



RELAZIONE TIROCINIO BREVE

**ANALISI DEL SEGNALE DI IMPEDENZA
TRANS-VALVOLARE DURANTE
STIMOLAZIONE CARDIACA AD ALTA
FREQUENZA**

Corso di Laurea Triennale in Ingegneria Biomedica

LAUREANDO: Eleonora Meggiato

RELATORE: Enrico Grisan

Anno Accademico 2010-2011

Indice

Introduzione	pag.5
Cap.1 Fondamenti di fisiologia cardiaca	pag.7
1.1 Origine e propagazione del battito cardiaco	
1.2 Proprietà del miocardio	
1.3 L'elettrocardiogramma	
1.4 I periodi refrattari del cuore	
1.5 I disturbi del ritmo e della conduzione	
1.6 Gli eventi meccanici del ciclo cardiaco	
1.7 La gittata cardiaca	
1.8 Contrattilità del miocardio	
Cap.2 La stimolazione elettrica del cuore	pag.16
2.1 Elettrofisiologia del tessuto miocardico	
2.2 Come si stimola il cuore	
2.3 Principi elettrici	
2.4 La soglia di stimolazione	
2.5 Il sensing	
2.6 La sensibilità	
2.7 Il catetere di stimolazione	
Cap.3 Il Pacemaker	pag.20
3.1 I componenti di un pacemaker	
3.2 Tipi di pacemaker	
3.3 Le modalità di stimolazione	
3.4 Stimolazione con risposta in frequenza	
3.5 I sensori	

- 3.6 Funzioni diagnostiche dei pm
- 3.7 Il software
- 3.8 La telemetria

Cap.4 L' Impedenza Trans-Valvolare (TVI) pag.26

- 4.1 L'impedenza cardiaca
- 4.2 L'Impedenza Trans-Valvolare (TVI)
- 4.3 Sensori emodinamici
- 4.4 Misure di impedenza cardiaca
- 4.5 Informazioni emodinamiche derivate da TVI
- 4.6 Applicazioni del TVI nei pm *rate-responsive*
- 4.7 Applicazioni del TVI nella conferma di eiezione
- 4.8 Il sensore TVI in un pm impiantabile: il modello Sophos
- 4.9 Caratteristiche degli stimolatori della famiglia Sophos

**Cap.5 Analisi dei tracciati ECG e TVI registrati durante episodi
tachiaritmici pag.32**

- 5.1 I dati raccolti
- 5.2 Analisi dei segnali mediante AcqKnowledge
- 5.3 Esempi di tracciati analizzati
- 5.4 Osservazioni e statistiche
- 5.5 Il VTI (Velocity Time Integral)
- 5.6 Correlazione tra TVI e VTI

Cap.6 Conclusioni pag.43

- 6.1 Grafici riassuntivi di tutti i pazienti analizzati
- 6.2 Utilizzo dei risultati ottenuti

Bibliografia pag.48

Introduzione

Da febbraio a giugno 2010 ho svolto la mia attività di tirocinio presso la Medico Spa di Rubano (Padova), azienda che da trent'anni opera nel campo della cardio-stimolazione, producendo sia materiale impiantabile (pacemaker e cateteri), sia apparecchiature esterne (programmatori, analizzatori di soglia di pacing e sensing, stimolatori per studi elettrofisiologici).

Negli ultimi anni l'azienda si è impegnata nello sviluppo di un sistema integrato per la misura di **TVI (Trans Valvular Impedance)**, un segnale di impedenza rilevato tra atrio e ventricolo destro attraverso i normali elettrodi collegati ad un pacemaker.

Recenti studi, frutto della collaborazione tra importanti Centri di Cardiolazione e Medico Spa, hanno dimostrato che TVI può fornire importanti informazioni circa la funzionalità meccanica del cuore. Grazie a TVI, infatti, è possibile monitorare la funzione emodinamica in termini di precarico e gittata sistolica e quindi valutare se la funzione di pompa del cuore è sostanzialmente stabile, se sta migliorando o peggiorando.

Questo innovativo indicatore, implementato nei modelli di pacemaker *Sophòs* ed *Helios* prodotti dall'azienda a partire dal 2005, permette di avere un feedback continuo sull'efficacia della programmazione del dispositivo e della terapia farmacologica.

Oltre a questa importante applicazione, sono disponibili altre funzioni basate sul concetto di TVI, come la validazione del pacing e del sensing ventricolare, con algoritmi automatici rispettivamente di adeguamento dell'energia di stimolazione in caso di stimoli inefficaci e di stimolazione di sicurezza in caso di oversensing ventricolare.

Guidata dal Dottor Franco Di Gregorio, responsabile dell'Unità di Ricerca Clinica di Medico Spa, ho analizzato il segnale TVI con un apposito software.

I dati su cui ho lavorato sono stati raccolti nel periodo 2009-2010, durante studi elettrofisiologici effettuati presso il Dipartimento Cardiovascolare dell'Ospedale San Filippo Neri di Roma.

Durante studi elettrofisiologici, è pratica normale sottoporre i pazienti a stimolazione atriale e/o ventricolare ad alta frequenza, inducendo una "tachicardia artificiale" a scopo diagnostico.

Nell'ambito della collaborazione scientifica tra Medico e San Filippo Neri, questa opportunità è stata sfruttata per registrare il segnale TVI (assieme a ECG, ventricologramma e atriogramma) e poter studiare le variazioni che il segnale subisce in funzione della frequenza cardiaca, mettendole in relazione con le variazioni della gittata sistolica misurate con l'eco-Doppler del flusso polmonare dagli operatori dello studio romano.

Confrontando l'ampiezza del segnale TVI e i valori di VTI polmonare (Velocity Time Integral, che moltiplicato per la sezione del tratto di efflusso esprime la gittata sistolica) registrati in 27 pazienti, ho provato a verificare se le variazioni dei due parametri dessero informazioni analoghe e coerenti.

Lo scopo principale è dimostrare che l'ampiezza di TVI si riduce in funzione della frequenza, in modo correlato con le variazioni della gittata sistolica, e che allo stesso tempo, il segnale, per quanto ridotto, rimane stabile nel tempo e con una morfologia costante. Se tali aspettative risultano vere, è possibile affermare che il TVI può offrire dati attendibili sull'efficienza emodinamica in condizioni critiche (tachicardia artificiale), utilizzando un sistema impiantabile che potrebbe funzionare autonomamente, senza bisogno di un operatore.

Se applicato ad un defibrillatore, il sistema basato su TVI potrebbe consentire una discriminazione corretta tra tachicardie stabili ed instabili e capire se gli effetti della stimolazione sono tollerabili o se c'è stato un severo deterioramento emodinamico. Solo nel secondo caso si dovrebbe emettere uno shock di defibrillazione, mentre le tachicardie stabili potrebbero essere trattate con metodiche

meno aggressive e meglio tollerate dal paziente, come il pacing antitachicardico. In questa prospettiva, TVI consentirebbe di ridurre l'incidenza degli shock inappropriati, problema principale nell'impiego clinico dei defibrillatori impiantabili.

Capitolo 1

FONDAMENTI DI FISIOLOGIA CARDIACA

1.1 Origine e propagazione del battito cardiaco

La formazione e la propagazione del segnale elettrico che determina la contrazione del muscolo cardiaco ha origine dall'attività del tessuto nodale, costituito da cellule miocardiche differenziate e organizzate all'interno di strutture anatomiche specializzate.

Le varie parti del cuore battono normalmente in ordinata sequenza: prima si contraggono gli atri (**sistole atriale**), poi i ventricoli (**sistole ventricolare**); durante la **diastole** tutte e quattro le camere cardiache sono rilasciate.

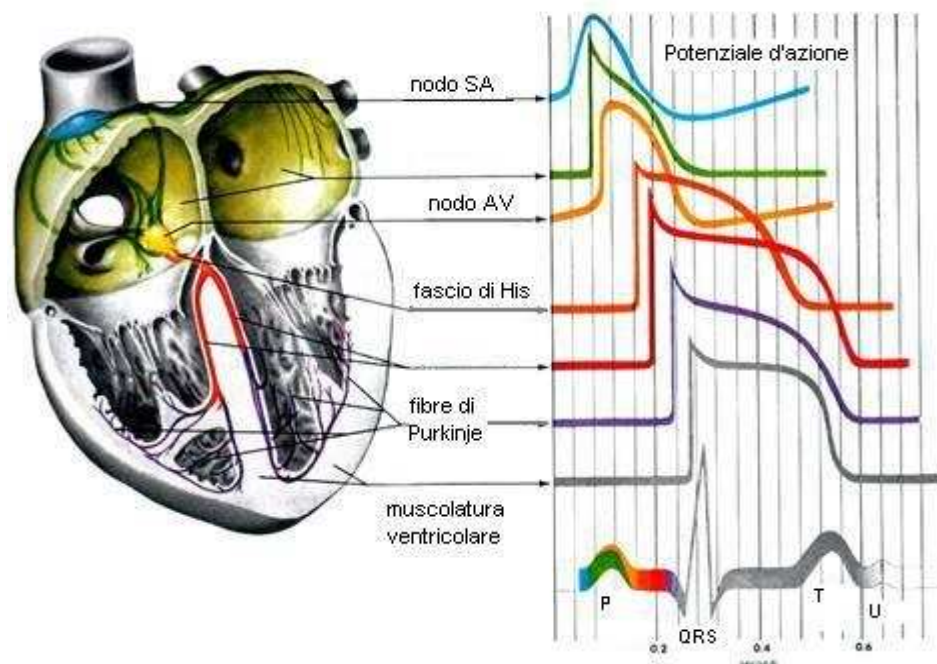
Il battito origina in un **sistema di conduzione cardiaco specializzato**, attraverso il quale diffonde in tutte le parti del miocardio. Le strutture che costituiscono il sistema di conduzione cardiaco sono: il **nodo senoatriale** (nodo SA), le **vie atriali internodali**, il **nodo atrioventricolare** (nodo AV), il **fascio di His** e le sue branche, ed il **sistema di Purkinje**. Le varie parti del sistema di conduzione,

come anche, in condizioni anormali, parti del miocardio, sono capaci di scarica spontanea. Tuttavia, il nodo SA scarica normalmente a frequenza più alta, e la sua depolarizzazione si propaga alle altre regioni prima che queste scarichino spontaneamente. Pertanto, il nodo SA è il normale **avviatore** (segnapassi o "pacemaker") **cardiaco**, la sua frequenza di scarica determina la frequenza alla quale il

cuore pulsa e la sua attività è modulata dal sistema nervoso simpatico (accelerazione) e parasimpatico (rallentamento). Esso è situato nella porzione superiore dell'atrio destro, tra la vena cava superiore e l'auricola dell'atrio destro.

Il fronte d'onda della depolarizzazione, che origina dal nodo del seno, si diffonde lungo tre vie di conduzione preferenziali all'interno dall'atrio destro e verso il tetto dell'atrio sinistro al fine di attivare simultaneamente entrambi gli atri. L'onda P dell'elettrocardiogramma di superficie corrisponde alla depolarizzazione di entrambi gli atri.

Il fronte di attivazione raggiunge il nodo AV, l'unica via di conduzione tra gli atri e i ventricoli e assume il ruolo di sincronizzarne la contrazione. Il nodo AV è localizzato in prossimità della valvola tricuspide, sul lato destro del setto interatriale. Vi sono tre fasci di fibre atriali che



conducono impulsi dal nodo SA al nodo AV: il tratto internodale anteriore di Bachman, quello mediano di Wenckebach e quello posteriore di Thorel. Conduzione si verifica anche attraverso i miociti atriali, ma essa è più veloce in questi fasci.

Dal nodo AV ha origine il fascio di His. La sua velocità di conduzione è alta, in modo che lo stimolo elettrico che determina la contrazione giunga alla cellula del miocardio ventricolare molto rapidamente. Il fascio di His si divide in due branche: la branca destra è formata da un solo fascio fino alle fibre del Purkinje; mentre la branca sinistra, che si diffonde lungo la superficie sinistra del setto interventricolare, si suddivide (dal punto di vista elettrofisiologico) in due fascicoli: anteriore e posteriore.

L'attività elettrica del nodo AV e del fascio di His non è visibile sull'elettrocardiogramma di superficie ed è compresa nell'intervallo PR.

Le branche destra e sinistra continuano nel sistema delle fibre di Purkinje, che si diffondono capillarmente lungo la superficie endocardica ventricolare e trasmettono il comando di attivazione direttamente alle cellule miocardiche. Questa fase è rappresentata sull'elettrocardiogramma di superficie dal complesso QRS. La depolarizzazione è seguita da una fase di ripolarizzazione rappresentata dall'onda T (solo la parte che riguarda i ventricoli).

In caso di disfunzione del nodo del seno, prende il controllo del ritmo cardiaco un segnapassi automatico dominante, secondario (il nodo AV) o terziario (il sistema di His-Purkinje), con frequenze, dette di scappamento, più basse: 40-60 battiti per minuto (bpm) per il nodo AV e 20-40 bpm per le fibre di Purkinje. Tale ritmo sostitutivo spesso causa sintomi dovuti alla bradicardia.

In condizioni normali, la depolarizzazione atriale si completa in 0.1 s. Poiché la conduzione nel nodo AV è lenta, vi è un ritardo di 0.1 s (ritardo nodale AV) prima che l'eccitamento si propaghi ai ventricoli. Questo ritardo è abbreviato dalla stimolazione del simpatico cardiaco e allungato dalla stimolazione dei vaghi. Dalla sommità del setto, l'onda di depolarizzazione si propaga rapidamente lungo le fibre di Purkinje a tutte le parti dei ventricoli, in 0.08-0.1 s.

Nell'uomo, la depolarizzazione del miocardio ventricolare inizia nel lato sinistro del setto interventricolare, e procede dapprima verso destra, attraverso al parte centrale del setto; procede quindi lungo il setto fino all'apice del cuore, e risale lungo le pareti ventricolari fino al solco AV, propagandosi dalla superficie endocardica a quella epicardica. Le ultime parti ad essere invase sono la regione postero basale del ventricolo sinistro, il cono polmonare e la parte più alta del setto.

1.2 Proprietà del miocardio

La contrazione delle cellule muscolari cardiache per eiettare il sangue è indotta dai potenziali d'azione che si propagano nelle membrane delle cellule muscolari. Il cuore si contrae ritmicamente grazie ai **potenziali d'azione** che genera spontaneamente (proprietà dell'autoritmicità).

Esistono due tipi specializzati di cellule muscolari cardiache:

- le **cellule contrattili** che costituiscono il 99% delle cellule muscolari cardiache, compiono il lavoro meccanico del pompaggio e non iniziano propri potenziali d'azione;
- il secondo tipo di cellule muscolari cardiache, le **cellule autoritmiche** invece non si contraggono, bensì sono specializzate per iniziare e condurre i potenziali d'azione responsabili della contrazione delle cellule contrattili.

A differenza della membrana delle cellule autoritmiche, la membrana delle cellule contrattili rimane essenzialmente al potenziale di riposo di circa -90 mV, finché non viene eccitata dall'attività elettrica che si propaga dal pacemaker.

Le singole fibre sono separate l'una dall'altra da membrane, ma la depolarizzazione si propaga attraverso esse come se formassero un sincizio, per la presenza di giunzioni comunicanti.

Il potenziale d'azione delle singole cellule muscolari del cuore, è caratterizzato da una rapida depolarizzazione, da un "plateau" e da un processo di ripolarizzazione lento.

La depolarizzazione iniziale è dovuta ad un flusso verso l'interno di Na^+ attraverso canali per il Na^+ a rapida apertura. L'entrata di Ca^{2+} attraverso canali per il Ca^{2+} a più lenta apertura produce la fase di "plateau"; la ripolarizzazione invece è dovuta all'efflusso di K^+ .

Le cellule autoritmiche non hanno un potenziale di riposo, presentano invece attività pacemaker, cioè, il loro potenziale di membrana si depolarizza lentamente tra potenziali d'azione consecutivi, finché non viene raggiunto il potenziale di soglia, momento in cui la membrana diventa sede di un potenziale d'azione. Attraverso cicli ripetuti di depolarizzazione e scarica, queste cellule autoritmiche iniziano ciclicamente potenziali d'azione che poi si propagano in tutto il cuore per indurre il battito ritmico senza stimolazione nervosa. Del potenziale pacemaker sono responsabili vari meccanismi ionici: la prima metà del potenziale è dovuto alla chiusura dei canali K^+ (diminuisce l'efflusso di K^+ e la membrana si depolarizza gradualmente), mentre la seconda metà è dovuta all'apertura dei canali del Ca^{2+} di tipo T (transitori). Una volta raggiunto il potenziale di soglia, la fase crescente del potenziale d'azione è dovuta all'apertura dei canali del Ca^{2+} di tipo L (di lunga durata) producendo l'impulso caratteristico di queste cellule, mentre la fase decrescente è come al solito, dovuta all'apertura dei canali del K^+ (le cellule cardiache autoritmiche, a differenza delle cellule nervose e delle cellule muscolari scheletriche, non hanno canali del Na^+ voltaggio-dipendenti).

La somma dell'attività elettrica di tutte le fibre muscolari cardiache, registrata extracellularmente, costituisce l'ECG.

1.3 L'elettrocardiogramma

Poiché i liquidi del corpo sono buoni conduttori, le fluttuazioni di potenziale, che rappresentano la somma algebrica dei potenziali d'azione delle singole fibre miocardiche, possono essere registrate extracellularmente. La registrazione di queste fluttuazioni di potenziale, durante il ciclo cardiaco, costituisce l'elettrocardiogramma (ECG):

- l'**onda P** è prodotta dalla **depolarizzazione atriale** (la scarica del nodo SA non genera attività elettrica sufficiente per raggiungere la superficie del corpo, dunque non viene registrata dall'ECG);
- l'intervallo **PR** indica il ritardo del nodo atrioventricolare;
- il **complesso QRS** è prodotto dalla **depolarizzazione ventricolare** (gli atri si ripolarizzano simultaneamente);
- il segmento **ST** rappresenta l'intervallo di tempo durante il quale i ventricoli si contraggono e si svuotano;
- l'**onda T** rappresenta la ripolarizzazione ventricolare;
- durante l'intervallo **TP** i ventricoli si rilassano e si riempiono;
- l'**onda U** è un reperto incostante, attribuito ad una lenta ripolarizzazione dei muscoli papillari.

1.4 I periodi refrattari del cuore

Come gli altri tessuti eccitabili, anche il muscolo cardiaco ha un periodo refrattario, durante il quale non può essere iniziato un secondo potenziale d'azione finché la membrana eccitabile non ha recuperato dal precedente potenziale d'azione. Il muscolo cardiaco ha un lungo periodo refrattario della durata di circa 250 ms a causa della fase di plateau prolungata del potenziale d'azione. Essa è quasi tanto lunga quanto il periodo di contrazione iniziato dal potenziale d'azione; la contrazione di una fibra muscolare cardiaca dura in media 300 ms. Di conseguenza, il muscolo cardiaco non può

venire ristimolato finché la contrazione non è quasi terminata, precludendo la sommazione delle contrazioni e la contrazione tetanica (una contrazione massima prolungata, dovuta alla stimolazione ripetuta rapidamente che non permette alla fibra muscolare di rilassarsi tra stimolazioni consecutive) del muscolo cardiaco. Questo è un utile meccanismo protettivo, in quanto il pompaggio del sangue richiede periodi alterni di contrazione/svuotamento e rilascio/riempimento. Una contrazione tetanica prolungata sarebbe letale: le camere cardiache non potrebbero riempirsi e svuotarsi di nuovo.

Il principale fattore responsabile del lungo periodo refrattario è l'inattivazione, durante la fase prolungata di plateau, dei canali del Na^+ che sono stati attivati durante l'afflusso iniziale di Na^+ della fase crescente.

1.5 I disturbi del ritmo e della conduzione

Poiché l'attività elettrica cardiaca induce l'attività meccanica cardiaca, i pattern elettrici anormali sono tipicamente accompagnati da attività contrattile anormale. Perciò, l'analisi dei tracciati ECG può fornire utili informazioni sullo stato del cuore. Le principali deviazioni dalla norma che si possono determinare mediante l'ecografia sono: (1) le anomalie della frequenza cardiaca; (2) le anomalie del ritmo cardiaco; (3) le malattie del miocardio.

