera cardiaca a fronte di un sensing rilevato in essa. La posizone 4 descrive la risposta in frequenza, ovvero la capacità del dispositivo di adeguare la propria frequenza di stimolazione sulla base delle esigenza del paziente.

Per comprendere al meglio il sistema di nomenclatura, di seguito sono riportate le tipologie di pacemaker più utilizzate:

- AAI – Pacing atriale a domanda

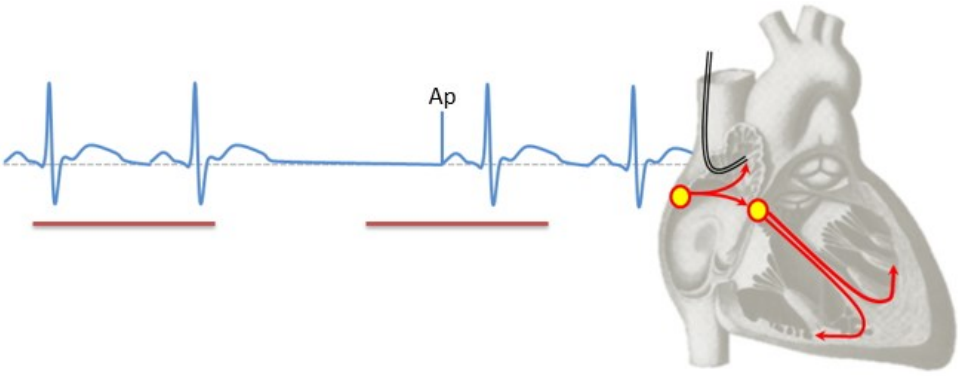


Fig. 20: ECG e posizionamento del catetere nella configurazione AAI.

Questo modo di stimolazione è applicabile in caso di conduzione atrioventricolare normale mantenuta ed atrio destro sano, su cui si interviene mediante l'utilizzo di un elettrocatetere dedicato all'atrio. Come si evidenzia nella prima porzione di tracciato ECG della figura, il pacemaker, qualora rilevasse attività intrinseca atriale entro le tempistiche ammesse dalla programmazione del dispositivo, si inibirebbe senza interferire con quest'ultima. Se il dispositivo non rilevasse attività intrinseca atriale o questa fosse ad una frequenza inferiore a quella programmata nel pacemaker, interverrebbe: nel secondo tratto di trecciato si apprezza quanto detto, infatti, Ap è lo spike in conseguenza del quale si registra cattura e, conseguentemente, la genesi dell'onda P.

- VVI – Pacing ventricolare a domanda

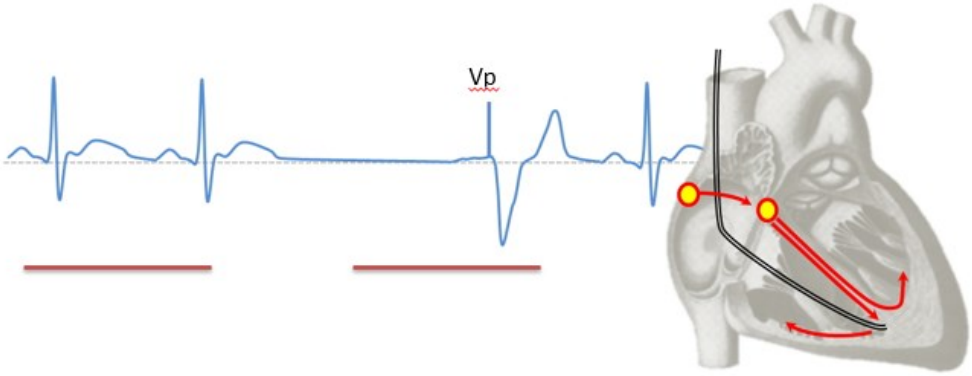


Fig. 21: ECG e posizionamento del catetere nella configurazione VVI

In modalità VVI l'attività ventricolare viene sentita e, qualora necessario, il ventricolo verrebbe stimolato. Nella prima parte del tracciato ECG in figura 21 si nota che il pacemaker, sentendo attività ventricolare intrinseca a frequenza adeguata, non interviene, mentre, nella seconda si nota intervento, avvenuto per assenza di attività ventricolare o perché questa ha frequenza inferiore a quella programmata nel pacemaker: si ha lo spike Vp e complesso QRS. Si noti la differente morfologia tra il QRS fisiologico, caratterizzante i primi due battiti, e quello successivo, ottenuto in seguito alla stimolazione dell'apice del ventricolo destro: occupa una finestra temporale maggiore, infatti, risulta più dilatato rispetto ai primi e la polarità del segnale è invertita, a causa della non fisiologica attività elettrica, derivante dall'azione di pacing.

Le prime due tipologie riportate, AAI e VVI, rientrano nella sfera dei monocamerali, la cui sigla è SSI.

- DDD – Pacing bicamerale a domanda

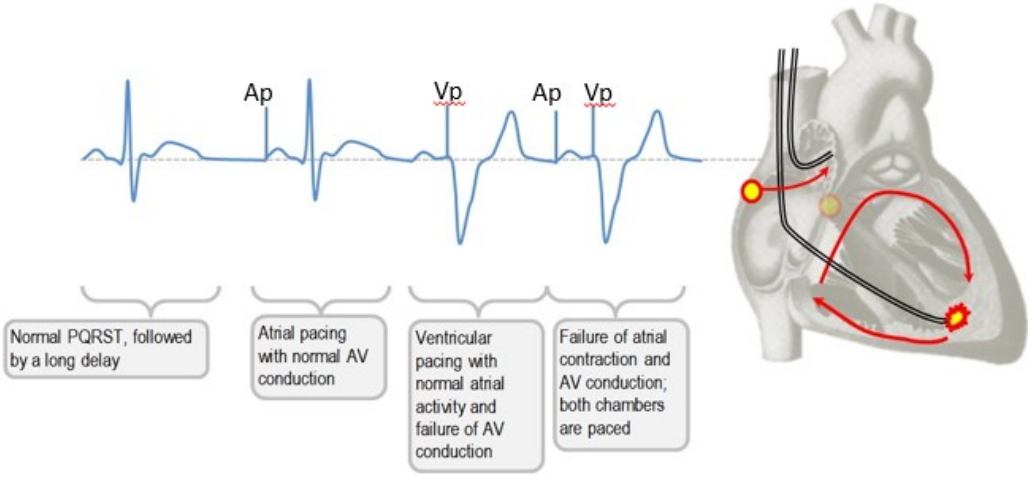


Fig. 22: ECG e posizionamento dei cateteri nella configurazione DDD.

Il modo DDD prevede la stimolazione ed il sensing sia in atrio che in ventricolo e, conseguentemente, l'utilizzo di due elettrocateteri: uno dedicato all'atrio destro, con il quale eseguire pacing e sensing dello stesso, ed uno dedicato al ventricolo destro, con quale eseguire le medesime azioni. Entrambi i cateteri possono essere a fissazione attiva o passiva. Analizzando da sinistra il tracciato ECG della figura 22, si nota che in caso di ritmo sinusale il pacemaker non interviene, successivamente, qualora il dispositivo non sentisse attività in una delle due camere o questa non fosse adeguata, provvederebbe a stimolare la camera cardiaca che lo necessita. Infine, se non sentisse depolarizzazione in entrambe le camere, il pacemaker stimolerebbe l'atrio e, successivamente, con un intervallo predeterminato, assimilabile al P-R fisiologico, stimolerebbe il ventricolo: la fine del tracciato ECG, infatti, presenta lo spike Ap, dal quale si genera l'onda P di depolarizzazione atriale e lo spike Vp, che origina il complesso QRS di stimolazione ventricolare.

- VDD – pacing ventricolare atrioguidato a domanda

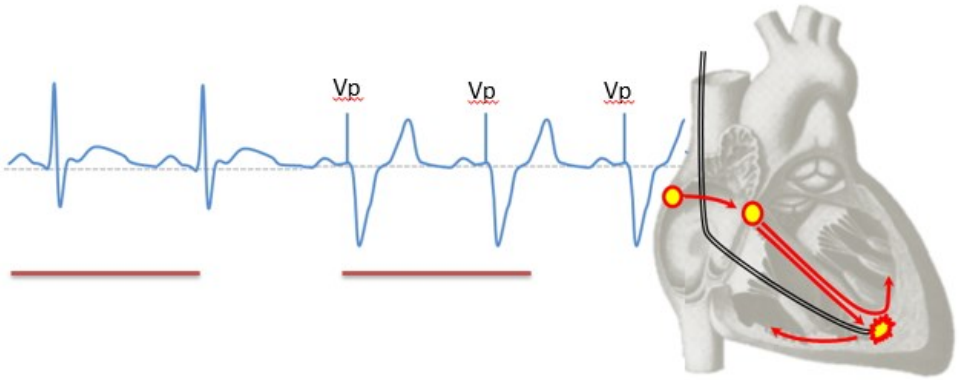


Fig. 23: ECG e posizionamento del catetere nella configurazione VDD.

Questa tipologia di elettrostimolazione assistita rappresenta l'argomento principe del presente lavoro di tesi e, di conseguenza, verrà trattata in maniera approfondita nel capitolo succcessivo. Come si nota dalla figura 23, il pacemaker compie attività in entrambe le camere cardiache, tuttavia, mediante l'utilizzo di un singolo catetere: svolge sola attività di sensing in atrio mentre in ventricolo destro sia sensing pacing, come descritto dalla sigla VDD. Dal tracciato ECG della figura soprastante si evince che, qualora ci fosse attività atriale intrinseca seguita da una ventricolare intrinseca, il pacemaker si inibirebbe, altrimenti, provvederebbe all'attività di pacing del ventricolo destro. Questa tipologia di funzionamento è detta atrioguidata, in cui è l'attività atriale a dettare il ritmo: il pacemaker, dopo il sensing atriale, stimola il ventricolo entro un intervallo di tempo, detto AV-delay, che simula il fisiologico intervallo P-R. in questo modo è possibile favorire la corretta sequenza atrioventricolare.

2.5. Principi ingegneristici alla base del pacing cardiaco

La stimolazione elettrica funzionale del muscolo cardiaco è caratterizzata da una regione target di alcuni centimetri cubi e uno stimolo opportuno, essendo il tessuto del cuore un sincizio, attiva l'intero organo, inoltre, le dimensioni di quest'ultimo consentono un'eccitazione selettiva di specifiche regioni senza una configurazione particolarmente complessa degli elettrodi, ma basata su una buona separazione spaziale degli stessi. Bisogna sottolineare che la stimolazione cardiaca presenta rischi, qualora lo stimolo elettrico venga erogato erroneamente durante le fasi vulnerabili dell'attività fisiologica, come ad esempio la ripolarizzazione ventricolare, causando conseguenze gravi, quali fibrillazione.

Come accennato nei parametri precedenti, il concetto di soglia di stimolazione, in inglese Stimulating Threshold, possiede la seguente definizione: consiste nella più piccola quantità di energia elettrica necessaria per depolarizzare il cuore fuori dal periodo refrattario. Questa presenta le seguenti caratteristiche:

- È inversamente proporzionale alla densità della corrente, cioè alla quantità di corrente per mm^2.
- Idealmente la superficie dell'elettrodo stimolatore dovrebbe essere il più ridotta possibile per favorire la trasmissione di una maggiore densità di corrente.
- L'impedenza è inversamente proporzionale all'area di contatto, infatti, una superficie ridotta implica un'alta impedenza, quindi minore corrente per la stessa ampiezza di stimolazione perché I = U/R secondo la Legge di Ohm.

Come si apprezza dagli ECG presenti nel paragrafo 2.4, lo spike si manifesta come un segnale unitario, tuttavia, seppur di moduli modesti, è la risultante di un voltaggio protratto per un lasso di tempo. Il pacing pulse risultante è rappresentato nella figura 24: il segnale nell'asse delle ascisse può assumere valori compresi tra 0.1~1.5 ms e sull'asse y un voltaggio nel range 0.5~7.5 V.

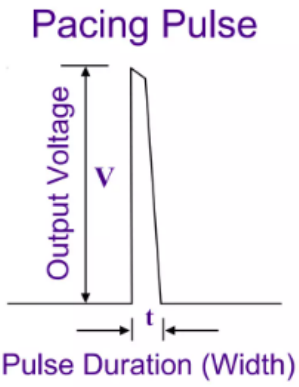


Fig. 24: Spike caratteristico dell'azione di pacing.

Con la finalità di comprendere al meglio il meccanismo alla base della cardiostimolazione, conviene ricorrere a due concetti fondamentali: la reobase e la cronassia. La prima consta nella soglia di corrente per la stimolazione con un impulso di durata asintoticamente infinita, la seconda è la durata per un impulso di corrente di intensità doppia rispetto al valore della reobase. La cronassia è il parametro di eccitabilità dei tessuti che permette di scegliere la durata ottimale dell'impulso stimolatorio per l'attività di pacing in riferimento a qualsivoglia tessuto eccitabile.

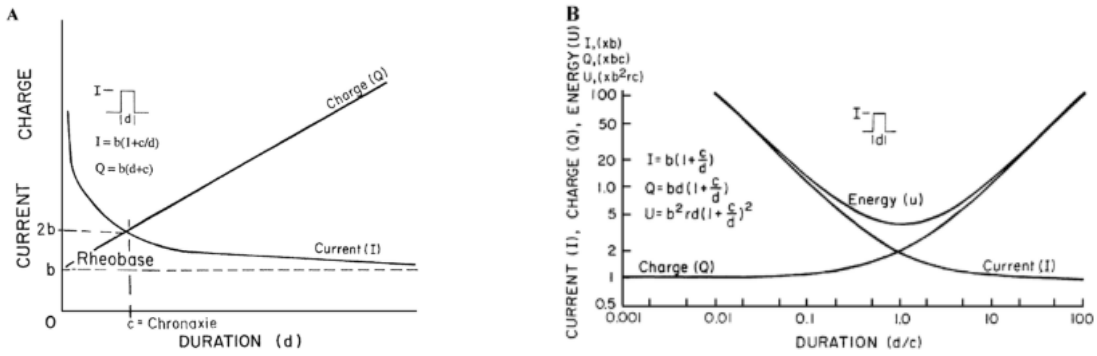


Fig. 25-a: Grafico rappresentante reobase, cronassia e carica.

Fig. 25-b: Grafico rappresentante carica, corrente ed energia.

Il neuroscienziato Louise Lapicque ha dimostrato che le due quantità suddette sono in relazione e descrivono completamente il rapporto tra l'intensità di corrente *I*, che descrive l'impulso elettrico, e la durata dell'impulso stesso mediante la Legge di Lapique, chiaramente visibile nel grafico A della figura 25:

$$I = b(1 + \frac{c}{d})$$

Ove c rappresenta il parametro della cronassia, b reobase e d la durata temporale dell'impulso, espresso come segnale rettangolo. Precedentemente lo scienziato Weiss, durante i suoi esperimenti, aveva utilizzato impulsi rettangolari a corrente costante per il medesimo scopo, scoprendo che la densità di carica della soglia richiesta per la stimolazione aumentasse linearmente con la durata dell'impulso stesso. Il grafico A della figura 25 riporta anche questa relazione, che esprime la relazione matematica tra la densità di carica e la cronsassia, reobase e durata dell'impulso rettangolare:

$$Q = b(d + c)$$

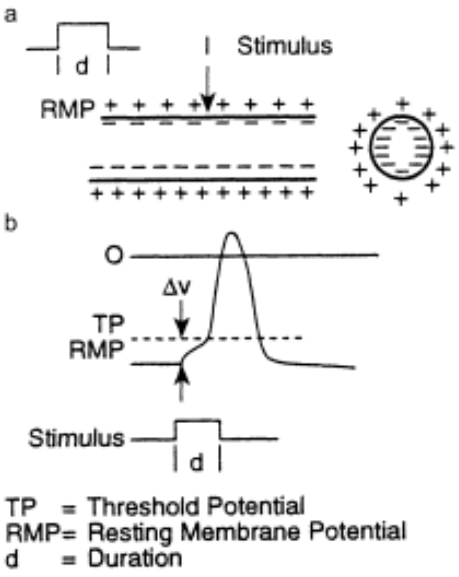
È degno di nota che la carica nell'espressione di Lapique sia lineare rispetto alla durata dell'impulso, la pendenza è b e l'intercetta bc, che rappresenta la carica minima. Si può quindi affermare che i risultati di entrambi gli scienziati portano alle medesime conclusioni.

In riferimento al grafico B della figura 25, è stata normalizzata la durata dell'impulso rispetto al valore della cronassia e sono state tracciate le curve della corrente, della densità di carica e dell'energia in scala logaritmica: si evince che l'energia minima U in un impulso si verifica con una durata di questo pari alla cronassia. Sono state utilizzate, rispettivamente, le seguenti equazioni per rappresentare le funzioni suddette:

$$I = b(1+\frac{c}{d}) \qquad Q = bd(1+\frac{c}{d}) \qquad U = b^2rd(1+\frac{c}{d})^2$$

Durante la progettazione di un dispositivo di elettrostimolazione cardiaca viene sempre considerato un margine di sicurezza riguardo la soglia di stimolazione cardiaca: non è sufficiente superare semplicemente la curva data dalla cronassia, ma, al contrario, viene utilizzato un fattore moltiplicativo del 2~2.5 rispetto ai valori di energia U ricavabili dai ragionamenti precedenti.

Una volta posizionato l'elettrocatetere, esso presenta l'estremità deputata alla erogazione della carica stimolatoria a contatto con il tessuto cardiaco, composto da cellule eccitabili e avvolte da una membrana semipermeabile: queste sono caratterizzate da un potenziale a riposo di 80 mV (RMP) con l'esterno positivo rispetto all'interno, coerentemente con la presenza rispettiva di ioni potassio e sodio.



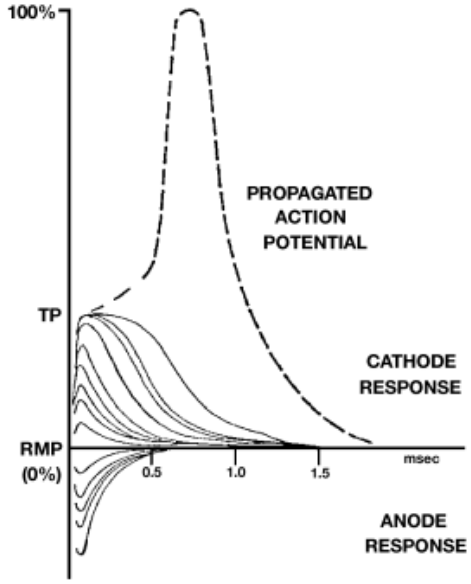


Fig. 26: Distribuzione della carica transmembrana per una cellula lunga cilindrica eccitabile.

Fig. 27: Effetto dei vari impulsi sul potenziale della cellula.

In riferimento alla figura 26, è rappresentata la distribuzione della carica transmembrana per una lunga cellula cilindrica eccitabile, a cui viene applicato un impulso di corrente rettangolare catodica di intensità e durata specifica. Quest'ultimo rimuove la carica positiva e riduce il potenziale di membrana di una quantità sufficiente a raggiungere il potenziale di soglia (TP), che produce un potenziale d'azione propagato, durante il quale un piccolo numero di ioni entra nella cellula e un altro esce. Si noti che il potenziale di membrana risulta

leggermente maggiore del valore nullo in corrispondenza del picco del PdA. Per ridurre il potenziale di membrana, la carica positiva viene quindi rimossa dallo stimolo catodico: considerando un impulso rettangolare, la carica Q è il prodotto tra la corrente I e la durata d.

La figura 27 illustra che con impulsi catodici di intensità crescente ma sotto il potenziale di soglia, quello di membrana diminuisce, per poi tornare al proprio valore basale RMP caratterizzato da una costante temporale. Mediante un impulso catodico di intensità sufficientemente elevata si raggiunge il TP e ne consegue un PdA propagato. Con impulsi anodici il potenziale di membrana aumenta, per poi ritornare al valore basale e senza scatenare alcun potenziale d'azione, nonostante il raggiungimento di alte intensità [19].

2.6. Procedura d'impianto di un pacemaker

L'impianto di un pacemaker viene eseguito all'interno di una sala chirurgica di elettrofisiologia, il paziente viene solitamente sottoposto all'azione dell'anestesia locale e la procedura viene considerata minimamente invasiva. La tecnica preferibile è l'accesso transvenoso alle camere cardiache, mediante un approccio percutaneo alla vena succlavia o, meno frequentemente, alla cefalica o alla ascellare o alla giugolare o alla femorale: bisogna sottolineare che la prima via permette la perforazione della vena direttamente attraverso la pelle, a differenza delle alternative citate, che ne prevedono l'esposizione chirurgica mediante un taglio. La vena viene solitamente perforata alla cieca, a meno che non vi siano determinate anomalie anatomiche quali deformazioni della parete toracica o della clavicola: in questo caso, tramite la somministrazione di un tracciante endovenoso nella vena periferica del braccio, si effettua un'angiografia [20]. Reperita la vena succlavia, la siringa, con la quale si è attuata la perforazione, viene rimossa e attraverso l'ago viene introdotta la guida metallica e spinta in vena cava superiore. A questo punto viene praticata una piccola incisione di 3,8~5,1 cm nella zona infraclavicolare, creando una tasca sottocutanea, dove alloggerà lo stimolatore. Questa deve essere ottenuta tra il sottocute e la fascia muscolare e non all'interno del tessuto sottocutaneo: in questo caso la cute verrebbe separata dal grasso sottostante, che contiene i vasi per la sua nutrizione e ciò esporrebbe a complicazioni come necrosi da decubito o infezioni. Le dimensioni non devono essere troppo ridotte perché si rischierebbe di provocare tensione della cute stessa, con conseguenti disturbi trofici, ma non eccessivamente ingenti, consentendo movimenti eccessivi dello stimolatore, l'intrappolamento d'aria o l'accumulo di liquidi. Confezionata la tasca, sulla guida metallica si introduce il sistema

costituito da divaricatore e introduttore e, una volta estratto il primo, attraverso il secondo si fa passare l'elettrocatetere e, infine, anche l'introduttore viene ritirato.

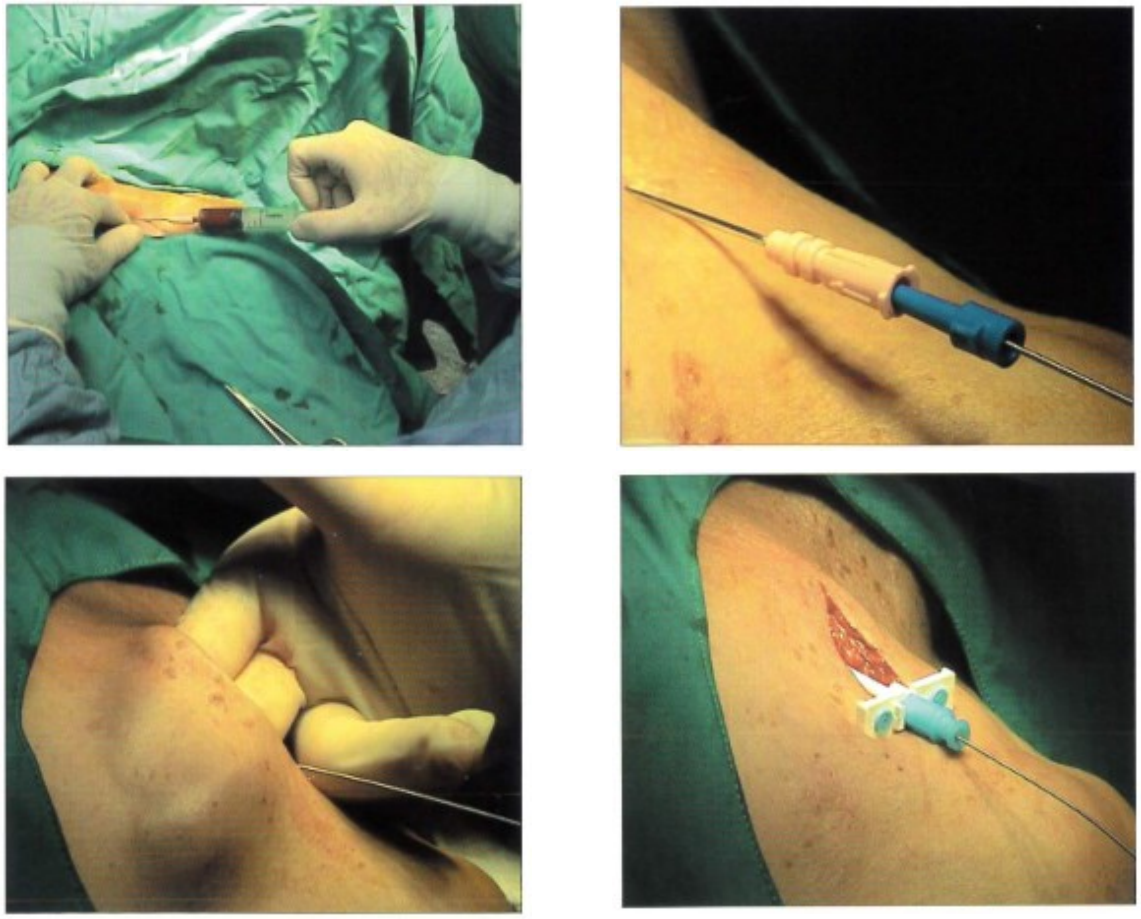


Fig. 28-31: Fasi iniziali dell'operazione chirurgica d'impianto di un pacemaker.

La guida metallica può essere rimossa oppure lasciata inserita per la successiva introduzione di un secondo elettrocatetere, evitando così di pungere nuovamente la vena interessata. A questo punto l'elettrocatetere viene fatto avanzare sotto controllo radioscopico dalla succlavia fino all'atrio destro attraverso la vena cava superiore: poiché esso non è rigido, per poter essere manovrato, necessita dell'inserimento al suo interno di un sottile stiletto metallico. Giunto in atrio destro, l'elettrocatetere presenta la tendenza ad imboccare la vena cava inferiore al posto che attraversare la valvola tricuspide, per cui è necessario sostituire lo stiletto diritto con uno ricurvo, che permetta l'ingresso in ventricolo destro; in seguito, si adopera ancora lo stiletto diritto per la spinta verso le trabecole ventricolari. Talvolta l'elettrocatetere nel passaggio attraverso la tricuspide imbocca l'arteria polmonare e, in tal caso, dopo aver inserito lo stiletto diritto, viene lentamente ritirato e poi spinto in apice. A questo punto si rimuove lentamente l'ausilio metallico e viene valutata la stabilità meccanica

ed elettrica dell'elettrocatetere: si valuta la capacità di stimolare e rilevare i potenziali endocavitari.

