

800
1222 · 2022
ANNI



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Scuola di Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina

Corso di Laurea in Infermieristica - Sede di Monselice

**“SENSIBILIZZAZIONE DELLA POPOLAZIONE UNIVERSITARIA
ALL’UTILIZZO DI DEFIBRILLATORI AUTOMATICI IN
AMBIENTE EXTRA-OSPEDALIERO PER PREVENIRE GLI ESITI
FATALI DELLE ARITMIE IMPROVVISE”**

RELATORE: DOTT.SSA TANIA ZAGLIA

Dipartimento di Scienze Biomediche, Università degli Studi di Padova;

CORRELATORE: PROF. MARCO MONGILLO

Dipartimento di Scienze Biomediche, Università degli Studi di Padova;

LAUREANDA: MARTINA CIRILLO

MATRICOLA: 1231190

ANNO ACCADEMICO: 2021/2022

Indice

ABBREVIAZIONI	3
RIASSUNTO.....	5
INTRODUZIONE	9
1. IL CUORE	9
1.1 ANATOMIA ED ISTOLOGIA DEL CUORE.....	9
1.2 I CARDIOMIOCITI.....	10
1.3 IL SINCIZIO CARDIACO	13
2. LE ARITMIE CARDIACHE	19
2.1 MECCANISMI ALLA BASE DELLE ARITMIE.....	19
3. LA CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA	23
3.1 DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA	23
3.2 MANIFESTAZIONE CLINICA E DIAGNOSI.....	24
3.3 PATOGENESI DELLA CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA	25
3.4 CRITERI INTERNAZIONALI DEL 2020 PER LA DIAGNOSI DI CA.....	27
3.5 STRATEGIE TERAPEUTICHE.....	33
3.5.1 TRATTAMENTI FARMACOLOGICI	33
3.5.2 ABLAZIONE TRANS-CATETERE	34
3.5.3 IMPIANTO DI DEFIBRILLATORE	35
3.5.4 IL TRAPIANTO CARDIACO.....	36
SCOPO DELLA TESI.....	37
METODOLOGIE IMPIEGATE.....	39
RISULTATI	41
CAP I. LA CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA UN KILLER SUBDOLO CHE ARRESTA IMPROVVISAMENTE IL CUORE	41
1.1 MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA: LA CASISTICA PADOVANA.....	41
1.2 LA VISITA CARDIOLOGICA DEI PAZIENTI AFFETTI DA CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA.....	42
1.3 L'ELETTROCARDIOGRAMMA NEI PAZIENTI AFFETTI DA CA	43

1.4	ESAMI DI <i>IMAGING</i>	45
1.5	LA MORTE IMPROVVISA COME PRIMA MANIFESTAZIONE DELLA CA.....	46
	CAP II. IL DEFIBRILLATORE: UNO STRUMENTO SALVAVITA	51
2.1	TIPOLOGIE E METODICHE DI UTILIZZO DEI DEFIBRILLATORI	51
2.2	PROCEDURA DI RIANIMAZIONE CARDIOPOLMONARE E DI DEFIBRILLAZIONE.....	53
2.3	IDENTIFICAZIONE RAPIDA DELLA GEO-LOCALIZZAZIONE DEI DEFIBRILLATORI.....	58
2.4	ASPETTI LEGISLATIVI: LE NORMATIVE SULL'USO DEL DEFIBRILLATORE	60
2.5	I LIMITI DEL DECRETO BALDUZZI E DELLA LEGGE MULÈ	62
	CAP III. VALUTAZIONE DELLE CONOSCENZE DELLA POPOLAZIONE STUDENTESCA UNIVERSITARIA SULLE MANOVRE DI RIANIMAZIONE CARDIOPOLMONARE E UTILIZZO DEL DAE	65
	CONCLUSIONI.....	77
	<u>BIBLIOGRAFIA.....</u>	<u>81</u>

ABBREVIAZIONI

ALVC	Cardiomiopatia Aritmogena del Ventricolo di Sinistra
ARVC	Cardiomiopatia Aritmogena del Ventricolo di Destra
ATP	Adenosina trifosfato
CA	Cardiomiopatia Aritmogena
CPVT	Tachicardia Catecolaminergica Polimorfica Ventricolare
Cx	Connessina
DS	Desmosoma
DSC	Desmocollina
DSG2	Desmogleina-2
DSP	Desmoplachina
ECD	Dominio Centrale extracellulare
ECG	Elettrocardiogramma
FI	Filamenti Intermedi
ICD	Defibrillatore Cardiaco Impiantabile
DAE	Defibrillatore Semiautomatico Esterno
JUP	Placoglobina
MHC	Catena pesante della miosina
MLC	Catena leggera della miosina
NA	Noradrenalina
NaV1.5	Canale del Sodio Voltaggio-Dipendente
OHCA	Arresto cardiaco extra-ospedaliero
PKP2	Placofilina-2
PVC	Contrazione Ventricolare Prematura
RS	Reticolo Sarcoplasmatico
TnC	Troponina C
TnI	Troponina I
TnT	Troponina T
VT	Tachicardia Ventricolare

RIASSUNTO

Ognuno di noi ha fatto esperienza di notizie drammatiche, divulgate dai giornali o dalla televisione, che riportano casi di individui apparentemente sani ed atleti professionisti, che muoiono improvvisamente durante, o alla fine di, una *performance* sportiva o sui banchi di scuola. La causa di queste perdite premature sono degli eventi aritmici fatali, e una delle cause principali di questi episodi è la Cardiomiopatia Aritmogena (CA).