1.5.1 Anormalità della frequenza cardiaca

La frequenza cardiaca può essere determinata in base alla distanza tra due complessi QRS consecutivi sulla carta millimetrata usata per registrare un ECG. Una frequenza cardiaca elevata, superiore a 100 battiti/min è detta **tachicardia**, mentre una frequenza inferiore a 60 battiti/min è detta **bradicardia**.

Quando un soggetto ha una frequenza cardiaca anormalmente bassa, come nell'insufficienza del nodo senoatriale o nel blocco cardiaco, gli si può impiantare un pacemaker artificiale, che genera ritmicamente impulsi che si propagano in tutto il cuore per eccitare sia gli atri che i ventricoli alla frequenza tipica di 70 battiti/min.

Accade talvolta che una regione del cuore, quale una fibra del Purkinje, diventi eccessivamente eccitabile e si depolarizzi più rapidamente del nodo senoatriale. Questa regione anormalmente eccitabile, detto **focus ectopico**, inizia un potenziale d'azione prematuro che si propaga in tutto il resto del cuore prima che il nodo senoatriale sia in grado di iniziare un potenziale d'azione normale (ectopico significa "localizzato in posizione anormale"). Un impulso anormale saltuario, generato da un focus ectopico ventricolare, produce una **contrazione ventricolare prematura (PVC)**. Se il focus ectopico continua a scaricare alla sua frequenza più elevata, l'attività pacemaker si sposta dal nodo senoatriale al focus ectopico. La frequenza cardiaca subisce bruscamente un grande aumento e si mantiene a questo livello anormalmente elevato per un intervallo di tempo variabile, finché il focus ectopico non è ritornato alla norma. Queste regioni eccessivamente irritabili possono essere associate a una cardiopatia organica, ma più frequentemente insorgono in risposta all'ansia, alla mancanza di sonno, o all'assunzione eccessiva di caffeina, nicotina o alcol etilico.

1.5.2 Anormalità del ritmo cardiaco

Con il termine **ritmo cardiaco** si designano la regolarità o gli intervalli delle onde elettrocardiografiche. Ogni anomalia rispetto al ritmo e alla sequenza di eccitazione normali del cuore è detta **aritmia**. L'aritmia può essere causata da foci ectopici, alterazioni dell'attività pacemaker del nodo SA o da interferenza con la conduzione. Le **extrasistole** (o PVC) che hanno origine da un focus ectopico, sono deviazioni comuni dal ritmo normale. Altre anomalie del ritmo

facilmente identificabili su un elettrocardiogramma comprendono: il flutter atriale, la fibrillazione atriale, la fibrillazione ventricolare e il blocco cardiaco.

Il **flutter atriale** è un'alterazione del ritmo cardiaco caratterizzata da una sequenza rapida, ma regolare, di depolarizzazioni atriali a una frequenza di $200 \div 380$ battiti/min. I ventricoli raramente riescono a contrarsi all'elevata frequenza degli atri. Poiché il periodo refrattario del tessuto conduttore è più lungo di quello del muscolo atriale, il nodo AV è incapace di rispondere a ogni impulso che converge su di esso provenendo dagli atri. Il fatto che non tutti gli impulsi atriali raggiungano il ventricolo è importante perché preclude una frequenza ventricolare elevata, superiore a 200 battiti/min. Una frequenza così elevata non assicurerebbe un tempo adeguato per il riempimento ventricolare tra battiti consecutivi. In tal caso, la gittata cardiaca si ridurrebbe in misura tale da provocare la perdita di coscienza o persino la morte, a causa della diminuzione dell'irrorazione sanguigna dell'encefalo.

La **fibrillazione atriale** è caratterizzata da depolarizzazioni rapide, irregolari e non coordinate dagli atri, senza onde P definite. Di conseguenza, le contrazioni atriali sono caotiche e asincrone. Poiché gli impulsi raggiungono il nodo AV in modo irregolare, è molto irregolare anche il ritmo ventricolare. I complessi QRS hanno una forma normale, ma insorgono sporadicamente. Per il riempimento ventricolare sono disponibili intervalli di tempo variabili tra battiti ventricolari consecutivi. Alcuni battiti ventricolari si producono a distanza così ravvicinata che tra battiti consecutivi può avvenire soltanto un modesto riempimento. Quando lo riempimento è minore, la contrazione successiva è più debole.

Durante una **fibrillazione ventricolare**, la muscolatura ventricolare presenta contrazioni non coordinate e caotiche. Molteplici impulsi si propagano in modo irregolare in tutte le direzioni attorno ai ventricoli. Nelle fibrillazioni ventricolari il tracciato ECG è altamente irregolare e non vi si può distinguere alcun pattern o ritmo. Quando le contrazioni sono così disorganizzate, i ventricoli sono pompe inefficienti. Se la circolazione non viene ripristinata entro 4 minuti mediante la compressione cardiaca esterna o la defibrillazione elettrica, si produce un danno encefalico irreversibile e la morte è imminente.

Un altro tipo di aritmia, il **blocco cardiaco**, si origina da difetti nel sistema di conduzione del cuore. Gli atri continuano a battere regolarmente, ma i ventricoli talvolta non vengono stimolati e quindi non si contraggono dopo la contrazione atriale. Gli impulsi tra gli atri e i ventricoli possono essere bloccati a vario grado.

Il **blocco cardiaco completo** (o di **terzo grado**) è caratterizzato dalla dissociazione completa fra l'attività atriale e l'attività ventricolare: gli impulsi provenienti dagli atri non si trasmettono affatto ai ventricoli. Il nodo SA continua a governare la depolarizzazione atriale, ma i ventricoli generano propri impulsi a una frequenza molto minore di quella degli atri. Sull'ECG, le onde P presentano un ritmo normale. Anche il complesso QRS e l'onda T sono regolari, ma la loro frequenza è molto minore di quella delle onde P e il loro ritmo è completamente indipendente da quello delle onde P. Il blocco può essere dovuto a malattia del nodo AV (**blocco nodale AV**) dove il tessuto nodale residuo diventa l'avviatore e la frequenza del ritmo idioventricolare è di circa 45 bpm.

Quando la conduzione tra gli atri e i ventricoli è rallentata, ma non completamente interrotta, si ha un **blocco cardiaco incompleto**. Nella forma detta **blocco cardiaco di primo grado** tutti gli impulsi atriali raggiungono i ventricoli, ma l'intervallo PR è abnormemente lungo. Nel **blocco di secondo grado** non tutti gli impulsi atriali sono condotti ai ventricoli. Nel **fenomeno di Wenckebach** si hanno ripetute sequenze di battiti nelle quali l'intervallo PR diventa progressivamente più lungo, finché un battito ventricolare viene a mancare; l'intervallo PR del ciclo cardiaco successivo è di solito normale o solo un po' più lungo.

Talvolta si interrompe la conduzione in una delle due branche del fascio di His (**blocco di branca destra** o **sinistra**). In questi casi, l'eccitazione si propaga normalmente attraverso la branca del lato intatto, mentre dal lato bloccato raggiunge il ventricolo attraverso il miocardio comune. La frequenza ventricolare rimane dunque normale, ma il complesso QRS risulta prolungato e deformato.

1.5.3 Malattie del miocardio

Le onde elettrocardiografiche anormali sono importanti anche nell'identificazione e nella valutazione delle malattie del miocardio. L'**ischemia miocardica** è una riduzione dell'apporto di sangue ossigenato al tessuto cardiaco. La **necrosi miocardica**, la morte effettiva delle cellule muscolari cardiache, ha luogo quando un vaso sanguigno che irrorava quella regione del cuore si occlude o si rompe. Questa condizione costituisce l'**infarto miocardico acuto**, comunemente detto **attacco cardiaco**. Quando una parte del muscolo cardiaco diventa necrotica, sull'ECG compaiono onde QRS anormali.

1.6 Gli eventi meccanici del ciclo cardiaco

Gli eventi meccanici del ciclo cardiaco (contrazione, rilasciamento e conseguenti variazioni del flusso sanguigno) sono determinati dalle variazioni ritmiche dell'attività elettrica del cuore. L'ordinato processo di depolarizzazione provoca infatti un'onda di contrazione che si propaga per il miocardio.

Nelle singole fibre miocardiche, la contrazione comincia subito dopo la depolarizzazione e dura fino a circa 50 ms dopo il completamento della ripolarizzazione.

La sistole atriale comincia dopo l'onda P dell'ECG e la sistole ventricolare verso la fine dell'onda R, terminando subito dopo l'onda T. La contrazione produce una sequenza di variazioni della pressione e del flusso nelle cavità cardiache e nei vasi sanguigni.

Il ciclo cardiaco è costituito da periodi alternati di **sistole** (contrazione e svuotamento) e **diastole** (rilasciamento e riempimento). La contrazione è dovuta alla propagazione dell'eccitazione attraverso il cuore, mentre il rilasciamento è dovuto alla successiva ripolarizzazione della muscolatura cardiaca. Gli atri e i ventricoli percorrono cicli separati di sistole e diastole.

1.6.1 Fase finale della diastole

Nella parte terminale della diastole, le valvole mitrale e tricuspide (situate tra gli atri e i ventricoli) sono aperte, mentre le valvole aortica e polmonare sono chiuse. Il sangue affluisce al cuore durante tutta la diastole, riempiendo gli atri e i ventricoli. Con l'aumentare della distensione dei ventricoli, la velocità alla quale essi si riempiono diminuisce, mentre, specie se la frequenza cardiaca è bassa, le cuspidi delle valvole atrioventricolari si muovono verso la posizione di chiusura. La pressione nei ventricoli rimane bassa.

1.6.2 Sistole atriale

Durante la sistole atriale, la contrazione degli atri spinge un po' di sangue nei ventricoli, ma più del 70% del riempimento ventricolare si compie passivamente durante la diastole.

1.6.3 Sistole ventricolare

All'inizio della sistole ventricolare, le valvole mitrale e tricuspide si chiudono. La muscolatura ventricolare inizialmente si accorcia relativamente poco, ma la pressione intraventricolare aumenta bruscamente appena il miocardio comprime il sangue contenuto nei ventricoli. Questo periodo di contrazione ventricolare isovolumetrica dura circa 0.05 s, fino a quando la pressione nei ventricoli sinistro e destro supera la pressione nell'aorta e nell'arteria polmonare causando l'apertura delle

valvole corrispondenti. Durante la contrazione isovolumetrica le valvole AV fanno venire negli atri, provocando un piccolo ma netto aumento nella pressione atriale.

Quando le valvole aortica e polmonare si aprono, inizia la fase di **eiezione ventricolare**.

Ciascuno dei due ventricoli espelle nella sistole 70-90 ml di sangue, in condizioni di riposo.

Il **volume** di sangue ventricolare **telediastolico** è circa 130 ml. Quindi, circa 50 ml di sangue restano in ciascun ventricolo alla fine della sistole (volume ventricolare **telesistolico**), e la **frazione di eiezione**, ovvero la percentuale del volume ventricolare telediastolico che viene spinto fuori ad ogni sistole, è di circa il 65%.

1.6.4 Prima parte della diastole

Una volta che il miocardio ventricolare ha raggiunto il massimo dell'accorciamento, la pressione intraventricolare, già in discesa, scende più rapidamente. Dopo la chiusura delle valvole aortica e polmonare, la pressione ventricolare continua a scendere e si ha il periodo di rilasciamento ventricolare isovolumetrico, che termina non appena la pressione intraventricolare cade sotto quella atriale e le valvole AV si aprono, permettendo ai ventricoli di riempirsi. Il riempimento è rapido all'inizio, ma poi rallenta man mano che ci si avvicina alla sistole successiva. La pressione atriale continua a salire, dopo la fine della sistole ventricolare, fino all'apertura delle valvole AV, quindi cade per poi lentamente risalire fino alla successiva sistole atriale.

1.6.5 Durata di sistole e diastole

Il miocardio ha la particolarità di contrarsi e di ripolarizzarsi tanto più rapidamente quanto più elevata è la frequenza cardiaca. La durata della sistole in effetti, decresce da 0.27 s alla frequenza di 65/min, a soli 0.16 s alla frequenza di 200/min. Questo accorciamento è dovuto principalmente ad una diminuzione nella durata dell'eiezione sistolica. Tuttavia, la durata della sistole è molto più fissa di quella della diastole, e quando la frequenza cardiaca aumenta, la diastole si riduce in proporzione molto maggiore. Questo fatto ha importanti implicazioni fisiologiche e cliniche. È durante la diastole che il muscolo cardiaco si riposa e ha luogo il riempimento ventricolare. A frequenze fino a 180/min, il riempimento risulta adeguato se il ritorno venoso è grande, e la gittata per minuto cresce al crescere della frequenza cardiaca. Ma a frequenze più elevate, il riempimento può essere compromesso con diminuzione della gittata e sintomi di insufficienza cardiaca. Avendo un lungo potenziale d'azione, il miocardio rimane refrattario, e non si contrae in risposta ad un secondo stimolo, fino quasi alla fine della contrazione. Pertanto, il miocardio non può essere tetanizzato come i muscoli scheletrici. La frequenza massima alla quale teoricamente i ventricoli possono contrarsi è di 400/min, ma nell'adulto il nodo AV non conduce più di 230 impulsi/min circa, per il suo lungo periodo refrattario. Una frequenza ventricolare superiore a 230/min si osserva soltanto nella tachicardia parossistica ventricolare.

1.7 LA GITTATA CARDIACA

La quantità di sangue pompata da ciascun ventricolo per battito, detta **gittata sistolica**, è di circa 70 ml in un uomo di taglia media, a riposo e sdraiato.

La quantità di sangue pompata nell'unità di tempo è la **gittata cardiaca**. In un uomo a riposo e sdraiato, essa ammonta in media a 5 l/min (70 ml x 72 battiti/min).

1.7.1 Fattori che controllano la gittata cardiaca

Le variazioni della gittata cardiaca possono essere prodotte da variazioni della **frequenza** cardiaca o della gittata sistolica. La frequenza è controllata principalmente dall'innervazione cardiaca: il simpatico accelerandola e il parasimpatico rallentandola. Anche la **gittata sistolica** è determinata in parte dalle influenze nervose: gli stimoli simpatici fanno sì che le fibre muscolari cardiache si contraggano con maggior forza ad ogni determinata lunghezza, mentre gli stimoli parasimpatici hanno l'effetto opposto. Quando la forza di contrazione aumenta senza un aumento nella lunghezza delle fibre, viene espulsa una quota maggiore del sangue normalmente presente nei ventricoli ed il volume ventricolare telesistolico si riduce. L'azione cardio-acceleratrice delle catecolamine liberate dalla stimolazione simpatica viene definita **azione cronotropa**, mentre il loro effetto sulla forza della contrazione cardiaca viene definito **azione inotropica**.

La forza di contrazione del muscolo cardiaco dipende dal suo precarico e dal suo postcarico. È detto **precarico** la tensione imposta al cuore dal volume telediastolico ventricolare, prima dell'inizio della contrazione.

Il **postcarico** invece può essere considerato come la forza che si oppone allo svuotamento ventricolare, e che determina la forza della contrazione muscolare necessaria ad avviare l'accorciamento del muscolo (ossia la contrazione isotonica). Esso rappresenta il carico a cui è sottoposto il muscolo subito dopo l'inizio della contrazione; in pratica è la resistenza contro cui il sangue viene eiettato.

La forza di precarico agisce indirettamente aumentando la forza di contrazione muscolare. La maggior distensione delle fibre muscolari, infatti, permette una contrazione più energica. Tale fenomeno è spiegato dalla legge di Frank-Starling.

1.7.2 La legge di Frank-Starling

La tensione sviluppata nella contrazione cresce con il crescere dello stiramento del muscolo fino ad un massimo oltre il quale, aumentando ancora lo stiramento, la tensione diminuisce.

La legge di Frank-Starling afferma che *“l'energia della contrazione è proporzionale alla lunghezza iniziale delle fibre miocardiche”*.

Nel cuore, la lunghezza delle fibre muscolari (cioè, l'entità del precarico) è proporzionale al volume telediastolico. Il rapporto tra il volume della gittata sistolica ed il volume telediastolico è chiamato curva di Frank-Starling.

1.8 CONTRATTILITA' DEL MIOCARDIO

La contrattilità è definita come la forza con cui il muscolo si contrae, cioè la velocità massima di accorciamento della fibra. E' una proprietà intrinseca della fibra muscolare e riflette il grado di attivazione della stessa e quindi la capacità di compiere un lavoro meccanico per qualunque valore di precarico. E' uno dei più importanti fattori determinanti la funzione sistolica e il consumo di O₂ del miocardio. La relazione tra attivazione miocardica e contrazione è influenzata dalla presenza di calcio. L'eccitazione della cellula è, infatti, accompagnata da un rapido aumento intracellulare di tale ione che determina l'inattivazione, attraverso dei cambiamenti conformazionali, del complesso troponina-tropomiosina. L'inattivazione del complesso troponina-tropomiosina, a sua volta, consente l'interazione tra i filamenti contrattili di actina e miosina.

La contrattilità può essere influenzata da fattori differenti che possono presentare un'azione **inotropica positiva** (aumento della contrattilità) o **inotropica negativa** (diminuzione della contrattilità).

Il sistema nervoso simpatico, che controlla l'azione cardiaca nelle situazioni di emergenza o di attività fisica, quando è necessaria una maggiore gittata cardiaca, accelera la frequenza cardiaca, accelerando la depolarizzazione del nodo SA affinché il potenziale di soglia venga raggiunto più rapidamente.

La stimolazione del vago ha, al contrario, un effetto inotropo negativo sulla muscolatura atriale, ed un effetto molto debole su quello ventricolare.

Anche le variazioni della frequenza e del ritmo influenzano la contrattilità miocardica determinando un'aumentata disponibilità di Ca²⁺ intracellulare, fenomeno chiamato **effetto Bowditch**.

Le extrasistoli ventricolari condizionano il miocardio in modo tale che la successiva contrazione risulta più forte di quella precedente normale. Questo potenziamento post-extrasistolico è indipendente dal grado di riempimento ventricolare, ed è dovuto ad un aumento nella quantità di Ca²⁺ intracellulare disponibile. Un aumento sostenuto della contrattilità può ottenersi applicando al cuore stimoli appaiati in modo che il secondo cada subito dopo il periodo refrattario lasciato dal primo.

I **farmaci** che agiscono sulla contrattilità cardiaca vengono definiti inotropi: positivi, se come l'isoproterenolo (una catecolamina naturale) determinano un aumento della forza di contrazione, negativi, se, come la flecainide (blocca i canali del sodio e del potassio, viene utilizzata per curare aritmie sopraventricolari), la deprimono.

Capitolo 2

LA STIMOLAZIONE ELETTRICA DEL CUORE

2.1 L'elettrofisiologia del tessuto miocardico

Il tessuto cardiaco è prevalentemente costituito da muscolo striato ed è quindi, alla pari di ogni tessuto muscolare e del tessuto nervoso, una struttura elettricamente attiva ed eccitabile.

Tali proprietà dipendono da una delle caratteristiche fondamentali del tessuto muscolare (assieme alla possibilità di contrarsi): la **polarizzazione** delle cellule.

La membrana cellulare del tessuto miocardico presenta una differenza di potenziale elettrico tra la superficie esterna e quella interna, dovuta alla sua capacità di accumulare cariche di segno opposto e di mantenerle separate, generando quindi un gradiente elettrico: può essere per questo paragonata ad un **condensatore elettrico**. Quando le viene applicato uno **stimolo elettrico**, si genera un **potenziale d'azione**. Applicando una corrente di sufficiente intensità, al di sopra della soglia di depolarizzazione, l'attivazione si propaga per contiguità all'intero miocardio, dando luogo al fenomeno della contrazione. Per tale motivo la stimolazione cardiaca richiede la formazione di un campo elettrico localizzato e transiente, affinché un limitato numero di cellule in prossimità dell'elettrodo vengano depolarizzate. Questo ruolo è garantito dal sistema di stimolazione che è composto da una batteria collegata a un circuito elettronico, che eroga corrente al miocardio per mezzo di un catetere. Alla sua estremità è presente un elettrodo posto a contatto con l'endocardio o l'epicardio.