Qualora debba essere impiantato un dispositivo di elettrostimolazione bicatetere, verrebbe introdotto tramite la stessa metodologia anche quello atriale; per evitare che le manovre successive provochino la dislocazione del catetere ventricolare appena posizionato, è buona norma irrigidirlo mediante l'utilizzo di uno stiletto diritto che viene spinto fino a $10{\sim}15\ cm$ dalla punta. Per l'introduzione dell'elettrocatetere atriale si usufruisce di uno stiletto diritto che annulla la sua curva preformata a J e che, una volta raggiunta l'auricola, viene lentamente sfilato in modo tale che il catetere riassuma la conformazione ad uncino, agganciandosi al tessuto trabecolare auricolare. La curvatura del catetere deve essere regolata in maniera tale che essa non diventi eccessiva a fronte della massima espirazione e, al contrario, che l'inspirazione profonda non ne determini un eccessivo raddrizzamento.

Una volta posizionato l'elettrocatetere, viene collegato tramite l'utilizzo di due cavetti sterili all'analizzatore di soglia, infatti, la prassi prevede di effettuare misure della soglia di stimolazione e dell'ampiezza dei segnali endocavitari.

Fig. 32: Utilizzo dell'analizzatore di soglia.

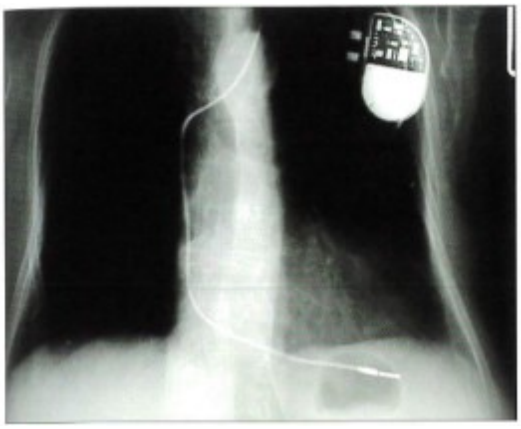
Per determinare la soglia di stimolazione viene impostata una frequenza superiore a quella spontanea e si inizia a stimolare con impulsi di 5 V di ampiezza e 0.50 ms di durata: si decresce gradualmente la prima fino alla comparsa di spikes inefficaci, cioè senza avvenuta cattura. A questo punto viene attuato un lieve incremento determinando nuovamente questa: il valore corrisponde alla soglia di stimolazione, cioè al più basso livello di energia in grado di determinare una cattura costante.

A questo punto è necessario verificare che gli elettrodi dell'elettrocatetere ventricolare ed atriale non provochino rispettivamente stimolazione diaframmatica e del nervo frenico: la prassi richiede che la tensione del generatore venga elevata fino a 10 V e che si controlli l'eventuale insorgenza di pulsazioni epigastriche abnormi. Qualora queste comparissero e riducessero il voltaggio sotto i 5 V, bisognerebbe procedere al riposizionamento dell'elettrocatetere.

Successivamente si esegue la misura dell'ampiezza dei segnali endocavitari, impostando la stimolazione ad una frequenza inferiore di quella intrinseca e valutando che i valori minimi di sensing siano almeno di un certo valore per ventricolo e per atrio. Effettuando tali misure, è bene tener conto di un secondo parametro di sensing: lo slew rate, ossia la variazione di voltaggio della deflessione intrinseca, caratterizzata anch'essa da valori predefiniti per le due camere cardiache.

Il misuratore di soglia calcola anche l'impedenza del circuito adibito alla stimolazione, la quale è composta dalla somma della resistenza del conduttore, dei tessuti interposti tra i due poli e dell'interfaccia tra l'elettrodo distale ed il tessuto cardiaco: sono considerati accettabili valori compresi tra i 250 Ohm e 3000 Ohm.

Dopo aver effettuato tutte le misure di controllo sopracitate, l'elettrocatetere viene fissato alla scanalatura del manicotto di fissaggio e questo ancorato a sua volta al muscolo pettorale, il generatore di impulsi viene connesso e inserito nella tasca sottocutanea, procedendo alla sutura del sottocute e della cute [14].



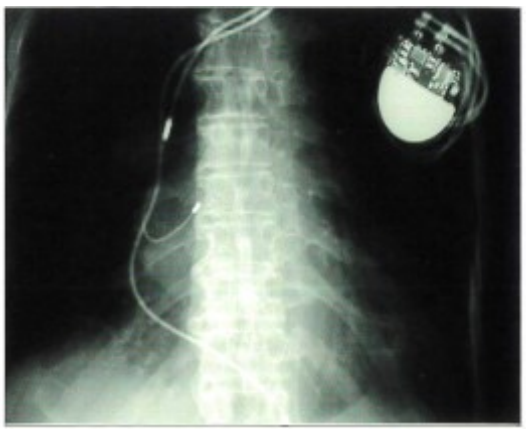


Fig. 33: Radiografia frontale di un impianto di pacing ventricolare bipolare.

Fig. 34: Radiografia frontale di un impianto di pacing bicamerale bicatetere.

2.8. *Programmatore e Follow-Up*

Una volta impiantato il dispositivo di elettrostimolazione e mantenuto in osservazione il paziente per un quantitativo di tempo scelto dal medico, egli può essere dimesso ed iniziare autonomamente la terapia farmacologica prescritta. Bisogna accertarsi nello scorrere dei mesi e degli anni che il pacemaker funzioni correttamente e che il paziente non sviluppi nuove patologie. A tal proposito vengono effettuati dei controlli periodici ambulatoriali e/o via remoto, chiamati Follow-Up, nei quali vengono analizzati i parametri principali del dispositivo impiantato. Questa operazione è resa possibile da un dispositivo chiamato programmatore, il quale permette l'interazione tra il pacemaker e l'operatore adibito all'uso e la possibilità di effettuare diversi test. È composto da una testina telemetrica che, posta sulla zona di impianto del corpo del paziente, ha il compito di stabilire una connessione wireless con il pacemaker, e da uno schermo interattivo, grazie al quale si ha accesso ad un ingente quantitativo di informazioni sullo stato di funzionamento del sistema di stimolazioni e sugli episodi aritmici rilevanti dal pacemaker stesso nel lasso di tempo intercorso tra il precedente follow-up e quel momento.

Fig. 35: Programmatore prodotto dalla MEDICO S.R.L.

In occasione del follow-up, in primo luogo si controlla lo stato della batteria analizzando voltaggio, impedenza e corrente e sulla base di questi parametri il programmatore mostra a video la vita stimata del pacemaker in due condizioni: 100% pacing ed in funzionamento corrente. Qualora il livello della carica fosse basso, il voltaggio della batteria diminuirebbe e l'impedenza aumenterebbe di conseguenza. Ogni dispositivo presenta una frequenza asincrona fissa, indicatore dello stato della batteria, di solito maggiore della basic rate, che subentra quando viene posto un magnete sopra il pacemaker: questo è un altro modo di controllare lo stato della batteria.

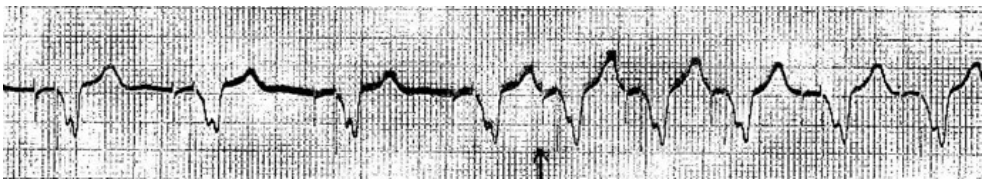


Fig. 36: ECG in cui si visualizza l'utilizzo del magnete.

Successivamente si passa all'analisi dell'impedenza dell'elettrocatetere durante il funzionamento del dispositivo: questo valore permette di valutare lo stato del conduttore ed eventuali danni. I valori di impedenza considerati accettabili sono compresi nel range 250~3000 Ohm, sotto il limite inferiore potrebbe esserci una possibile dispersione di corrente, cioè un danno all'isolamento, sopra il limite superiore, si potrebbe dedurre una frattura dell'elettrocatetere o una connessione con il generatore di impulsi inadeguata. A questo punto si passa al test di soglia che, come spiegato nella sezione dedicata alla procedura di impianto chirurgica, misura l'energia minima necessaria a provocare la depolarizzazione cardiaca: durante il test di soglia l'energia di stimolazione viene abbassata dopo alcuni impulsi fino alla perdita di catturata.

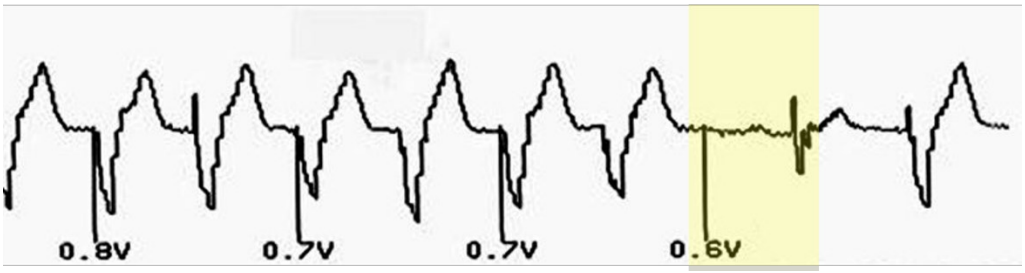


Fig. 37: iECG in cui si verifica la perdita di cattura nel test di soglia di pacing.

Per la soglia di stimolazione atriale si imposta la modalità DDD con una frequenza di pacing maggiore di quella intrinseca e per la ventricolare la modalità VVI con frequenza di pacing maggiore della intrinseca, al fine di sopprimere eventuali ritmi intriseci competitivi. Si sottolinea che la MEDICO S.R.L. realizza dei pacemaker che, mediante l'utilizzo dell'iECG, permettono di eseguire i test durante il follow up senza collegare il paziente al modulo ECG.

Viene effettuato, infine, il test di sensing, grazie al quale si verifica che il dispositivo sia in grado di rilevare correttamente i segnali elettrici, propri dell'attività cardiaca. La finalità è quella di risalire al giusto valore di sensibilità, impostabile dal medico, dopo aver valutato la

ricezione dei segnali provenienti da attività atriale e ventricolare. Il test di sensing è fondamentale, infatti, assicura che il pacemaker risponda correttamente all'attività elettrica del cuore, prevedendo episodi aritmici, minimizza i rischi di malfunzionamento del dispositivo, proteggendo la salute del paziente e, infine, permette la personalizzazione dei parametri del device sulla base delle esigenze cliniche specifiche.

I parametri più importanti, che possono essere valutati durante il follow-up, sono la frequenza base, la sensibilità che, se impostata correttamente, garantisce la rilevazione degli eventi spontanei e l'energia erogata per un impulso: l'ampiezza e la durata di questo devono

garantire la sicurezza di cattura in base ai risultati della soglia di pacing. Viene valutato anche l'intervallo atrioventricolare AVD, che consiste nel lasso di tempo tra un evento atriale e la relativa stimolazione ventricolare.

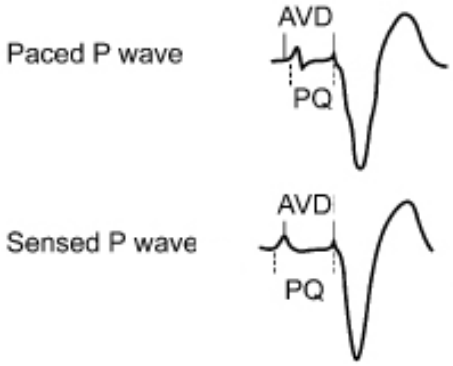


Fig. 38: Intervallo AVD.

Sono disponibili, inoltre, delle funzioni speciali a cui attingere durante questi controlli: la conversione di modo e la riduzione del pacing ventricolare VPR. La prima risulta di fondamentale importanza per i pazienti affetti da aritmie atriali, è attiva di default ed il suo funzionamento evita la pericolosa conduzione al ventricolo di alte frequenze atriali: il ventricolo viene disconnesso dall'atrio, qualora la frequenza atriale rilevata dal pacemaker sia superiore a quella impostata nei parametri della Conversione di Modo – default 160 bpm. La VPR gode di importanza poiché evita la stimolazione ventricolare non necessaria in pazienti che hanno una conduzione AV conservata: questo riduce i consumi della batteria perché impatta sulla percentuale dell'attività di pacing e stimola solo quando effettivamente necessario, riducendo i rischi associati alla stimolazione non necessaria in apice del ventricolo destro.

3. Sistema di pacing VDD con monocatetere a dipolo atriale flottante largo

3.1. Il modo VDD: le temporizzazioni

Il modo VDD, in accordo con la nomenclatura internazionale riservata ai pacemaker, prevede che il dispositivo compia azione stimolatoria solamente in ventricolo destro, sensing in entrambe le camere cardiache e che, in risposta a questo, sia in grado di triggerarsi od inibirsi. Questa modalità è caratterizzata dalla combinazione del monitoraggio atriale con la stimolazione ventricolare e dall'inibizione dell'attività stimolatoria sulla base del sensing in ventricolo. Nella modalità VDD un evento di sensing atriale, cioè il rilevamento di un impulso elettrico proveniente dall'atrio, che avviene al di fuori del periodo refrattario, avvia il ritardo atrioventricolare (ritardo A-V), una finestra temporale, al termine della quale, in assenza di conduzione elettrica naturale tra atrio e ventricolo, quest'ultimo viene stimolato: si verifica una situazione di pacing ventricolare sequenziale. Se la frequenza atriale spontanea fosse inferiore alla lower rate impostata in quel momento, il ventricolo subirebbe stimolazione, cioè, si verificherebbe una condizione di pacing ventricolare non coordinata a nessuna attività atriale, detta di scappamento. Nella modalità VDD un evento di sensing ventricolare durante il ritardo A-V inibisce la stimolazione ventricolare; tuttavia, non va ad influenzare la temporizzazione: l'intervallo di scappamento ventricolare inizia dall'ultimo evento di sensing atriale e corrispomde al periodo di pacing corrente, a cui viene aggiunto un eventuale isteresi e il ritardo A-V.

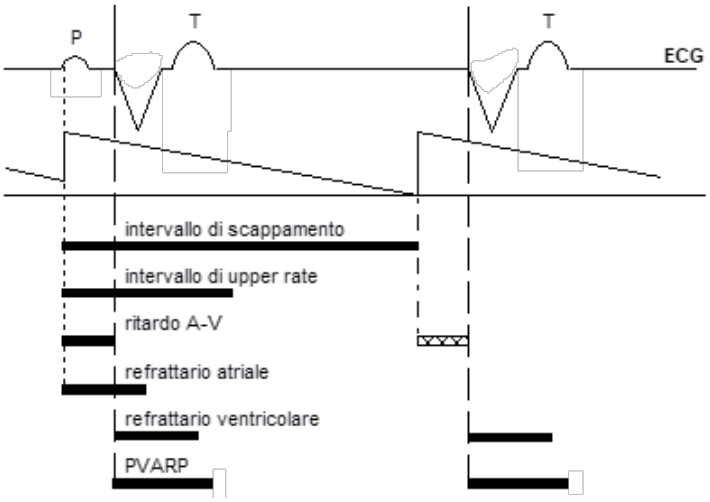


Fig. 39: Temporizzazioni nel caso As-Vp e Vp di scappamento.

Il sensing atriale dà inizio ad un ciclo di temporizzazione, al termine del quale, anche in assenza di attività atriale, partono il periodo base ed il ritardo A-V. Allo scadere di quest'ultimo, in assenza di sensing atriale o ventricolare, il ventricolo viene stimolato ed ogni evento di pacing o sensing ventricolare valido avvia tutti i periodi refrattari post ventricolari.

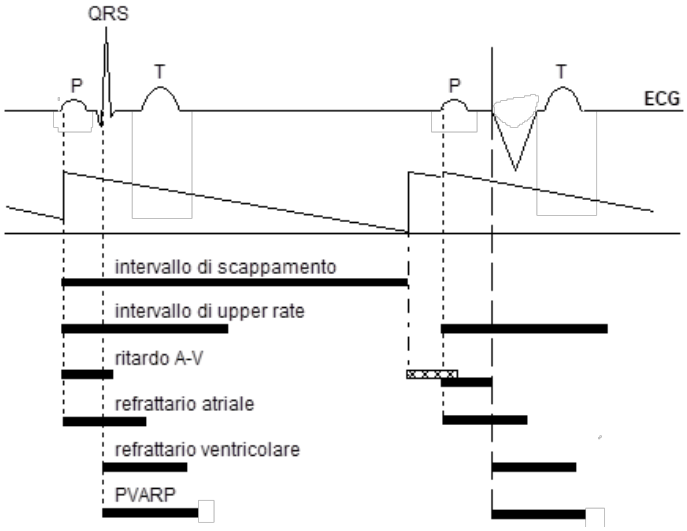


Fig. 40: Temporizzazioni nel caso As-Vs e As-Vp.

Il primo evento di sensing atriale ricicla il temporizzatore del pacing ed avvia il ritardo A-V. L'onda P corrispondente è seguita da un complesso QRS; la conduzione naturale genera un evento di sensing ventricolare all'interno del ritardo A-V, il quale inibisce l'emissione dell'impulso ventricolare. Poiché l'intervallo di temporizzazione trascorre in assenza di attività atriale, alla sua fine si generano il nuovo ciclo di pacing ed il ritardo A-V. Tuttavia, quando quest'ultimo non segue un evento di sensing atriale reale, ma rappresenta semplicemente un prolungamento del periodo atriale, il canale del sensing dell'atrio rimane abilitato e l'attività atriale può ancora sincronizzare l'emissione dell'impulso ventricolare. Bisogna specificare che, al contrario, durante il ritardo A-V successivo al sensing atriale, il canale di questa camera risulta in refrattarietà. La seconda onda P, che si manifesta in tale fase, ricicla il temporizzatore e riavvia un ritardo A-V della medesima durata di quello interrotto. Basandosi su questo algoritmo di funzionamento, nel pacing in modalità VDD la frequenza minima di trascinamento atriale, in cui l'atrio guida la stimolazione in ventricolo, è pari a:

$$b.p.m._{min} = \frac{60000}{intervallo\ di\ scappamento\ +\ ritardo\ A-V}$$

3.2. *Il pacing VDD con monocatetere*

Il sistema di pacing VDD con monocatetere prevede l'utilizzo di un generatore di impulsi dotato di due connettori nella testina, i quali sono destinati all'alloggiamento delle estremità di una coppia di fili conduttori distinti: uno deputato all'attività elettrostimolatoria e sensoristica della camera ventricolare destra e l'altro a quella di sensing nell'atrio destro. Il sistema è considerato monocatetere poiché all'interno della vena succlavia viene inserito un unico catetere, dentro al quale vengono fatti coesistere i fili conduttori suddetti, uniti a livello del manicotto, prima del quale, sono biforcati e connessi ai rispettivi alloggiamenti nella testina.

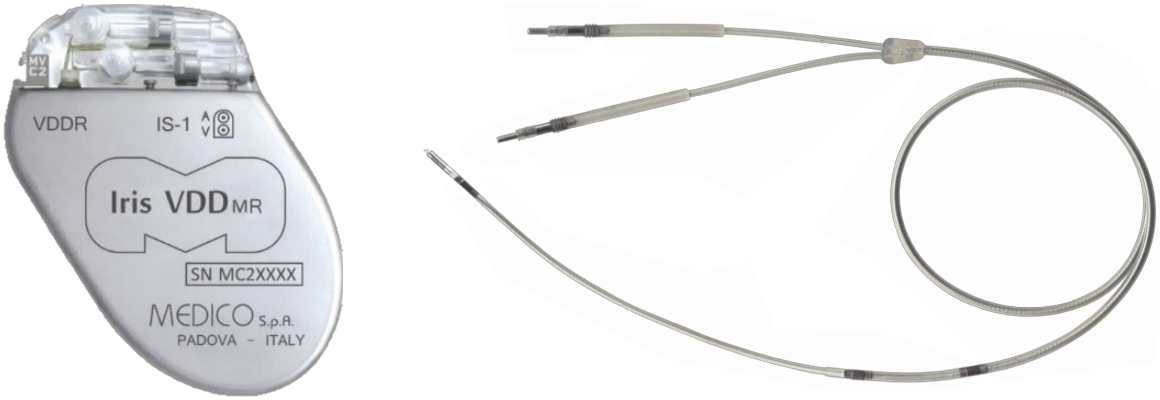


Fig. 41: Sistema di pacing VDD con monocatetere dell'azienda MEDICO S.R.L.

La figura 41 mostra i componenti del sistema di pacing VDD proposti dall'azienda MEDICO S.R.L., pioniera da oltre trenta anni nello sviluppo e commercializzazione di dispositivi conformi a questa modalità di funzionamento. Il generatore di impulsi raffigurato è denominato "Iris VDD MR", dotato di ottime capacità autoregolatorie dei parametri sulla base degli algoritmi di analisi effettuate autonomamente sul paziente, con la possibilità di raggiungere una sensibilità di rilevamento dei segnali atriali di 0.08 mV e con le seguenti caratteristiche fisiche:

Dimensioni	53.4 * 47.1 * 6.6 mm
Massa	23.3 g
Volume	10.5 cm^3
Connessione	Bipolare 1S – 1
Vita prevista (100% pacing, 60 bpm, 500 Ohm, sensore off)	117.1 mesi (VDD, 2.5 V, 0.43 ms)

Tabella 2: caratteristiche fisiche del prodotto Iris VDD MR.

I monocateteri, prodotti dall'azienda MEDICO S.R.L. ed atti alla realizzazione del sistema in questione, sono due, il "Phymos 44 MRI" ed il "Phymos 44L MRI", entrambi progettati per l'utilizzo in configurazione bipolare ed a fissazione passiva. Vengono definiti tetrapolari poiché possiedono complessivamente quattro elettrodi: due deputati all'attività di sensing atriale e due a quella stimolatoria e sensoristica ventricolare. Le caratteristiche fisiche di questi prodotti, riportate nella Tabella 3, differiscono solamente per i parametri di lunghezza complessiva e di distanza tra l'elettrodo distale atriale e quello ventricolare:

Lungh.	**V dis – A dis**	**Materiali elettrodi ventricolari**	**Materiale elettrodi atriali**	**Diamtero massimo**	**Introduttore suggerito**
58 cm	13 cm Phymos 44 MRI 15 cm Phymos 44L MRI	Ti microporoso rivestito con Pt	Platino - Iridio	2.25 mm	8 Fr

Tabella 3: Caratteristiche fisiche dei prodotti Phymos 44 MRI e Phymos 44L MRI.

L'estremità di questi elettrocateteri, deputata a svolgere le proprie funzioni ancorata alle trabecole ventricolari è caratterizzata da una configurazione bipolare, la quale prevede un anodo distale, il tip, e un catodo prossimale, il ring. La parte responsabile dell'attività sensoristica nell'atrio è composta da una coppia di elettrodi flottanti, caratterizzata da una distanza interelettrodica di 3 cm: questa lunghezza, oltre a rappresentare uno dei pilastri fondanti di questo lavoro di tesi, è anche alla base dell'efficiente rapporto tra l'azione di sensing atriale e l'attività di stimolazione ventricolare nella modalità VDD.

3.3. La teoria del dipolo "largo"

Definiti i componenti necessari alla realizzazione del sistema di pacing in questione, è possibile studiare nel dettaglio la teoria alla base dell'attività di sensing protratta dal dipolo flottante dell'elettrocatetere in corrispondenza della cavità atriale destra. Si prenda in considerazione la figura 42: il segnale EGM complessivo ricavato dal dipolo atriale è, in

realtà, il risultato della differenza algebrica tra due segnali intracavitari unipolari, uno prossimale, proprio dell'elettrodo 1 e l'altro distale, caratteristico del numero 2. L'attività fisiologica dell'atrio è dovuta da un fronte di depolarizzazione, il quale ha genesi dal nodo senoatriale, per poi propagarsi lungo tutta la camera in questione. Essendo il primo elettrodo posto in una posizione molto prossima al NSA, il segnale intracavitario conseguente descrive in maniera preponderale solamente l'allontanamento del fronte di depolarizzazione, mentre quello distale è caratterizzato da una fase di avvicinamento, da una di massima espressione, causata dall'attraversamento del fronte in questione e, infine, da una di allontanamento di quest'ultimo.

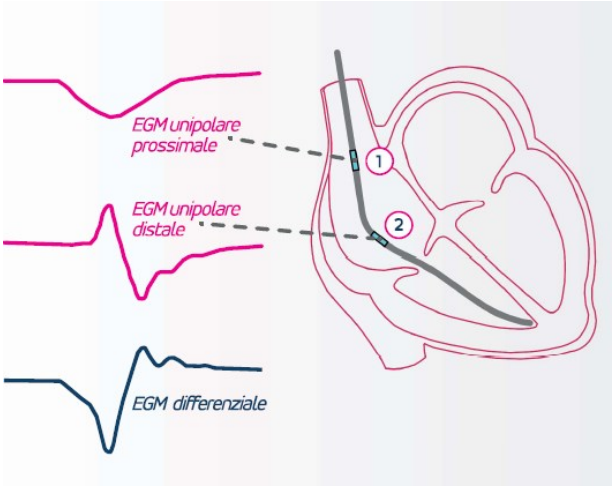


Fig. 42: Il dipolo atriale flottante.

La differenza algebrica di questi due segnali, entrambi funzione del tempo, garantisce un'ottima efficienza dell'attività di sensing atriale: si evince che l'accuratezza degli elettrodi nel rilevamento del modulo del segnale elettrico è fondamentale, ma che la distanza interelettrodica gioca un ruolo chiave. La posizione degli elettrodi flottanti è alla base della teoria del "dipolo largo": negli elettrocateteri prodotti dall'azienda MEDICO S.R.L. essi si trovano ad una distanza di 3 cm l'uno dall'altro, con la finalità di captare la massima differenza di potenziale, ricavata dalla propagazione del fronte di depolarizzazione atriale. Questa scelta progettuale garantisce la ricezione di un segnale estremamente accurato dell'attività fisiologica dell'atrio, con il quale coordinare quella effettuata dall'estremità distale dell'elettrocatetere nell'apice del ventricolo destro.