Il pacemaker (generatore di impulsi) eroga stimoli che attivano la contrazione del miocardio ed è in grado di "sentire" l'attività intrinseca del cuore. I circuiti elettronici modulano l'attività del pacemaker in funzione della sua programmazione e dell'attività elettrica spontanea del cuore. I circuiti elettronici e la batteria di alimentazione sono contenuti in una cassa costruita con lega di titanio o in acciaio inossidabile.

Il catetere solitamente è formato da un conduttore multi filare bidirezionale (in cui il segnale elettrico passa dal generatore al cuore e viceversa) con isolamento in silicone e poliuretano, da un connettore che si interfaccia al generatore, e da uno o più elettrodi posti a contatto con il tessuto endocardico. Tramite il catetere, il generatore può stimolare il cuore e allo stesso tempo "sentire" la sua attività spontanea.

2.1.1 Il doppio strato di Helmholtz

Quando un elettrodo è posto in una soluzione elettrolitica, le cariche elettriche si formano fino a quando non viene raggiunto un equilibrio dei potenziali elettrici. Il voltaggio di questa polarizzazione dipende dal materiale utilizzato e dal tipo di soluzione. In assenza di stimolazione c'è sulla superficie dell'elettrodo un sottile strato di cariche. Questo strato è a sua volta separato dall'elettrodo da uno strato di molecole d'acqua assorbite sulla sua superficie. Questa struttura è conosciuta come "doppio strato di Helmholtz; elettricamente corrisponde a una struttura ad alta capacitance ($5-50 \mu\text{F}/\text{cm}^2$).

2.2 Come si stimola il cuore

Le cellule miocardiche a riposo sono normalmente polarizzate, con un potenziale transmembrana che dipende dall'attività delle pompe ioniche poste all'interno della membrana stessa. L'attività di tali pompe determina una differenza di concentrazione di ioni sui due versanti della membrana cellulare. Così, gli ioni Na^+ sono più concentrati sul versante esterno delle cellule mentre gli ioni K^+ sono più concentrati sul versante interno. La differenza di potenziale che ne deriva è di circa 90 mV, e questo valore rimane stabile nel tessuto miocardico durante tutta la fase di riposo. A seguito di una stimolazione cellulare, quale che sia la natura dello stimolo e se il potenziale di riposo è portato alla soglia di depolarizzazione, si verifica un'improvvisa inversione del potenziale. Questa inversione del potenziale è il risultato di un improvviso flusso di ioni: un massivo ingresso di ioni Na^+ all'interno della cellula e un ingresso di ioni Ca^{+2} seguito dall'uscita di ioni K^+ . Nel caso delle cellule del nodo del seno, capaci di generare l'impulso elettrico, il potenziale transmembrana non è stabile, a causa del progressivo passaggio di ioni attraverso la membrana durante la diastole. Questo comporta che il potenziale di membrana aumenti spontaneamente fino al raggiungimento della soglia di depolarizzazione.

Nell'ambito della stimolazione permanente, il sito di stimolazione è l'elettrodo negativo, che è in contatto col miocardio. Il polo positivo, invece, può essere sia il polo prossimale, nel caso di un elettrodo **bipolare**, o, in caso di stimolazione **unipolare**, la cassa del generatore stesso. L'elettrodo indifferente può essere collocato a distanza dall'elettrodo stimolatore, generando un campo esteso nel caso di una stimolazione unipolare. Altrimenti può essere localizzato sullo stesso conduttore, a breve distanza dall'elettrodo stimolatore, inducendo un campo di dimensioni minori e una stimolazione definita bipolare. Dal momento che l'elettrodo negativo è posto nello spazio extracellulare, lo stimolo elettrico può modificare la concentrazione ionica solo all'interno di quello spazio, probabilmente provocando un consistente flusso di ioni Na^+ verso l'elettrodo stesso e di conseguenza una riduzione del potenziale transmembrana nelle cellule più vicine. Non appena viene raggiunta la soglia di depolarizzazione, nelle cellule a contatto dell'elettrodo si genera un potenziale d'azione, che conseguentemente si propagherà per contiguità.

L'impulso di stimolazione viene più comunemente erogato tramite cateteri transvenosi, denominati **elettrocateri**, che prendono contatto fisico con la superficie miocardica. L'approccio transvenoso, al prezzo dell'invasività, risulta più efficiente in quanto ha la possibilità di ottenere la depolarizzazione miocardica usando una quantità di energia decisamente minore.

2.3 Principi elettrici

L'**impulso di stimolazione** è caratterizzato da una ampiezza e da una durata. Il voltaggio prodotto dal generatore produce un flusso di corrente verso il cuore. L'energia, espressa in microjoule (μJ), erogata durante ogni impulso è definita dalla seguente formula:

ENERGIA emessa a ogni impulso (μJ) = voltaggio (V) x intensità di corrente (I) x durata dello stimolo (t) = $V \times I \times t$ / resistenza (R).

L'energia liberata varia proporzionalmente al quadrato del voltaggio e alla durata dello stimolo. Il voltaggio si riduce nel tempo a causa del fenomeno della polarizzazione dell'elettrodo. Nella stimolazione cardiaca, l'impedenza della corrente elettrica è sia resistiva che capacitiva. Il catetere che trasporta gli elettroni offre una quota di resistenza, come pure i tessuti biologici. Il catodo, che è a contatto con l'endocardio, è caricato negativamente dagli elettroni, così che l'elettrodo viene rapidamente circondato da ioni positivi a loro volta stratificati da ioni negativi. Di conseguenza, i

due strati di ioni agiscono come un accumulatore che si oppone al passaggio di cariche elettriche dell'elettrodo.

L'effetto di capacitanza della polarizzazione aumenta per tutta la durata di applicazione dello stimolo, raggiungendo il picco alla fine dell'emissione dell'impulso e riducendosi subito dopo. È per questo che il voltaggio reale applicato al miocardio si riduce durante l'emissione dello stimolo; l'energia dispersa durante il fenomeno della polarizzazione contribuisce ad accelerare la scarica della batteria. Per ridurre la polarizzazione è necessario programmare una durata di stimolo relativamente corta.

2.4 La soglia di stimolazione

La soglia di stimolazione è definita come lo stimolo minimo capace di provocare una depolarizzazione cardiaca in diastole, quando questo viene emesso al termine di tutti i periodi refrattari. Può essere espressa in termini di carica, energia o voltaggio. Classicamente la soglia si esprime in corrente (mA), che risulta essere indipendente dalla resistenza che si crea a livello dell'interfaccia elettrodo-tessuto. Analogamente, la carica di corrente (mC) è un parametro valido per esprimere la soglia in quanto la sua unità (corrente/tempo) è la stessa che viene utilizzata per determinare la carica del generatore (ampere/ora). Il voltaggio è una misurazione meno soddisfacente per esprimere la soglia, in quanto si riduce nel tempo durante l'erogazione dello stimolo, per il fenomeno della polarizzazione. In ogni caso, per convenienza la soglia viene espressa in termini di voltaggio.

Questi differenti valori variano tutti in funzione della durata dell'impulso sulla base di diverse relazioni matematiche. Quella più conosciuta è la curva voltaggio-durata, conosciuta anche come cronassia-reobase, che descrive la relazione tra voltaggio alla soglia di stimolazione e durata dell'impulso. La curva non è lineare. L'ampiezza dell'impulso alla soglia di stimolazione aumenta significativamente con la riduzione della durata. Tutti i punti definiti da determinati valori di durata e voltaggio situati al di sopra della curva sono associati a una depolarizzazione miocardica, mentre il contrario si verifica per i punti al di sotto della curva. La **reobase** è il voltaggio minimo necessario per depolarizzare il cuore a una durata infinita dell'impulso. La **cronassia** è la durata dell'impulso più breve richiesta per depolarizzare il cuore ad un voltaggio pari al doppio del reobase.

2.5 Il sensing

L'altro elemento basilare della stimolazione, è il sensing, cioè la capacità del dispositivo di riconoscere l'attività intrinseca del cuore. Mentre la forza dello stimolo è espressa in volt, l'ampiezza del segnale sentito è espressa in millivolt. Il sensing è di vitale importanza per un PM poiché permette di inibire la stimolazione quando non necessaria. Il PM dunque "sente" attraverso gli elettrodi nella porzione distale dell'elettrocattetero posizionato nell'endocardio.

Quando il muscolo cardiaco si depolarizza (si contrae) si crea un segnale elettrico che viene percepito dagli elettrodi e trasmesso al PM.

2.6 La sensibilità

Il sensing di un PM è legato alla **sensibilità** (mV), un parametro programmabile che adatta i segnali in ingresso al dispositivo in modo da definire l'ampiezza del segnale a cui il PM deve rispondere.

Il dispositivo deve essere abbastanza sensibile da sentire e rispondere appropriatamente all'attività intrinseca cardiaca, dall'altra dovrebbe essere programmato in modo da non percepire attività estranea al muscolo cardiaco, come ad esempio il rumore muscolare (miopotenziali) o altra attività elettrica (interferenze elettromagnetiche).

Il sensing viene generalmente valutato al momento dell'impianto e poi periodicamente durante il followup. L'unico modo per effettuare una valutazione del sensing è programmare temporaneamente il PM a una frequenza di stimolazione inferiore alla frequenza intrinseca in modo da riuscire a valutare l'ampiezza del segnale intrinseco.

Nei pazienti che possono tollerare l'inibizione temporanea della stimolazione, la frequenza del PM è programmata in modo da consentire al ritmo spontaneo di emergere.

2.7 Il catetere di stimolazione

Il catetere di stimolazione è composto da un **connettore** che consente il contatto col pacemaker e un **conduttore**, ora multifiliare ed elicoidale, offre molta flessibilità e una maggiore resistenza meccanica. Prima fatto di acciaio inossidabile, ora si preferisce usare il platino-iridio, carbonio o elgyloy (una lega di cobalto, nichel, molibdeno, manganese, cromo e ferro) che offre una migliore resistenza meccanica nel lungo periodo. La resistenza elettrica dei moderni cateteri è molto bassa, nell'ordine dei 10 Ohm.

Il materiale di **isolamento** del catetere deve essere biocompatibile, perfettamente stabile per lunghi periodi di tempo sia da un punto di vista meccanico che chimico, e non deve essere troppo genico. L'**elettrodo** è la parte del catetere che va a contatto con l'endocardio. Al fine di minimizzare il fenomeno della depolarizzazione dell'elettrodo e migliorare il sensing, la superficie dell'elettrodo è porosa. L'elettrodo in carbonio è microporoso per natura; quando si utilizzano altri materiali viene reso poroso artificialmente tramite laser, o applicando sulla superficie delle microsferi di platino o di elgyloy, oppure una rete di fibre metalliche. In ogni caso, i vantaggi offerti da un elettrodo con superficie porosa sono una bassa polarizzazione, una minor reazione fibrotica, una migliore penetrazione dell'elettrodo nell'endocardio, una più bassa impedenza di sensing e una migliore soglia di stimolazione.

I cateteri per la stimolazione possono essere sia unipolari che bipolari.

In caso di catetere **unipolare**, l'elettrodo è il polo negativo (catodo) mentre la cassa del generatore è il polo positivo (anodo), o polo "indifferente". Nella configurazione **bipolare**, il polo negativo è localizzato all'estremità del catetere, mentre il polo positivo è costituito da un anello in posizione prossimale, a 10-25 mm rispetto al polo negativo. Sia il polo negativo che quello positivo sono all'interno del cuore, mentre nel sistema unipolare il campo elettrico si estende dall'elettrodo distale fino alla cassa del generatore, attraverso il torace e i muscoli pettorali. Nella configurazione unipolare gli spike della stimolazione sono facilmente riconoscibili sull'ECG di superficie, mentre con cateteri bipolari si possono creare problemi interpretativi a causa delle dimensioni molto ridotte degli spike stessi. La configurazione bipolare per contro, ha il vantaggio di creare un campo elettrico esclusivamente intracardiaco che non attraversa il torace come nel caso unipolare. Di conseguenza, segnali di origine muscolare non possono virtualmente causare interferenze con il sensing bipolare. Il rischio di inibizioni o attivazioni del pm da parte di segnali di origine muscolare è minimo e pochi sono i rischi di interferenze da parte di sorgenti esterne. Le contrazioni muscolari e diaframmatiche provocate dalla stimolazione unipolare sono praticamente inesistenti con i sistemi bipolari.

Capitolo 3

Il pacemaker

3.1 I componenti di un pacemaker

L'integrazione delle funzioni di base (stimolazione e sensing) e di tutte le altre funzioni complesse di un pacemaker, richiede una configurazione simile a quella di un computer.

La batteria fornisce l'energia a tutti i componenti del sistema, incluso il microprocessore e le memorie associate. I circuiti sono costituiti da un gruppo di celle complementari a transistor C-MOS, che utilizzano tuttavia solo una piccola quota di energia. Uno o più circuiti integrati costituiscono l'interfaccia tra i microprocessori, gli elettrodi intracardiaci e, quando inseriti, i sensori fisiologici, e sono in grado di comunicare con l'ambiente esterno tramite un sistema telemetrico bidirezionale.

Il microcomputer è costituito da una parte hardware e da una parte software che contengono i programmi e le banche dati. Esso controlla tutte le operazioni del pacemaker ed è composto da una unità centrale e dalle memorie associate. La ROM (Read Only Memory) ha una capacità prestabilita al momento della costruzione del dispositivo. Le informazioni che contiene non possono essere modificate successivamente, vengono conservate infatti anche quando il dispositivo è sottoposto all'interferenza di potenti campi elettrici (bisturi elettrico, defibrillatori, diatermia, etc.).

La RAM (Random Access Memory) è la memoria attiva che può essere modificata. È la memoria utilizzata per programmare i parametri di stimolazione e fornisce i risultati delle misurazioni e dei calcoli durante i controlli. Permette anche di conservare informazioni riguardanti il paziente e il pacemaker. Il contenuto della RAM può essere letto e modificato per mezzo di un programmatore. Il dialogo esistente tra ROM e RAM garantisce l'utilizzo di misure di sicurezza per evitare l'inserimento di dati errati nella RAM. Nello sfortunato caso in cui si perdesse la memoria della RAM, il microprocessore automaticamente attiva la modalità di sicurezza che consente una stimolazione basata su parametri standard.

3.1.1 Il circuito integrato

L'introduzione dei circuiti stampati e dei microprocessori ha permesso di ridurre le dimensioni dei dispositivi, ottimizzare il drenaggio di corrente e dotare i dispositivi di utili strumenti diagnostici. Lo spazio interno alla cassa è occupata dalla batteria e dal circuito elettronico; nei defibrillatori impiantabili, una sezione rilevante della cassa è inoltre occupata dai condensatori dedicati all'erogazione dello shock ad alto voltaggio

3.1.2 Il circuito di uscita

Il circuito di uscita ha la funzione di trasferire il voltaggio della batteria all'impulso in uscita. Tuttavia, in relazione alle caratteristiche del paziente e agli obiettivi di ottimizzazione del consumo della batteria, i moderni dispositivi offrono un'ampia gamma di valori programmabili di tensione dell'impulso. Pertanto, all'interno del circuito di uscita sono presenti elementi capacitivi in grado di accumulare, a partire dalla tensione della batteria in ingresso, una tensione in uscita pari al valore programmato.

I primi dispositivi programmabili utilizzavano una serie di n condensatori connessi in parallelo alla batteria nella loro fase di carico e connessi in serie nella loro fase di scarica: era così possibile erogare in uscita tensioni pari a n multipli della tensione della batteria. Attualmente, si usano condensatori di capacità differente e un comparatore di tensione. Il condensatore di capacità maggiore viene caricato progressivamente dalla scarica del condensatore di minor capacità fino al valore corretto di tensione desiderata.

3.1.3 Il circuito di sensing

Il circuito di sensing è progettato per amplificare i segnali cardiaci di interesse e attenuare i segnali cardiaci indesiderati e i segnali provenienti dall'ambiente esterno. Nei dispositivi bicamerali esistono due diversi circuiti di sensing: uno per il canale atriale e uno per il canale ventricolare. Un primo livello di filtraggio viene effettuato da una rete di componenti capacitivi e resistivi posti in ingresso al circuito, che permette di ridurre le variazioni all'interfaccia elettrodo-tessuto. Sono poi presenti un amplificatore e un filtro passa-banda: l'amplificatore aumenta l'intensità dei segnali cardiaci di interesse e il filtro passa-banda attenua i segnali cardiaci indesiderati, onda T e segnali far-field, i miopotenziali, i rumori riconducibili alla circuiteria stessa del dispositivo e i rumori generati dall'ambiente esterno.

I segnali filtrati vengono comparati con il valore soglia programmato e identificati come segnali validi se di ampiezza superiore al valore soglia. Un'ultima azione di filtraggio viene infine effettuata da opportuni criteri di temporizzazione di cui i periodi refrattari rappresentano una semplice esemplificazione.

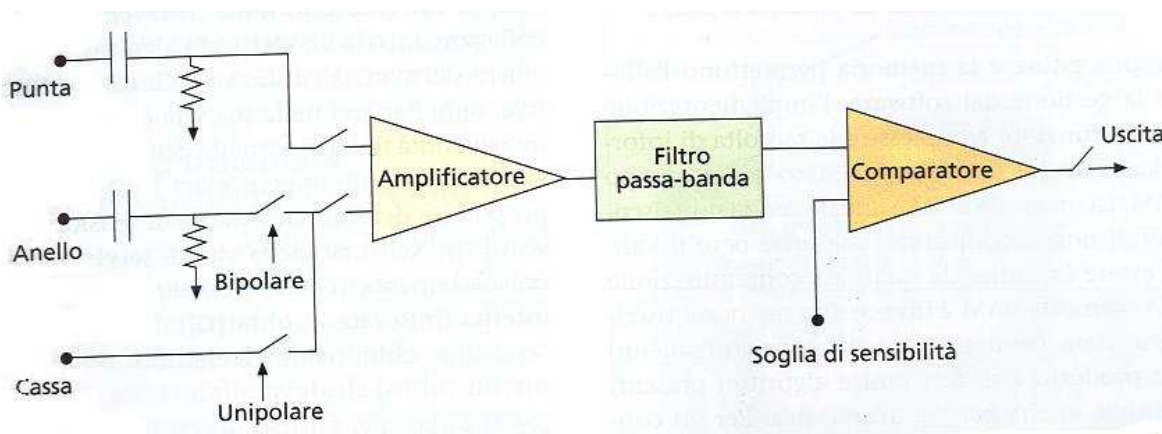


Fig.3.1: Schema a blocchi del circuito di sensing

3.2 Tipi di pacemaker

I pacemaker (PM) sono comunemente suddivisi in tre grandi famiglie in relazione alle camere cardiache con le quali interagiscono.

Vi sono pertanto:

- *PM monocamerale* che, in virtù di un singolo elettrocattetero (EC), possono agire in atrio destro (AD) o in ventricolo destro (VD);
- *PM bicamerale* connessi con due EC posizionati rispettivamente in AD e VD;
- *PM tricamerale* in cui gli EC sono tre e permettono di intervenire in AD, VD e in ventricolo sinistro tramite il terzo EC collocato nel seno coronarico.

I sistemi monocamerale e bicamerale, a loro volta, sono classificati sulla base della sede e della modalità di stimolazione da loro erogata. Questa classificazione segue un codice proposto dalla NASPE (North American Society of Pacing and Electrophysiology) e dal BPEG (British Pacing and Electrophysiology Group), ormai universalmente accettato, il quale utilizza una serie di 5 lettere dell'alfabeto diversamente posizionate.

La **prima lettera** indica la camera cardiaca stimolata: nel caso di un PM monocamerale, questa potrà essere A (atrial) o V (ventricular) oppure D (dual) se è riferita a un sistema bicamerale. In alcuni PM (principalmente a scopo diagnostico) è possibile spegnere ogni attività. In questo caso, viene indicata con la lettera O (off) tale disponibilità.

La **seconda lettera** definisce la camera cardiaca "sentita", ovvero dove viene rilevata l'attività intrinseca del cuore.

La **terza lettera** identifica il tipo di risposta erogata dal PM in relazione all'evento "sentito". La lettera I (inhibited) caratterizza la mancata emissione dell'impulso di stimolazione in presenza di un'attività intrinseca spontanea. La lettera T (triggered) indica che l'impulso di stimolazione del PM viene emesso in sincronia con l'evento sentito realizzando una sorta di battito di fusione.