Prima di approfondire questo argomento, è opportuno specificare che, basandosi sulle dimensioni medie dell'atrio destro nella popolazione maschile e femminile, è stato scelto di

assumere come valore diametrale di riferimento della camera atriale 4 cm [21]. Per dimostrare la longevità e vitalità del sensing flottante a dipolo largo, è necessario considerare alcuni concetti di elettrofisiologia e biofisica, tra cui rientra il potenziale extracellulare registrato da un elettrocatetere intracardiaco: è l'espressione dell'intensità della corrente che attraversa la membrana cellulare, quindi anche il mezzo conduttore circostante ed è proporzionale alla derivata seconda del potenziale transmembrana rispetto al tempo. Il segnale, captato dal sistema di sensing, si genera essenzialmente durante la fase di depolarizzazione rapida, in cui il potenziale di membrana si inverte, venendo calcolato mediante la seguente formula:

$$V_{ext} = Ki_m = \frac{Ka}{2R} * \frac{d^2E}{dx^2} = \frac{Ka}{2R\theta^2} * \frac{d^2}{dt^2}$$

Ove a [m] è il raggio della fibra e dipende dalla struttura anatomica delle fibre muscolari dell'atrio, R [$\Omega * \mathrm{m}$] è la resistività, valore ricavabile da letteratura scientifica o misurabile tramite strumentazione, θ [m/s] è la velocità di conduzione, ottenibile mediante tecniche elettrofisiologiche e K è una costante adimensionale. Il potenziale elettrico, creatosi nel mezzo extracellulare, consiste nel voltaggio presente nell'intorno del dipolo, corrispondente al fronte di depolarizzazione, dove l'area negativa e quella positiva si incontrano, considerando il movimento delle cariche elettriche. Come si evince dalla figura 43, qualsiasi punto nell'intorno del dipolo è descritto dalla sua distanza longitudinale (asse delle ascisse x, parallela all'asse del dipolo) e laterale (asse delle ordinate y, perpendicolare all'asse del dipolo). Il potenziale in quel punto V_{dip} è descritto dalla legge fisica sottostante e può essere rappresentato, nel caso bidimensionale, da un piano cartesiano in cui l'asse x corrisponde all'asse longitudinale del dipolo e l'asse y è la perpendicolare al centro del dipolo stesso: $V_{dip} = f(x, y)$.

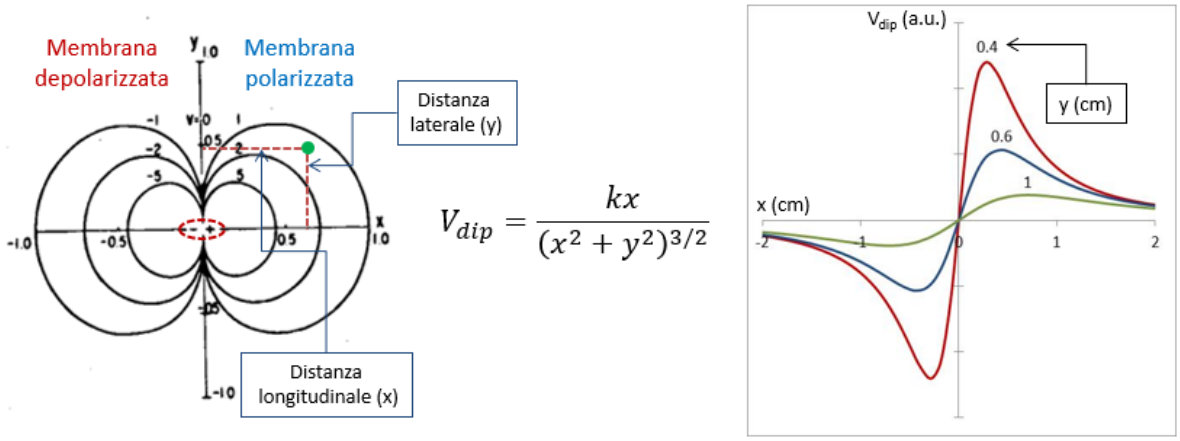


Fig. 43: Espressione bidimensionale del potenziale registrato dal bipolo.

Si noti come il potenziale si annulli in corrispondenza del dipolo ed assuma valori positivi e negativi, rispettivamente, nell'area polarizzata o depolarizzata. La differenza di potenziale diminuisce all'aumentare della distanza laterale e quella tra i picchi opposti cresce.

Il sensing bipolare si basa sulla differenza di potenziale tra due elettrodi posizionati in punti diversi $V_{EGM} = V_{e1} - V_{e2}$ (figura 43) e questa risulterebbe massima, qualora uno si trovasse nel punto di massimo potenziale positivo e l'altro in quello di minimo negativo. Bisogna notare che la distanza longitudinale tra i picchi opposti non è fissa ed aumenta con l'incremento della laterale: più il catetere è lontano dalla parete miocardica, più sono distanziati tra loro i punti di massimo (picco positivo) e minimo (picco negativo). Prestando attenzione alla figura sottostante, si nota che la distanza interelettrodica ideale, la quale consente la registrazione del migliore segnale differenziale, presenta una crescita lineare con la distanza laterale con costante di proporzionalità pari a $\sqrt{2}$: risultato ricavato dal reparto di ricerca e sviluppo dell'azienda MEDICO S.R.L.

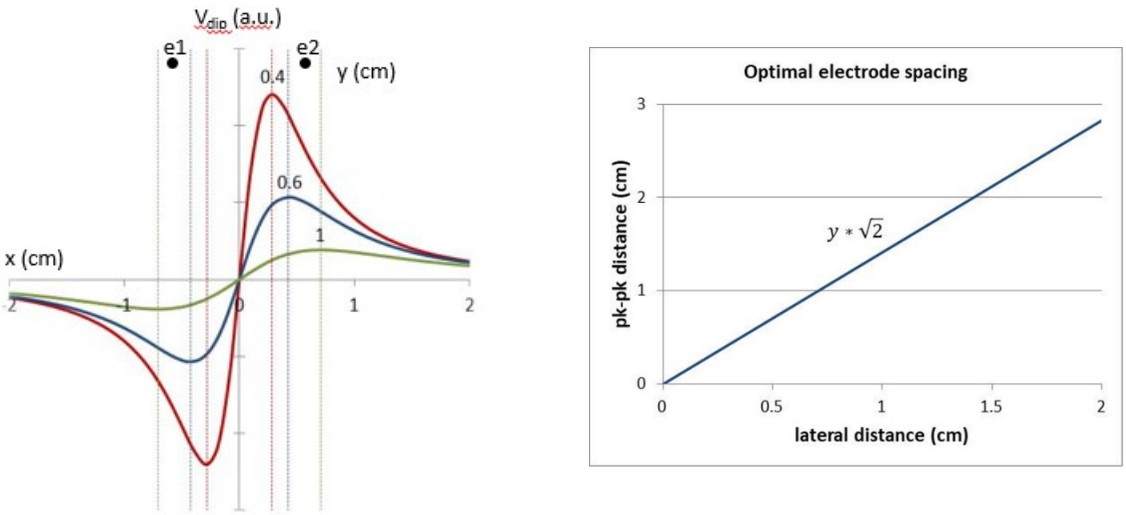
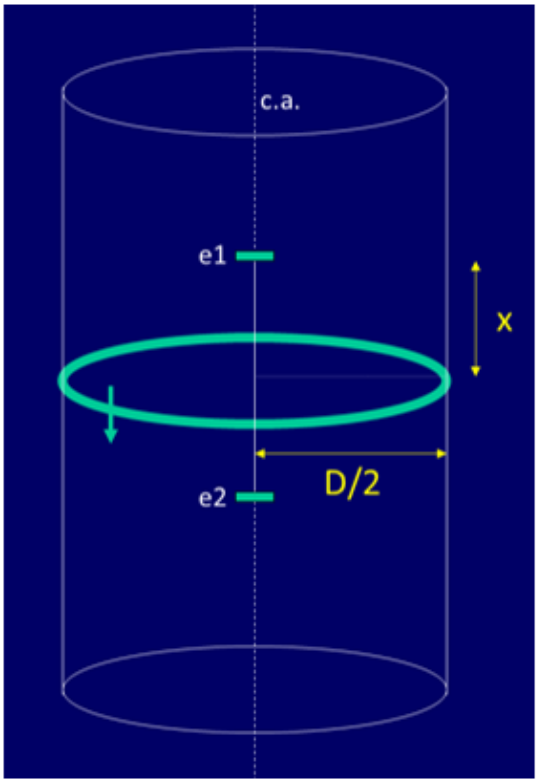


Fig. 44: Grafici illustranti la distanza interelettrodica in base a quella laterale.

Per comprendere al meglio quanto esplicato, si consideri l'atrio, in prima approssimazione, come una cavità cilindrica ed il fronte di depolarizzazione come un anello di dipoli che ne percorre la superficie laterale. Mediante l'operazione d'integrazione dell'equazione precedente sulla circonferenza dell'anello, si ottiene la formula in figura 45, che rappresenta il potenziale generato dall'anello lungo l'asse centrale del cilindro, alla massima distanza possibile dalla parete. Anche in tal caso la distanza tra i punti di massimo e minimo potenziale risulta proporzionale al raggio dell'atrio e la costante di proporzionalità $\sqrt{2}$. Realizzando un

plot della distanza interelettrodica ottimale (figura 46) in funzione del diametro trasverso dell'atrio destro, si osserva come un diametro compreso tra 40 e 45 mm richieda un dipolo di lunghezza 3 cm per ottimizzare il sensing alla massima distanza dalla parete.



$$V_{(c.a.)} = \frac{k'Dx}{(4x^2 + D^2)^{3/2}}$$

$$D = 2y = diametro\ trasverso$$

$$V_{(c.a.)}\ massimo\ in\ x = -\frac{D}{2\sqrt{2}}$$

$$V_{(c.a.)}\ minimo\ in\ x = \frac{D}{2\sqrt{2}}$$

Fig. 45: Potenziale realizzato dall'anello di depolarizzazione alla massima distanza dalla parete.

Per distanze minori dalla parete un dipolo più corto funzionerebbe meglio, tuttavia il vantaggio pratico sarebbe modesto, infatti, nella prossimità della parete il segnale è di intensità sufficiente per garantire un sensing corretto. La possibilità di massimizzare le prestazioni di sensing nelle condizioni peggiori, ovvero al centro della camera cardiaca, tipiche di un catetere a dipolo flottante, risulta essere fondamentale.

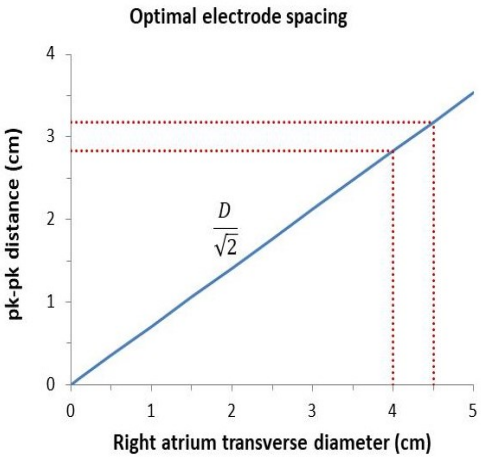
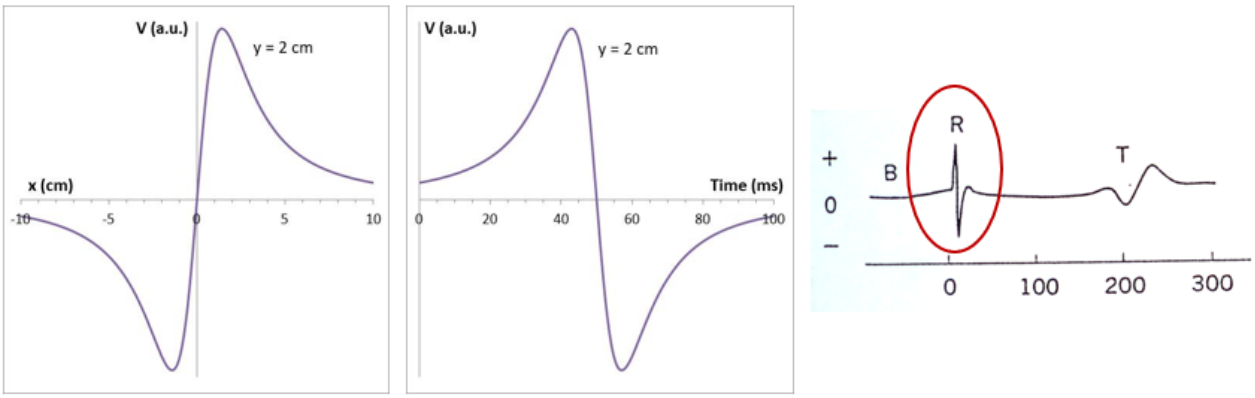


Fig. 46: Distanza interelettrodica ottimale in funzione del diametro atriale.

Se il dipolo si muovesse lungo il proprio asse longitudinale con velocità di conduzione costante θ, il potenziale in funzione della distanza longitudinale x potrebbe essere espresso come funzione del tempo t, cioè $x = x_0 - \tau$ con x_0 inteso come un punto arbitrario. Si

ottiene quindi un'onda bifasica positiva-negativa, che corrisponde al segnale extracellulare registrato in modalità unipolare.



$$V_{(c.a.)} = \frac{k'Dx}{(4x^2 + D^2)^{3/2}} \qquad V_{(c.a.)} = \frac{k'D(x_0 - \theta t)}{[4(x_0 - \theta t)^2 + D^2]^{3/2}}$$

Fig. 47: Onda bifasica corrispondente al segnale extracellulare registrato in modalità unipolare

In riferimento alla figura 47 due elettrodi, separati dalla distanza longitudinale appropriata, registrano due tracciati unipolari sfasati tra loro in modo che il primo, già raggiunto e superato dal fronte di depolarizzazione mobile, sente il picco negativo esattamente quando il secondo, che sente il dipolo avvicinarsi, capta il massimo potenziale positivo. In questo modo si ottiene la massima differenza possibile tra i due segnali unipolari e ciò è particolarmente vantaggioso, se avviene quando il catetere flottante è alla massima distanza dalla parete atriale. Il grafico sulla sinistra nella figura 47 illustra il modello teorico caratterizzato da due picchi opposti allineati; il tracciato a destra consiste nella registrazione realizzata dall'impianto di un sistema di pacing VDD con monocatetere Phymos 44. Il paziente in analisi presenta un BAV 2:1 e si nota come il segnale unipolare registrato dall'elettrodo atriale prossimale (e1) abbia il picco negativo perfettamente allineato con il picco positivo dell'elettrodo distale (e2). In questo modo il segnale differenziale filtrato amplifica la componente locale, mentre sopprime i potenziali far-field sincroni, prodotti dall'attività ventricolare. È interessante notare come il tracciato unipolare distale presenti la tipica morfologia bifasica, mentre il tracciato prossimale mostri un'onda solo negativa. Questo è dovuto al fatto che, tramite il dipolo flottante di sensing di 3 cm, l'elettrodo prossimale è posto vicino alla giunzione con la vena cava superiore, cioè al nodo senoatriale. Questo componente attivo vede il fronte di

depolarizzazione che si genera e si allontana, cioè solo la fase negativa, mentre non lo vede mai avvicinarsi, fase positiva.

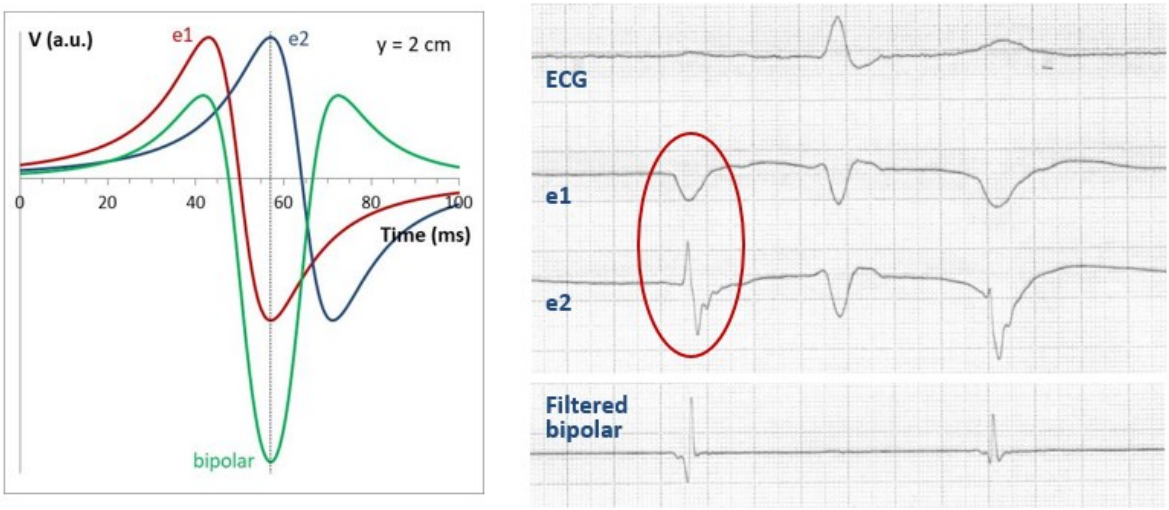


Fig. 48: Rappresentazioni grafiche (teorica e sperimentale) della ricezione del segnale atriale con questo dipolo.

Le evidenze, sia sul piano teorico sia su quello sperimentale, dimostrano che un dipolo largo ottimizza il sensing differenziale, quando il catetere flottante si trova distante dalla parete atriale.

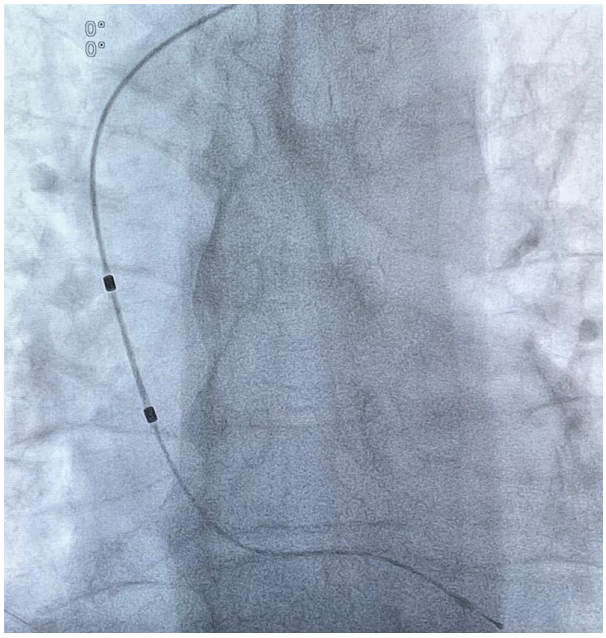


Fig. 49: Radiografia di un monocatetere inserito con dipolo flottante atriale di 3 cm.

Nella realtà risulta impossibile il costante e perfetto posizionamento degli elettrodi lungo la direzione assiale nella cavità cardiaca, a causa dei movimenti e del cambio di posizione del paziente: lo spostamento dall'asse centrale dell'atrio ed il conseguente avvicinamento del catetere alle pareti atriali mina l'idea di "funzionamento nella peggior condizione", influenzando l'attività di sensing e, inoltre, la geometria strutturale dell'atrio è variabile in base al cuore dei diversi pazienti.

Riassumendo, il sensing dell'attività atriale con dipolo flottante di 3 cm è considerato ottimale per varie motivazioni:

- Il posizionamento degli elettrodi, ricercante il bilanciamento e la simmetria rispetto al centro dell'atrio, garantisce che il campo elettrico generato dall'attività atriale venga rilevato minimizzando i disturbi e massimizzando il segnale differenziale.
- La distanza interelettrodica di 3 cm è sufficientemente ampia per catturare la differenza di potenziale generata dal fronte di depolarizzazione atriale, che è un evento elettrico rapido e di breve durata. Una distanza minore potrebbe non apprezzare adeguatamente questa variazione di voltaggio, mentre una distanza maggiore potrebbe introdurre segnali derivanti da fonti di rumore a causa della vicinanza al ventricolo.
- Il posizionamento del dipolo come descritto sopra garantisce un buon allineamento nella rilevazione del flusso di corrente atriale: la posizione idealmente combaciante con il centro dell'atrio e con la direzione longitudinale è concorde al percorso naturale del segnale elettrico atriale.
- Nella condizione in cui il paziente presenti il busto in posizione eretta, il posizionamento centrale del dipolo lungo la direzione longitudinale dell'atrio fà in modo che i due elettrodi siano equidistanti dalle pareti cardiache, riducendo l'influenza della geometria di quest'ultime sulla misurazione. Questo è d'aiuto nell'ottenere una misura più uniforme e rappresentativa del campo elettrico atriale.

Si può dunque concludere che questo dipolo rappresenti un ottimo strumento per il sensing atriale, infatti, la letteratura scientifica già tre decadi fa confermava questa teoria e, nello specifico, analizzava anche gli effetti di varie distanze interelettrodiche con configurazioni geometriche e spaziali diverse degli elettrodi [22] [23].

3.4. Indicazioni per l'impianto del sistema di pacing VDD con monocatetere

La Task Force della Società Europea di Cardiologia (ESC) e la European Heart Rhythm Association (EHRA) hanno realizzato in collaborazione il testo "2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy" [18], che ha lo scopo di fungere da ausilio nel processo decisionale circa le terapie caratterizzate da attività stimolatoria e risincronizzazione cardiaca (CRT). Il testo in questione è considerato il manuale per eccellenza nella consultazione atta a giungere alla scelta migliore della terapia di stimolazione cardiaca. Sono di fondamentale importanza le Classi di Raccomandazione (Class of Recommendations, CoR), utilizzate nelle linee guida cliniche con l'intento di indicare il livello di supporto per una particolare procedura o trattamento: riflettono l'efficacia e la sicurezza di un trattamento, basandosi sull'evidenza clinica disponibile e sul relativo consenso degli esperti. Esse sono riassunte nella seguente tabella:

Classes of recommendations	Definition	Wording to use
Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended or is indicated
Class II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
Class IIa	Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.	Should be considered
Class IIb	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.	May be considered
Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.	Is not recommended

©ESC 2021

Fig. 50: Classi di Raccomandazione.

I Livelli di Evidenza (Levels of Evidence, LoE) descrivono la qualità e l'affidabilità delle prove a supporto delle raccomandazioni suddette ed indicano quanto siano robuste le evidenze su cui si basano: possono variare da prove di alta qualità, tratte da studi ben strutturati e randomizzati, a opinioni di esperti basate su esperienza cliniche.

Level of evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level of evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.
Level of evidence C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

©ESC 2021

Fig. 51: Livelli di Evidenza.

I diagrammi decisionali sono gli strumenti principali con cui fornire un flusso logico strutturato per la determinazione della tipologia e della tempistica d'impianto di un pacemaker o altri dispositivi, basato sulle condizioni specifiche del paziente. A partire da quest'ultime, considerando le Classi di Raccomandazione ed i Livelli di Evidenza, si analizza il flusso decisionale fornito, inerente all'impianto del miglior dispositivo e si traggono le conclusioni. Dalla figura 52 si evince che il sistema di pacing VDD è considerato un'alternativa al modo DDD, al fine di evitare la presenza di due elettrocateteri in due situazioni specifiche: nel caso in cui il paziente presenti un blocco atrioventricolare persistente e mantenga la funzionalità del nodo senoatriale oppure, qualora vi sia un BAV parossistico, come alternativa al modo DDD + AVM, cioè con l'aggiunta di management atrioventricolare. È opportuno analizzare in maniera più approfondita la situazione dei pazienti idonei all'impianto di un sistema di pacing VDD con monocatetere. In primo luogo, il paziente necessita della funzionalità del nodo del seno, cioè deve essere in grado di generare un ritmo cardiaco sinusale fisiologico e, inoltre, presentare competenza cronotropa, ovvero la capacità di aumentare la propria frequenza di battiti al minuto in base alla richiesta metabolica dell'organismo. Bisogna specificare anche la gravità del blocco atrioventricolare di cui è affetto il paziente: in presenza di un BAV di primo grado l'indicazione circa la stimolazione si basa su una correlazione stabilita tra sintomi e il blocco stesso, infatti, ci sono poche prove scientifiche che dimostrano che un marcato prolungamento dell'intervallo PR, cioè $\geq$ 300 ms, in particolare, quando persiste o si prolunga durante l'esercizio fisico, possa portare a sintomi simili alla sindrome da pacemaker o che questi possano migliorre con un impianto di stimolazione. In assenza di una chiara correlazione il pacemaker non è generalmente indicato. Nel caso di blocco atrioventricolare di

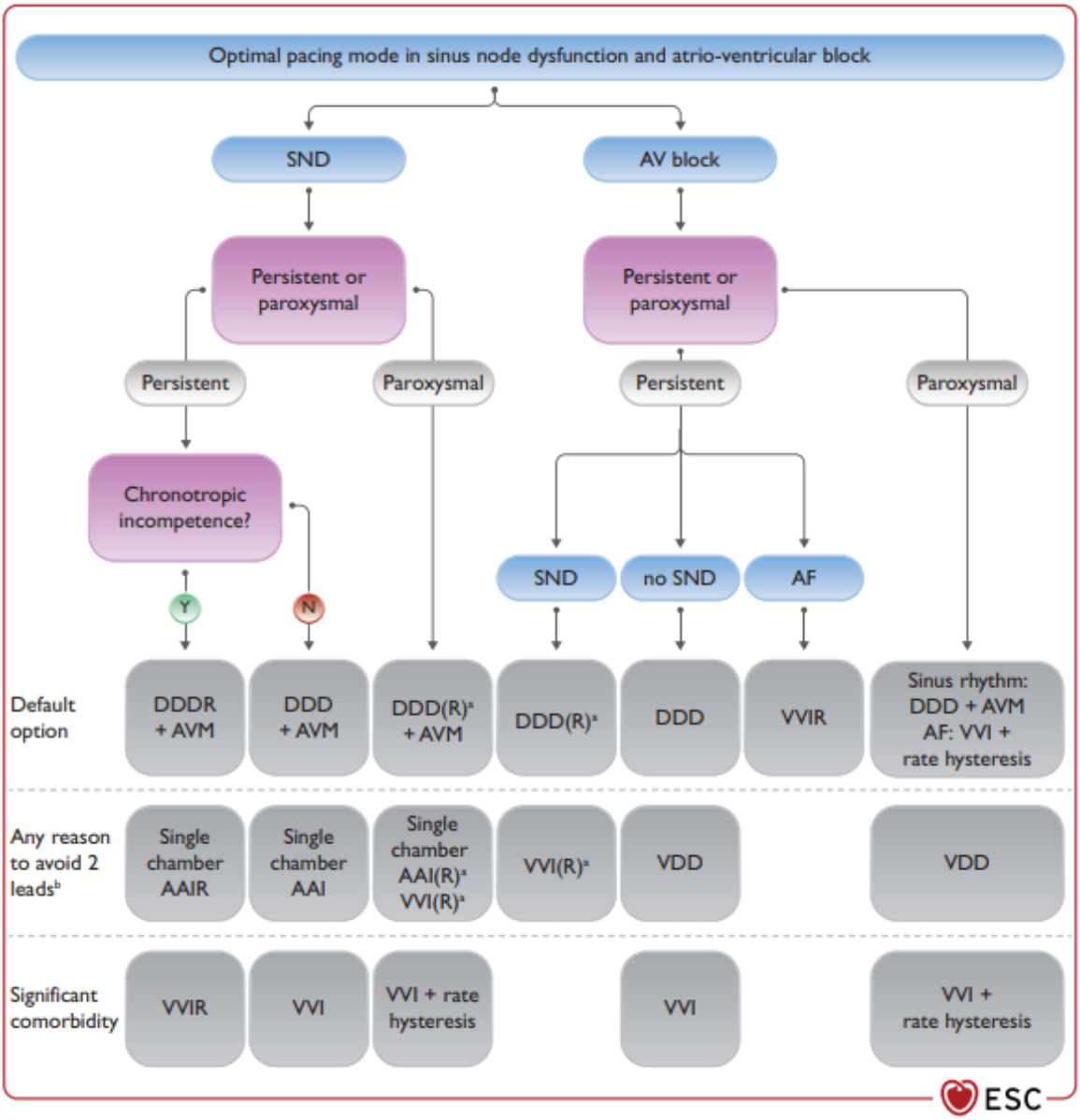


Fig. 52: Flusso decisionale per la scelta del dispositivo pacemaker adatto.

secondo grado di tipo Mobitz 1, oltre alla presenza di sintomi, dovrebbe essere considerato il rischio di progressione verso gradi superiori di BAV: nel caso sopranodale ha un decorso benigno ed il rischio di progressione ad un Mobitz 2 o livelli superiori è basso, invece, qualora fosse infranodale, si avrebbe un alto rischio di progressione ad un blocco cardiaco completo, sincope e morte improvvisa, richiedendo stimolazione anche in assenza di sintomi. Nel caso di BAV di secondo grado di tipo Mobitz 2 o di terzo grado i pazienti dovrebbero essere sottoposti ad impianto di pacemaker anche in assenza di sintomi. Nel momento in cui un paziente presenti un blocco atrioventricolare parossistico, a causa del rischio di sincope e del potenziale rischio di progressione ad un blocco permanente, le indicazioni per la stimolazione sono le stesse di un BAV permanente.

3.5. La sincronizzazione atrioventricolare

Al fine di valutare e dimostrare l'affidabilità e l'efficacia del sistema di pacing VDD con monocatetere a dipolo atriale flottante di 3 cm si ricorre alla considerazione della sincronizzazione atrioventricolare. Questo parametro, la cui sigla è sAV, esprime la percentuale di tempo tra due follow-up consecutivi, in cui la stimolazione ventricolare è preceduta da un evento di sensing atriale. Rappresenta per quanto tempo, sul totale della finestra temporale considerata, il pacemaker stimola il ventricolo, dopo aver correttamente rilevato l'attività elettrica del miocardio atriale, sincronizzandosi ad essa. Questo indicatore della frazione di attività atrioguidata è definito dalla seguente formula:

$$sAV = \frac{AsVs + AsVp}{Vtot} = \frac{AsVs + AsVp}{AsVs + AsVp + Vs + PVC + Vpesc}$$

- *AsVs* e *AsVp* sono, rispettivamente, il numero di cicli cardiaci con sensing ventricolare (Vs) e pacing ventricolare (Vp) in modalità atrioguidata. In altri termini, dopo un evento atriale di sensing As segue un sincronizzato evento ventricolare, il quale può essere stimolato o spontaneo.
- *Vtot* consiste nel numero totale di cicli cardiaci.
- *Vs* rappresenta il numero di sensing ventricolare di scappamento, cioè attività ventricolare sentita e non preceduta da quella atriale corrispondente.
- *PVC* è il numero di extrasistoli ventricolari precoci in assenza di sensing atriale
- *Vpesc* consta nel numero di pacing ventricolare di scappamento, ovvero attività di stimolazione ventricolare non preceduta da quella atriale corrispondente.

La sincronizzazione atrioventricolare è espressa in termini % di tempo e rappresenta il parametro principe nella stima del corretto funzionamento del sistema di pacing VDD con monocatetere. La successione di eventi, a fronte dei quali ci si aspetta che questa configurazione performi, è la seguente: il potenziale d'azione, generato naturalmente dal NSA, viene correttamente rilevato dal sistema di sensing e, conseguentemente, il ventricolo viene stimolato, simulando la fisiologica sequenza di attivazione atrioventricolare. Questo funzionamento è definito atrio-guidato: l'attività elettrica proveniente dal nodo senoatriale, percepita a livello atriale, avvia un serie di contatori e temporizzatori, i quali permettono di stimolare il ventricolo con trigger sull'evento atriale. Tanto è migliore la performance del sistema di pacing VDD con monocatetere, tanto maggiore è il valore della sincronizzazione atrioventricolare del sistema stesso.

Nella pratica clinica mantenere un'adeguata sincronizzazione tra l'attività atriale e la stimolazione ventricolare è di fondamentale importanza. Qualora fosse impedito il corretto funzionamento in modo VDD dal sensing atriale fallimentare, causato da problemi tecnici del dispositivo o clinici del paziente, la sAV subirebbe una diminuzione e si verificherebbe un aumento del parametro $Vpesc$, dovuto all'incremento di pacing di scappamento ventricolari Vp [24]. Questi sono intesi come azioni di stimolazione ventricolare non preceduta da attività atriale rilevata: il ventricolo viene stimolato dal pacemaker indipendentemente dal punto del ciclo cardiaco atriale in quel momento. Tutto ciò comporta che il ventricolo possa essere stimolato anche quando l'atrio sia in fase di sistole ed i motivi, alla base di questo episodio, possono essere di natura clinica o tecnica. In entrambi i casi si impatta negativamente sulla capacità del pacemaker di rilevare correttamente l'attività atriale, rispettando la fisiologica depolarizzazione del NSA. Non riuscendo a rilevare questa per un definito numero di cicli cardiaci ed a stimolare in maniera conseguente il ventricolo, l'elettrostimolazione diventa quella tipica di un modo VVI. Sono ormai noti ed evidenti i danni miocardici provocati dal pacing ventricolare di scappamento, cioè non sincronizzato all'attività atriale, specialmente, se protratto nel tempo: alcuni esempi possono essere dissincronia indotta da pacemaker, CMP, HF, TV, EF < 35%, valvulopatie, incremento del rigurgito, FA e, addirittura, dopo due o tre anni, anche perdita della funzionalità del NSA [25]. Tanto maggiore risulta il valore del parametro di sincronizzazione atrioventricolare, tanto più la cardiostimolazione induce una sequenza di attivazione atrioventricolare paragonabile a quella fisiologica.

3.6. Vantaggi e svantaggi del sistema di pacing VDD con monocatetere

Il sistema di pacing VDD con monocatetere a dipolo atriale flottante largo presenta una serie di vantaggi associati sia alla modalità di funzionamento sia alla presenza di un singolo elettrocatetere inserito nel sistema cardiovascolare del paziente. Si prenda in considerazione il beneficio clinico principe del modo VDD:

- Favorire la stimolazione ventricolare sincronizzata all'attività intrinseca dell'atrio, ricreando una sequenza contrattile delle cavità quanto più simile a quella fisiologica, implica considerevoli benefici per il paziente, come la riduzione del rischio di scompenso cardiaco, sviluppo di ulteriori cardiomiopatie e altri vantaggi riportati nel paragrafo precedente. Questa modalità di funzionamento favorisce anche una corretta fase di diastole della camera ventricolare: a differenza della modalità VVI, che prevede una stimolazione dissociata dall'attività atriale, la sincronizzazione

dell'attività contrattile tra le due cavità permette un corretto riempimento di volume sanguigno nel ventricolo, prima che avvenga la sistole ventricolare e l'eiezione verso i distretti polmonari.

- Qualora si utilizzi un pacemaker di tipologia VDD, appositamente progettato e sviluppato per funzionare in modo VDD, tutto il sistema è, ovviamente, ottimizzato per il funzionamento in VDD, cosa che non sempre è vera per un device che nasce come DDD.

Si analizzino i vantaggi derivanti dall'impianto di un singolo elettrocatetere, che negli studi scientifici vengono spesso messi a confronto con quelli derivanti dall'utilizzo di due elettrocateteri, tipici della modalità DDD [26]:

- Semplificazione della procedura d'impianto sia a livello tecnico per l'elettrofisiologo sia temporale: il paziente mediamente subisce un intervento chirurgico di circa 39 min, al posto di 58 min tipici di un dispositivo DDD. Questo implica anche un'esposizione minore alla fluoroscopia durante l'intervento chirurgico, infatti, si passa da 9.2 min a 4.1 min e meno complicazioni perioperatorie.
- Riduzione delle complicazioni cliniche associate alla diminuzione del materiale endovascolare: qualsiasi materiale a contatto con il flusso sanguigno, anche se studiato per possedere un'elevata biocompatibilità, può dare luogo a trombogenicità, cioè a causa del processo di sedimentazione piastrinica potrebbe verificarsi la genesi di trombi, i quali, staccandosi dalla superficie del catetere, potrebbero migrare verso i polmoni, creando un'embolia. Un ulteriore beneficio legato alla riduzione del materiale endovascolare è la diminuzione dell'impedimento al flusso sanguigno.
- Diminuzione della probabilità di sviluppare complicazioni associate ad infezioni nel lungo termine e a dislocazione degli elettrodi: questo si traduce in un miglior comfort per il paziente e in una riduzione di revisione dell'impianto.
- In alcuni pazienti, a causa di una conformazione anatomica congenitamente diversa da quella della media della popolazione oppure compromessa da cardiomiopatie o a causa della presenza di vasi sanguigni stenotici, è quasi necessario l'utilizzo di un singolo catetere per ragioni di accessibilità vascolare.

Deve, inoltre, essere citata la riduzione dei costi di questo impianto rispetto a quella del DDD, che prevede l'utilizzo di più materiale chirurgico [27].

Si passi, infine, all'analisi degli svantaggi connessi all'utilizzo del sistema di pacing VDD con monocatetere:

- Problematiche connesse al sensing atriale: partendo dal presupposto che il miglior sensing, che esso sia atriale o ventricolare, si ottiene con un catetere a contatto con la parete endocardica, la configurazione DDD prevede l'utilizzo di un secondo catetere, quello atriale, oltre a quello dedicato al ventricolo. Per sfruttare i vantaggi legati all'utilizzo di un solo catetere si ricorre al pacing VDD con monocatetere che prevede sensing atriale flottante. In questo modo, però, si accetta il compromesso che la modalità di sensing non è quella ottimale, data dal contatto con la parete cardiaca. Per poter ottimizzare la qualità del segnale rilevato nella cavità atriale, generalmente, potrebbe essere necessario programmare valori di sensibilità molto elevati (0.12 mV o addirittura 0.08 mV). A fronte di ciò, possono verificarsi due condizioni, paradossalmente contrarie ed indesiderate: l'oversensing e l'undersensing. Nel primo caso, al fine di rilevare adeguatamente l'attività atriale intrinseca, è necessario programmare valori di sensibilità audaci e questi potrebbero essere talmente spinti da rendere il device troppo sensibile a segnali provenienti da fonti vicine. Il segnale in ingresso al canale atriale potrebbe, quindi, essere influenzato da attività ventricolare (PVC, spike ventricolare, etc) o rumori circostanti (interferenze, attività muscolare vicina) interpretati come attività propria dell'atrio. Nel secondo caso, al contrario, il dipolo (che non si trova a parete) potrebbe non essere in grado di captare il segnale dell'attività atriale, anche nel caso in cui il device abbia la massima sensibilità impostata. Il sistema, in questo caso, funzionerebbe in modalità VVI, perdendo i benefici della sincronizzazione atrioventricolare.
- Impossibilità di far fronte ad episodi di malattia del nodo del seno: qualora un paziente portatore di sistema di pacing VDD con monocatetere sviluppasse SND, non sarebbe più in grado di generare attività atriale fisiologica, necessitando, conseguentemente, di pacing anche nell'atrio, che non sarebbe possibile utilizzando un sistema di stimolazione VDD con monocatetere. Il sistema, perciò, si ritroverebbe a funzionare in modalità VVI.

3.7. La fibrillazione atriale

Molti pazienti cardiopatici sviluppano fibrillazione atriale (FA), che rappresenta una problematica nell'utilizzo sia del sistema di pacing VDD con monocatetere sia del DDD. In merito alla definizione di questa aritmia viene fatto riferimento principalmente all'articolo [28], realizzato dall'European Society of Cardiology, che la definisce come una tachicardia sopraventricolare con attivazione elettrica atriale e conseguente non effettiva contrazione

dell'atrio. Per la diagnosi della fibrillazione atriale è necessario effettuare un esame ECG a 12 derivazioni, nel quale per un tempo complessivo maggiore o uguale a 30 secondi deve essere presente un ritmo cardiaco caratterizzato da intervalli R-R irregolari, assenza di onde P ripetute e distinguibili, ed attivazione atriale irregolare.

Nel caso in cui si utilizzi un monitoraggio effettuato mediante il sensing intracavitario di un pacemaker, al fine di rilevare questa tachicardia, risulterebbe opportuno introdurre il concetto di fibrillazione atriale subclinica, definita come FA asintomatica e rilevata mediante interrogazione di dispositivo o monitoraggio [29]: anche un basso livello di burden, ovvero di durata complessiva degli episodi di FA in una giornata, può essere rilevato con facilità tramite la modalità in questione. Nonostante questa precisazione in merito al rilevamento della fibrillazione atriale, nel capitolo successivo si è presentata la necessità di utilizzare dei cut-off temporali, al fine di classificare lo stato di FA nei diversi pazienti. Sono stati ricavati seguendo le direttive contenute nella tabella sottostante, ricavata dalla European Society of Cardiology, considerando questa patologia come tachicardia clinica, sebbene sia stata diagnosticata mediante il segnale iECG proveniente dal monitoraggio di un pacemaker.

AF pattern	Definition
First diagnosed	AF not diagnosed before, irrespective of its duration or the presence/severity of AF-related symptoms.
Paroxysmal	AF that terminates spontaneously or with intervention within 7 days of onset.
Persistent	AF that is continuously sustained beyond 7 days, including episodes terminated by cardioversion (drugs or electrical cardioversion) after ≥7 days
Long-standing persistent	Continuous AF of >12 months' duration when decided to adopt a rhythm control strategy.
Permanent	AF that is accepted by the patient and physician, and no further attempts to restore/maintain sinus rhythm will be undertaken. Permanent AF represents a therapeutic attitude of the patient and physician rather than an inherent pathophysiological attribute of AF, and the term should not be used in the context of a rhythm control strategy with antiarrhythmic drug therapy or AF ablation. Should a rhythm control strategy be adopted, the arrhythmia would be re-classified as 'long-standing persistent AF'.
Terminology that should be abandoned	
Lone AF	A historical descriptor. Increasing knowledge about the pathophysiology of AF shows that in every patient a cause is present. Hence, this term is potentially confusing and should be abandoned.[147]
Valvular/non-valvular AF	Differentiates patients with moderate/severe mitral stenosis and those with mechanical prosthetic heart valve(s) from other patients with AF, but may be confusing[148] and should not be used.
Chronic AF	Has variable definitions and should not be used to describe populations of AF patients.

AF = atrial fibrillation.

© ESC 2020

Fig. 53: Tabella dell'ESC riguardante la classificazione dell'FA.

4. *Prestazioni del sistema di pacing VDD con monocatetere*

4.1. Introduzione

Il sistema di pacing VDD con monocatetere, ad oggi, è considerato l'alternativa principale al sistema di stimolazione cardiaca DDD per i pazienti affetti da blocco atrioventricolare, caratterizzati dal mantenimento della funzionalità del nodo del seno e della competenza cronotropa, ma caratterizzati da particolari necessità cliniche, richiedenti l'utilizzo di un solo catetere [18]. La caratteristica fondamentale di questo sistema consta nell'utilizzo di un unico elettrocatetere, con il quale eseguire il sensing atriale e stimolare di conseguenza, quando necessario, il ventricolo, mantenendo alti livelli di sincronizzazione atrioventricolare. L'utilizzo di questa soluzione permette di semplificare la procedura d'impianto e ridurre le complicanze tipiche dell'utilizzo del catetere atriale e del ventricolare, come esplicato nel *capitolo 3*. Al fine di compiere una valutazione delle prestazioni di questo sistema di pacing, sono stati proposti due lavori. Il primo, che consiste in una elaborazione di dati retrospettiva, impiega le analisi su un ampio database aziendale, che raccoglie dati puramente tecnici sul funzionamento dei dispositivi VDD monocatetere prodotti dall'azienda, collezionati attraverso il programmatore durante i controlli ambulatoriali di routine. Questa prima parte si pone l'obbiettivo di ricavare informazioni sul sistema di pacing in analisi sulla base di alcune evidenze derivanti dalla pratica ambulatoriale quotidiana, ricercando, qualora esistano, particolari programmazioni di parametri o combinazioni di essi, tali da rendere il sistema più performante e con maggiori benefici clinici per il paziente. Il secondo lavoro, che ha le caratteristiche di uno studio pilota, si pone lo scopo di analizzare ulteriormente e con più precisione quanto emerso dalla prima parte. È stato condotto in ambiente ospedaliero coinvolgendo un pool di pazienti, seguiti per un follow-up di durata di circa 3 mesi, in cui la programmazione del device di ciascun soggetto è stata standardizzata con finalità prospettica. L'indagine in questione ha consentito il monitoraggio delle prestazioni del sistema di pacing VDD con monocatetere in un contesto clinico più controllato e statisticamente più rigoroso, permettendo la valutazione delle specifiche programmazioni, che nella prima analisi retrospettiva sono sembrate più promettenti. Nei prossimi paragrafi verranno trattati nel dettaglio entrambi i lavori, partendo da quello retrospettivo, per poi passare a quello prospettico e, successivamente, nel capitolo successivo sarà analizzata l'unione delle conclusioni derivanti dai due lavori ed i possibili sviluppi futuri.

4.2. *Analisi retrospettiva del database aziendale*

L'azienda MEDICO S.R.L. ha messo a disposizione il proprio database aziendale per un'analisi retrospettiva: lo scopo principale consiste nel valutare le prestazioni dei sistemi di pacing VDD con monocatetere in termini di sincronizzazione atrioventricolare (sAV). Queste sono state analizzate mettendo in evidenza, qualora siano presenti, differenze nelle performance dei dispositivi in relazione a specifici settaggi dei parametri della programmazione, in particolare quelli direttamente associati alla sincronizzazione atrioventricolare: è stato principalmente valutato se sussistano o meno differenze dovute al parametro della frequenza base impostata a 50 b.p.m. oppure a 60 b.p.m. In aggiunta a ciò, sono stati valutati ulteriori aspetti fondamentali, cui la capacità di rilevare il segnale intrinseco atriale, indispensabile per la corretta sincronizzazione tra l'attività delle camere cardiache, le soglie di stimolazione ed impedenze caratteristiche. La scelta di analizzare queste specifiche variabili proviene dalle evidenze raccolte durante la pratica clinica ambulatoriale di tutti i giorni, che ha come scopo principale l'ottimizzazione del device a favore del paziente.

4.2.1. *Materiali e metodi*

In primo luogo, è opportuno compiere una descrizione del database aziendale, che rappresenta il materiale di partenza in tutte le analisi svolte: è stato fornito sottoforma di file Excel (.xlsx), nel quale ogni colonna riporta il valore di una variabile specifica ed ogni riga rappresenta un'interrogazione, condotta tramite programmatore, sul pacemaker di un paziente portatore di sistema di pacing VDD con monocatetere, prodotto dall'azienda MEDICO S.R.L Il database fornisce informazioni puramente tecniche sul funzionamento del dispositivo: ogni riga riporta lo stato di programmazione del pacemaker fino al momento del controllo ambulatoriale, le informazioni sul conseguente funzionamento del sistema durante il periodo di follow-up e quelle sulla programmazione finale dei parametri a fine controllo. Essendo un database grezzo, è stato necessario compiere diverse operazioni di pulizia dei dati, al fine di renderli elaborabili sia a livello analitico sia statistico. A tale scopo, sono stati utilizzati due linguaggi di programmazione distinti: in un primo momento MATLAB e, successivamente, Python. Una delle prime operazioni effettuate è stata la creazione di una colonna riportante il numero di mesi intercorso tra la data d'impianto del dispositivo e quella dell'interrogazione, che ha generato, conseguentemente, una riga all'interno del database, rappresentante un sistema di pacing VDD sottoposto a controllo. Sulla base di questa variabile, è avvenuta una suddivisione delle matricole (stringhe univoche con cui si identifica un pacemaker) in lassi temporali consecutivi: Zero (0-3 mesi), Primo (4-8 mesi), Secondo (9-14 mesi), Terzo (15-20

mesi), Quarto (21-26), Quinto (27-32 mesi), Sesto (33-38 mesi), Settimo (39-44 mesi), Ottavo (45-50 mesi). Questo, poiché i dati in questione non sono stati raccolti nella medesima finestra temporale, è stato fatto per categorizzare ogni interrogazione sulla base del tempo intercorso dalla data di impianto. Dalle analisi condotte in questo studio è stato escluso lo scaglione temporale Zero: tre mesi dall'impianto chirurgico rappresentano il tempo necessario alla guarigione del tessuto cardiaco dallo stato infiammatorio, detto in termini clinici "periodo acuto post-impianto", causato dal contatto tra superficie cardiaca ed elettrocatetere. Successivamente, è stato controllato che per ogni lasso temporale la stessa matricola comparisse una sola volta, in caso contrario, è stata mantenuta solo la riga con più giorni intercorsi dal controllo ambulatoriale precedente. In seguito, è stato creato un programma, che aiutasse nella classificazione delle varie matricole tramite diverse label, inseribili in una nuova colonna, definita "STATO": lo scopo principale è quello di compiere una prima suddivisione automatica in sistemi di pacing VDD considerati "Validi", cioè in grado di svolgere attività atrio-guidata correttamente, e "Non Validi" affiancati al rispettivo motivo di fallimento. Prima di esporre il flusso logico alla base dell'algoritmo, è utile definire le variabili che sono state impiegate nello scopo: in primo luogo si è utilizzata la "sAV [%]" (*3.5 La sincronizzazione atrioventricolare*), che rappresenta il parametro principale con cui valutare le prestazioni di un sistema di pacing VDD con monocatetere, la "Basic Rate [b.p.m.]" consistente nella frequenza base (*2.2 Terminologia alla base dei sistemi di Elettrostimolazione*), la "Battery Impedance [Ω]" rappresentante l'impedenza della batteria del pacemaker e la "Good Margin Atrial Sensing [%]", che rappresenta la percentuale di tempo, intercorso tra l'interrogazione in questione e la precedente, in cui il segnale di sensing atriale è stato almeno il triplo in ampiezza della sensibilità impostata del dispositivo. È importante menzionare anche la variabile "Mode Switch" [%], che rappresenta la percentuale di tempo in cui il sistema di pacing VDD del paziente ha funzionato in cambio modo tra un'interrogazione e la successiva: il pacemaker entra in questa condizione quando rileva attività atriale con una frequenza elevata, solitamente a causa di una tachicardia sopraventricolare, superiore ad un cut-off impostabile dal professionista sanitario (solitamente 160 b.p.m.) per almeno 8 o 16 cicli. L'algoritmo, su cui si basa il programma adibito alla classificazione automatica in sistemi validi e non validi, etichetta le varie matricole secondo il seguente schema:

- VDD: rappresenta tutti i sistemi di pacing VDD moncatetene ritenuti validi, i quali sono caratterizzati da valori della variabile "sAV" pari o maggiori all'80 %. Questo valore è ricavato dalla pratica clinica ambulatoriale.

- Scarico: qualora la programmazione del device al momento dell'interrogazione sia VDD, quella finale VVI, la frequenza base inferiore al valore 60 b.p.m. e l'impedenza della batteria maggiore o pari a 5500 Ω, nella cella appartenente alla colonna "STATO" apparirebbe la label "S", altrimenti "O". I pacemaker con la batteria in fase di scarica entrano in uno stato di risparmio energetico, che limita in maniera importante le funzionalità del dispositivo, non consentendo l'utilizzo della modalità VDD, fino alla sostituzione del generatore di impulsi.
- Malattia del nodo del seno: se la sincronizzazione atrioventricolare "sAV" sia inferiore o pari al 70 %, la variabile "Good Margin Atrial Sensing" maggiore o pari all' 85 %, si marchi la colonna "STATO" con la sigla "SND". La malattia del nodo del seno è caratterizzata dall'incapacità da parte del nodo senoatriale del cuore di un paziente di generare ritmo sinusale fisiologico e si manifesta con l'assenza di attività atriale. Se la variabile "Good Margin Atrial Sensing" supera il cut-off suddetto, significa che, qualora vi sia, l'attività atriale del paziente sarebbe rilevabile da parte del dipolo atriale, escludendo la condizione di undersensing. In questo caso, il mantenimento della sincronizzazione atrioventricolare (seppur in modo artificiale) è garantita solamente attraverso un dispositivo DDD in grado, cioè, di eseguire anche pacing atriale.
- Tachicardia sopraventricolare: se la variabile "Mode Switch", riconvertita appositamente in giorni effettivi passati nella condizione di cambio modo, fosse maggiore o pari a 7 giorni, secondo le linee guida ESC [28], significherebbe che il paziente presenta tachicardia sopraventricolare, che potrebbe anche includere fibrillazione atriale. In tal caso la cella appartenente alla colonna "STATO" sarebbe etichettata con la sigla "SVT".
- Undersensing: qualora la sincronizzazione atrioventricolare "sAV" sia maggiore del valore 70 %, la variabile "Good Margin Atrial Sensing" inferiore al 30 % e non vi sia la label "SVT", la colonna "STATO" risulterebbe marcata con "U". Questo sta a significare che il dispositivo è nella condizione di undersensing: il paziente è in grado di generare ritmo sinusale fisiologico, ma, a causa di limitazioni a sfondo tecnico, questo non verrebbe rilevato dal dipolo atriale. È l'unico motivo di fallimento causato da limitazioni da parte del dispositivo e non dallo sviluppo di cardiopatie del paziente.

È opportuno precisare che tutte le matricole, che non abbiano subito una classificazione automatica basata sulle regole riportate qui sopra, sono state analizzate una ad una per valutarne l'utilizzabilità nelle analisi, etichettandole nella maniera più consona. Si deve

specificare che, tuttavia, le label indicanti i motivi di fallimento di un sistema di pacing VDD sono state assegnate mediante un'analisi critica dei parametri tecnici del funzionamento, di conseguenza, non sono state confermate da nessun referto clinico, al contrario di quanto avvenuto nello studio prospettico svolto presso il Policlinico San Martino di Genova. Sono state eliminate dal database tutte le matricole che non avessero una basic rate pari a 50 b.p.m. oppure a 60 b.p.m. e, infine, allo scopo di garantire una netta separazione tra i pazienti con una frequenza base impostata a 50 b.p.m. ed a 60 b.p.m., le righe nelle quali si è verificato un cambio della frequenza base, sono state mantenute fino a quello specifico lasso temporale e nei precedenti, qualora vi comparissero, ed eliminati dai periodi temporali successivi. Il frutto di queste elaborazioni ha prodotto un database, pronto per esser analizzato, di dimensioni [3559 × 57]. Le 3559 righe sono le interrogazioni, attuate in diversi centri ospedalieri ed in istanti temporali asincroni tramite programmatore su sistemi di pacing VDD monocatetere dell'azienda MEDICO S.R.L. Le 57 colonne consistono nei campi mantenuti per ciascuna interrogazione. È opportuno specificare che i dati raccolti nel database garantiscono l'anonimato dei pazienti portatori di tali sistemi.