La **quarta lettera** indica la disponibilità di parametri aggiuntivi programmabili. La più usata in pratica è la R (rate-responsive), che rivela la capacità del PM di adeguare la frequenza di stimolazione alle richieste metaboliche dell'organismo.

La **quinta lettera** ci informa dove è possibile la stimolazione multisito e sfrutta le lettere specificate in precedenza (O, A, V, D).

3.3 Le modalità di stimolazione

La condivisione generale di un codice semplice, anche se generico, permette di facilitare la comunicazione per caratterizzare il tipo e la modalità di stimolazione di un PM.

- **Singola camera:**

VVI (ventricolare inibita)

VVT (ventricolare ventricolo-sincrona)

AAI (atriale inibita)

AAT (atriale atrio-sincrona)



Fig.3.1: Due modelli di pm mono e bicamerale.

- **Doppia camera:**

VDD (ventricolare atrio-sincronizzata)

Nella modalità VDD, il PM stimola esclusivamente il VD, mentre "sente" sia l'AD sia il VD e quindi può essere inibito sia dall'atrio sia dal ventricolo spontanei. Quando l'AD spontaneo è sentito, dopo l'intervallo AV programmato, il PM eroga lo stimolo in VD. Questa modalità di stimolazione ha avuto un certo grado di successo e diffusione, in quanto associata all'impiego di un singolo EC capace di produrla in virtù di un elettrodo bipolare collocato nella parte intra-atriale del corpo dell'EC ventricolare.

DDI (atrio_ventricolare sequenziale non atrio-sincrona)

DDD (AV sequenziale inibita)

In modalità DDD permette la stimolazione e l'inibizione in entrambe le camere cardiache (AD e VD) associate al sincronismo AV.

Per completare l'elenco è necessario ricordare le modalità **VOO**, **AOO** e **DOO**, con le quali si ottiene la stimolazione ventricolare, atriale o bicamerale in assenza di inibizione da parte dell'attività cardiaca spontanea. Questo evento si verifica temporaneamente con la sovrapposizione sul PM di un magnete o della testa di alcuni programmatori. Tale tipo di programmazione può essere utile nei pazienti PM-dipendenti, ovvero sprovvisti di una minima attività ventricolare spontanea in caso di esposizione a campi magnetici quali l'elettrocauterio e l'elettrobisturi. Il rischio di ritmi competitivi nei pazienti con un'attività cardiaca intrinseca propria ne sconsiglia l'applicazione nella pratica clinica.

3.4 Stimolazione con risposta in frequenza

I pacemaker con risposta in frequenza (**rate-responsive**) possono essere considerati, in senso lato, come dei pacemaker fisiologici, sebbene i sensori in essi incorporati non riescano a riprodurre in maniera perfetta la risposta fisiologica dell'accelerazione del nodo del seno.

Mentre i pacemaker monocamerale senza la risposta in frequenza stimolano a una frequenza fissa (di solito programmata tra 50 e 70 bpm), sia che il paziente lavori sia che dorma, i pacemaker rate-responsive modificano la frequenza di stimolazione sulla base delle diverse attività del paziente stesso. Di conseguenza questi pacemaker sono solitamente utilizzati in quei pazienti la cui frequenza cardiaca spontanea non è più in grado di aumentare in modo appropriato con l'esercizio (disfunzione sinusale o grave bradicardia sinusale senza incremento della frequenza con lo sforzo: incompetenza cronotropa del nodo del seno). La risposta in frequenza viene anche utilizzata nei pacemaker bicamerale quando il sincronismo AV deve essere conservato in presenza di incompetenza cronotropa.

La stimolazione con risposta in frequenza è stata sviluppata per assicurare un'adeguata frequenza di stimolazione in relazione alle richieste metaboliche dell'organismo nei soggetti PM-dipendenti o con disfunzione cronotropa del nodo del seno. Il vantaggio di disporre di una frequenza più elevata, in particolare quando si svolge un'attività fisica, si evidenzia dal rapporto diretto tra quest'ultima e la gittata sistolica nel determinare la portata cardiocircolatoria:

$$PC = FC \times GS$$

(PC = portata circolatoria, FC = frequenza cardiaca, GS = gittata sistolica espressa dal volume telediastolico- volume telesistolico).

L'obiettivo dei rate-responsive è dunque garantire un adattamento della frequenza cardiaca prossimo a quello fisiologico per mezzo di sensori che rilevino in maniera specifica le richieste metaboliche.

3.5 I sensori

I sensori si sostituiscono al normale controllo esercitato dal **nodo del seno**, determinando in maniera artificiale le variazioni della frequenza cardiaca.

In passato, numerosi indicatori e/o sensori sono stati utilizzati in via sperimentale (saturazione ematica di ossigeno, pH ematico, temperatura venosa centrale, ecc.), ma solo alcuni di essi hanno

superato i test di affidabilità ed efficacia, mentre altri sono stati scarsamente impiegati e poi abbandonati.

Le caratteristiche ideali di un indicatore/sensore sono rappresentate da:

- una sensibilità specifica nei confronti dell'attività fisica intesa in senso motorio e anche di quella isometrica oppure di condizioni non direttamente correlate a essa, come l'emozione, la febbre o l'anemia;
- una specificità che lo renda insensibile a interferenze esterne o interne;
- una sensibilità ottimale, in modo da ridurre al massimo il tempo di risposta del sistema;
- un'adeguata rapidità di risposta in relazione al livello di sforzo eseguito;
- la possibilità di ricevere un condizionamento negativo (*negative feedback*) dalle modificazioni emodinamiche ottenute quale conseguenza dell'incremento di frequenza indotto (*closed-loop sensor*);
- una facile applicabilità nella sostituzione del generatore;
- una facile gestione dei parametri relativi agli algoritmi necessari per ottenere la risposta clinicamente desiderata per il paziente.

Gli indicatori/sensori più impiegati e attualmente ancora in uso singolarmente o tra loro associati sono:

- attività o movimento: il sensore è un elemento piezoelettrico inserito nella cassa del generatore. La deformazione di questo elemento provocata dalle vibrazioni del corpo, viene trasformata in energia elettrica sentita e quantificata dal pacemaker;
- ritmo sinusale: il miglior sensore di attività fisica è in assoluto il segnale atriale sentito dall'elettrodo atriale, essendo la frequenza atriale direttamente influenzata dalle catecolamine circolanti e dal sistema nervoso autonomo;
- accelerometri: considerano le variazioni dell'accelerazione misurata sul piano antero-posteriore;
- ventilazione/minuto: conoscendo voltaggio e intensità di un impulso emesso dal PM, è possibile conoscere l'impedenza transtoracica e tale impedenza rappresenta la resistenza offerta dai tessuti toracici al flusso di corrente che li attraversa;
- QT elettroindotto: si basa sul riconoscimento di un accorciamento dell'intervallo QT durante l'attività fisica (fenomeno direttamente proporzionale all'incremento delle catecolamine). Il sensore misura l'intervallo tra lo spike ventricolare e l'onda T intracavitaria corrispondente;
- **Impedenza cardiaca**: misurata tra il PM e la punta dell'EC in VD. Le variazioni temporali dell'impedenza cardiaca sono correlate alla contrattilità miocardica.
- Accelerazione di picco endocardiaca: le vibrazioni prodotte durante la contrazione isovolumetrica possono essere misurate con un accelerometro situato sulla punta dell'EC ventricolare;
- Combinazione di sensori

Attualmente, la stimolazione rate-responsive rappresenta un parametro di uso comune e frequente. Non si sono documentate grandi differenze di risultato confrontando i vari sensori, anche se le associazioni (*dual sensor*) sembrano essere lo standard più frequentemente impiegato. Ciò che è interessante è che la tecnologia degli indicatori/sensori più "fisiologici" sembra poter offrire informazioni di tipo emodinamico sfruttabili per il monitoraggio delle condizioni emodinamiche del paziente e non limitarsi solo a incrementare la frequenza di stimolazione.

3.6 Funzioni diagnostiche dei pacemaker

Il sistema stimolante necessita di essere controllato periodicamente sfruttando l'ECG e il programmatore. Più il PM è complesso, maggiori sono il numero di parametri da controllare e le informazioni da valutare. Unitamente ai numerosi parametri programmabili disponibili per ottimizzarne l'intervento, il PM dispone di un'ampia serie di funzioni diagnostiche che automaticamente collezionano dati relativi al sistema e li rendono disponibili sia in termini numerici (conteggio degli eventi) sia sottoforma di grafici di sintesi (istogrammi, curve di andamento, ecc.). Essi offrono informazioni insostituibili sulle funzioni e sulle attività del PM, sullo stato della batteria e degli EC, sull'andamento della frequenza, sulla modalità e tipo di sede sentita/stimolata, sulla presenza o meno di tachiaritmie e sul funzionamento di algoritmi spesso esclusivi di alcune tipologie di PM.

Vengono comunemente riportati i valori della tensione, della corrente e dell'impedenza interna della batteria. L'integrità o meno dell'EC è riportata numericamente o con un grafico temporale, frutto dell'aggiornamento automatico e periodico dell'impedenza dell'EC svolto dal PM.

Anche la soglia di stimolazione, quando effettuata manualmente, è riportata. In alcuni sistemi, automaticamente valutata, è rappresentata come curva di cronassia-reobase.

Il conteggio degli eventi permette l'immagazzinamento, nella memoria del PM, dei dati relativi al numero e/o alla percentuale degli eventi "sentiti" e stimolati sia in atrio sia in ventricolo. Anche i battiti prematuri atriali e ventricolari possono essere raccolti e riportati.

3.7 Il software

La programmabilità di un dispositivo impiantabile consiste nella possibilità di modificarne i parametri di stimolazione cardiaca, in modo non invasivo, stabile e reversibile, tramite un programmatore esterno che comunica per via telemetrica, oppure, nei dispositivi di ultima generazione, in radiofrequenza (wireless).

Queste piattaforme software sono specifiche e caratteristiche di ogni modello di dispositivo: pertanto, esso può interfacciarsi solamente con il programmatore della relativa casa costruttrice, aggiornato con l'appropriata versione software.

Oggi, i parametri fondamentali programmabili in ogni dispositivo impiantabile sono: modalità di stimolazione, ampiezza e durata dello stimolo (che assicurano il margine di sicurezza), sensibilità, frequenza base di stimolazione, frequenza massima del sensore, frequenza massima di trascinarsi, ritardo AV fisso, compensazione ritardo AV o intervallo AV differenziale e periodi refrattari.

3.8 La telemetria

Per motivi diagnostici è auspicabile che il dispositivo trasmetta le informazioni che in automatico ha raccolto nel tempo e che possono essere di grande valore clinico per il personale medico. Per questo motivo, gli attuali pm utilizzano bobine elettromagnetiche (coils) che funzionano da antenne per la ricezione (downlink telemetry) e la trasmissione (uplink telemetry) dei dati utilizzando segnali a radiofrequenza.

Capitolo 4

L'Impedenza trans-valvolare (TVI)

4.1 L'impedenza cardiaca

La **contrattilità ventricolare** aumenta durante lo sforzo, l'emozione e altre condizioni caratterizzate dalla stimolazione catecolaminica.

L'increzione di quest'ultima risulta maggiore se non vi è un'adeguata risposta in frequenza da parte del cuore e si riduce quando tale frequenza è appropriata, realizzando il feedback negativo del sistema denominato **CLS (closed-loop stimulation)**.

Esso è basato sulla misura dell'**impedenza intracardiaca** ottenuta tra il PM e la punta dell'elettrocattetero in ventricolo destro (VD) usufruendo di un impulso di bassa intensità emesso subito dopo un battito "sentito" o stimolato. Le variazioni temporali dell'impedenza cardiaca sono strettamente correlate a quelle della contrattilità miocardica e da questa relazione, con un appropriato algoritmo, è possibile adattare attivamente la frequenza di stimolazione. In questo caso non sono necessari elettrocatteteri dedicati, ma un elettrocattetero ventricolare.

Una tecnologia diversa permette di rilevare l'**impedenza transvalvolare (TVI)** fra atrio e ventricolo destro, un segnale applicabile nei modelli di pacemaker DDD e VDD. Si tratta di un parametro morfologicamente costante e stabile con un valore minimo in telediastole e uno massimo in telesistole. I sistemi rate-responsive che adottano la TVI sono in grado di misurare le variazioni battito/battito di questo parametro, elaborare i dati in tempo reale e provvedere a una modulazione della frequenza di stimolazione sulle variazioni dell'indice inotropo.

4.2 L'Impedenza Trans-Valvolare (TVI)

L'attività cardiaca viene normalmente monitorata da un pacemaker attraverso la registrazione intracavitaria dei segnali elettrici generati durante la depolarizzazione atriale e ventricolare.

Il sensing elettrico, tuttavia, fornisce informazioni limitate alla temporizzazione dell'attività atriale e/o ventricolare. Per un controllo ottimale del sistema cuore - stimolatore, sarebbe estremamente importante integrare la rilevazione elettrica del segnale con una **valutazione dell'attività meccanica** cardiaca e dei parametri emodinamici ad essa collegati.

L'attività meccanica può essere monitorata utilizzando sensori specifici, o in alternativa tramite misure di **impedenza elettrica**, che possono essere effettuate mediante gli elettrocatteteri normalmente impiegati in cardiostimolazione, senza alcun decadimento delle prestazioni e della precisione con il trascorrere del tempo.

Infatti, le modificazioni strutturali e geometriche che si realizzano durante il ciclo cardiaco comportano delle variazioni periodiche dell'impedenza, che possono essere utilizzate come indice della forza di contrazione ventricolare e della gittata sistolica.

Tra le varie metodiche per la misurazione dell'impedenza cardiaca, un'opzione innovativa è rappresentata dall'impedenza trans-valvolare (TVI), che viene rilevata tra l'atrio ed il ventricolo destro in normali impianti di stimolazione bicamerale (DDD o VDD monocattetero).

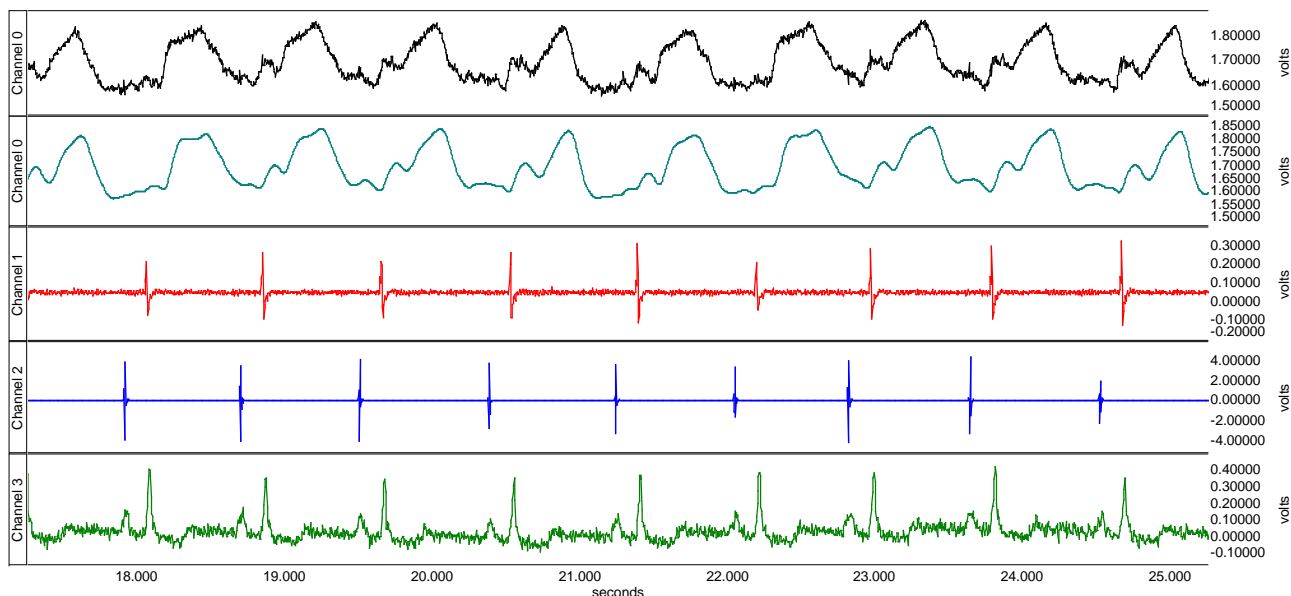


Fig.4.1: la seconda traccia rappresenta il segnale TVI filtrato a 5 Hz.

Il segnale TVI, derivato tra l'elettrodo ad anello atriale e l'elettrodo di punta ventricolare (v.prima e seconda traccia che rappresentano TVI prima e dopo il filtraggio), è qui correlato al ventriculogramma (terza traccia), all'atriogramma (quarta traccia) e all'ECG di superficie (ultima traccia). La registrazione è stata effettuata durante studi elettrofisiologici, mediante un dispositivo esterno collegato agli elettrocateretri intracardiaci.

Risulta chiaro dall'analisi dei tracciati di ECG e TVI, che il segnale TVI si riduce durante la sistole atriale ed aumenta durante la sistole ventricolare, raggiungendo il picco massimo alla fine del periodo Q-T (fase di eiezione ventricolare) in ogni ciclo cardiaco. TVI diminuisce quindi progressivamente durante il riempimento diastolico e si stabilizza sul valore di riposo, fino alla sistole atriale successiva.

La crescente esperienza clinica su migliaia di impianti conferma che il segnale di TVI è effettivamente correlato con la funzione meccanica ed emodinamica. Ciò consente importanti ed innovative applicazioni, quali la **conferma di eiezione** ad ogni battito cardiaco stimolato o spontaneo, e la possibilità per il cardiologo di utilizzare TVI nella **valutazione dell'efficienza emodinamica** nel follow-up dei pazienti portatori di pacemaker.

4.3 Sensori emodinamici

Diverse esperienze sono state condotte utilizzando appositi **sensori elettromeccanici** per ottenere indici della forza di contrazione cardiaca, quali la pressione ventricolare e le sue variazioni sistoliche (dP/dt) o l'intensità delle vibrazioni generate nel miocardio durante la sistole isometrica (*peak endocardial acceleration*). Questi sistemi richiedono tuttavia l'impiego di cateteri speciali, dotati di componenti aggiuntive, che presentano inevitabilmente una struttura più complessa e delicata rispetto all'architettura convenzionale. Inoltre, la necessità di un catetere dedicato (almeno in ventricolo) limita le possibilità di scelta dell'impiantatore e impedisce l'uso del sensore in caso di sostituzione del pacemaker.

4.4 Misure di impedenza cardiaca

Un'alternativa interessante all'impiego di sensori meccanici è rappresentata da misure di impedenza elettrica che possono essere eseguite mediante gli **elettrocateri** normalmente impiegati in cardiostimolazione, senza alcun decadimento delle prestazioni, della precisione e dell'affidabilità con il trascorrere del tempo.

Infatti, le modificazioni strutturali e geometriche che si realizzano durante il ciclo cardiaco comportano **variazioni periodiche dell'impedenza** che possono essere **correlate alle prestazioni emodinamiche**.

Le configurazioni finora adottate per la misura dell'impedenza cardiaca sono essenzialmente intraventricolari o transtoraciche (impedenza ventricolare unipolare).

Queste configurazioni forniscono spesso segnali di impedenza piccoli (le variazioni tra diastole e sistole sono limitate a pochi Ohm e tendono a confondersi con il rumore di fondo) o di morfologia variabile e condizionata dai movimenti respiratori e dalle condizioni biofisiche della regione toracica.

Una nuova possibilità è offerta dall'impedenza transvalvolare (TVI) misurata utilizzando opzionalmente elettrodi in contatto con il miocardio o con il volume ematico (come gli elettrodi ad anello di cateteri bipolari).

La TVI presenta una morfologia costante nelle varie registrazioni, con il valore minimo in telediastole e il picco massimo alla fine della sistole ventricolare. L'ampiezza delle variazioni tra diastole e sistole è compresa tra 25 e 130 Ohm se si utilizza l'elettrodo ventricolare di punta e tra 10 e 60 Ohm se si utilizza l'elettrodo ventricolare ad anello. Il segnale è molto stabile e regolare e non risente dei movimenti del torace.