A livello statistico, i risultati ottenuti vengono espressi come media $\pm$ SD (o mediana e range interquartile) per le variabili continue o come frequenza o frequenza percentuale per variabili qualitative. Gli End-point statistici per questa analisi retrospettiva sono i seguenti:

1. In riferimento alla popolazione di sistemi di pacing VDD ritenuti validi, verificare se vi sia significatività statistica nell'affermare che per ogni scaglione temporale, sia a 50 b.p.m. sia a 60 b.p.m. di frequenza base, la media (mediana) della variabile di sincronizzazione atrioventricolare "sAV" sia superiore al valore di riferimento 90 % [30], considerato ottimale dalla letteratura scientifica. Per farlo verrà utilizzato un Test t di Student o il corrispettivo Test non parametrico W dei Ranghi di Wilcoxon.
2. Considerando la medesima popolazione, per ogni lasso temporale verificare se statisticamente la media (mediana) della sincronizzazione atrioventricolare "sAV" nei pazienti con 50 b.p.m. di basic rate sia maggiore di quella dei pazienti a 60 b.p.m. A tal fine verrà utilizzato il Test t a Campioni Indipendenti oppure il corrispettivo Test non parametrico U di Mann-Whitney.
3. Per ogni scaglione temporale, sempre in riferimento alla popolazione portatrice di sistema VDD valido, identificare la proporzione di pazienti caratterizzati da una sincronizzazione atrioventricolare "sAV" del valore di almeno 90 % sia a 50 b.p.m. sia a 60 b.p.m di frequenza base. Successivamente verificare se vi sia significatività statistica nell'affermare che questa proporzione sia almeno dell'80 % rispetto al totale

del gruppo di soggetti con quella specifica basic rate. A tal scopo, verrà utilizzato il Test Binomiale per le proporzioni.

4. Sempre in riferimento alla proporzione di pazienti con sistema di pacing VDD valido, che presentino almeno il 90% di sincronizzazione atrioventricolare, valutare che vi sia differenza statisticamente significativa tra il gruppo con una frequenza base a 50 b.p.m. e 60 b.p.m. per ogni intervallo temporale. Per soddisfare ciò, verranno utilizzate le Tabelle di Contingenza, il Test del χ^2 e gli Odds-Ratio, per quantificare la probabilità di un gruppo rispetto all'altro di avere di pazienti con sAV > 90 %.
5. Verificare se vi sia o meno una differenza statisticamente significativa nelle proporzioni delle label, indicanti il motivo della marcatura come fallimento di un sistema di pacing VDD, sviluppate nei gruppi di pazienti con basic rate a 50 b.p.m. e 60 b.p.m. per ogni scaglione temporale. In particolare, si desidera valutare le differenze nelle proporzioni per tutte le label indicanti sistemi di pacing VDD non validi: SVT, SND ed U. A tale scopo verranno utilizzate le tabelle di Contingenza, il Test del χ^2 e gli Odds-Ratio, per quantificare la probabilità di un gruppo rispetto all'altro di presentare un determinato motivo di fallimento del sistema.
6. Verificare se sia presente o meno nella popolazione portatrice di sistemi di pacing VDD validi una differenza significativa a livello statistico nella variabile di "Ampiezza del segnale di Sensing Atriale [mV]" tra il gruppo a 50 b.p.m. e 60 b.p.m. per tutti gli 8 periodi temporali. A tal fine, verrà utilizzato il Test t a Campioni Indipendenti oppure il corrispettivo Test non parametrico U di Mann-Whitney sulla base della normalità o meno della distribuzione della variabile.
7. Valutare se per ogni scaglione temporale la variabile "Ampiezza del segnale della Soglia di Pacing [V]" sia statisticamente inferiore al valore di riferimento 1 V. Per tale scopo, verrà utilizzato un Test t di Student o il corrispettivo Test non parametrico W dei Ranghi di Wilcoxon.

È opportuno specificare che non è stata valutata alcuna forma di dipendenza temporale nelle analisi statistiche: per questo motivo i calcoli svolti su ogni periodo sono indipendenti l'uno dall'altro. Ciascuno di essi è da considerare come un "fotogramma istantaneo", che non considera l'influenza dei lassi temporali adiacenti.

Svolte le analisi suddette, vengono riportati i valori delle mediane delle impedenze dei cateteri [Ω] suddivise sulla base della configurazione unipolare e bipolare, al fine di osservare lo stato del catetere.

Le variabili in questione vengono tutte sottoposte al test di Saphiro-Wilk, al fine valutare se la distribuzione dei loro dati rispetti l'ipotesi di normalità o meno. La soglia di significatività dei test statistici è stata fissata pari al valore 0.05 e che i calcoli sono stati svolti utilizzando il software Jamovi. Non sono stati svolti calcoli a priori della dimensione campionaria necessaria alle analisi statistiche suddette.

4.2.2. Risultati

Precedentemente all'esposizione dei risultati ottenuti dall'analisi del primo e secondo End-point, è opportuno fornire i parametri descrittivi della variabile "Sincronizzazione Atrioventricolare" (sAV) per la popolazione di pazienti portatori di sistemi di pacing VDD ritenuti validi, sia a 50 b.p.m. sia a 60 b.p.m. di basic rate per tutti gli otto lassi temporali. Come riportato nei paragrafi precedenti, la sAV [%] rappresenta il parametro principale con cui valutare le prestazioni di un sistema di pacing VDD con moncatetene e l'intento è quello di indagare se sussistano o meno differenze prestazionali sulla base della basic rate. In linea con tutto ciò, la Tabella 4 riporta i valori mediani (con il rispettivo range interquartile) della sincronizzazione atrioventricolare per le popolazioni di ognuno degli otto lassi temporali, suddivise sulla base della basic rate impostata. Si è deciso di adottare come misura di riferimento la mediana, poiché è stato effettuato un Test di Saphiro-Wilk su ognuna delle variabili sAV prese in analisi e tutte hanno visto il rifiuto dell'ipotesi nulla H_0 di distribuzione normale. Nella Tabella 4 sono presenti anche le dimensioni dei gruppi di pazienti prese in esame, suddivise sulla base della basic rate, e le stime con intervallo di confidenza al 95 % (IC_{95}) della mediana della sincronizzazione atrioventricolare, ricavate tramite il modulo ESCI del software Jamovi, specificando la condizione di non normalità della distribuzione dei dati delle variabili sAV.

Periodo Temporale	Basic Rate [b.p.m.]	Pazienti per Basic Rate	Mediana sAV con IQR [%]	IC_{95} sulla Mediana sAV [%]
PRIMO	50	**159**/472	**95.0** (90.1 - 98.0)	(93.1 – 96.0)
	60	**313**/472	**93.0** (88.0 - 97.0)	(92.0 – 94.0)
SECONDO	50	**191**/545	**96.4** (92.1 - 99.0)	(96.0 – 97.0)
	60	**354**/545	**94.0** (89.1 - 97.0)	(93.1 – 95.0)
TERZO	50	**114**/322	**97.0** (93.3 - 99.0)	(96.0 – 98.0)
	60	**208**/322	**93.1** (87.7 - 97.0)	(91.1 – 95.0)
QUARTO	50	**120**/300	**97.5** (94.0 - 99.0)	(96.0 – 98.0)
	60	**180**/300	**95.0** (89.1 - 98.0)	(93.1 – 95.0)
QUINTO	50	**69**/170	**97.0** (94.6 - 99.0)	(96.0 – 98.0)
	60	**101**/170	**95.0** (91.0 - 97.0)	(93.1 – 96.0)
SESTO	50	**62**/160	**97.0** (92.3 - 99.0)	(94.0 – 99.0)
	60	**98**/160	**94.0** (90.1 - 97.0)	(92.1 – 96.0)
SETTIMO	50	**31**/83	**98.0** (95.0 - 99.5)	(96.0 – 99.0)
	60	**52**/83	**94.5** (89.1 - 98.0)	(92.1 – 97.0)
OTTAVO	50	**27**/80	**99.0** (97.5 - 100)	(98.0 – 100)
	60	**53**/80	**93.0** (87.1 - 97.0)	(89.1 – 95.0)

Tabella 4: Numero di pazienti, Mediana (IQR) e Stima con IC_{95} delle mediane della sAV per ogni periodo temporale sulla base del parametro della basic rate.

Una presentazione grafica di questi dati è offerta nelle figure 54-55-56: la prima si riferisce al gruppo di sistemi di pacing VDD con frequenza base a 50 b.p.m., la seconda a 60 b.p.m. e la terza al confronto tra i due gruppi per ogni periodo temporale. In quest'ultima sono stati raffigurati i valori delle mediane della sAV e le rispettive stime con intervallo di confidenza al 95 %.

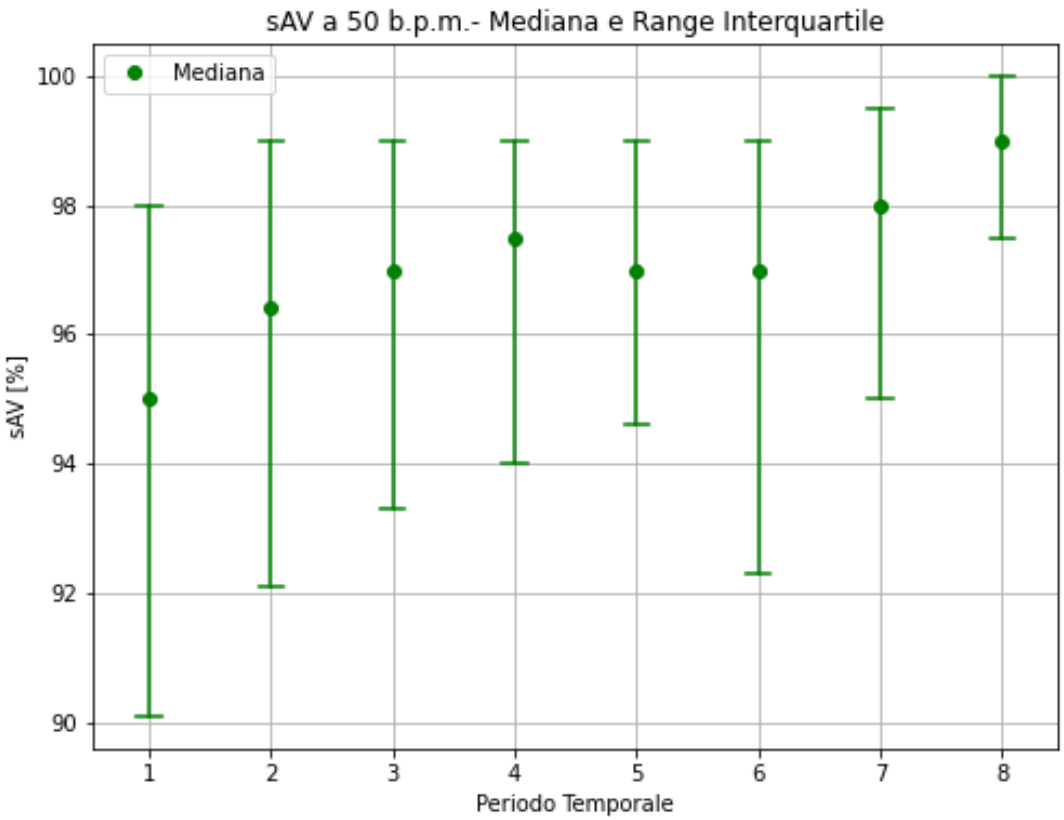


Fig 54: Mediane e range interquartile della sAV per popolazioni a 50 b.p.m. di basic rate.

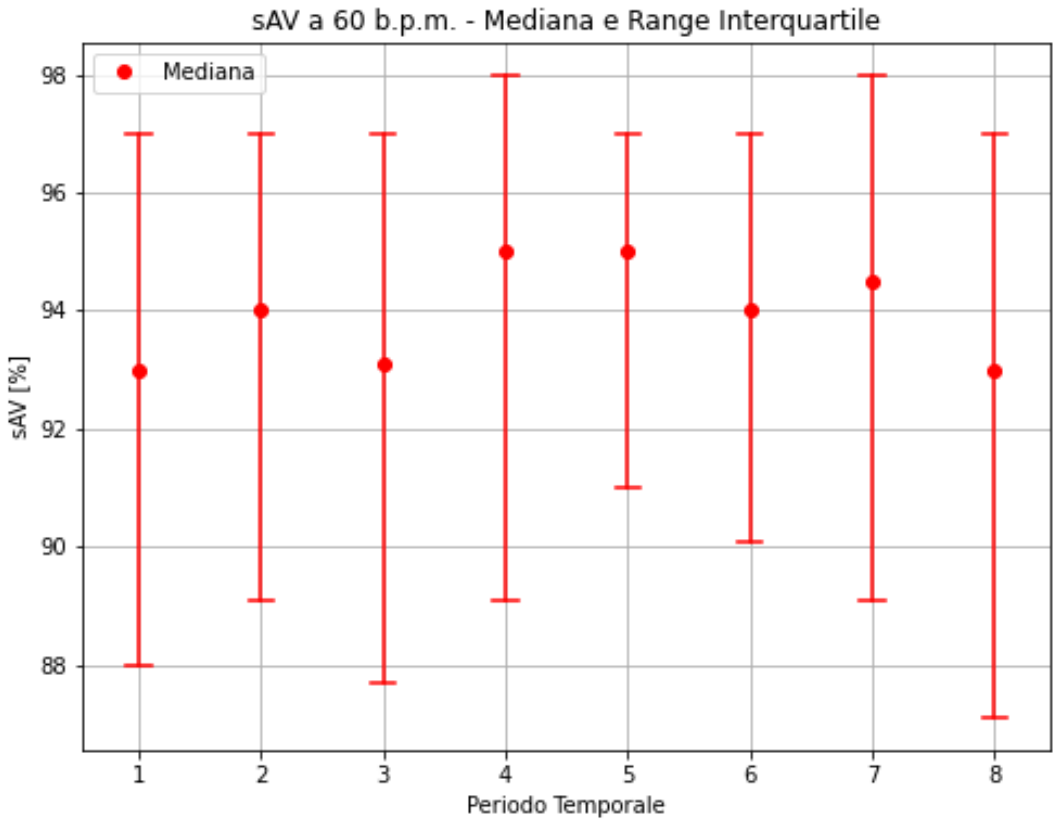


Fig 55: Mediane e range interquartile della sAV per popolazioni a 60 b.p.m. di basic rate.

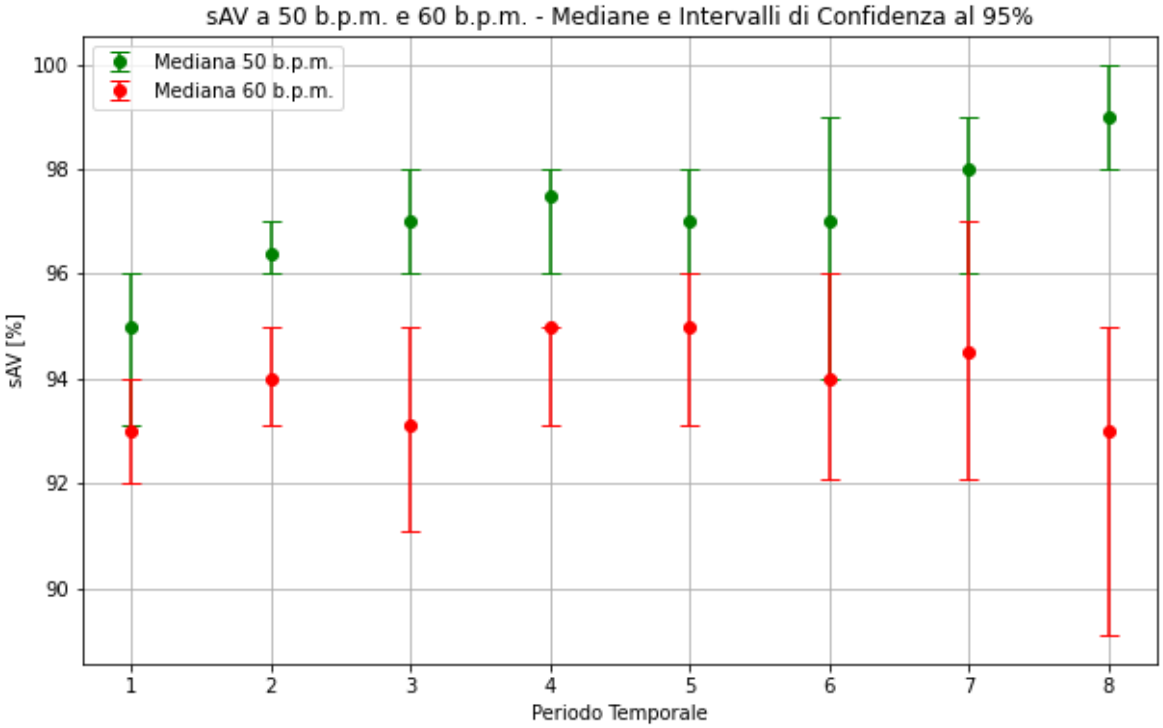


Fig 56: Mediane della sAV e rispettive stime con IC_{95} per gruppo a 50 b.p.m. e 60 b.p.m. di basic rate.

Vengono di seguito riportati i risultati delle analisi statistiche previste dagli End-point dichiarati nel paragrafo *4.2.1 Materiali e Metodi*.

Il primo End-Point, in riferimento alla popolazione di sistemi di pacing VDD validi, prevede di valutare se vi sia significatività statistica nella differenza tra i valori di mediana della sAV sia a 50 b.p.m. sia a 60 b.p.m. per ogni lasso temporale rispetto al valore di riferimento 90 %. Il test effettuato, a fronte di una distribuzione non normale dei dati, è il Test W dei Ranghi di Wilcoxon, la cui ipotesi nulla H_0 afferma che la mediana del gruppo preso in considerazione sia pari o inferiore al valore di riferimento 90 %. La Tabella 5 riporta i rispettivi valori delle mediane posti a confronto con il valore suddetto ed i p-value risultanti dal test W dei ranghi di Wilcoxon.

Periodo Temporale	**Basic Rate [b.p.m.]**	**Mediana [%]**	**P-value**
PRIMO	50	95.0	< 0.001
	60	93.0	< 0.001

SECONDO	50	96.4	< 0.001
	60	94.0	< 0.001
TERZO	50	97.0	< 0.001
	60	93.1	< 0.001
QUARTO	50	97.5	< 0.001
	60	95.0	< 0.001
QUINTO	50	97.0	< 0.001
	60	95.0	< 0.001
SESTO	50	97.0	< 0.001
	60	94.0	< 0.001
SEETIMO	50	98.0	< 0.001
	60	94.5	< 0.001
OTTAVO	50	99.0	< 0.001
	60	93.0	0.031

Tabella 5: Risultati dei Test di W dei ranghi di Wilcoxon circa il confronto delle mediane di sAV con il valore di riferimento 90 %, rispetto alla popolazione di pazienti portatori di sistema di pacing VDD valido sia a 50 b.p.m. sia a 60 b.p.m. di basic rate.

Il secondo End-point prevede di valutare se statisticamente vi sia differenza tra le mediane della sAV del gruppo a 50 b.p.m. e 60 b.p.m. per ogni periodo temporale e, in particolare, che quella dei pazienti a 50 b.p.m. sia maggiore di quella a 60 b.p.m. A fronte della distribuzione non normale dei dati delle variabili in questione, sono stati effettuati 8 Test U di Mann-Whitney, la cui ipotesi nulla H_0 consiste nell'affermare che la mediana della sAV del gruppo a 50 b.p.m. sia inferiore di quella del gruppo caratterizzato da basic rate a 60 b.p.m. Nella Tabella 6 vengono riportati per ogni periodo temporale i p-value e la differenza effettiva tra le mediane sottoposte al test suddetto.

Periodo Temporale	**P-value**	**Differenza Mediane [%]**
PRIMO	0.002	2.0
SECONDO	< 0.001	2.4
TERZO	< 0.001	3.9
QUARTO	< 0.001	2.5

QUINTO	< 0.001	2.0
SESTO	0.006	3.0
SETTIMO	0.002	3.5
OTTAVO	0.001	6.0

Tabella 6: P-value derivanti dal test U di Mann Withney, il quale verifica che il gruppo a 50 b.p.m. di basic rate abbia la mediana di sAV superiore a quella del gruppo a 60 b.p.m. e la differenza effettiva delle mediane.

Prima di proseguire con l'esposizione dei risultati, ottenuti dalla verifica del terzo e quarto End-point, considerando la popolazione di pazienti portatori di sistema di pacing VDD valido, vengono riportati nella Tabella 7 per ogni lasso temporale il totale dei pazienti, il numero di soggetti suddivisi sulla base della basic rate impostata e la proporzione di pazienti con sAV > 90 %.

Periodo Temporale	**Totale Pazienti**	**Basic Rate [b.p.m.]**	**Pazienti per Basic Rate**	**Pazienti con sAV > 90 %**
PRIMO	472	50	**159**/472 (33.70 %)	**123**/159 (77.40 %)
		60	**313**/472 (66.30 %)	**211**/313 (67.40 %)
SECONDO	545	50	**191**/545 (35.00 %)	**159**/191 (83.20 %)
		60	**354**/545 (65.00 %)	**256**/354 (72.30 %)
TERZO	322	50	**114**/322 (35.40%)	**96**/114 (84.20 %)
		60	**208**/322 (64.60 %)	**136**/208 (65.40 %)
QUARTO	300	50	**120**/300 (40.00 %)	**104**/120 (86.70 %)
		60	**180**/300 (60.00 %)	**133**/180 (74.3 %)
QUINTO	170	50	**69**/170 (40.58 %)	**60**/69 (87.0 %)

		60	**101**/170 (59.42 %)	**79**/101 (72.20 %)
SESTO	160	50	**62**/160 (38.75 %)	**52**/62 (83.90 %)
		60	**98**/160 (61.25 %)	**77**/98 (78.60 %)
SETTIMO	83	50	**31**/83 (37.34 %)	**28**/31 (90.30 %)
		60	**52**/83 (62.66 %)	**37**/52 (71.20 %)
OTTAVO	80	50	**27**/80 (33.75 %)	**26**/27 (96.30 %)
		60	**53**/80 (66.25 %)	**34**/53 (64.20 %)

Tabella 7: Per ogni periodo temporale viene riportato il numero di pazienti totale della popolazione con sistema di pacing VDD valido, il numero del gruppo di pazienti suddivisi sulla base della basic rate e la proporzione di pazienti che abbia almeno il 90% di sAV rispetto al totale del proprio gruppo.

Per quanto riguarda il terzo End-point, che prevede la valutazione della significatività statistica nell'affermare che la proporzione di pazienti con sAV > 90% sia almeno dell'80%, sempre in riferimento alla popolazione di pazienti con impianto VDD valido e suddivisi sulla base della basic rate, è stato deciso di utilizzare il Test Binomiale sulle proporzioni. Quest'ultimo è stato applicato solo alle popolazioni la cui percentuale osservata fosse almeno dell'80 %: l'ipotesi nulla H_0 afferma che la proporzione di pazienti con sAV maggiore del valore 90 % è < 80 %. Gli unici p-value, che sono risultati statisticamente significativi, portando al rifiuto dell'ipotesi nulla suddetta, sono quelli associati al gruppo caratterizzato da 50 b.p.m. di basic rate per il quarto ed ottavo periodo temporale: rispettivamente 0.039 e 0.019.

In riferimento al quarto End point, è stato posto l'obbiettivo di valutare se esista una differenza statisticamente significativa tra le proporzioni di pazienti che raggiungono almeno il 90% di sincronizzazione atrioventricolare nei due gruppi di soggetti con frequenza base a 50 b.p.m. e 60 b.p.m. per ogni intervallo temporale. Per questa valutazione si è deciso di utilizzare le tabelle di contingenza ed il test del χ^2: per ciascun intervallo temporale è stata realizzata una tabella di contingenza (2 x 2), le cui righe possiedono il valore "50 b.p.m." e

“60 b.p.m.” e le colonne il valore delle frequenze di pazienti con sAV ≥ 90 % oppure con sAV ≤ 90 %. Sono stati, inoltre, calcolati gli Odds-Ratio al fine di quantificare la probabilità di avere pazienti con sAV ≥ 90 % nel gruppo caratterizzato da 50 b.p.m. rispetto a quello da 60 b.p.m. È stato calcolato anche l’intervallo di confidenza al 95 % dell’Odds-Ratio, al fine di valutare se quest’ultimo possegga o meno validità statistica. Nella Tabella 8 vengono riportati i risultati di queste elaborazioni:

Periodo Temporale	**P-value**	**Odds-Ratio**	**IC_{95} Odds-Ratio**
PRIMO	0.025	1.65	[1.65 - 2.57]
SECONDO	0.004	1.90	[1.22 - 2.97]
TERZO	< 0.001	2.82	[1.58 - 5.04]
QUARTO	0.010	2.25	[1.20 - 4.20]
QUINTO	0.147	/	/
SESTO	0.409	/	/
SETTIMO	0.040	3.78	[0.997 - 14.4]
OTTAVO	0.002	14.5	[1.82 -11.6]

Tabella 8: Per ogni periodo temporale viene riportato il valore del p-value, indicante se vi sia o meno significatività statistica nella differenza tra la proporzione di pazienti con almeno il 90 % di sAV a 50 b.p.m. e 60 b.p.m., gli Odds-Ratio (50 b.p.m. / 60 b.p.m.) ed i rispettivi IC_{95}.

Prima di proseguire con la trattazione del quinto End-Point, è necessario compiere una precisazione inerente alle elaborazioni compiute sul database aziendale in merito alle label indicanti la non validità dei sistemi di pacing VDD: tutte le matricole, alle quali in uno scaglione è stata associata un’etichetta, qualora queste apparissero anche nei periodi successivi, sono state eliminate. Questa strategia è stata attuata al fine di evitare un accumulo degli episodi di fallimento tra scaglioni temporali consecutivi. Le label in questione sono “SVT”, “SND”, “U”, indicanti rispettivamente tachicardia sopraventricolare, malattia del nodo del seno ed undersensing. Nella Tabella 9 sono riportate per ogni scaglione temporale, suddivise sulla base della basic rate a 50 b.p.m. e 60 b.p.m., le proporzioni di pazienti che hanno sviluppato tachicardia sopraventricolare, malattia del nodo del seno ed undersensing sul totale dei soggetti appartenenti a quella specifica frequenza base. La Tabella 9 riporta il periodo temporale d’interesse, la proporzione pazienti con sistema di pacing VDD non valido rispetto alla totalità di pazienti, la suddivisione sulla base della basic rate, il numero di pazienti per la specifica basic rate rispetto al totale di soggetti presenti nello scaglione e nelle

ultime tre colonne la proporzione di pazienti che ha sviluppato SVT, SND ed U rispetto al totale dei pazienti presenti per quello specifico valore di basic rate.

Periodo Temporale	**Pazienti VDD non validi**	**Basic Rate [b.p.m.]**	**Pazienti Per Basic Rate**	**Pazienti SVT**	**Pazienti SND**	**Pazienti U**
PRIMO	192/664 (28.91 %)	50	204/664 (30.72 %)	**23**/204 (11.27 %)	**12**/204 (5.88 %)	**10**/204 (4.90 %)
		60	460/664 (69.27 %)	**41**/460 (8.91 %)	**72**/460 (15.65 %)	**34**/460 (7.39 %)
SECONDO	253/798 (31.70 %)	50	247/798 (30.95 %)	**40**/247 (16.19 %)	**8**/247 (3.23 %)	**8**/247 (3.23 %)
		60	551/798 (69.04 %)	**83**/551 (15.06 %)	**65**/551 (11.79 %)	**49**/551 (8.89 %)
TERZO	136/458 (29.69 %)	50	144/458 (31.44 %)	**20**/144 (13.88 %)	**3**/144 (2.08 %)	**7**/144 (4.86 %)
		60	314/458 (68.55 %)	**52**/314 (16.56 %)	**32**/314 (10.19 %)	**22**/314 (7.00 %)
QUARTO	97/397 (24.43 %)	50	150/397 (37.78%)	**21**/150 (14.00%)	**5**/150 (3.33%)	**4**/150 (2.66 %)
		60	247/397 (62.21 %)	**36**/247 (14.57 %)	**21**/247 (8.50 %)	**10**/247 (4.04 %)
QUINTO	76/246 (30.89 %)	50	93/246 (37.80 %)	**21**/93 (22.58%)	**1**/93 (1.07 %)	**2**/93 (2.15 %)
		60	153/246 (62.19%)	**35**/153 (22.87 %)	**6**/153 (3.92 %)	**11**/153 (7.18 %)
SESTO	56/211 (26.54 %)	50	85/211 (40.28 %)	**25**/85 (29.41 %)	**1**/85 (1.17 %)	**2**/85 (2.35 %)
		60	126/211 (59.71 %)	**18**/126 (14.28 %)	**5**/126 (3.96 %)	**5**/126 (3.96 %)
SETTIMO	50/133 (37.59 %)	50	45/133 (33.83 %)	**11**/45 (24.44 %)	**0**/45 (0.00 %)	**3**/45 (6.66 %)
		60	88/133	**23**/88	**7**/88	**6**/88

			(66.16 %)	(26.13 %)	(7.95 %)	(6.81 %)
OTTAVO	38/118 (32.20 %)	50	44/118 (37.28 %)	**17**/44 (38.63 %)	**0**/44 (0.00 %)	**0**/44 (0.00 %)
		60	74/118 (62.71 %)	**13**/74 (17.56 %)	**4**/74 (5.40 %)	**4**/74 (5.40 %)

Tabella 9: Si riporta il periodo temporale d'interesse, la proporzione di pazienti con sistema di pacing VDD non valido rispetto alla totalità di pazienti, la suddivisione sulla base della basic rate, il numero di pazienti per la specifica basic rate rispetto al totale di soggetti presenti nello scaglione e nelle ultime tre colonne la proporzione di pazienti, che è stata etichettata con SVT, SND ed U rispetto al numero di pazienti presenti per quello specifico valore di basic rate.

A questo punto si può passare all'esposizione dei risultati ottenuti dalla valutazione del quinto End-point: questo prevede di verificare se vi sia significatività statistica nella differenza tra le proporzioni di label di fallimento a 50 b.p.m. e 60 b.p.m. di basic rate per ogni scaglione temporale. È, in primo luogo, stata realizzata una tabella di contingenza per ogni periodo temporale, in cui le righe rappresentano uno dei due valori possibili di basic rate e le colonne assumo il valore delle frequenze di pazienti, rispetto al sottogruppo considerato, che sono stati marcati o meno con la label in analisi. È stato effettuato un successivo test del χ^2 (la cui ipotesi nulla H_0 afferma che non vi sia differenza tra il gruppo a 50 b.p.m. e 60 b.p.m.) per valutare se vi sia significatività statistica nella differenza tra le proporzioni di pazienti che sono etichettati con un determinato motivo di fallimento sulla base della basic rate ed infine è avvenuto il calcolo degli Odds-ratio per quantificare la probabilità che si verifichi il suddetto evento a 50 b.p.m. rispetto a 60 b.p.m. I risultai ottenuti sono i seguenti:

- SVT: L'unico lasso temporale in cui è stata rilevata una differenza statisticamente significativa tra le proporzioni di pazienti, che hanno subito marcatura SVT, a 50 b.p.m. e 60 b.p.m., è l'ottavo: a fronte di un p-value pari a 0.011, secondo il Test del χ^2 è poco probabile che la differenza tra le proporzioni sia frutto del caso. L'Odds-ratio risultante ed il relativo intervallo di confidenza IC_{95} sono pari a 2.95 [1.26 – 6.93].
- SND: il primo, secondo, terzo, quarto lasso temporale hanno restituito p-value statisticamente significativi, i cui valori sono rispettivamente < 0.001, < 0.001, 0.002, 0.044. I rispettivi Odds-ratio con gli intervalli di confidenza IC_{95} sono 0.337 [0.178 – 0.636], 0.250 [0.118 – 0.530], 0.188 [0.0564 – 0.623], 0.371 [0.137 – 1.01].

- U: l'unico scaglione dove si è ottenuto un p-value statisticamente significativo è il secondo, il quale assume valore 0.004 ed il cui Odds-ratio con intervallo di confidenza al 95 % è 1.75 [0.894-3.42].

Prima della trattazione del sesto End-point, riguardante nello specifico la popolazione di pazienti portatori di sistema VDD valido, la variabile rappresentante il segnale di sensing dell'attività atriale è stata testata tramite il Test di Saphiro-Wilk, la cui ipotesi nulla H_0 afferma che vi è una distribuzione dei dati normale. Sono stati ottenuti per ogni lasso temporale p-value inferiori al valore 0.05, che rifiutano l'ipotesi nulla suddetta. Il sesto End-point ha previsto l'utilizzo del Test U di Mann-Whitney, la cui ipotesi nulla H_0 afferma che non vi è differenza statisticamente significativa tra le mediane del gruppo a 50 b.p.m. e 60 b.p.m. di basic rate, per ogni periodo temporale. I p-value ottenuti sono tutti superiori al valore 0.05 e questo porta ad accettare l'ipotesi nulla. È poco probabile che sia frutto del caso che i valori mediani del segnale di sensing atriale, registrato dal dipolo atriale flottante, siano uguali. Nella Tabella 10 vengono, di conseguenza, riportati i valori delle mediane con i rispettivi range interquartile della variabile indicante l'ampiezza del segnale di sensing atriale per ogni scaglione temporale, senza la divisione sulla base della basic rate. Al fine di offrire una rappresentazione grafica dei dati riportati nella Tabella 10, la figura 57 rappresenta un plottaggio delle mediane con i rispettivi range interquartile della variabile del segnale di sensing atriale.

Periodo Temporale	**Pazienti VDD validi**	**Mediana Sesning Atriale [mV]**	**IQR [mV]**
PRIMO	472	0.720	(0.480 – 1.10)
SECONDO	545	0.750	(0.480 – 1.20)
TERZO	322	0.750	(0.480 – 1.05)
QUARTO	300	0.750	(0.520 – 1.20)
QUINTO	170	0.750	(0.520 – 1.15)
SESTO	160	0.720	(0.500 – 1.05)
SETTIMO	83	0.640	(0.520 – 0.950)
OTTAVO	80	0.680	(0.440 – 1.13)

Tabella 10: Numero di pazienti presi in esame, Mediane e range interquartile della variabile di ampiezza del segnale atriale registrato dal dipolo flottante per ogni periodo temporale

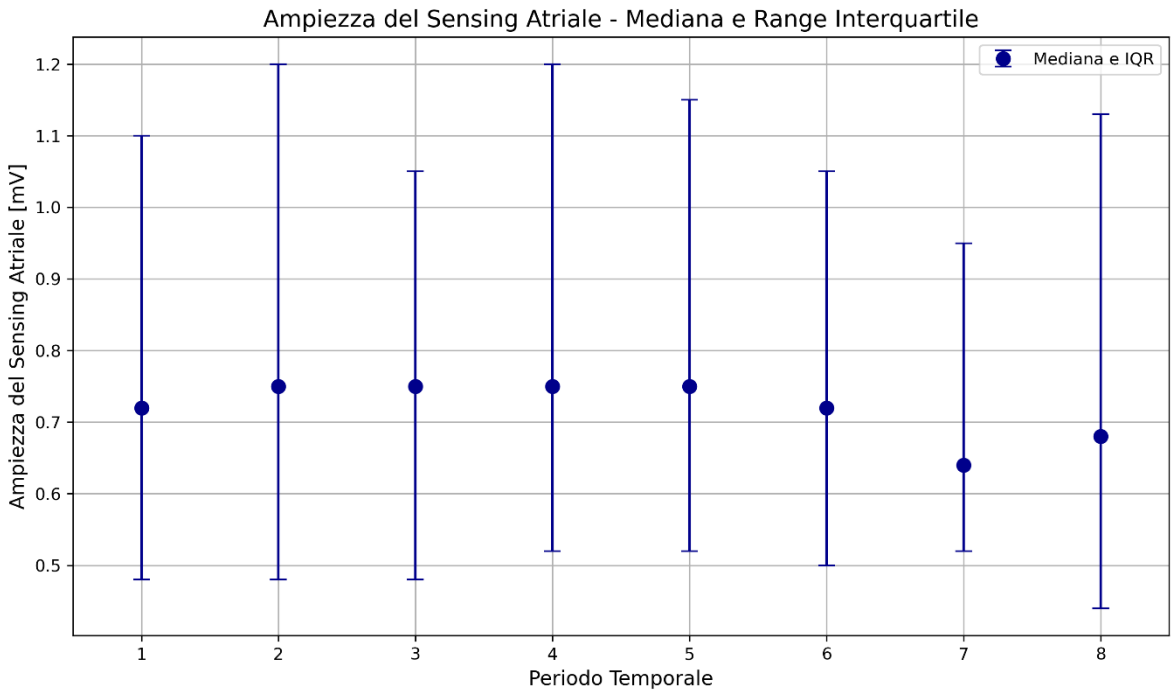


Fig 57: Mediana e range interquartile dell'ampiezza del segnale di sensing atriale per sistemi VDD validi.

Riguardo al settimo End-point, occorre compiere una precisione sulla popolazione di pazienti sottoposta ad analisi: sono stati inizialmente considerati tutti i soggetti presenti nel database, sia validi sia non validi, e da questi sono stati eliminati tutti coloro che non presentassero una durata della soglia di stimolazione pari a 0.43 ms e che avessero un valore di impedenza del catetere inferiore a 200 Ω. Per ogni periodo temporale è stata calcolata la mediana con il rispettivo range interquartile, poiché il test di Saphiro-Wilk ha evidenziato una distribuzione non normale dei dati. A fronte di ciò, il test dei Ranghi di Wilcoxon ha posto come ipotesi nulla H_0 che le mediane della soglia di pacing siano maggiori o pari ad 1 V, nella Tabella 11 vengono riportati i valori delle mediane e i rispettivi p-value risultanti dai test effettuati. Nella figura 58 si può apprezzare a livello grafico ogni mediana e range interquartile riportati nella Tabella 11.

Periodo Temporale	Totale Pazienti	Mediana (IQR) [V]	P-value
PRIMO	306	**0.7** (0.5 - 1.4)	< 0.001
SECONDO	469	**0.7** (0.5 - 0.9)	< 0.001
TERZO	290	**0.7** (0.5 - 0.9)	< 0.001
QUARTO	272	**0.6** (0.5 - 0.8)	< 0.001

QUINTO	166	**0.7** (0.5 - 0.9)	< 0.001
SESTO	145	**0.6** (0.5 - 0.9)	< 0.001
SETTIMO	88	**0.65** (0.4 - 0.9)	< 0.001
OTTAVO	81	**0.7** (0.5 - 0.9)	< 0.001

Tabella 11: Numero di pazienti presi in esame per periodo temporale, Mediane con rispettivi IQR dell'ampiezza del segnale della soglia di pacing e p-value provenienti dal Test W dei Ranghi di Wilcoxon.

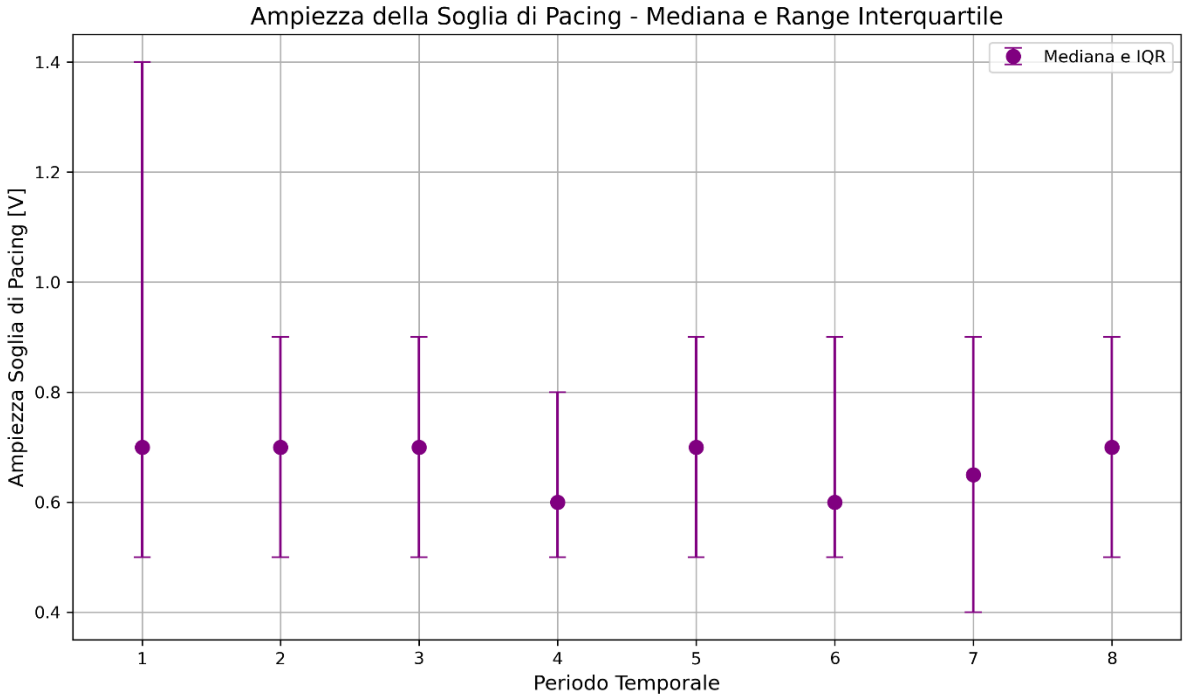


Fig 58: Mediana e range interquartile dell'ampiezza del segnale della soglia di pacing ventricolare.

Infine, si riportano i valori delle mediane con i rispettivi range interquartile delle impedenze dell'elettrocatetere di ogni periodo temporale, suddivise sulla base della polarità di pacing: i cateteri con polarità di pacing unipolare presentano una mediana pari a 500 (460 – 530) Ω e quelli con polarità bipolare 595 (581 – 610) Ω.

A fronte delle numerose ipotesi testate, sarebbe stato opportuno effettuare delle correzioni per test multipli, al fine di gestire il tasso di errori di tipo 1. Tuttavia, soprattutto in riferimento alle analisi del primo e secondo End-point, i p-value ottenuti sono risultati altamente significativi.

4.2.3. Discussione

A fronte dei risultati ottenuti dall'analisi della variabile della sincronizzazione atrioventricolare in riferimento ai sistemi di pacing VDD con monocatetere validi, si nota, in primo luogo, che i gruppi di pazienti con il parametro della basic rate impostato a 60 b.p.m. siano più numerosi di quelli a 50 b.p.m. per ogni lasso temporale. La frequenza base a 60 b.p.m. consiste in uno dei parametri standard con cui un pacemaker viene immesso nel mercato e, successivamente, impiantato in un paziente. La variazione di questo parametro, appena dopo l'intervento o in un controllo ambulatoriale postumo, viene decisa dal professionista sanitario, qualora la ritenga opportuna: si può dedurre che nella pratica clinica la scelta più frequente sia quella di mantenere la frequenza base a 60 b.p.m. Come si nota dalla Tabella 4 e per ispezione visiva dei grafici relativi nelle figure 54 - 55, i valori delle mediane della sAV osservate per ogni gruppo di pazienti sono superiori al valore di riferimento del 90 %, sia a 60 b.p.m. sia a 50 b.p.m. Al fine di indagare più dettagliatamente questo aspetto, sono state compiute le stime delle mediane della sAV con intervallo di confidenza al 95 %: a causa della generale diminuzione di pazienti totali dal secondo scaglione temporale in poi, le stime in questione possono presentare ampiezze degli intervalli sempre maggiori, tuttavia, si nota che per tutti i periodi l'estremo inferiore degli IC_{95} sia comunque maggiore del valore 90 %, fatta eccezione per il gruppo a 60 b.p.m. dell'ottavo lasso temporale. Indagando ulteriormente, a fronte dei risultati ottenuti dall'analisi del primo End-point, è poco probabile che sia frutto del caso che la mediana della sincronizzazione atrioventricolare sia maggiore del 90 % per ogni periodo temporale esaminato. L'unico gruppo che presenta un p-value non < 0.001, ovvero 0.031, che rimane comunque statisticamente significativo, è quello a 60 b.p.m. dell'ottavo scaglione. Questo porta ad affermare che sia i gruppi di soggetti con una basic rate a 50 b.p.m. sia a 60 b.p.m. siano caratterizzati generalmente da delle prestazioni soddisfacenti. Destano attenzione i risultati provenienti dal gruppo di pazienti a 60 b.p.m. dell'ottavo periodo temporale, in particolare quelli riguardanti l'estremo inferiore dell'IC_{95} ed il p-value ricavato dal test: essi farebbero presupporre che da questo lasso temporale in poi la programmazione a 50 b.p.m. sia fortemente migliore in termini di sincronizzazione atrioventricolare per il paziente. Riassumendo quanto detto, per i lassi temporali dal primo al settimo si evincono prestazioni soddisfacenti da parte di entrambe le basic rate, notando una leggera forma di superiorità da parte della basic rate a 50 b.p.m., per poi apprezzare un incremento della differenza nell'ottavo, facendo presupporre che sia così anche per orizzonti temporali più lunghi, rendendola la programmazione migliore. Tutti gli effect size sono ricavati dalla correlazione

biseriale di rango dei test statistici e per i gruppi di individui a 50 b.p.m. superano il valore di 0.5. Al fine di valutare il beneficio clinico, secondo la pratica ambulatoriale quotidiana, per un paziente viene considerata significativa una differenza effettiva di sAV pari a 5 % rispetto ad un valore di riferimento, in questo caso 90 %. Si può osservare che le mediane del gruppo di soggetti a 50 b.p.m. presentano una differenza rispetto a 90 % di almeno 5 %, con un picco nell'ottavo periodo temporale di 9 %. Sembrerebbe emergere che l'impatto clinico per il paziente è maggiore, se il sistema di pacing VDD con monocatetere è caratterizzato da una frequenza base a 50 b.p.m. I risultati discussi finora farebbero presupporre quindi che, in termini di sincronizzazione atrioventricolare, sussista differenza tra i dispositivi VDD con basic rate a 50 b.p.m. e 60 b.p.m., sempre in riferimento ai sistemi considerati validi. Questa ipotesi sembrerebbe confermata dal grafico proposto nella figura 56: per indagare ulteriormente, è stato trattato il secondo End-point. In merito ai risultati ricavati dalle relative elaborazioni statistiche, come si nota dalla Tabella 6, è poco probabile che sia frutto del caso che il gruppo caratterizzato da una basic rate a 50 b.p.m. possieda delle mediane di sAV superiori a quelle del gruppo a 60 b.p.m. per ogni lasso temporale. Per quantificare l'impatto di tali differenze sul piano clinico, come è stato specificato prima, una differenza di 5 % ($Mediana_{50} - Mediana_{60}$) tra le due mediane è considerata significativa per il paziente: come si nota, solo nell'ottavo lasso temporale la differenza effettiva tra le due mediane supera quel valore. Si potrebbe presupporre che, per periodi temporali superiori all'ottavo, una programmazione del pacemaker a 50 b.p.m. di basic rate presenti valori di sincronizzazione atrioventricolare migliori e, conseguentemente, livelli prestazionali più elevati. Questo potrebbe essere spiegato dalla tendenza di un paziente affetto da blocco atrioventricolare ed anzianità alla bradicardizzazione: consiste in una leggera diminuzione dell'attività del nodo del seno, a cui un dispositivo a 50 b.p.m. di basic rate riesce a far fronte. In termini pratici, una frequenza base a 50 b.p.m. riuscirebbe, nel merito delle condizioni suddette, ad atrio-guidare l'attività di pacing ventricolare, mantenendo elevati i livelli di sAV, le conseguenti prestazioni del dispositivo ed aumentando il conseguente beneficio clinico per il paziente, evitando pacing ventricolari di scappamento.

In riferimento ai risultati prodotti dall'analisi del terzo e quarto End-point, si nota che gli unici gruppi di pazienti, rispettivamente appartenenti al quarto ed ottavo lasso temporale, i quali hanno presentato almeno l'80 % di pazienti con almeno il 90 % di sAV con significatività statistica, sono della famiglia a 50 b.p.m. Questo porta a voler verificare se sussista da parte di quest'ultima, rispetto a quella a 60 b.p.m., una probabilità maggiore di presentare pazienti con almeno il 90 % di sincronizzazione atrioventricolare. Dai risultati ottenuti dall'analisi del

quarto End-point, in particolare dai valori degli Odds-ratio, questo sembrerebbe confermato: il primo, secondo, terzo e quarto lasso temporale evidenziano da parte del gruppo a 50 b.p.m. una probabilità rispettivamente 1.65, 1.90, 2.82 e 2.25 volte superiore di presentare almeno il 90 % di sAV rispetto a quella a 60 b.p.m. È fondamentale notare che per l'ottavo lasso temporale l'impostazione a 50 b.p.m. ha una probabilità 14.5 volte superiore di presentare pazienti con almeno il 90 % di sAV: ciò sembrerebbe dare credito ulteriormente a quanto esplicato nel paragrafo precedente, ovvero, questa programmazione possiede la capacità di far fronte in maniera ottimale alla lieve bradicardizzazione, tipica dei pazienti affetti da BAV ed anzianità.

In riferimento alle analisi del quinto End-point, riguardante i motivi di marcatura come fallimento dei sistemi di pacing VDD, i risultati ottenuti, fatta eccezione per l'ottavo lasso temporale, sono in linea con quelle che erano le aspettative: la proporzione di pazienti marcata con tachicardia sopraventricolare non è influenzata dal parametro della frequenza base. Il dipolo atriale flottante, responsabile dell'attività di sensing nella camera atriale, qualora rilevi segnale intrinseco con una frequenza superiore ad un cut-off impostabile dal professionista sanitario per almeno 8 o 16 cicli, entra in modalità cambio modo, smettendo di funzionare in maniera atrio-guidata. Il funzionamento di questo meccanismo risulta essere indipendente dal parametro della frequenza base impostabile e i dati sembrano confermare questa spiegazione. Per quanto riguarda la categorizzazione con malattia del nodo del seno, sembrerebbe esserci correlazione con il parametro della basic rate: gli Odds-ratio suggeriscono che nel primo, secondo e terzo lasso temporale il gruppo con 50 b.p.m. di basic rate abbia, rispetto a quello a 60 b.p.m., rispettivamente il 66.3 %, 75 % e 81.2 % di probabilità in meno di essere marcato con SND. Prima di fornire un'interpretazione di questi risultati è opportuno soffermarsi sulla malattia del nodo del seno: quest'ultima, come detto in precedenza, se di forma leggera, si manifesta come una lieve bradicardia. Molte di queste lievi SND, come visto discutendo i risultati provenienti dagli End-point precedenti, sono maggiormente gestibili da parte dei dispositivi caratterizzati da 50 b.p.m. di basic rate, rispetto a quelli a 60 b.p.m. Anche questo aspetto rappresenta, nello specifico per tali periodi temporali, uno dei motivi per cui le mediane della sincronizzazione atrioventricolare sono più elevate nel gruppo di pazienti con pacemaker a 50 b.p.m. rispetto a quelli a 60 b.p.m. Infine, trattando il fenomeno dell'undersensing, condizione dovuta a limiti tecnici del sistema di pacing e non allo sviluppo di condizioni patologiche del paziente, si nota che il gruppo a 50 b.p.m. nel secondo lasso temporale presenta una probabilità del 75 % maggiore di etichettare un individuo con questa label. Essendo stato rilevato solo in un periodo temporale su otto, si può concludere, in linea

con le aspettative, che la probabilità di subire marcatura con questa condizione non sia correlata al parametro della basic rate: è un fenomeno che dovrebbe essere valutato soprattutto in funzione della sensibilità atriale del dipolo, cercando di capire quante volte questa condizione si verifichi realmente e quante sia dovuta ad una scorretta programmazione della sensibilità stessa, oltre che da altri parametri.

I risultati ricavati dall'analisi del sesto End-point, in riferimento alle popolazioni di sistemi di pacing VDD validi, sono perfettamente in linea con le aspettative: la capacità da parte del dipolo atriale flottante di rilevare attività elettrica intrinseca non è influenzata minimamente dal parametro della basic rate. Inoltre, come si evince dalla figura 57, si nota che il valore della mediana dell'ampiezza del segnale di sensing atriale [mV] possiede un valore non soggetto a fluttuazioni e questo conferma la stabilità nel funzionamento del dipolo in questione.

L'analisi del settimo End-point riguarda la popolazione di pazienti che abbiano più di 200 Ω e meno di 2000 Ω di impedenza del catetere e 0.43 ms di durata della soglia di stimolazione: queste specifiche garantiscono di analizzare un gruppo di pazienti in cui lo stato del catetere è in buone condizioni e che abbiano la durata dello stimolo della soglia considerato standard. I risultati dei test statistici concludono che è poco probabile che sia frutto del caso che l'ampiezza del segnale della soglia di stimolazione sia inferiore ad 1 V: questo valore è preso come riferimento dalla letteratura scientifica [15] e rappresenta il cut-off, sotto al quale la soglia di stimolazione è considerata ottimale. In aggiunta ai risultati suddetti, va considerato che molti dei pazienti presenti in questa popolazione sono pm-dipendenti, cioè non in grado di generare attività ventricolare: quando si attua un controllo della soglia di pacing durante un'interrogazione su questa tipologia di soggetti, si interrompe il test intorno al valore 1 V. A fronte di questo aspetto, i valori delle mediane delle soglie di pacing rimangono comunque ottimali, confermando l'efficacia tecnologica del sistema di pacing VDD monocatetere anche nella componente stimolatoria. Oltre a tutto ciò, sono state calcolate anche le mediane delle mediane delle impedenze dei monocateteri della stessa popolazione, sia unipolari che bipolari: essendo comprese nel range tra i 200 - 2000 Ω si può dedurre che siano in ottima condizione.