4.5 Informazioni emodinamiche derivate da TVI

Le caratteristiche di alta stabilità e buona risoluzione consentono l'acquisizione del segnale di TVI non filtrato (accoppiato in DC) e quindi la determinazione del valore assoluto dell'impedenza in ogni momento del ciclo cardiaco. Poiché studi precedenti suggeriscono una **relazione inversa tra impedenza e volume ventricolare**, è stato ipotizzato che il minimo valore di TVI rifletta il volume telediastolico (EDV), il massimo valore di TVI rifletta il volume telesistolico (ESV) e la **differenza tra picco massimo e minimo** di TVI rifletta la **gittata sistolica** (SV, stroke volume). Varie osservazioni confermano indirettamente questi assunti. Meticolose e approfondite ricerche, frutto della collaborazione tra importanti Centri di Cardiostimolazione italiani e Medico Spa, hanno dimostrato che il valore minimo della TVI aumenta in condizioni che notoriamente comportano una riduzione del precarico (un aumento del minimo diastolico è indice di un precarico ridotto), mentre il valore massimo della TVI e l'ampiezza picco-picco aumentano quando uno stimolo β -adrenergico potenzia la contrattilità del miocardio (Fig.4.2).

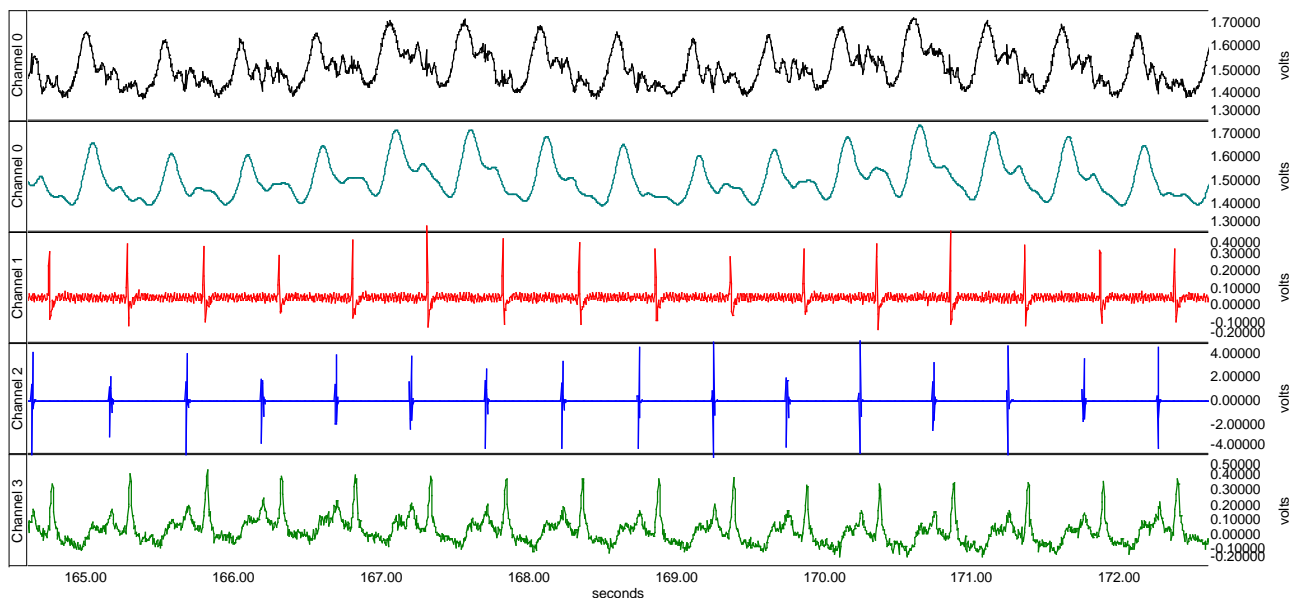


Fig.4.2: segnale TVI filtrato a 5 Hz durante stimolazione β -adrenergica indotta per infusione di isoproterenolo. Al picco dell'azione del farmaco, il minimo diastolico della TVI resta pressoché costante, mentre il massimo sistolico cresce determinando un aumento sostanziale dell'ampiezza picco-picco, indice dell'aumento della contrattilità e della gittata sistolica.

Inoltre, utilizzando modelli animali acuti, la TVI è stata registrata durante occlusione reversibile dell'arteria polmonare: impedendo la gittata sistolica del ventricolo destro si inibiva l'incremento sistolico della TVI.

4.6 Applicazioni di TVI nei pm rate-responsive

Un sistema che prevede il monitoraggio contemporaneo delle variazioni della gittata sistolica e del precarico consente di distinguere gli effetti emodinamici della regolazione intrinseca da quelli della regolazione estrinseca. Generalmente, i sensori emodinamici sono stati utilizzati nel pacing *rate-responsive* per rilevare le modificazioni della forza di contrazione ventricolare e adeguare la frequenza di pacing al tono inotropo. Tuttavia, va sottolineato che la forza di contrazione dipende sia dalla regolazione neurovegetativa sia dal precarico, secondo la legge di Frank-Starling. Solo gli effetti dovuti alla regolazione estrinseca possono essere correlati alle variazioni cronotrope indotte fisiologicamente dal sistema nervoso autonomo e dalle catecolamine circolanti. Al contrario, le variazioni della forza di contrazione miocardica prodotte dalla regolazione intrinseca sono assolutamente scorrelate dalla frequenza cardiaca perché il precarico non è controllato dal sistema neurovegetativo e dipende invece dalla postura, dall'attività della muscolatura scheletrica, dagli atti respiratori.

La TVI permette di valutare le variazioni della gittata sistolica rispetto alla condizione basale, in funzione delle corrispondenti variazioni del precarico. In questo modo, gli effetti della regolazione intrinseca possono essere rimossi, ottenendo un indice inotropo che esprime esclusivamente il contributo della regolazione neurovegetativa ed è pertanto ben correlato alla frequenza sinusale in pazienti dotati di normale competenza cronotropa. In presenza di incompetenza cronotropa, l'indice inotropo derivato dalla **TVI** può costituire un valido **surrogato del nodo del seno**, determinando le variazioni della frequenza di pacing che meglio riflettono la richiesta metabolica. L'efficacia del sistema *rate-responsive* guidato dalla TVI è stata verificata in acuto utilizzando un pacemaker

esterno, in grado di misurare la TVI e le sue variazioni in ogni battito, elaborare i dati in tempo reale e adeguare la frequenza di stimolazione alle variazioni dell'indice inotropo. Una risposta adeguata è stata dimostrata nel 96% dei casi.

4.7 Applicazioni della TVI nella conferma dell'eiezione

Poiché l'incremento sistolico della TVI si manifesta solo in presenza di una corrispondente riduzione del volume ventricolare nella fase di eiezione, il segnale può essere utilizzato per una verifica dell'effettiva attivazione meccanica ventricolare dopo ogni evento elettrico.

Il principio ha due importanti applicazioni: la sorveglianza della cattura dopo pacing e la validazione del sensing. Infatti, se l'emissione di un impulso di stimolazione ventricolare non è seguito da un aumento della TVI adeguato e correttamente temporizzato, è altamente probabile che lo stimolo fosse inefficace. Analogamente, se un evento di sensing elettrico sul canale ventricolare non è seguito da un aumento della TVI adeguato e correttamente temporizzato, è probabile che il segnale rilevato non fosse di origine cardiaca, ma piuttosto l'espressione di interferenze elettromagnetiche o di miopotenziali.

La possibilità di una regolazione automatica dell'energia di stimolazione basata sul segnale di TVI è stata valutata e confermata tramite il pacemaker esterno precedentemente descritto. Il sistema confronta il segnale registrato in un intervallo successivo all'emissione dell'impulso, dipendente dalla frequenza cardiaca e definito "finestra sistolica", con un segnale di riferimento dato dalla media delle misure ottenute nei cicli precedenti. Se il segnale associato al ciclo corrente non raggiunge una frazione programmabile del segnale di riferimento, si sospetta una mancata cattura e il pacemaker aumenta l'energia dell'impulso ventricolare, portandolo a un valore di sicurezza.

4.8 Il sensore TVI in un pm impiantabile: il modello Sophòs

Sulla base delle indicazioni delle prove in acuto, Medico Spa sta sviluppando una serie di pacemaker impiantabili dotati del sensore TVI: la famiglia Sophòs, che comprende modelli sia bicamerali sia tricamerali.

Il primo prototipo della serie, un pacemaker DDD-R denominato Sophòs 100. Gli studi su animali sono stati condotti su pecore, allo scopo di accertare l'assoluta affidabilità del dispositivo e l'efficacia del sensore TVI implementato in un pacemaker impiantabile. Inoltre, poiché le misure di impedenza richiedono l'applicazione di impulsi subliminari di corrente tra atrio e ventricolo, sono state valutate le eventuali ripercussioni dell'attività del sensore sulle prestazioni di sensing e di pacing. I risultati sono stati del tutto favorevoli, per quanto riguarda sia la sicurezza del pacemaker sia l'efficienza del sistema. Le soglie di pacing e di sensing atriale e ventricolare non venivano alterate in alcun modo dalla corrente utilizzata per le misure di TVI.

Recenti studi hanno dato conferma della validità clinica del sistema **rate-responsive a doppio sensore**, basato sull'**integrazione della TVI con un accelerometro**. Il controllo incrociato tra i due sensori assicura sensibilità e reattività ottimali, associate alla massima specificità della risposta. Il sistema è stato valutato durante attività fisica di vario tipo, comprendente variazioni posturali, deambulazione, prove di salita e discesa delle scale e un test da sforzo. I risultati dimostrano che il sensore emodinamico TVI consente una regolazione della frequenza di pacing in funzione dell'intensità dello sforzo piuttosto che dell'intensità del movimento e garantisce una stimolazione appropriata anche nella fase di recupero successiva all'esercizio.



Fig.4.3: pm bicamerale con sensore TVI

Le applicazioni del nuovo sensore includono il controllo del pacing rate responsive, la verifica di eiezione dopo stimolazione o sensing ventricolare e il monitoraggio emodinamico del paziente. Sono stati effettuati studi per valutare l'affidabilità generale del dispositivo e le prestazioni del sistema rate responsive, che si basa sull'integrazione tra il sensore TVI e un accelerometro. Tra settembre 2004 e luglio 2005, 11 pazienti affetti da malattia del nodo del seno con bradicardia e incompetenza cronotropa sono stati impiantati con un pacemaker Sophos. Le prestazioni di pacing e di sensing non erano influenzate dall'attivazione del sensore TVI (che comporta l'applicazione di brevi impulsi di corrente sottosoglia tra atrio e ventricolo).

L'abbinamento tra il sensore emodinamico e il sensore di movimento eliminava il rischio di falsi positivi, consentendo di ottimizzare reattività, sensibilità e specificità del sistema rate responsive.

4.9 Caratteristiche degli stimolatori della famiglia Sophòs

Tutti i modelli della famiglia Sophòs sono dotati di un sistema integrato per la rilevazione contemporanea dell'attività fisica ed emodinamica basato sul sensore TVI e su un avanzato sensore accelerometrico. Il rapporto di blending TVI/accelerometro è completamente programmabile, nell'intervallo tra 0% e 100%. Le applicazioni del sensore TVI includono, oltre alla funzione *rate-responsive*, la conferma dell'eiezione dopo ogni evento di pacing o di sensing ventricolare. In caso di mancata conferma di eiezione dopo pacing, il pacemaker alza automaticamente l'energia di stimolazione ed esegue quindi un'analisi di soglia, cercando le condizioni che garantiscono una cattura stabile. In caso di mancata conferma di eiezione dopo sensing ventricolare, si sospetta una falsa inibizione da oversensing e, se la funzione è abilitata, il pacemaker passa automaticamente al pacing asincrono ad alta frequenza (100 bpm) per un minuto, evitando così il rischio che un paziente pacemaker-dipendente rimanga asistolico. Una ricca dotazione di funzioni diagnostiche consente di controllare accuratamente il funzionamento del sistema bisensore e di utilizzare i dati di TVI per monitorare le condizioni emodinamiche del paziente nelle varie situazioni della vita quotidiana. Il sensore accelerometrico è provvisto di una funzione di autocalibrazione, studiata per ottimizzare la sensibilità in base alle caratteristiche dinamiche di ogni individuo. Inoltre, il profilo *rate-responsive* che traduce il livello di attività nella corrispondente frequenza di stimolazione è totalmente programmabile. La famiglia Sophòs include anche modelli tricamerale, provvisti di due canali ventricolari indipendenti, in cui le specificità del sensore emodinamico TVI sono ulteriormente valorizzate dall'applicazione alla terapia di resincronizzazione ventricolare.

Capitolo 5

Analisi di tracciati ECG e TVI registrati durante episodi tachiaritmici

5.1 I dati raccolti

Presso il Dipartimento Cardiovascolare dell'Ospedale San Filippo Neri di Roma, durante studi elettrofisiologici, un campione di pazienti è stato sottoposto a registrazione del segnale TVI e misurazione della gittata sistolica (espressa dal parametro VTI) attraverso la tecnica eco-Doppler. L'acquisizione di TVI, ECG, atriogramma e ventricologramma è stata effettuata mediante un dispositivo esterno, realizzato per tale scopo dai tecnici della Medico, collegato agli elettrocateri intracardiaci.

Il dispositivo, pensato appositamente per la registrazione di TVI (correlandolo agli altri segnali intracavitari e all'ECG), campiona su tutti i canali a 1 KHz, amplificando e filtrando opportunamente i segnali in ingresso, ognuno in modo diverso. Per misurare TVI, viene rilevato il potenziale generato dall'applicazione di un'onda rettangolare di corrente, con risoluzione di 2 mV/Ohm (quindi, la corrente somministrata è di 2 mA). I cateteri utilizzati nello studio di Roma sono cateteri temporanei usati in elettrofisiologia. Tipicamente, ognuno presentava 4 elettrodi posti in fila. I primi due, a partire dalla punta, erano collegati allo stimolatore e conducevano la corrente di pacing atriale o ventricolare. In ventricolo, il terzo elettrodo era collegato al dispositivo esterno e registrava il ventricologramma (unipolare) ed il potenziale associato a TVI. In atrio, il terzo e quarto elettrodo erano collegati al dispositivo esterno e registravano l'atriogramma (bipolare); il terzo elettrodo registrava inoltre il potenziale associato a TVI, rispetto al polo ventricolare. In qualche caso (ma non sempre), era presente anche un terzo catetere per poter stimolare il ventricolo in un punto diverso da quello di sensing (ad esempio, il setto interventricolare o il ventricolo sinistro). Avendo a disposizione più elettrodi su ogni catetere, nello studio di Roma si è preferito utilizzare elettrodi diversi per il sensing e per il pacing, anche se è di norma possibile stimolare e "sentire" l'attività elettrica del cuore con gli stessi elettrodi (è esattamente ciò che fa un pacemaker impiantato), nonostante l'impulso di stimolazione possa creare qualche problema di polarizzazione.

5.2 Analisi dei segnali mediante Acqknowledge

Il registratore di TVI ha la particolarità di acquisire più segnali contemporaneamente e, tramite una serie di convertitori analogici-digitali attaccati alla scheda di acquisizione, permette di scaricare i dati nel computer e di leggerli quindi in ambiente *Labview*. A questo punto, seleziono solo i segnali (dai diversi canali) che mi interessa analizzare, li salvo in file txt che andrò successivamente ad aprire con *AcqKnowledge*. Quest'ultimo è un software molto utilizzato nell'analisi dei dati, poiché offre una comoda interfaccia grafica che consente la visualizzazione contemporanea di diversi segnali e mette a disposizione una vasta gamma di funzioni matematiche, filtri e strumenti di misura.

Prima cosa da fare è eliminare dal segnale TVI tutti gli artefatti dovuti al pacing.

Per togliere il rumore invece, si filtra la forma d'onda con un IIR passa-basso a 5 Hz (frequenza ragionevole, se si pensa che il TVI si ripete ad ogni ciclo cardiaco, verosimilmente ogni 70 bpm).

Copio la traccia del TVI così ottenuta e procedo nel misurare il punto minimo e massimo del segnale, l'ampiezza picco-picco, memorizzando sempre la temporizzazione (sia in bpm, che in ms).

Di seguito, sono riportati TVI, ECG e segnali intracavitari visualizzati contemporaneamente in un file *AcqKnowledge*.

Channel 0: forma d'onda del segnale TVI, prima del filtraggio

Channel 0: TVI filtrato a 5 Hz

Channel 1: ventricologramma (corrispondente all'onda R dell'ECG)

Channel 2: atriogramma (onda P nell'ECG)

Channel 3: ECG

Fig.5.1: Forma d'onda del segnale TVI in ritmo sinusale basale:

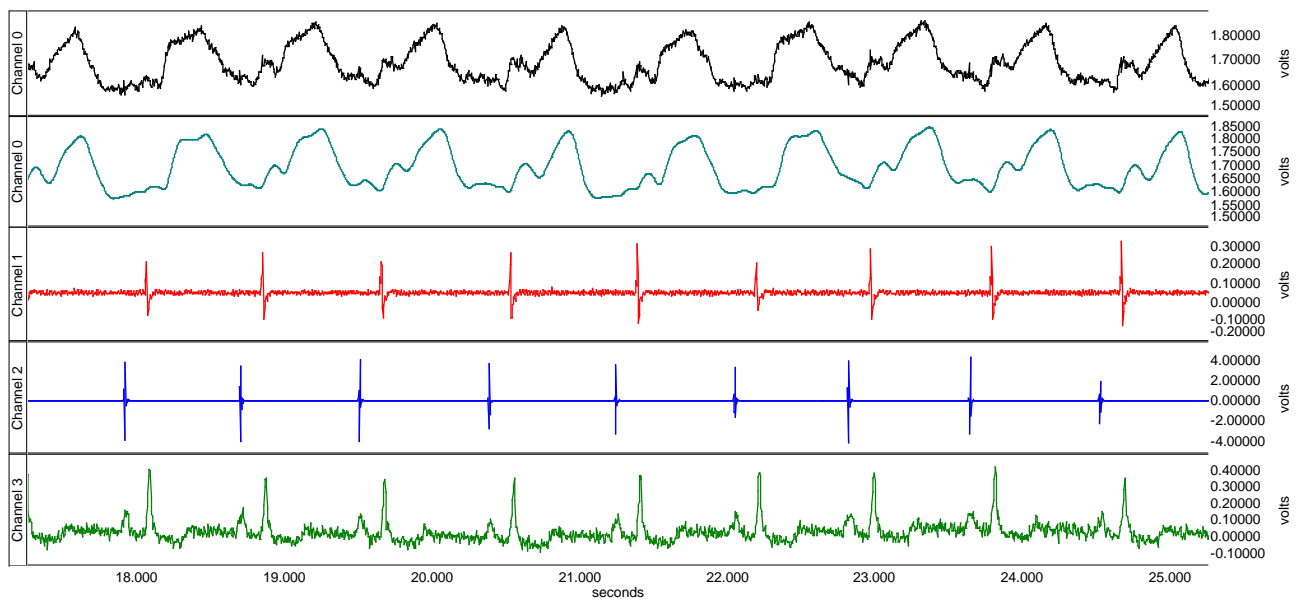
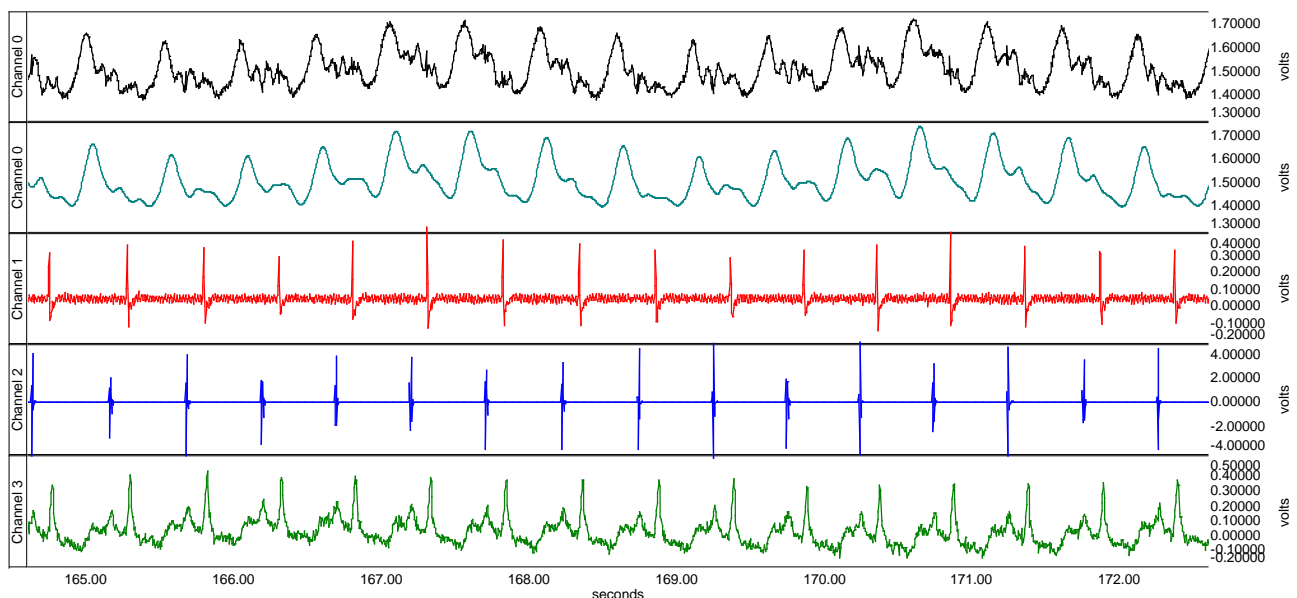


Fig.5.2: Forma d'onda del segnale TVI in ritmo sinusale, dopo somministrazione di isoproterenolo:



5.3 Esempi di tracciati analizzati

Ogni paziente esaminato è stato sottoposto a pacing atriale e ventricolare a diverse frequenze di stimolazione: a intervalli di 600 ms, fino ad arrivare a 300 ms (pari a 200 bpm).