L'analisi retrospettiva condotta sul database aziendale presenta diverse limitazioni, tra cui, il progressivo diminuire del numero di pazienti con l'avanzare dei lassi temporali, in particolar modo per il gruppo con basic rate impostata a 50 b.p.m. In aggiunta a ciò, va specificato che i dati raccolti tramite programmatore non sono stati presi in maniera uniforme seguendo una metodologia standardizzata e che anche le programmazioni stesse dei sistemi di pacing VDD non sono uniformi: i parametri impostabili sono molteplici e, ovviamente, non possono essere

uguali per ogni paziente, ma in linea con le esigenze cliniche e le scelte del professionista sanitario. Essendo uno studio retrospettivo su un database con dati puramente tecnici ed inerenti ai dispositivi, è stata necessaria un'analisi critica per cercare di correlare i dati tecnici allo sviluppo di una qualche controindicazione (SVT, SND, U). Per molti soggetti che non avessero ricevuto classificazione mediante il programma esplicato in *4.2.1 Materiali e metodi*, le label assegnabili erano di difficile interpretazione: si prenda in considerazione, come esempio, il caso riguardante la malattia del nodo del seno, molti pazienti sono stati considerati non validi, ma, come evidenziano i risultati ottenuti, con una programmazione a 50 b.p.m. avrebbero potuto essere considerati validi.

Si può, in definitiva, concludere che da questa analisi siano emerse delle differenze nelle prestazioni in termini di sAV tra i gruppi di pazienti con una basic rate a 50 b.p.m. e 60 b.p.m., tuttavia, sulla base delle evidenze provenienti dalla pratica clinica, queste si pensavano più marcate. Nonostante tutto ciò, è un ottimo risvolto che anche i sistemi di pacing VDD con basic rate a 60 b.p.m. abbiano dimostrato valide prestazioni. Merita un discorso a parte l'ottavo periodo: questo aspetto induce l'interrogativo su come sarebbero le performance per entrambe le programmazioni in orizzonti temporali più lunghi, visto la netta differenza delle mediane delle rispettive sincronizzazioni atrioventricolari nell'ultimo lasso temporale preso in esame.

4.3. Studio presso l'Ospedale Policlinico San Martino

Questo studio clinico è stato realizzato in collaborazione con il reparto di Cardiologia dell'Ospedale Policlinico San Martino di Genova, ha trovato inizio nel mese di luglio dell'anno 2023 e conclusione nel mese di giugno dell'anno 2024. L'attività di tirocinio, svolta presso l'azienda MEDICO S.r.l., ha permesso la partecipazione allo studio in questione, in particolare, subentrando dal mese di marzo 2024 fino al mese di settembre 2024: una parte di dati era già stata raccolta dalla figura professionale del tutor aziendale prima dell'attività di tirocinio. Lo scopo principale consiste nel valutare se uno specifico settaggio dei parametri dei dispositivi di pacing VDD con monocatetere, basato sulle evidenze suggerite dall'analisi discussa nei paragrafi precedenti, comporti un miglioramento delle prestazioni in termini di sincronizzazione atrioventricolare (sAV): in particolare si vogliono studiare le performance dei sistemi di pacing VDD con la frequenza base impostata a 50 b.p.m. e con una programmazione standardizzata per tutti i dispositivi arruolati, come verrà esplicato nel paragrafo successivo.

4.3.1. Materiali e metodi

Per la realizzazione di questo studio sono stati arruolati 29 soggetti. I criteri d'inclusione prevedono pazienti, di sesso ed età ininfluenti, affetti da blocco atrioventricolare di vario grado ed attività del nodo senoatriale preservata, tuttavia, una leggera incompetenza cronotropa è ammessa, così come eventi di tachicardie sopraventricolari (SVT) parossistiche, inclusa fibrillazione atriale. In aggiunta a ciò, l'impianto del sistema, più specificatamente dei cateteri, deve essere avvenuto da almeno tre mesi al momento dell'arruolamento degli individui, ed i sistemi di pacing VDD con monocatetere in questione devono essere interamente composti da prodotti MEDICO (stimolatore ed elettrocatetere). I criteri d'esclusione consistono in: tachicardie sopraventricolari persistenti o croniche, malattia del nodo del seno (SND) oppure qualunque condizione ad essa riconducibile, quali, ad esempio, frequenza cardiaca inferiore a 50 b.p.m., che necessiti di pacing atriale, aspettativa di vita media del paziente inferiore 24 mesi e cateteri inseriti da un lasso di tempo inferiore a 3 mesi. Gli individui coinvolti sono stati adeguatamente informati ed è stato chiesto il loro consenso per la partecipazione al presente studio clinico.

Il periodo di osservazione scelto è di 3-4 mesi, nei quali, in prima battuta, i pazienti vengono convocati in ambulatorio, al fine di valutare la loro idoneità alla partecipazione allo studio e di ottimizzare ed uniformare la programmazione del dispositivo. Passato il periodo suddetto, questi sono nuovamente chiamati per il secondo controllo, nel quale sono raccolti i dati d'interesse. Durante il primo incontro, una volta constatata l'idoneità del soggetto, è necessario configurare i dispositivi tramite le seguenti impostazioni:

- Basic rate a 50 b.p.m., salvo specifiche esigenze cliniche del paziente.
- Sensibilità atriale a 0.12 mV fissa, salvo specifiche esigenze cliniche del paziente.
- Disattivazione della funzione RR (Rate Responsive) e dell'isteresi della frequenza.
- Disattivazione dell'adeguamento circadiano.
- I parametri AV-Delay e PR_{max} devono essere inferiori a 296 ms.

Sia al primo sia al secondo controllo ospedaliero sono stati raccolti i seguenti dati d'interesse:

- Sincronizzazione atrioventricolare [%].
- Pacing ventricolare di scappamento [%].
- Sensing ventricolare di scappamento [%].
- Cambio modo [%].
- Eventi di tachicardia sopraventricolare.

- Pacing ventricolare e sensing ventricolare [%].
- Ampiezza del segnale intrinseco atriale e del segnale intrinseco ventricolare [mV].
- Ampiezza del segnale della soglia di pacing ventricolare [V].
- Durata della soglia di pacing ventricolare [ms].
- Polarità di pacing.
- Impedenza dell'elettrocatetere [Ω].
- Eventi avversi registrati all'impianto.
- Eventi avversi nel corso del periodo di osservazione: SVT croniche, infezioni, danni, scompenso cardiaco, upgrading del dispositivo (CRTP o ICD). Questi pazienti farebbero parte del gruppo dei drop out.
- Eventi avversi del sistema.

In merito alla valutazione dell'idoneità all'arruolamento in questo studio, va specificato che al primo controllo sono etichettati "Idonei" i pazienti, portatori di sistema di pacing VDD, che rispettino i criteri di inclusione suddetti, altrimenti vengono considerati "Non idonei". Al secondo controllo viene valutata la validità dei sistemi in questione: le ragioni, per le quali potrebbe verificarsi un fallimento e il conseguente inserimento di un paziente nel registro dei casi "Non validi" sono lo sviluppo della malattia del nodo del seno (SND), l'insorgenza di tachicardie sopraventricolari (SVT) croniche/persistenti e problematiche di undersensing da parte del dispositivo (U). A differenza del lavoro retrospettivo compiuto sul database aziendale, tali avvenimenti sono stati rilevati durante i controlli ambulatoriali e, qualora necessario, confermati mediante esami clinici, come l'ECG. Tutti coloro che non presentino questi avvenimenti sono considerati sistemi "Validi", cioè, che svolgono attività di pacing VDD regolare. È opportuno compiere delle precisazioni sulle label, assegnabili ai pazienti non validi, mediante opportune considerazioni circa i dati raccolti nel periodo di follow-up. Un paziente "Non valido" viene escluso dai calcoli riguardanti la sAV. L'etichetta "SVT" indica che il paziente non è considerabile valido nel calcolo della sAV a causa dello sviluppo di tachicardie sopraventricolari durante il periodo di follow-up. Questo, oltre che dalla diagnosi da parte del professionista sanitario, si evince anche dalla variabile definita "Mode Switch" [%], che rappresenta la percentuale di tempo in cui, durante i tre mesi di follow-up, il sistema di pacing VDD del paziente ha funzionato in cambio modo: il pacemaker entra in questa condizione quando rileva attività atriale con una frequenza superiore ad un cut-off impostabile dal professionista sanitario (solitamente 160 b.p.m.) per almeno 8 o 16 cicli. Al fine di determinare se un'eventuale tachicardia sopraventricolare sia parossistica o cronica/persistente, viene convertito il valore della percentuale rappresentante il tempo di

funzionamento in cambio modo in giorni effettivi passati in tale condizione: qualora, come spiegato nelle linee guida dell'ESC [28], questo valore sia superiore a 7 giorni, i pazienti sarebbero considerati affetti da SVT cronica, altrimenti parossistica. Un'ulteriore label, assegnabile ad un soggetto caratterizzato dal fallimento del sistema di pacing VDD, è "SND", che indica lo sviluppo da parte del paziente della malattia del nodo del seno, la quale implica l'incapacità di generare ritmo sinusale fisiologico: la diagnosi da parte del professionista sanitario rappresenta l'aspetto fondamentale di questa classificazione, tuttavia, si può ricorrere anche all'analisi dei valori della sAV e della variabile "Good Margin Atrial Sensing" [%]. In primo luogo, il valore della sincronizzazione atrioventricolare subisce un decremento tra il primo ed il secondo controllo, evidenziando difficoltà a svolgere attività di pacing VDD. In secondo luogo, si analizza il valore della variabile "Good Margin Atrial Sensing", che rappresenta la percentuale di tempo, durante i 3 mesi di periodo di follow-up, in cui il segnale di sensing atriale è stato almeno il triplo in ampiezza della sensibilità impostata del dispositivo. L'ultima label assegnabile è "U", che indica l'undersensing e, a differenza delle prime due descritte, indica il fallimento del sistema di pacing VDD dovuto a limiti tecnici del device e non allo sviluppo di patologie del paziente. Questa condizione, dopo aver impostato la massima sensibilità del dispositivo, viene dedotta al secondo controllo a fronte di due motivazioni: la prima è l'assenza del valore, rilevato automaticamente, del segnale di sensing atriale inerente al periodo di follow-up, la seconda è la mancanza di tale valore durante il test di sensing, effettuato come da procedura standard ad ogni controllo. Nel momento in cui insorgano queste condizioni, viene richiesto un esame ECG, atto a confermare la presenza di onde P fisiologiche con ritmo sinusale e confermando, di conseguenza, l'incapacità da parte del dispositivo di captare correttamente l'attività atriale del paziente. Tutti i sistemi rientranti nei casi elencati, nonostante vengano esclusi dai calcoli riguardanti la sAV, ci si aspetta che comportino una diminuzione di questa variabile.

A livello statistico, i risultati ottenuti vengono espressi come media $\pm$ SD (o mediana e range interquartile) per le variabili continue o come frequenza o frequenza percentuale per variabili qualitative. L'end-point primario dello studio consiste nella stima della media della sincronizzazione AV (sAV) nel gruppo di pazienti considerati validi. La dimensione campionaria del gruppo di soggetti, necessari all'analisi suddetta, è stata calcolata, assumendo la normalità del campione, utilizzando la seguente formula [31]:

$$n = \frac{1.96^2 * 4 * SD^2}{d^2}$$

Va specificato che il termine d, inteso come ampiezza dell'intervallo di confidenza, è stato posto pari a 5 % e che la SD è stata determinata da un precedente lavoro esplorativo: prendendo in considerazione il database aziendale, dal quale sono state estrapolate le matricole caratterizzate da 3 mesi di tempo tra un controllo ospedaliero ed il consecutivo, da 50 b.p.m. di basic rate ed escludendo quelle con batteria scarica, tachicardia sopraventricolare, malattia del nodo del seno ed undersensing, è stata calcolata la SD della sAV, che risulta pari a 4.60. Il numero minimo di soggetti, necessario alla stima della media della sAV con IC_{95}, si conclude essere 13.

L'end point secondario prevede di verificare che il valore medio della sAV del gruppo di pazienti con sistema VDD valido sia maggiore, quanto meno uguale, a quello di riferimento, inteso, in accordo con la letteratura scientifica, pari al 90 % [30]. La differenza viene valutata tramite un Test t a Singolo Campione ad una coda, con un livello di significatività $\alpha = 0.05$. Prevedendo una dimensione dell'effetto, ritenuta significativa, pari una deviazione standard, auspicando una potenza desiderata del test pari almeno al 90 % ed una significatività $\alpha = 0.05$, il numero di soggetti necessario è 11. Si conclude quindi, a fronte delle considerazioni fatte finora, che per il calcolo dei due end point il numero minimo di individui necessario sia 13.

Si tengano presente le seguenti considerazioni:

- Le variabili considerate potrebbero non seguire una distribuzione normale, è necessario, di conseguenza, effettuare un test riguardante la normalità ed in questo studio è stato scelto il test di Saphiro-Wilk.
- Il test t a singolo campione può essere sostituito con l'equivalente non parametrico W dei Ranghi di Wilcoxon, qualora lo si ritenga opportuno, sulla base della verifica della normalità della distribuzione della sAV.
- Sono considerati statisticamente significativi p-value inferiori a 0.05.
- Le analisi statistiche sono condotte tramite il software Jamovi.

4.3.2. Risultati

La durata d'impianto dei sistemi di pacing VDD con monocatetere nei 29 pazienti arruolati è una variabile che segue una distribuzione non normale dei dati, infatti, il test di Saphiro-Wilk, a fronte di un p-value di 0.005 (< 0.05), rifiuta l'ipotesi nulla H_0, secondo cui essa è distribuita normalmente. A fronte di questo, la mediana del periodo d'impianto è pari a 12.5

(6.75 – 32.0) mesi. I modelli di pacemaker coinvolti sono i seguenti: 9 su 29 “Gea vdr” (31 %), 1 su 29 “Iris vdr” (3.4 %) e 19 su 29 “Kadmos VDD MR” (65.5 %). Quest’ultimi differiscono dai primi due modelli, poiché sono dotati di compatibilità MRI e possibilità di monitoraggio da remoto. Gli Iris vdr presentano esclusivamente quest’ultima caratteristica ed i Gea vdr nessuna delle precedenti. Il Kadmos VDD MR rappresenta il modello di ultima generazione con cui realizzare il sistema di pacing VDD con monocatetere. Tali differenze intrinseche non influiscono sulla capacità del sistema di funzionare in modalità atrio-guidata e di rilevare l’attività intrinseca atriale, non impattando, di conseguenza, sul calcolo della sAV. Le tipologie di cateteri, utilizzate per realizzare i sistemi di pacing VDD, sono le seguenti: 10 soggetti su 29 (34.5 %) sono portatori del modello “Phymos 4”, 18 su 29 (62.1 %) “PHYMOS 44 MRI” ed 1 su 29 (3.4 %) “PHYMOS 44L MRI”. Le differenze tra i vari cateteri, allo stesso modo dei pacemaker, non impattano sui valori della sAV, perché le caratteristiche del dipolo atriale flottante sono le medesime tra i vari modelli. La Tabella 12 riporta i parametri descrittivi della variabile sAV per i sistemi VDD considerati validi (24/29).

Pazienti VDD Validi	**Mediana [%]**	**IQR [%]**	**P-value (S – W)**
24	97.0	92.0 - 98.3	0.003

Tabella 12: Numero di pazienti, Mediana della sAV con range interquartile e P-value del Test di Saphiro-Wilk.

Come si può notare, è stato effettuato un test di Saphiro-Wilk, al fine di verificare se la distribuzione della variabile della sincronizzazione atrioventricolare rispettasse l’ipotesi di essere distribuita secondo una normale. È stato riscontrato un valore pari a 0.003 ($p < 0.05$), si rifiuta quindi l’ipotesi nulla H_0 che i dati seguano una distribuzione normale. Di conseguenza per descrivere il campione si utilizza la mediana ed intervallo interquartile della variabile sincronizzazione atrioventricolare, che risultano pari a 97.0 (92.0 - 98.3) %.

Successivamente, per i sistemi di pacing VDD considerati validi è stata stimata la mediana della sincronizzazione atrioventricolare mediante un intervallo di confidenza al 95 % (IC_{95}), tenendo in considerazione la distribuzione non normale dei dati. Questo calcolo è stato realizzato mediante il modulo ESCI del software Jamovi, dove è stata appositamente selezionata la caratteristica di non normalità della distribuzione:

Variabile	Media	Mediana	Inferiore IC_{95}	Superiore IC_{95}	SD	Pazienti VDD Validi
SAV [%]	95.3	97.0	92.0	98.0	4.70	24

Tabella 13: Stima della sAV mediante intervallo di confidenza al 95 %, valore della media, mediana, SD.

Per procedere all'analisi dell'End point secondario, si è utilizzato il test W non parametrico dei Ranghi di Wilcoxon: l'ipotesi nulla H_0 consiste nell'affermare che per la popolazione con sistemi VDD validi il valore mediano della sincronizzazione atrioventricolare sia inferiore al 90 % (H_0: $\text{Mediana}_{sAV} < 90$ %). L'ipotesi viene rifiutata e nella Tabella 14 vengono riportati i valori del test effettuato: p-value, dimensione dell'effetto ed i rispettivi valori dell'intervallo di confidenza al 95 % (IC_{95}).

Mediana [%]	P-value	Dimensione dell'effetto	Inferiore IC_{95} dimensione dell'effetto	Superiore IC_{95} dimensione dell'effetto
97.0	< 0.001	1.12	0.603	1.63

Tabella 14: Test W dei Ranghi di Wilcoxon, dimensione dell'effetto e relativo IC_{95}.

Dalla correlazione biseriale di rango del test statistico si evince un treatment effect pari a 1.12 con IC_{95}. È opportuno evidenziare che l'intervallo di confidenza, che stima il valore reale della dimensione dell'effetto, risulta ampio, con un minimo pari a 0.603 e massimo 1.63: un numero maggiore di soggetti comporterebbe una migliore stima dell'intervallo di confidenza per la dimensione dell'effetto, riducendone l'ampiezza e rendendolo più accurato.

Come compiuto per l'analisi retrospettiva del database aziendale, anche per questo studio si è cercato di valutare quanti soggetti portatori di sistemi di pacing VDD considerati validi presentano un valore di SAV superiore al 90 %. Dai risultati emerge che il 91.6 % è caratterizzato da un valore di sAV superiore al 90 %. Non è stato possibile valutare a livello statistico la bontà di questo risultato e verificare che questa popolazione sia almeno l'80 % del numero di soggetti portatori di sistema VDD valido attraverso un test sulle proporzioni. Il numero di individui necessari, restituito dal calcolo della dimensione campionaria, è ampiamente maggiore di quello di pazienti VDD validi: impostata una proporzione di

riferimento p_0 pari a 0.80, proporzione osservata p_1 pari al 0.916 (22/24), livello di confidenza del 95 % e potenza desiderata del test dell'80 %, il numero di soggetti necessario è 141. Non avendo un campione adeguato non è stato possibile fare delle considerazioni a riguardo.

Si passa poi a considerare il gruppo di pazienti portatori di sistema di pacing VDD non valido, composto in totale da 5 individui su 29 (17.2%). Essendo cinque pazienti, nei quali il sistema di pacing VDD viene considerato fallito, è opportuno compierne un'analisi accurata:

Motivo di Fallimento	**Frequenze**	**% del Totale**
SND	1	1/5 (20 %)
SVT	4	4/5 (80 %)

Tabella 15: Frequenze dei motivi di fallimento dei sistemi di pacing VDD non validi.

- 1 paziente su 5 è andato incontro al fallimento a causa dello sviluppo della malattia del nodo del seno (SND), infatti, il valore della sAV ha subito una diminuzione, passando dal valore 83 % nel primo controllo a 60 % nel secondo. È stata rilevata una diminuzione dell'ampiezza del segnale di sensing atriale tra i due controlli ambulatoriali, tuttavia, in entrambi i casi i valori sono ampiamente superiori al margine di sicurezza, il quale prevede che il segnale dell'attività atriale intrinseca sia superiore al triplo della sensibilità, in questo caso impostata a 0.12 mV. Questo indicherebbe che la riduzione della sAV tra i due controlli sia dovuta a ragioni cliniche più che tecniche, quali l'undersensing atriale. A supporto di questa osservazione, si deve specificare che il valore della variabile "Good Margin Atrial Sensing" [%] è pari a 94 %: questo significa che per il 94 % del tempo, durante i 3 mesi intercorsi tra i due controlli, il segnale di sensing atriale è stato almeno il triplo della sensibilità impostata. Ciò indica che il sistema è correttamente in grado di rilevare l'attività intrinseca atriale, escludendo, di conseguenza, l'undersensing. Inoltre, la frequenza base impostata pari a 50 b.p.m. suggerisce che il sistema è altresì in grado di atrio-guidarsi fino a frequenze sinusali uguali. A fronte di queste considerazioni, escludendo l'undersensing atriale, presenza di tachicardia sopraventricolari e scorretta programmazione della frequenza base, il sistema di

pacing VDD di questo paziente può considerarsi fallito a causa dello sviluppo della malattia del nodo del seno.

- 4 pazienti su 5 hanno sviluppato durante i tre mesi di osservazione eventi di tachicardia sopraventricolare (SVT) persistente/cronica: è opportuno specificare che già al primo controllo ambulatoriale per questi soggetti erano stati rilevati episodi tachiaritmici atriali, i quali durante il periodo di follow-up sono aumentati in numero e durata. 2 pazienti su 4 sono stati riprogrammati in modalità VVI al secondo controllo a causa di SVT persistente/cronica, 1 su 4 è stato considerato direttamente non idoneo a causa della percentuale di cambio modo > 90 % ed inserito nella lista degli impianti falliti, infine, l'ultimo paziente necessita di ulteriori valutazioni. Per questi 4 pazienti la media della variabile "Mode Switch %" è 76.7 ± 35.7 %.
- Nessuno dei sistemi di pacing VDD dei pazienti arruolati nello studio è stato considerato non valido a causa di undersensing atriale.

Considerando i pazienti con sistema di pacing VDD valido, in 5 soggetti su 24 l'ampiezza del segnale di sensing atriale, espresso dalla variabile "Sensing A" [mV], durante il periodo di follow-up non è stata tale da rispettare il margine di sicurezza, ovvero essere in modulo il triplo del valore della sensibilità impostata (0.12 mV). Nonostante questo, i valori di sAV di tali pazienti sono maggiori del 90 %.

Risulta interessante analizzare i pazienti con sistema di pacing VDD valido, che avessero episodi di SVT parossistici: a tal proposito si ricorre nuovamente alla valutazione della percentuale di cambio modo sia rilevata al primo controllo ospedaliero sia al secondo. Dei 24 pazienti con sistema di pacing VDD valido 3 presentavano, al primo controllo, valori di "Mode Switch %" pari a 2.7 %, 30.1 %, 21.5 % ed al secondo controllo rispettivamente 0.0 %, 1.6 %, 1.4 %: questo porta a concludere che si trattasse di tachicardie sopraventricolari parossistiche e non croniche, quindi, i pazienti in questione fin dal primo controllo erano idonei all'arruolamento. I sistemi VDD con monocatetere di questi soggetti hanno svolto regolarmente la propria attività, infatti, hanno presentato ottime prestazioni, confermate da valori di sAV del 100 %, 92 % e 97 % durante il periodo di follow-up.

Infine, vengono riportate le descrittive delle variabili "Ampiezza soglia V" [V] (ampiezza del segnale della soglia di stimolazione in ventricolo), "Sensing A" [mV] (ampiezza del segnale registrato in atrio) ed "Impedenza catetere" [Ω] (impedenza rilevata dal catetere nel sito di stimolazione). Non è stata riportata anche la variabile riguardante il segnale di sensing ventricolare [mV], poiché per segnali superiori ai 12 mV, il pacemaker registra la dicitura ">

12 mV" (10 pazienti su 29). Per nessun soggetto è emersa la condizione di sensing atriale assente, di conseguenza, si evince che i valori di sensibilità atriale utilizzati, 0.12 mV e in particolare 0.08 mV, sembrerebbero efficaci nel garantire un rilevamento corretto del segnale di sensing atriale. La variabile di ampiezza del segnale della soglia ventricolare, che segue una distribuzione normale, confermata da un test di Saphiro-Wilk (p-value > 0.05), presenta media 0.621 $\pm$ 0.265 V. Per le altre due variabili, che seguono una distribuzione dei dati non normale (p-value < 0.05), si riportano le mediane con IQR seguenti: per l'impedenza dell'elettrocatetere 510 (440-640) Ω e per l'ampiezza del segnale di sensing atriale 0.370 (0.300-0.810) mV.

4.3.3. Discussione

Per la realizzazione di questo studio prospettico sono stati arruolati 29 pazienti ed il periodo mediano d'impianto è di 12.5 (6.75-32) mesi. Questo lasso di tempo è riferito al catetere poiché, a differenza dello stimolatore, che, una volta scaricata la batteria, viene sostituito anche in assenza di guasti o complicazioni, esso rimane in sito. Un impianto è considerato "stabile" quando il catetere risulta impiantato da almeno tre mesi, periodo necessario affinché termini lo stato infiammatorio causato dal posizionamento e dal contatto del catetere stesso con la parete miocardica, che può indurre episodi tachiaritmici, quali fibrillazione atriale. La stabilità dell'impianto, quindi, ha un impatto non trascurabile sulle prestazioni di un sistema di pacing VDD con monocatetere, come descritto nel paragrafo 2.3. *Elettrocateteri*.

Tra i 24 sistemi di pacing VDD ritenuti validi, ve ne sono 2 che al primo controllo hanno presentato caratteristiche ai limiti dell'idoneità per l'arruolamento allo studio: questi pazienti presentavano episodi di tachicardia sopraventricolare (SVT) in numero e durata tale da rendere difficile la distinzione tra episodi parossistici e cronici. È stato quindi deciso di classificare temporaneamente questi soggetti come "non idonei", rendendo comunque uniforme la programmazione dei loro dispositivi, come da protocollo. Anche per questi è stato fissato un secondo controllo ospedaliero, a distanza di 3-4 mesi dal primo, con lo scopo di rivalutarli. Trascorso il lasso di tempo prefissato, i sistemi di pacing VDD con monocatetere di questi due pazienti sono stati ritenuti validi e, conseguentemente, i loro dati sono stati considerati nelle analisi svolte. Questi individui sono stati considerati validi poiché hanno mostrato una netta diminuzione della percentuale di cambio modo, principale indicatore della presenza di SVT, passando dai valori del 30.1 % e 21.5 % a rispettivamente 1.6 % e 1.4%. Questo miglioramento clinico ha permesso un funzionamento regolare dei sistemi di pacing

VDD in questione, i quali, in aggiunta a ciò, hanno presentato entrambi valori di sAV superiori al 90 %.