In alcuni casi è stato somministrato isoproterenolo, un farmaco usato nella cura dei disturbi del ritmo, la cui azione sul cuore provoca aumento della frequenza, aumento della forza di contrazione e della eccitabilità ventricolare.

Nei segnali presi in considerazione, sono visibili gli artefatti derivanti dalla stimolazione a diversi intervalli di tempo (600-550-500-450-400-350-300 ms). Per l'analisi di TVI, nel caso di pacing, è stato necessario prima, togliere tutti gli spike, e poi, applicare il filtro passa-basso per eliminare il rumore.

Sotto vengono riportati i tracciati più significativi, relativi a un singolo paziente.



Fig.5.3: Inizio stimolazione in apice RV, effettuata a intervalli di 600 ms.

Si nota la mancata cattura per i primi 2 spikes: in questo momento le fluttuazioni di TVI sono ancora associate ad attività spontanea. Segue una serie di QRS evocati, indice di cattura dello stimolo prodotto.

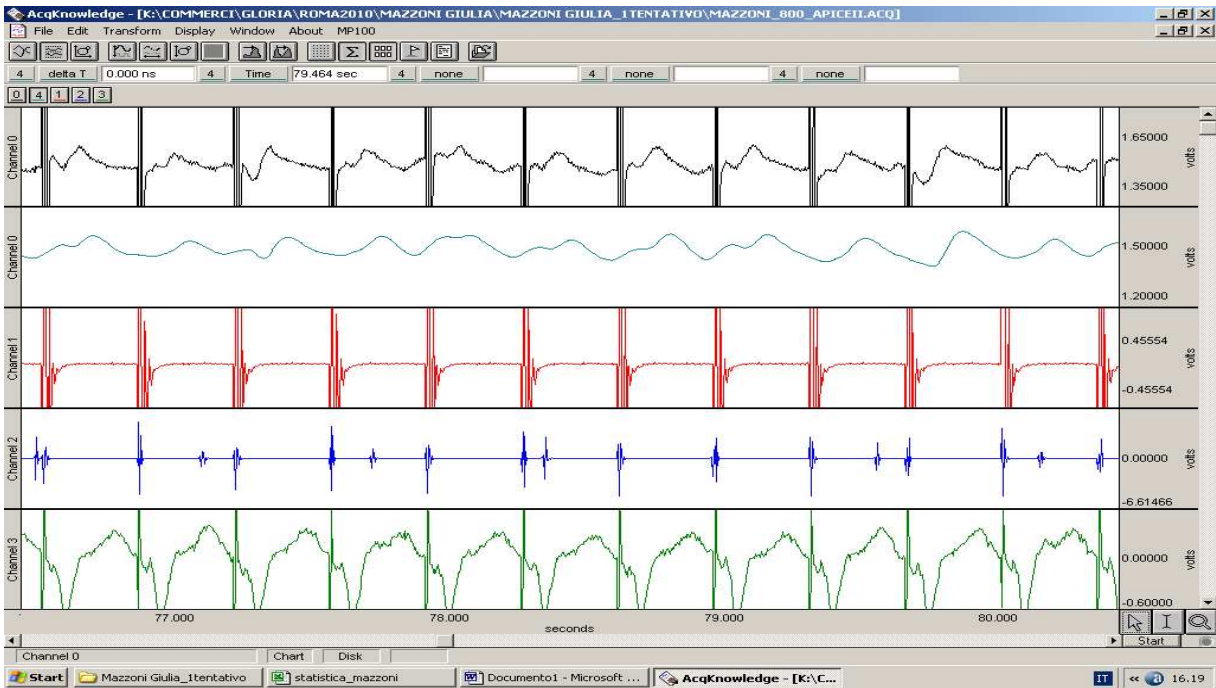


Fig.5.4: Continua la stimolazione in apice, ora effettuata ogni 350 ms. Il segnale di TVI cambia notevolmente e mostra un tempo di salita molto più breve.

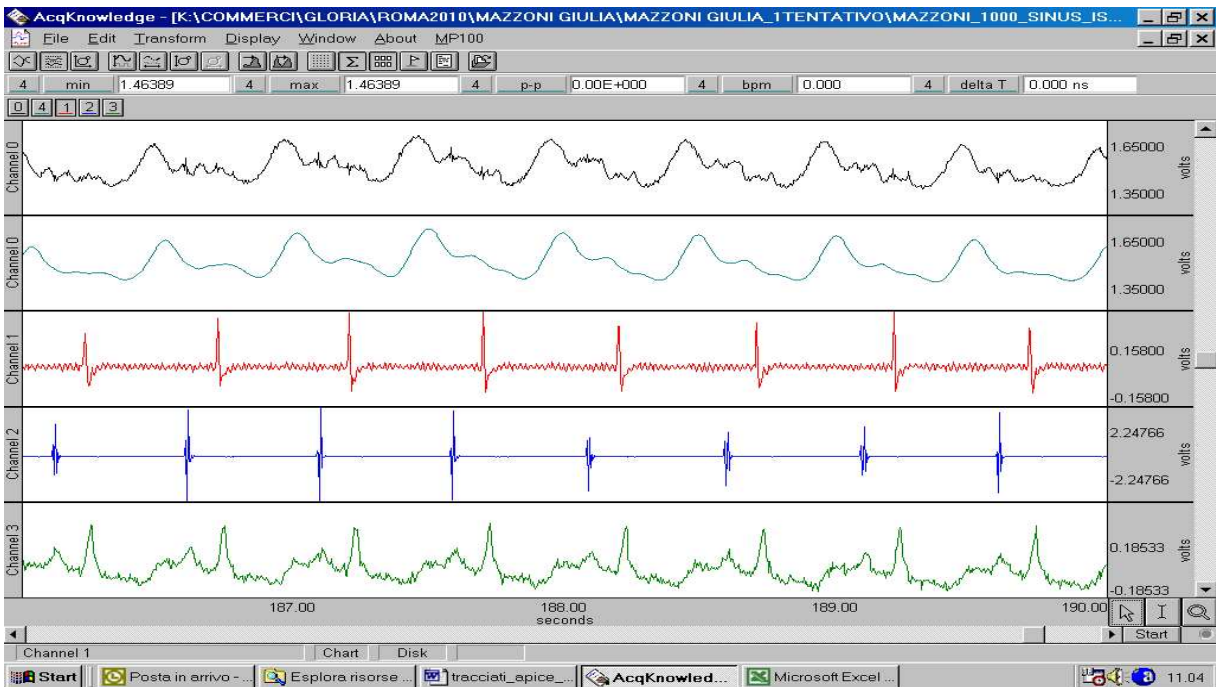


Fig.5.5: Somministrazione di isoproterenolo durante ritmo sinusale. La frequenza sale progressivamente fino a 120 bpm ed il segnale di TVI appare ben organizzato e più regolare che al basale.

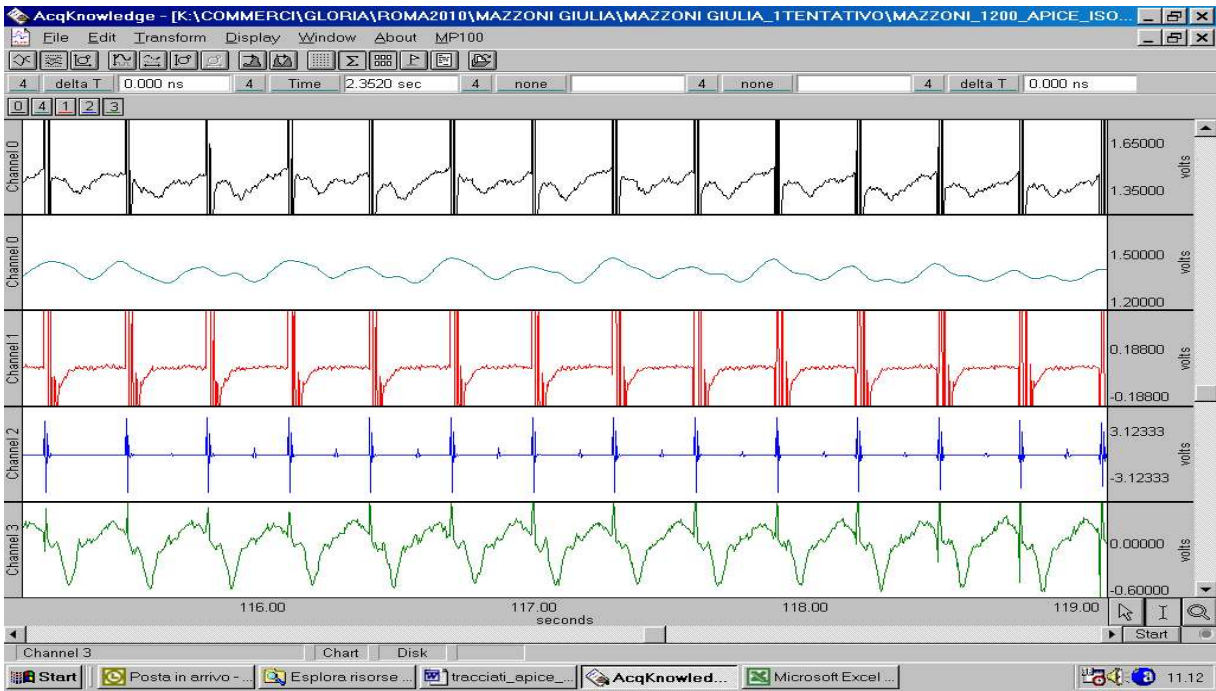


Fig.5.6: Stimolazione dell'apice a 300 ms, con isoproterenolo. Il segnale di TVI appare nettamente ridotto.

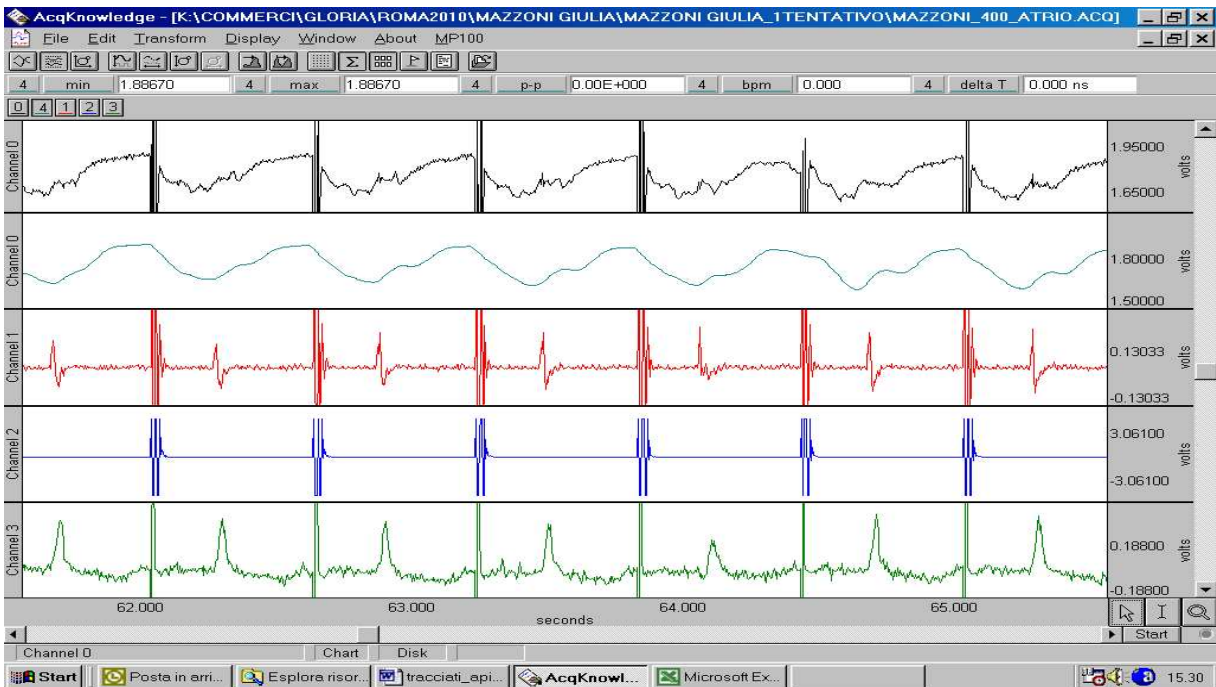


Fig.5.7: Cambio sito di stimolazione: pacing atriale efficace (basale) a 600 ms.

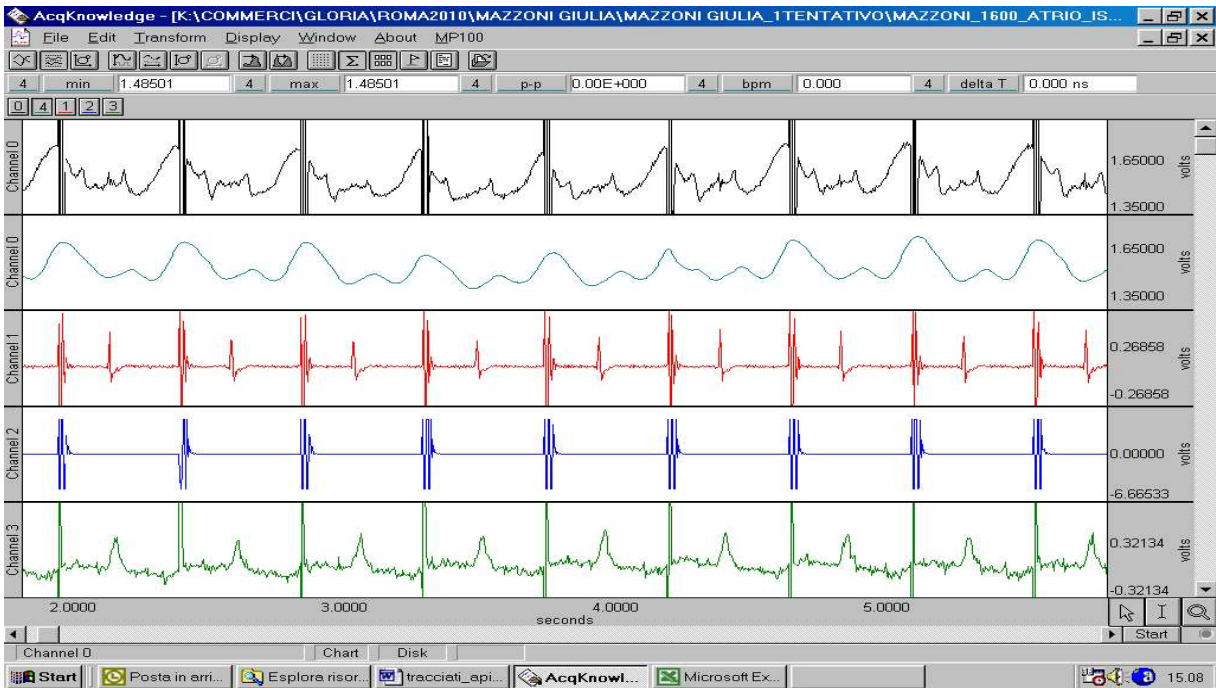


Fig.5.8: Pacing atriale a 450 ms con somministrazione di isoproterenolo. Buona risposta contrattile. Da notare, l'aumento del picco-picco a conferma dell'azione del farmaco β -stimolante.



Fig.5.9: Stimolazione atriale a 350 ms, con isoproterenolo. L'ampiezza di TVI continua ad aumentare.

5.4 Osservazioni e statistiche

Gli istogrammi seguenti descrivono la variazione di TVI rispetto al pacing (atriale e ventricolare)

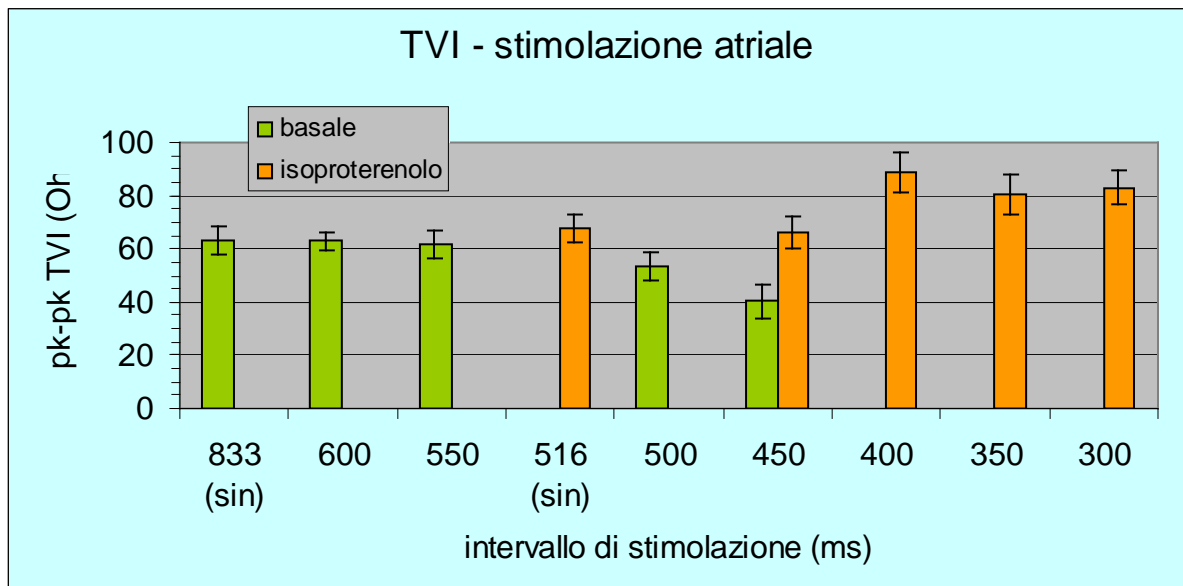


Fig.5.10: Stimolazione atriale al basale e durante somministrazione di isoproterenolo. L'ampiezza di TVI al basale diminuisce con l'aumento in frequenza. L'isoproterenolo determina un aumento in ampiezza del segnale, a parità di frequenza. Inoltre, l'ampiezza di TVI non diminuisce alle alte frequenze di pacing (anzi, sembra aumentare).