L'end-point primario prevede la stima della mediana sAV nel gruppo di pazienti con sistema di pacing VDD valido mediante un intervallo di confidenza del 95 % (IC_{95}). È opportuno compiere una precisazione: all'inizio dello studio, la dimensione campionaria, necessaria alla stima in questione, era stata calcolata assumendo che la variabile in esame fosse caratterizzata da una distribuzione normale dei dati. Questa assunzione aveva condotto ad una dimensione campionaria di 13 pazienti. Tuttavia, durante l'analisi esplorativa dei dati, è stato condotto un opportuno test di Saphiro-Wilk, il quale, rifiutando l'ipotesi nulla H_0 di normalità, ha invalidato l'assunzione di partenza e le basi del calcolo iniziale. Tutto ciò ha prodotto un impatto sull'ampiezza dell'intervallo di confidenza in questione: di fronte ad una distribuzione non normale dei dati il calcolo dell'intervallo di confidenza è risultato più complesso. In conseguenza a ciò, a parità di numero di pazienti, l'ampiezza dell'intervallo di confidenza è risultato maggiore rispetto a quella prevista sotto l'ipotesi di normalità: l'ampiezza dell' IC_{95} ottenuta dalla stima effettuata è pari a 6 %. Un campione di 13 pazienti sarebbe stato sufficiente per un intervallo di confidenza di ampiezza pari a 5 % sotto l'ipotesi di normalità. Con un numero maggiore di individui la stima della mediana della sAV avrebbe potuto essere più precisa, riducendo quindi l'ampiezza dell'intervallo di confidenza. Nonostante tutto questo, il risultato ottenuto sembrerebbe comunque promettente, in riferimento all'obbiettivo preposto dall'End-point primario, in quanto gli estremi dell'intervallo di confidenza, utilizzato per la stima della mediana della sAV, sono in ogni caso superiori al valore considerato ottimale dalla letteratura, pari al 90 %.

Il secondo End-point prevede di valutare se il valore della mediana della sAV nel gruppo con sistema di pacing VDD valido sia maggiore di quello di riferimento, pari al 90 %: il test W dei Ranghi di Wilcoxon porta al rifiuto dell'ipotesi nulla H_0 ($p < 0.05$), secondo cui la mediana della sAV del campione sia inferiore al 90 %. In aggiunta a ciò, è utile considerare la stima con IC_{95} della sAV nella popolazione dei sistemi VDD validi sopra discussa: presenta un valore minimo del 92.0 % e questo sembrerebbe avvalorare non solo che il valore della sAV sia diverso da quello di riferimento del 90 %, ma che risulti addirittura superiore.

Si noti che un unico paziente su 29 ha sviluppato malattia del nodo del seno (SND), patologia che richiederebbe l'impianto di un sistema DDD per essere fronteggiata, tuttavia, come già esplicato nel paragrafo riguardante i risultati ottenuti, può essere considerato un fallimento a sfondo clinico, piuttosto che tecnico da parte del sistema VDD. I 4 pazienti su 29, che hanno mostrato SVT cronica/persistente, avrebbero rappresentato un fallimento anche per un sistema

DDD: qualora la tachicardia sopraventricolare diventi persistente, anche quest'ultimo non sarebbe in grado di gestire l'attività caotica dell'atrio, perdendo, conseguentemente, l'ottimizzazione emodinamica proveniente dalla sincronizzazione tra l'attività atriale e ventricolare.

In merito all'azione di sensing atriale compiuta dai sistemi di pacing VDD, è fondamentale notare che non si è verificato alcun episodio di undersensing e questo conferma l'efficacia del dipolo flottante nella ricezione del segnale intrinseco della cavità atriale in tutte le varie situazioni, anche quelle più al limite. Le variazioni dell'ampiezza di tale segnale, rilevate durante i due controlli ospedalieri, possono essere giustificate dalla natura flottante del dipolo stesso, il quale, non essendo a contatto con la parete, a causa dei movimenti della muscolatura miocardica è sensibile a variazioni della sua posizione all'interno della camera atriale e ciò potrebbe implicare delle variazioni del segnale di sensing atriale.

Come scritto nei paragrafi precedenti, 3 mesi è il tempo necessario per la guarigione del tessuto cardiaco nel sito di impianto del catetere. Questo lasso temporale è il limite, oltre al quale, comincia la stabilizzazione dei valori della soglia di pacing e dell'impedenza dell'elettrocatetere. Dai valori dell'ampiezza del segnale della soglia di pacing e di impedenza dell'elettrocatetere, ricavati dall'analisi descrittiva dei soggetti arruolati in questo studio è emerso che nessun paziente presenta valori di impedenza fuori dall'intervallo 250-2000 Ω, considerato accettabile. Questo significa che i sistemi di pacing VDD dei pazienti in questione sono caratterizzati dalla stabilità dell'elettrocatetere: non sono avvenuti fenomeni di dislocazione o danneggiamento di quest'ultimo e la stimolazione del tessuto cardiaco avviene regolarmente. È opportuno specificare che dei 29 pazienti totali, 15 possiedono una configurazione di pacing bipolare e 14 unipolare. Il valore medio di ampiezza del segnale della soglia di pacing evinto è 0.621 ± 0.265 V, il quale risulta perfettamente in linea con i valori ritenuti idonei dalla letteratura scientifica per i cateteri a fissazione passiva posizionati in ventricolo destro [15]. Questo avvalora ulteriormente l'ipotesi che non siano avvenute problematiche connesse all'attività elettrostimolatoria nei pazienti arruolati in questo lavoro.

Il limite principale del presente studio consiste nel ridotto numero di pazienti arruolato: a causa dell'età avanzata e di un quadro clinico patologico dei soggetti, si sono verificati vari decessi, che hanno ridotto il numero di individui potenzialmente arruolabili, rispetto a quello iniziale del registro fornito dall'ospedale. In seconda battuta, alcuni pazienti non si sono presentati ai controlli, come inizialmente pianificato e pertanto sono stati esclusi dall'analisi. In aggiunta a ciò, un'ulteriore limitazione è il periodo mediano d'impianto dei cateteri componenti i sistemi di pacing VDD nella popolazione considerata, che risulta 12.5 (6.75 –

32.0) mesi, ed il periodo di follow-up di 3 mesi. Questi possono essere considerati relativamente brevi, infatti, la maggior parte degli articoli, usufruibili dalla letteratura scientifica, osservano i valori di sAV e delle altre variabili tratte in esame per impianti più longevi e periodi di follow-up, che raggiungono anche i 6 anni.

A fronte di tutto ciò, da questo studio pilota sembrerebbe emergere che, usufruendo della programmazione dei dispositivi descritta dettagliatamente nella sezione *4.3.1. Materiali e metodi*, si ottengano valori di sincronizzazione atrioventricolare superiori al 90 %. È auspicabile che in futuro si possa condurre il medesimo studio con un campione di popolazione più ingente, migliorando di conseguenza le stime e l'entità dei test effettuabili e, soprattutto, considerando un orizzonte temporale più lungo riguardo sia la durata media di impianto sia il periodo d'osservazione medio dei pazienti.

5. *Conclusioni e sviluppi futuri*

A fronte dei risultati ricavati dall'analisi retrospettiva del database aziendale, si può concludere che sia i dispositivi di pacing VDD con monocatetere a 60 b.p.m. di basic rate sia quelli a 50 b.p.m. presentino prestazioni generalmente soddisfacenti in termini di sAV, tuttavia, i primi sembrano essere migliori dei secondi. Basandosi sulle aspettative iniziali e sulle evidenze derivanti dalla pratica clinica ambulatoriale, per i lassi temporali dal primo al settimo, questa differenza prestazionale si pensava più consistente. Merita delle considerazioni diverse l'ottavo lasso temporale, in cui la differenza tra i due gruppi di pazienti è di entità più marcata ed in linea con le aspettative. Questo fatto potrebbe essere interpretato come segue: una basic rate a 50 b.p.m. consentirebbe di far fronte alla tendenza dei pazienti affetti da BAV ed anzianità ad una lieve malattia del nodo del seno. Quest'ultima si presenta come una leggera tendenza alla bradicardizzazione, la quale comporta il rallentamento del ritmo sinusale fisiologico, in genere al di sotto della soglia dei 60 b.p.m. La frequenza base a 50 b.p.m. permetterebbe di far fronte a questo rallentamento, permettendo una coordinazione del pacing ventricolare all'attività atriale intrinseca, riducendo le stimolazioni di scappamento. In aggiunta a quanto detto finora, sarebbero tollerate anche le bradicardie notturne, che sono fisiologiche. A fronte di tutto ciò, si pone un interrogativo su come potrebbero essere le prestazioni dei due gruppi, poste a confronto, per orizzonti temporali superiori a quelli considerati nell'analisi retrospettiva, cioè maggiori di 4 anni dalla data d'impianto. Le considerazioni condotte finora sembrerebbero supportate anche dall'analisi delle proporzioni riguardanti i pazienti con sincronizzazione atrioventricolare maggiore del 90 %: i pazienti a 50 b.p.m. di basic rate offrono probabilità maggiori di presentare sincronizzazioni atrioventricolari maggiori del 90 %. Le label, indicanti i motivi di marcatura di un sistema di pacing VDD con monocatetere come non valido, hanno ulteriormente rafforzato la teoria suddetta inerente alla capacità di far fronte alla lieve malattia del nodo seno: nei primi tre lassi temporali il gruppo di pazienti a 50 b.p.m. offre probabilità inferiori di subire marcatura di non validità a causa della malattia del nodo del seno. In riferimento alle considerazioni tratte, è stato realizzato lo studio pilota prospettico in collaborazione con il reparto di Cardiologia dell'Ospedale Policlinico San Martino di Genova. I pazienti arruolati in questo studio sono stati sottoposti ad un'uniformità dei parametri del dispositivo, pensata specificatamente per favorire il più possibile le prestazioni in termini di sAV in linea con le deduzioni tratte dal lavoro sul database: la caratteristica principale consiste nel parametro della basic rate impostato a 50 b.p.m. Sono emersi dei risultati, che sembrerebbero confermare

le ottime prestazioni dei sistemi di pacing VDD con monocatetere: l'estremo inferiore della stima della sincronizzazione atrioventricolare con IC_{95} per i dispositivi ritenuti validi è superiore al valore di riferimento 90 % ed è poco probabile che sia frutto del caso che questi presentino una mediana della sAV superiore al suddetto valore. Va notato che i pazienti arruolati in questo studio possiedono un periodo mediano d'impianto dei dispositivi di circa un anno, il quale risulta inferiore al lasso temporale massimo considerato dall'analisi del database aziendale: esso è considerato un orizzonte temporale non sufficiente alla realizzazione di un'analisi di tale programmazione nel medio-lungo termine, che darebbe maggiori informazioni circa le prestazioni di questo sistema nel tempo. Considerando le motivazioni, per le quali si giunge a considerare un sistema di pacing VDD non valido, va fatto notare che solo un paziente, rispetto al numero totale, ha sviluppato malattia del nodo del seno, patologia che richiederebbe l'utilizzo di un doppio catetere. In aggiunta a ciò, si evidenzia che quattro soggetti hanno sviluppato tachicardia sopraventricolare: essa rappresenterebbe motivo di fallimento anche per un dispositivo DDD, prevedendo un cambio di programmazione in VVI e perdendo i benefici intrinseci della modalità VDD.

Entrambi gli studi compiuti in questo lavoro di tesi, considerando le prestazioni dei sistemi di pacing VDD con monocatetere in termini di sincronizzazione atrioventricolare, evidenziano un'ottima funzionalità del dipolo flottante di 3 cm, adibito all'attività di sensing atriale. In aggiunta alle ottime performance di cui si è trattato finora, anche l'analisi dell'ampiezza del segnale dell'attività atriale è un indicatore dell'ottima funzionalità del dipolo. I pazienti, ritenuti VDD validi, provenienti dall'analisi del database aziendale hanno dimostrato di non presentare fluttuazioni di grande entità nei vari lassi temporali della mediana dell'ampiezza del segnale di sensing atriale, assumendo come valori di minimo e massimo rispettivamente 0.640 mV e 0.750 mV. In aggiunta a ciò, i valori di questo segnale, sono risultati ottimali anche per i sistemi VDD validi considerati nello studio clinico prospettico con mediana pari a 0.370 (0.300 – 0.810) mV: in quest'ultimo sono stati reclutati pazienti con una sensibilità del dipolo pari a 0.12 mV, salvo specifiche esigenze cliniche, e per nessuno è emersa la condizione di undersensing. Questo conferma la capacità da parte del dipolo atriale di rilevare attività cardiaca intrinseca e, oltre a ciò, va notato che la possibilità di impostare la sensibilità a 0.08 mV garantirebbe di far fronte anche ad eventuali impedimenti nella ricezione del segnale dell'attività atriale.

In conclusione, a fronte di tutte le deduzioni tratte dai due studi, si può affermare che le prestazioni del sistema di pacing VDD con monocatetere prodotto dall'azienda MEDICO S.R.L. siano efficaci clinicamente, soprattutto se supportate da un'adeguata programmazione

dei parametri: sembrerebbe che la basic rate a 50 b.p.m. sia un aspetto chiave per massimizzare il funzionamento del dispositivo in questione, soprattutto, considerando orizzonti temporali di lungo termine. Considerando i pazienti affetti da blocco atrioventricolare di vario grado, caratterizzati da funzionalità del nodo del seno e competenza cronotropa, questo dispositivo può offrire sia ottime performance in termini di sAV sia i benefici, tipici dell'utilizzo di un unico elettrocatetere, come confermato dall'assenza di eventi avversi registrati dallo studio clinico compiuto presso il policlinico San Martino. Tutto ciò potrebbe rappresentare un passo in avanti nel donare più considerazione clinica a questo dispositivo che ad oggi, è visto come un'alternativa al pacing bicamerale DDD per i pazienti che presentino accessi vascolari di complicato utilizzo, come confermato dalle linee guida dell'ESC.

In merito all'analisi del database aziendale va menzionata la seguente difficoltà: i dati sono stati raccolti da controlli ambulatoriali attuati da parte di molti professionisti sanitari, di conseguenza le programmazioni dei device sono frutto anche della loro soggettività, basti pensare alla preponderanza del numero di pazienti a 60 b.p.m. di basic rate rispetto a quelli a 50 b.p.m. Quindi i dati sono caratterizzati da una complessiva non uniformità della programmazione: è stato un lavoro retrospettivo in cui si è indagato su delle caratteristiche comuni, che potessero aumentare le prestazioni dei dispositivi.

Questo lavoro di tesi presenta nella sua complessità diverse limitazioni, tra le quali l'orizzonte temporale: a fronte delle evidenze ottenute dall'analisi del database aziendale, sarebbe opportuno realizzare uno studio, con finalità prospettica, dove vengono analizzate le prestazioni dei sistemi di pacing VDD con monocatetere per orizzonti temporali di durata maggiore. Quest'ultimi sono da intendere sia come periodi di follow-up più lunghi sia come lassi temporali maggiori intercorsi dalla data d'impianto del sistema stesso. Entrando più nello specifico, sarebbe congruo realizzare un lavoro dove viene analizzato un gruppo a 60 b.p.m. ed uno a 50 b.p.m. di basic rate, con le rispettive ottimizzazioni dei parametri dei dispositivi, ed osservare come per orizzonti temporali più lunghi si comportino entrambe, mettendo in evidenza le differenze. Qualora il numero di pazienti arruolabili nello studio condotto presso il Policlinico San Martino fosse stato più ampio, sarebbe stato opportuno compiere quanto appena esplicato, tuttavia, è stato necessario adattarsi alla difficoltà di sovrapporre le attività previste da questo studio con quelle ambulatoriali quotidiane. In aggiunta a quanto trattato finora, sarebbe necessario verificare anche come altri parametri programmabili possano influire sulle prestazioni dei sistemi di pacing VDD con monocatetere e quale configurazione di questi sia la combinazione migliore per massimizzare le

performance dei dispositivi: lo scopo consiste nel trarre il massimo beneficio clinico per il paziente, avvicinandosi sempre di più alle caratteristiche del ciclo cardiaco fisiologico. Sarebbe di fondamentale importanza implementare uno studio prospettico che preveda l'utilizzo di esami clinici, quali Ecocardiogramma ed Holter, al fine di classificare clinicamente ed in maniera accurata i pazienti arruolati: il primo servirebbe a comprendere la struttura del cuore ed eventuali anomalie, lo stato delle valvole cardiache, la contrazione del miocardio ed il comportamento del flusso sanguigno, il secondo a conoscere nel dettaglio l'attività elettrica del cuore e l'eventuale presenza di aritmie intermittenti. In aggiunta a quanto detto finora, sarebbe utile valutare l'impatto delle funzioni di autoregolazione della frequenza cardiaca base da parte del dispositivo e quanto queste siano in grado di adattarsi accuratamente alle esigenze cliniche dei pazienti portatori di tali device.

A oggi il sistema di pacing VDD con monocatetere dalle linee guida dell'ESC viene ancora considerato un'alternativa al dispositivo DDD, tuttavia, condurre un confronto diretto tra i due potrebbe risultare fuorviante, se non condotto in maniera estremamente rigorosa ed uniformata. In primo luogo, sarebbe necessario conoscere in maniera approfondita la salute del miocardio dei pazienti partecipanti e che questa sia il più uniforme possibile tra questi e che l'impianto dei dispositivi VDD e DDD avvenga per lo stesso problema clinico. Solo tramite l'applicazione di questa metodologia, che risulta essere estremamente complicata da realizzare in ambito clinico ambulatoriale, si potrebbe compiere un confronto in maniera equa e rigorosa.

Infine, come ulteriore sviluppo futuro, sarebbe interessante valutare le prestazioni del sistema di pacing VDD in relazione alla condizione di post impianto delle valvole aortiche transcatetere (TAVI): questo intervento può, in alcuni casi, indurre disturbi bradicardici e della conduzione, quali blocco atrioventricolare o blocco di branca. Tali patologie possono essere di natura temporanea o permanente, richiedendo, di conseguenza, l'ausilio di un pacemaker per poterle gestire al meglio. Nel caso in cui i disturbi aritmici si risolvano e l'uso del pacemaker non sia più necessario, il sistema di pacing VDD con monocatetere sarebbe più facile da rimuovere, avendo un unico catetere su cui dover agire, riducendo, di conseguenza, i rischi connessi all'estrazione. Se, al contrario, l'attività di pacing dovesse essere di natura permanente, il paziente avrebbe un unico elettrocatetere inserito nel sistema cardiocircolatorio, migliorando il beneficio emodinamico e diminuendo il rischio di complicanze, quali infezioni o dislocazioni. La letteratura scientifica asserisce che per i pazienti affetti da BAV indotto da TAVI ad un anno dall'impianto le prestazioni dei sistemi di

pacing VDD con monocatetere e dei dispositivi DDD tradizionali sono equiparabili, rendendo il primo la scelta più conveniente, a fronte delle motivazioni suddette [32].

BIBLIOGRAFIA:

[1] G. Anastasi et alii, 2019, “Trattato di ANATOMIA UMANA sistemica e funzionale – volume 1”, quinta edizione, pag. 473-478 484-489 493-494, Edi.Ermes S.r.l – Milano.

[2] K. P. Santosh, C. Josè-Angel, A. E. Kenneth, 2021, “Anatomy of the cardiac conduction system”, pag. 15-25, Pacing Clin Electrophysiology.

[3] G. K. Demosthenes, F. Morady, 2022, “Clinical Cardiac Electrophysiology: a pratical guide”, pag. 24-26, Elsevier – Philadelphia.

[4] M. Costantini, 2022, “I disturbi del ritmo cardiaco. Meccanismi, diagnosi e terapia delle aritmie”, pag. 8-12-14, McGraw-Hill Education (Italy) S.r.l – Milano.

[5] F. Vetta, L. Marinaccio, G. Vetta, 2020, “Alternative Sites of Ventricular Pacing: His Bundle Pacing”, pag. 218-223, Monaldi Archives for Chest Disease Vol 90 (2)

[6] P. Pagliaro, C. Penna, 2022, “Fisiologia Cardiovascolare”, pag 13-22, EdiSES ediszioni S.r.l – Napoli.

[7] R. E. Phillips, M. K. Feeney, 1983, “I ritmi cardiaci – Guida sistematica all’interpretazione”, seconda edizione, pag. 18-20, Verducci Editore - Roma

[8] J. L. Martindale, D. F. M Brown, 2018, “Guida illustrata all’interpretazione dell’ECG”, seconda edizione, pag. 12-15, Piccin Nuova Libraria S.p.A – Padova.

[9] J. Zang et alii, 2023, “AmtNet: Attentional multi-scale temporal network for phonocardiogram signal classification”, pag. 1-2, Elservier.

[10] F. Vianello, 2022, “La valvola aortica artificiale: particolare interesse per la fase di chiusura” (Tesi di Laurea), pag. 18-19, Università degli Studi di Padova – Padova.

[11] M. K. Hawks, L. B. PMadison, O. O. Malu, 2021, “Sinus Node Dysfunction”, Volume 104 Number 2 pag. 179-185, American Academy of Family Physician.

[12] P. H. Brubaker, D. W. Kiizman, 2011, “Chronotropic Incompetence: Causes, Consequences and Managment”, pag 1-5, Circulation, Author Manuscript, HHS Public Access.

[13] S. Iliceto, R. Razzolini, 2019, “Manuale di Cardiologia”, pag. 55-60 77-78, Piccin Nuova Libraria S.p.A. – Padova.

[14] V. Guzzo, N. Di Giovanni, 2002, “Principi di cardiostimolazione definitive mono e bicamerale”, pag. 15-27, Angelo Mazzotta editore – Castelvetrano.

[15] V. Kutyifa et alii, 2013, “Direct comparison of steroid and non-steroid eluting small surface pacing leads: Randomized, multicenter clinical trial”, pag. 431-438, Cardiology Journal, Vol. 20-4.

[16] L. Liu et alii, 2015, “A long-term, prospective, cohort study on the performance of right ventricular pacing leads: comparison of active-fixation with passive-fixation leads”, pag. 1-5, Scientific Reports.

[17] S. Pecha et alii, 2016, “Coronary Sinus Lead Removal: A Comparison between Active and Passive Fixation Leads”, pag. 1-9, Plos one.

[18] M. Glikson et alii, 2021, “2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy”, pag. 3427-3520, European Heart Journal.

[19] L. A. Geddes, 2004, “Accuracy limitations of chronaxie values”, pag. 176 – 181, IEEE Transactions on biomedical engineering, vol. 51.

[20] M. Kotsakou et alii, 2015, “Pacemaker insertion”, pag. 1-8, Annals of Translational Medicine.

[21] K. Keller, C. Sinning, A. Schulz et alii, 2021, “Righ atrium size in the general population”, pag. 1-11, Scientific Reports.

[22] D. Katritsis, J. Camm, 1991, “Single-Lead VDD Pacing: Excellence or Expedience”, pag. 917-922, Clin. Cardiol. 14 - London.

[23] G. E. Antonioli, 1994, “Single Lead Atrial Synchronous Ventricular Pacing: A Dream Come True”, pag. 1531-1547, PACE vol.17.

[24] C. W. Israel, J. B. Bockenforde, 1998, “Pacemaker Event Counters: Possible Sources of Error in Calculation of AV Synchrony in VDD Single Lead Systems as an Example for Present Limitations”, pag. 489-493, PACE vol. 21.

[25] S. Feldman, H.N. Neufeld. 1983, “Loss of Sinus Activity after Long-Term Permanent VVI Pacing” pag. 81-82, Springer Nature.

[26] U. K. H. Wiegand et alii, 2003, “Long-Term Complication Rates in Ventricular, Single Lead VDD, and Dual Chamber Pacing”, pag. 1961-1969, PACE vol. 26.

[27] U. K. H. Wiegand et alii, 2001, “Cost-effectiveness of dual-chamber pacemaker therapy: does single lead VDD pacing reduce treatment costs of atrioventricular block?”, pag. 174-180, European Heart Journal vol. 22.

[28] G. Hindricks et alii, 2020, “2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio.Thoracic Surgery (EACTS)”, pag. 385, European Heart Journal.

[29] K. D. Tiver et alii, 2021, “Atrial fibrillation burden: an update-the need for a CHA_2DS_2-VASc-AFBurden score”, pag. 665-673, Europace.

[30] J. L. Rey et alii, 1998, “Single-lead VDD pacing: Long-term experience with four different systems”, pag. 1036-1039, vol. 135, American Heart Journal.

[31] J. L. Peacock, P. J. Peacock, 2020, “Oxford Handbook of Medical Statistics”, seconda edizione, pag. 88, OXFORD UNIVERSITY PRESS – Oxford (UK)

[32] W. K. Chan et alii, 2018, “Single Versus Dual Lead Atrioventricular Sequential Pacing for Acquired Atrioventricular Block During Transcatheter Aortic Valve Implantation Procedures”, pag. 633-637, vol. 122, The American Journal of Cardiology.

RIFERIMENTI ALLE IMMAGINI

- Fig. 1-4: G. Anastasi et alii, 2019, "Trattato di ANATOMIA UMANA sistemica e funzionale – volume 1", quinta edizione, pag. 473-478 484-489, Edi.Ermes s.r.l – Milano.
- Fig. 5: M. Costantini, 2022, "I disturbi del ritmo cardiaco. Meccanismi, diagnosi e terapia delle aritmie", pag. 8, McGraw-Hill Education (Italy) S.r.l – Milano.
- Fig. 6: K. P. Santosh, Josè-Angel C., Kenneth A. E., 2021, "Anatomy of the cardiac conduction system", pag. 16, Pacing Clin Electrophysiology.
- Fig. 7: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8576516/figure/fig1/
- Fig. 8-10: P. Pagliaro, C. Penna, 2022, "Fisiologia Cardiovascolare", pag 14-16-17-50, EdiSES ediszioni S.r.l – Napoli.
- Fig. 11: https://app.testammissione.com/fisiologia-cardiaca/
- Fig. 12: https://massimoriccimd.wordpress.com/2018/03/20/i-blocchi-atrio-ventricolari/
- Fig 13: https://af-ablation.org/procedure-e-terapie/impianto-di-dispositivi-cardiaci/impianto-pacemaker-pmk/
- 14-15-16-17-19-20 a 23-35 a 49: Immagini fornite dall'azienda MEDICO S.R.L.
- Fig. 18: https://thoracickey.com/principles-and-techniques-of-cardiac-catheter-mapping/
- Fig. 24-25-26-27: L. A. Geddes, 2004, "Accuracy limitations of chronaxie values", pag. 176 – 177, IEEE Transactions on biomedical engineering, vol. 51.
- Fig. 28-34: V. Guzzo, N. Di Giovanni, 2002, "Principi di cardiostimolazione definitiva mono e bicamerale", pag. 36-44, Angelo Mazzotta editore – Castelvetrano.
- Fig. 50-52: M. Glikson et alii, 2021, "2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy", pag. 3433-3451, European Heart Journal.
- Fig. 53: M. Glikson et alii, 2021, "2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy", pag. 3451, European Heart Journal.
- Fig 54-58: Grafici ricavati dall'analisi del database aziendale.