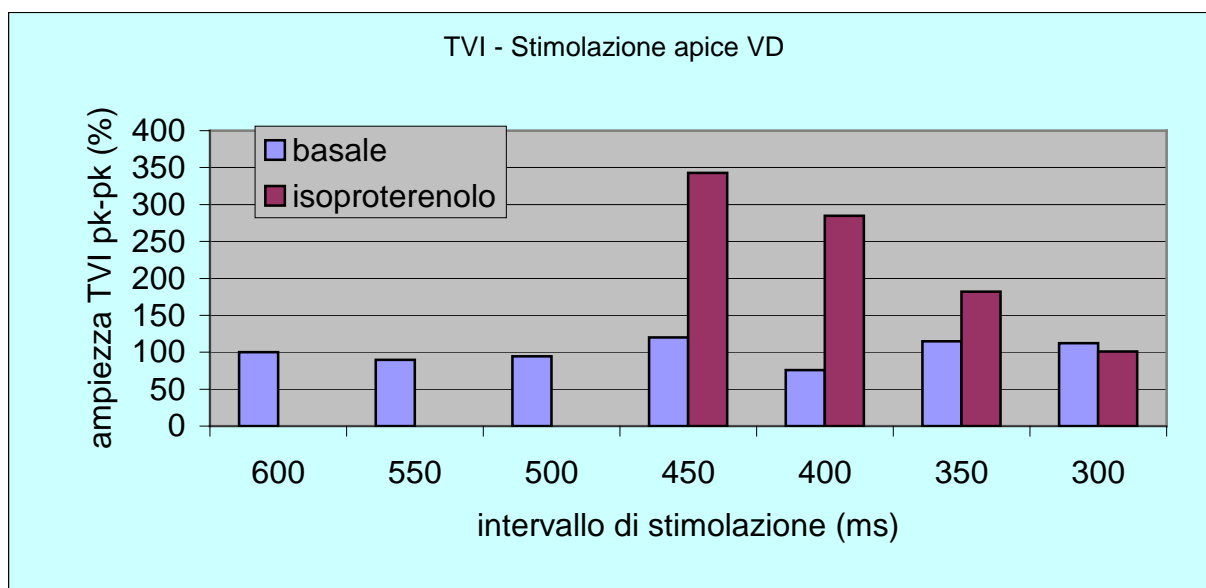


Fig.5.11: Al basale, il segnale TVI viene alterato dal pacing ventricolare anche a 100 bpm (vedi fig. precedenti), ma poi non risente degli ulteriori aumenti di frequenza. La somministrazione di isoproterenolo aumenta notevolmente l'ampiezza del segnale, che a quel punto diventa sensibile alla frequenza.

- **Come varia il TVI rispetto al pacing?**

- l'ampiezza di TVI diminuisce con l'aumento in frequenza;
- l'atrio risulta molto più sensibile alla frequenza di stimolazione rispetto al ventricolo;
- ad alte frequenze il segnale risulta depresso;
- i valori in ritmo sinusale rimangono invece costanti per tutta la durata della prova;

- **Come influisce la somministrazione di isoproterenolo sul segnale?**

L'isoproterenolo, come è noto, ha un marcato effetto sulla contrattilità, e ciò trova riscontro nella forma d'onda di TVI. In corrispondenza della somministrazione di isoproterenolo infatti, il segnale risulta omogeneo, frastagliato, cresce il picco-picco (segno di un aumento della gittata sistolica) e resiste anche ad alte frequenze. Il segnale non appare mai depresso, sembra acquistare invece una morfologia più costante e regolare rispetto alla situazione basale. Ad alte frequenze di stimolazione, in condizioni basali, si nota una forma d'onda depressa, con l'isoproterenolo, al contrario, l'ampiezza picco-picco aumenta.

Inoltre, si accorcia la durata della sistole a parità di frequenza di stimolazione: il segnale appare molto più ripido, perché il tempo al picco diminuisce, e questo conferma la proprietà del farmaco di ridurre il tempo di raggiungimento del potenziale d'azione.

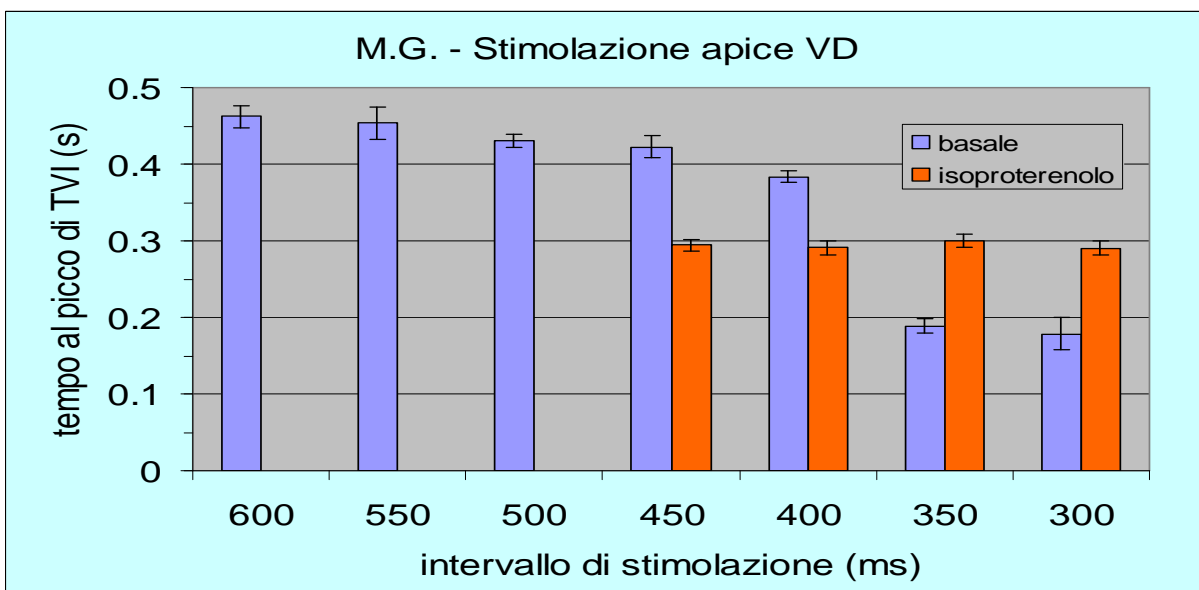


Fig.5.12: L'isoproterenolo influenza la forma d'onda di TVI. Con stimolazione in apice ventricolare, il tempo tra lo spike ed il picco massimo del segnale si accorcia notevolmente ed appare indipendente dalla frequenza di pacing. Al basale, la durata della fase di salita di TVI è più lunga e si riduce all'aumentare della frequenza finché, a 350 ms di intervallo, il segnale cambia morfologia.

5.5 Il VTI (Velocity Time Integral)

VTI significa Velocity-Time Integral e corrisponde alla distanza percorsa dal volume di sangue in un dato intervallo di tempo (corrispondente al periodo di eiezione). Moltiplicato per l'area della sezione valvolare, il VTI dà il volume di eiezione (stroke volume o gittata sistolica).

Il dato che interessa, per il confronto con il segnale TVI, sono le variazioni dello stroke volume (esprese da rapporti o percentuali), e non misure assolute, perciò si può evitare di misurare l'area valvolare (una costante che nel rapporto viene comunque eliminata).

La tecnica eco-Doppler misura la velocità del sangue, ricavata dalla differenza tra la frequenza delle onde ultrasoniche emesse e riflesse. Il Doppler pulsato rileva la velocità in un punto predefinito (il cosiddetto sampling volume). Per misurare lo stroke volume si usa normalmente il Doppler pulsato, ponendo il sampling volume a livello della valvola aortica (per la gittata sinistra) o polmonare (per la gittata destra). In condizioni stazionarie il volume di sangue in ingresso ed in uscita da ogni ventricolo è uguale, e la gittata del ventricolo destro è uguale a quella del ventricolo sinistro.

Si è preferito misurare le variazioni della gittata sistolica destra, scegliendo quindi di prendere in considerazione i valori del VTI polmonare anziché il VTI aortico, questo perché la TVI viene derivata tra atrio e ventricolo destro e la correlazione con gli eventi emodinamici destri appare perciò più diretta e razionale.

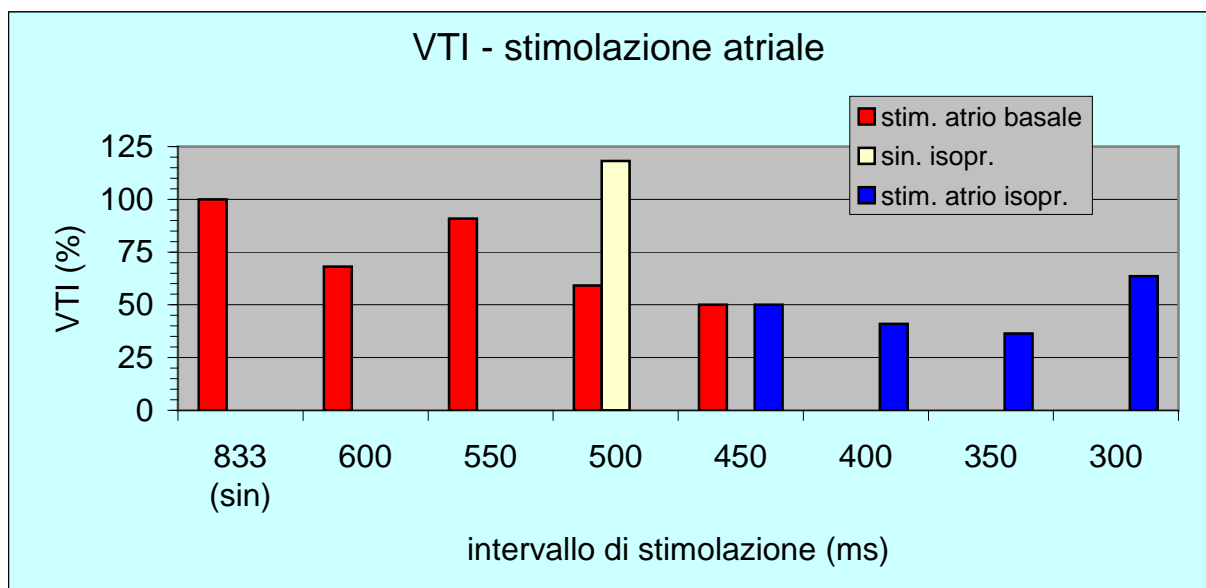


Fig.5.13: In condizioni basali, il VTI polmonare diminuisce all'aumentare della frequenza. L'isoproterenolo aumenta il VTI in ritmo sinusale (a parità di lunghezza del ciclo: 500 ms) e lo rende meno sensibile all'intervallo di pacing, per valori da 450 ms in su. La grossa differenza tra il VTI in ritmo sinusale con isoproterenolo (frequenza intrinseca 120 bpm) e in pacing atriale a 450 ms con isoproterenolo potrebbe essere fuorviante, in quanto il dato in ritmo sinusale è stato ottenuto molto prima della serie di pacing. Tra i due momenti, c'è stata la serie con stimolazione del ventricolo destro, seguita da un episodio di tachicardia sopraventricolare che potrebbe aver modificato la contrattilità (va tuttavia notato che, nelle stesse condizioni, TVI non risultava depresso).

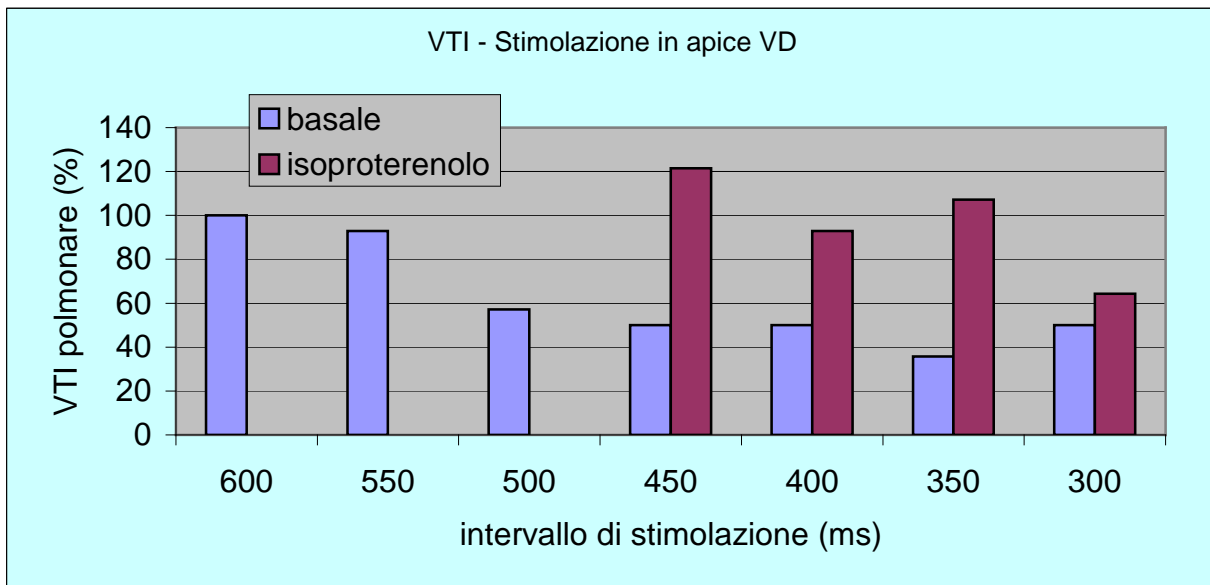


Fig.5.14: Anche il VTI polmonare aumenta durante l'infusione di isoproterenolo e diminuisce con l'aumento in frequenza in modo più marcato che al basale.

- **Come varia il VTI rispetto al pacing?**

- il VTI polmonare diminuisce con l'aumentare della frequenza;
- VTI dipende modestamente dal sito di stimolazione, mentre risulta più sensibile alle variazioni dell'intervallo di pacing. TVI ha una tendenza opposta: è più sensibile al tipo di stimolazione, che alla frequenza;
- durante l'infusione di isoproterenolo il picco-picco cresce, ma allo stesso tempo, diminuisce in modo più marcato che al basale con l'aumento in frequenza;

5.6 Correlazione tra TVI e VTI

Per verificare ci sia una relazione tra i due parametri, si mette in ordinata il valore percentuale di TVI e in ascissa il valore percentuale del VTI polmonare, accontentandoci di trovare una polinomiale di secondo grado che unisca i valori percentuali di TVI e VTI in corrispondenza di almeno tre intervalli di stimolazione differenti.

L'obiettivo è avere una conferma dei risultati ottenuti nei precedenti istogrammi: il segnale TVI, allo stesso modo del VTI diminuisce all'aumentare della frequenza di pacing.

La correlazione permetterebbe quindi di affermare che TVI è un buon indicatore della funzione emodinamica del cuore.

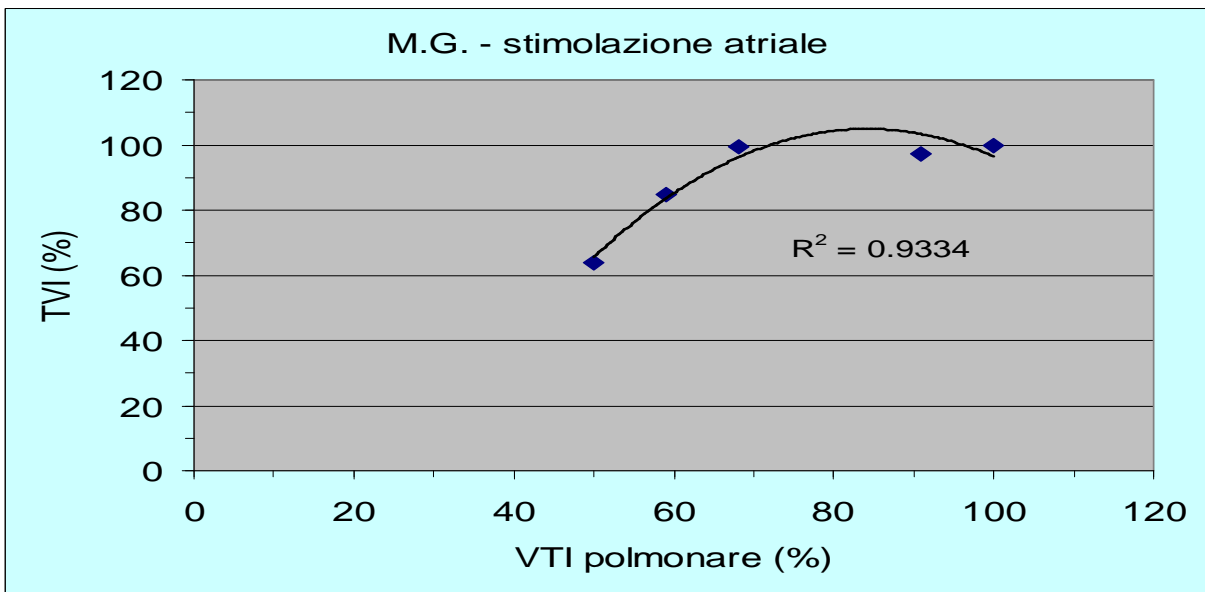


Fig.5.15: Al basale, si rileva un'ottima correlazione tra gli andamenti di VTI e di TVI. Tuttavia, TVI risulta invariato finché la riduzione di VTI non supera il 40%. Non c'è correlazione tra VTI e TVI in presenza di isoproterenolo.

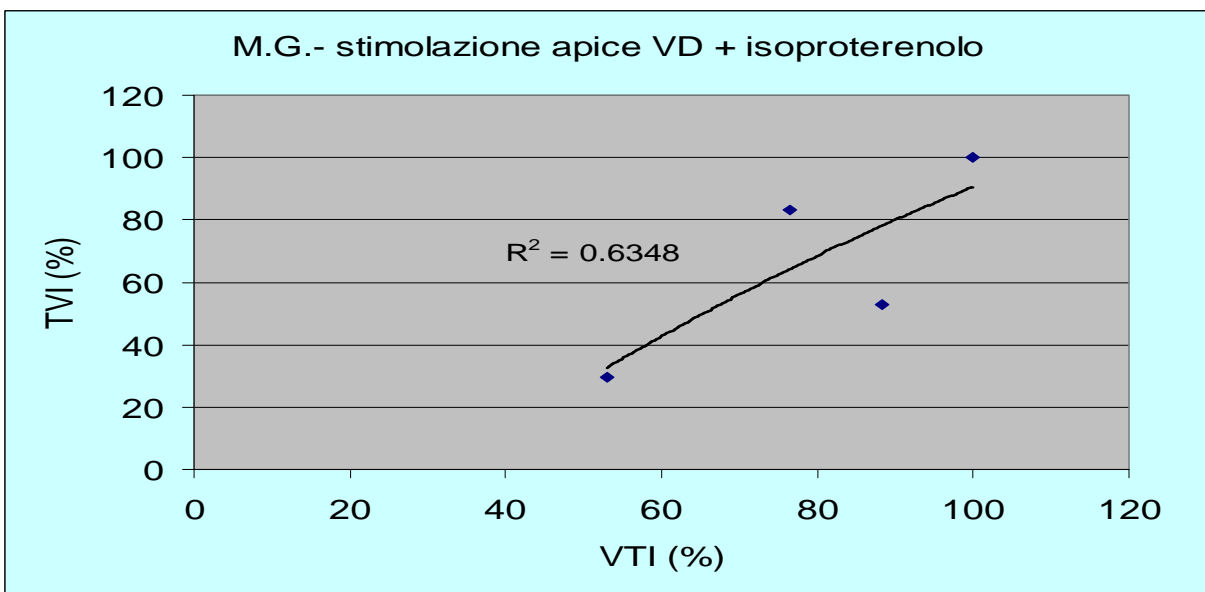


Fig.5.16: In presenza di isoproterenolo, la riduzione di TVI appare correlata, anche se in modo approssimativo, con la riduzione di VTI.

Capitolo 6

CONCLUSIONI

6.1 Grafici riassuntivi di tutti i pazienti analizzati

Qui sotto, i grafici di dispersione con i relativi coefficienti di regressione R^2 .

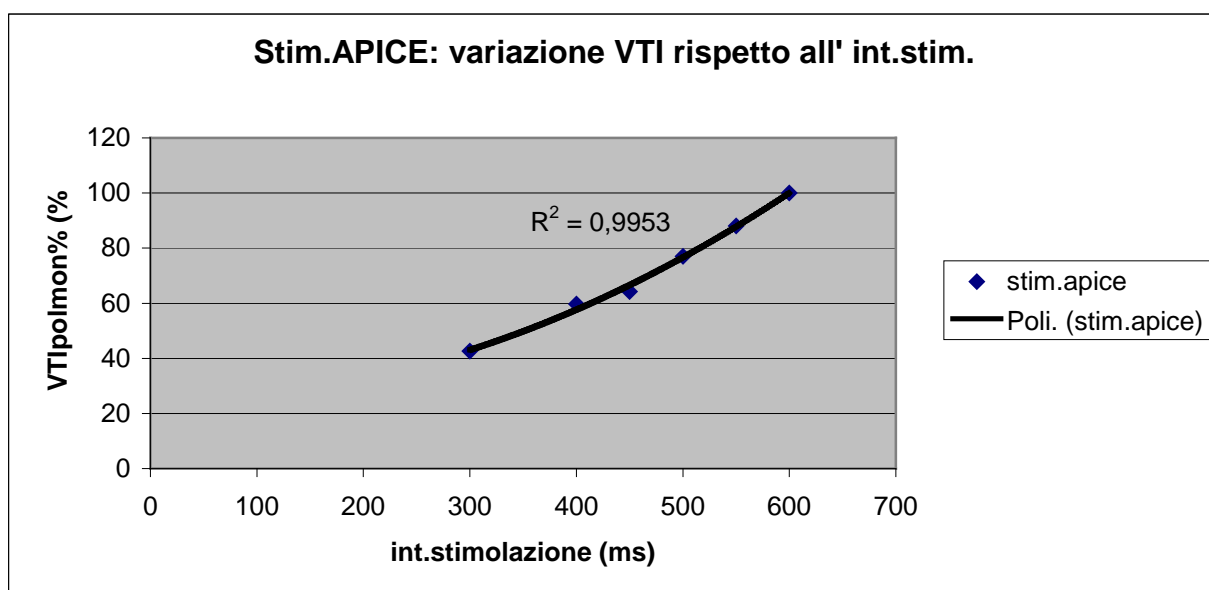


Fig.6.1: Durante il pacing ventricolare, il VTI è direttamente proporzionale all'intervallo di stimolazione.

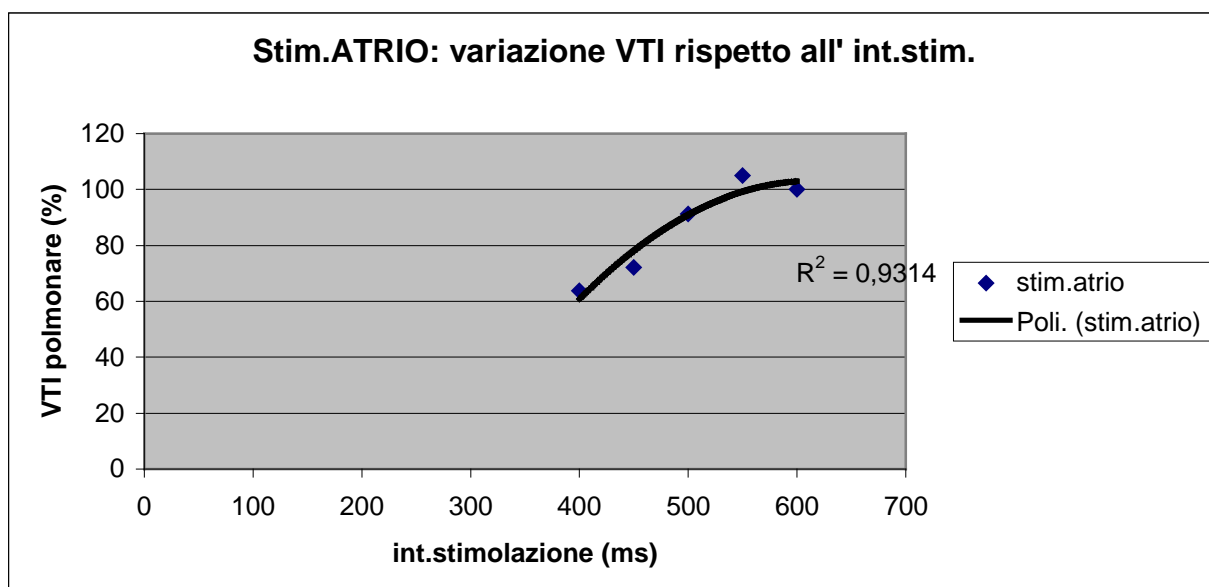


Fig.6.2: VTI inversamente proporzionale alla frequenza di pacing anche in stimolazione atriale.

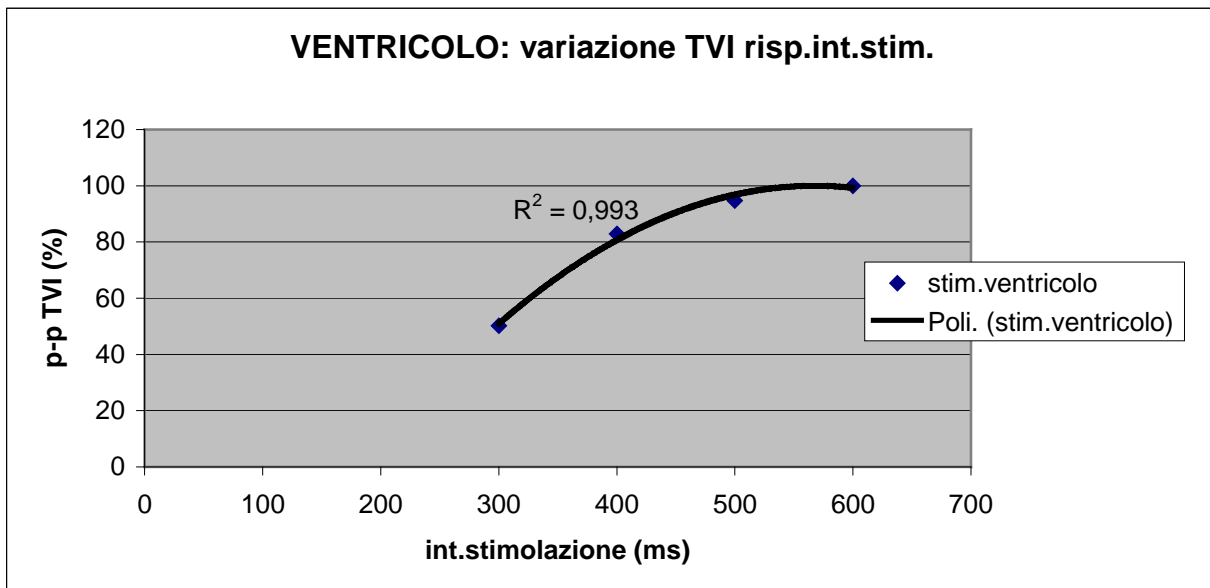


Fig.6.3: l'ampiezza di TVI aumenta con l'intervallo di stimolazione. $R^2 = 0,993$.

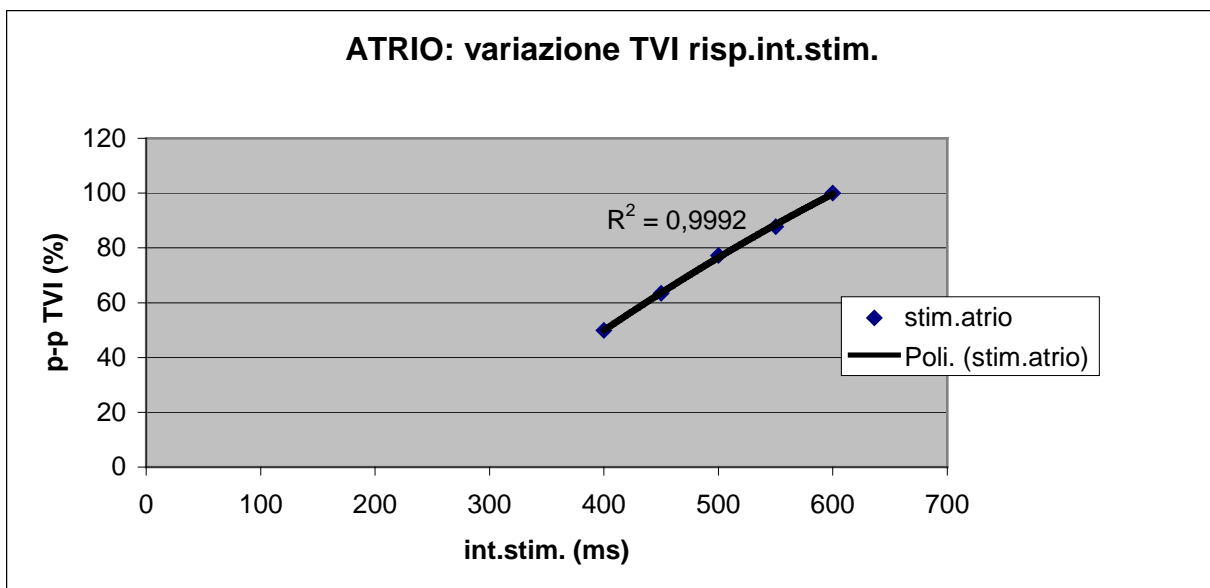


Fig.6.4: il picco-picco di TVI cresce con l'intervallo di stimolazione. Nel caso di pacing atriale ottengo $R^2 = 0,9992$.

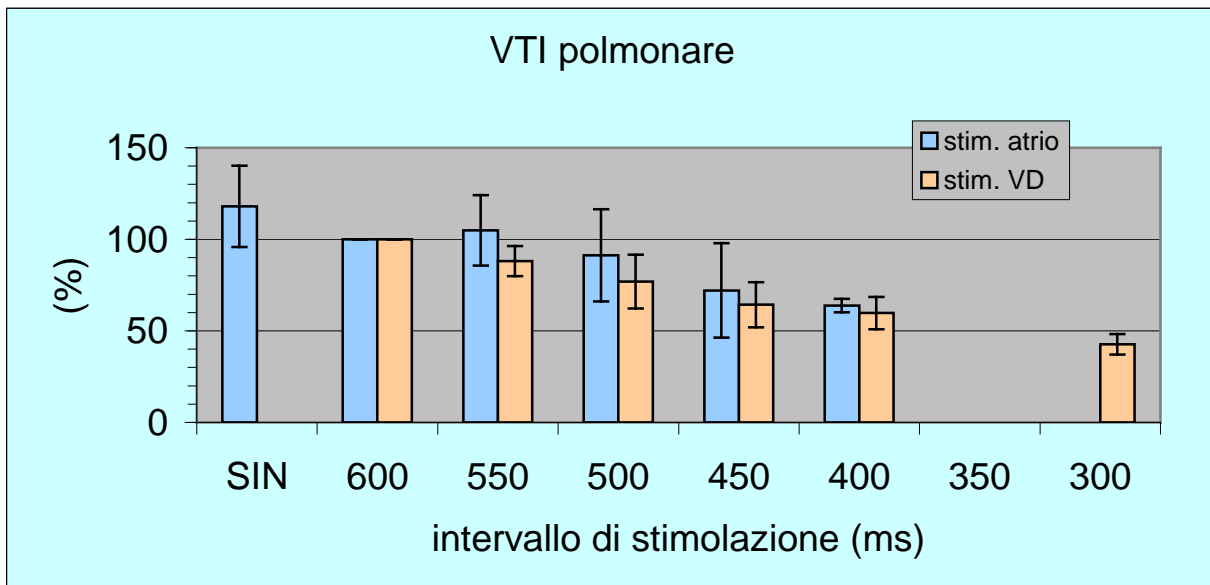


Fig.6.5: i valori percentuali di VTI sono calcolati prendendo come riferimento la stimolazione a 600 ms. Il VTI diminuisce all'aumentare della frequenza di pacing.

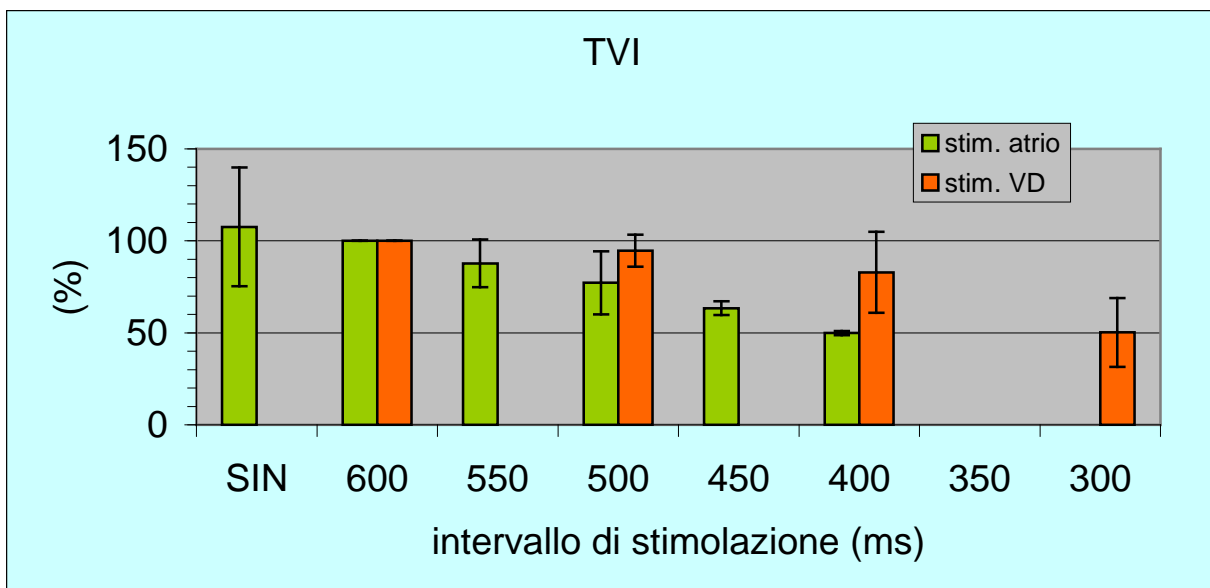


Fig.6.6: TVI si dimostra più sensibile al tipo di stimolazione (atriale o ventricolare) che alla frequenza: in atrio, infatti, si può notare che il picco-picco subisce variazioni maggiori (il p-p si riduce del 50% dalla stimolazione a 600 ms fino ai 400 ms) rispetto al pacing ventricolare.

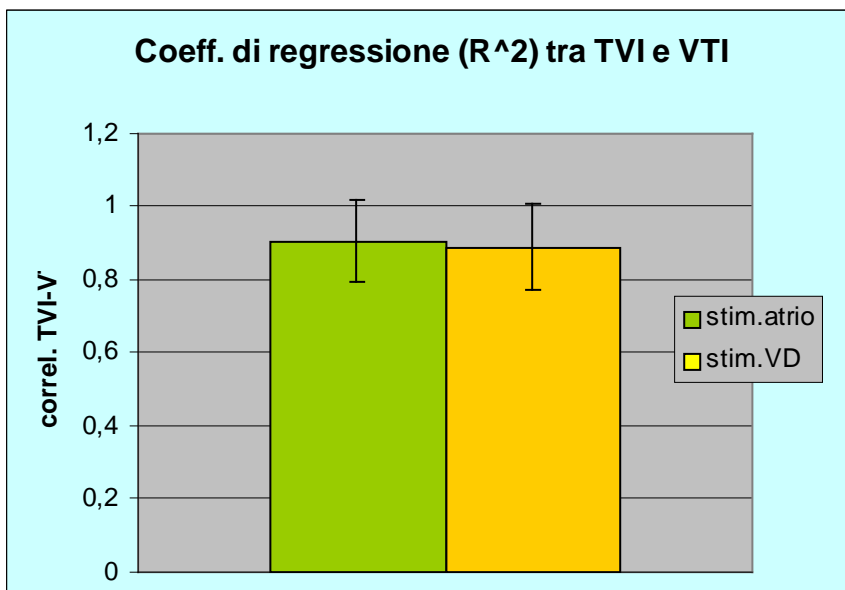


Fig.6.7:

L'istogramma dei coefficienti di regressione riferiti al pacing atriale e ventricolare (apice del ventricolo destro) dimostra una **buona correlazione tra TVI e VTI**.

6.2 Utilizzo dei risultati ottenuti

Per poter confrontare tutti i dati relativi ai pazienti presi in esame nel laboratorio di Roma, sono stati selezionati solamente quei casi che presentavano un buon segnale in ritmo sinusale (il che dipende essenzialmente dalla posizione del catetere) e che hanno mostrato modificazioni reversibili al variare della frequenza. Modificazioni totalmente o parzialmente irreversibili sono da attribuire verosimilmente a spostamenti del catetere durante il test, in quei casi, i confronti tra VTI e TVI non risultano omogenei e il dato è da scartare.

L'obiettivo principale di questo lavoro è verificare se le variazioni del segnale TVI e del parametro VTI diano informazioni analoghe o almeno coerenti.

All'aumentare della frequenza, la gittata sistolica diminuisce. Ciò viene misurato con precisione sufficiente (non assoluta) dal VTI polmonare, attraverso l'eco-Doppler. Dalle statistiche realizzate, è emerso che, anche l'ampiezza di TVI diminuisce all'aumentare della frequenza di pacing (sia in atrio che in ventricolo), dimostrando l'esistenza di una buona (ottima in molti casi) correlazione tra le variazioni di VTI e quelle di TVI.

E' possibile affermare a questo punto, che il **segnale TVI offra dati attendibili sull'efficienza emodinamica anche in condizioni critiche** (tachicardia artificiale), permettendo di affidarsi non solo a strumenti esterni, come l'ecocardiografo, ma ad un sistema impiantabile che potrebbe funzionare autonomamente, senza bisogno di un operatore.

La correlazione tra VTI e TVI non si propone di sostituire la tecnica Doppler nella misurazione dello stroke volume, ma è sufficiente a riconoscere che il segnale TVI potrebbe essere un valido surrogato del VTI. L'ecocardiografo infatti, non può essere inserito, almeno per il momento, in un dispositivo impiantabile.

Lo scopo finale è quello di **migliorare la specificità di intervento di un futuro defibrillatore impiantabile**.

I **defibrillatori** sono dispositivi capaci di emettere impulsi di elevata energia (detti shock) per interrompere una tachicardia. Il problema principale è la specificità di intervento: lo shock è doloroso e può anche danneggiare il cuore, se erogato impropriamente.

Attualmente, i criteri applicati nei processi decisionali sono puramente elettrici. Viene valutata la frequenza dei segnali (indice di tachicardia o fibrillazione) e la relazione tra segnali atriali e ventricolari (se il rapporto è 1:1, la tachicardia è sopraventricolare e non richiede shock; se c'è un evidente eccesso di segnali ventricolari, la tachicardia allora è ventricolare e lo shock viene rilasciato nel caso la frequenza superi il limite stabilito).

Quel che ci si prospetta, è la possibilità di integrare la valutazione elettrica (già svolta dal sensing), con un **approccio emodinamico basato su TVI**: lo shock andrebbe erogato solo se ci fosse l'evidenza di una grave compromissione della funzione di pompa del cuore. Negli altri casi, si può tentare una terapia molto meno aggressiva, basata sul pacing antitachicardico.



BIBLIOGRAFIA

Ph.Ritter, W.Fischer

LA STIMOLAZIONE CARDIACA NELLA PRATICA CLINICA

Ganong, Barret, Barman, Boitano, Brooks

FISIOLOGIA MEDICA

-cap.28 “Origine del battito cardiaco ed attività elettrica del cuore”

-cap.29 “Il cuore come pompa”

Laura Lee Sherwood

FISIOLOGIA UMANA

Valli Guido, 1987

BIOINGEGNERIA DEL SISTEMA CARDIOVASCOLARE

F. Di Gregorio, F. Dorticos, A. Barbetta, M.A. Quinones, F.Tornes, Y. Fayad, R. Zayas, J. Castro.
Medico Clinical Research Padova, 1. Institute of Cardiology and Cardiovascular Surgery Havana
CUBA

STIMOLAZIONE CARDIACA REGOLATA DALL'ATTIVITÀ EMODINAMICA IN UN PACEMAKER CON *SENSORE DI IMPEDENZA TRANS-VALVOLARE (TVI)*

Wayne Arthur, G.C.Kaye (2001). Journal of pacing and clinical electrophysiology

CLINICAL USE OF INTRACARDIAC IMPEDANCE: CURRENT APPLICATIONS AND FUTURE PERSPECTIVES

G Ital Aritmol Cardiostim

MONITORAGGIO EMODINAMICO INTRACARDIACO MEDIANTE RILEVAZIONE DELL'IMPEDENZA TRANS-VALVOLARE (TVI): APPLICAZIONI IN UN PACEMAKER IMPIANTABILE