La CA è una malattia familiare, con una prevalenza nella popolazione di 1:2000, dovuta, nel 50% dei casi con diagnosi genetica, a mutazioni nei geni che codificano le proteine desmosomiali (es. Desmogleina-2; Desmoplachina; Placoglobina; Placofilina-2; Desmocollina-2). Tali proteine, a livello dei cardiomiociti, formano i desmosomi, strutture che offrono sostegno meccanico al muscolo cardiaco (il miocardio). Il miocardio dei pazienti affetti da CA è caratterizzato dalla morte progressiva dei cardiomiociti, dall'infiammazione del muscolo cardiaco e dalla sostituzione focale di quest'ultimo con tessuto fibro-adiposo che, da una parte causa una progressiva disfunzione contrattile del cuore, dall'altra genera un substrato pro-aritmogenico¹⁻⁸. La caratteristica principale della CA è quella di accompagnarsi all'insorgenza di eventi aritmici, che vanno da extra-sistoli ventricolari alla fibrillazione ventricolare, che si scatenano generalmente durante situazioni di stress fisico e/o emotivo, entrambi fattori che accelerano la progressione della malattia⁹⁻¹¹. Le aritmie fatali rappresentano spesso la prima manifestazione della CA, un *killer* subdolo, che può aggirare le indagini condotte durante le visite medico-sportive, e possono svilupparsi anche in assenza di profonde alterazioni strutturali del miocardio. Essendo la patogenesi della CA ancora in parte sconosciuta non vi sono terapie specifiche per contrastarne l'insorgenza: le strategie terapeutiche applicate attualmente mirano infatti a ridurre l'insorgenza di eventi aritmici (es. farmaci antiaritmici, β -bloccanti) o ad interrompere le aritmie una volta che queste sono iniziate (es. defibrillatore (ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile))¹²⁻¹³.

L'avvento dei defibrillatori ha segnato una tappa fondamentale nel ridurre gli eventi di morte improvvisa correlati alla CA, ma anche ad altre patologie cardiache su

base genetica (es. CPVT) o acquisite (es. infarto del miocardio). Tuttavia, la presenza dei defibrillatori nei luoghi pubblici è molto limitata, e anche dove presenti, manca una geo-localizzazione precisa, tale da permettere, nel momento della necessità, di trovare lo strumento più vicino e intervenire tempestivamente. Inoltre, manca una sensibilizzazione e preparazione dei cittadini all'utilizzo di questa strumentazione e, sovente, questi sono più spaventati dalle conseguenze legali della procedura interventistica, che motivati dai benefici che questa può avere. Come conseguenza, ogni anno, in Italia, 60000 persone muoiono per arresto cardiaco. I dati scientifici dimostrano che l'intervento precoce con defibrillatore assicura la sopravvivenza nel 46% dei casi, un valore che sale al 93% in città con una distribuzione capillare dei defibrillatori automatici.

Su queste basi, e alla luce della recente approvazione della legge Mulè, **l'ipotesi guida** del progetto è che **attrezzare luoghi pubblici ad alta affluenza di frequentazione, quali le aule universitarie, con defibrillatori automatici e semiautomatici, e preparare il personale extra-ospedaliero all'utilizzo di tali presidi, sia una strategia efficace per ridurre l'incidenza di eventi fatali improvvisi nella popolazione.**

A tale scopo, questo studio si articola in pacchetti di lavoro che comprendono:

- (a) Lo studio dello stato delle conoscenze sulla CA e descrizione degli eventi aritmici fatali che portano a morte cardiaca improvvisa.
- (b) La partecipazione diretta alle visite cardiologiche cui sono sottoposti i pazienti affetti da CA, in cura presso la Clinica Cardiologica dell'Azienda Ospedaliera/Università di Padova.
- (c) Lo studio delle tipologie di defibrillatori e modalità di utilizzo e intervento.
- (d) Lo studio degli aspetti legislativi relativi all'impiego del defibrillatore.
- (e) La valutazione di questionari, rivolti a studenti di varie facoltà dell'Università di Padova, per testare la preparazione della popolazione universitaria all'impiego dei defibrillatori.

L'analisi critica ed integrata delle conoscenze acquisite relativamente ai vari aspetti sopra citati ha portato a sottolineare l'importanza di pianificare, ai vari livelli scolastici, attività formative di primo soccorso e di preparazione all'utilizzo del

defibrillatore. In particolare, in questo elaborato di tesi viene discusso il ruolo chiave che l'infermiere, in virtù delle sue competenze, può svolgere come educatore e preparatore della popolazione laica, a vari livelli (dalla popolazione studentesca di vari gradi a quella del personale scolastico), all'impiego di questo strumento salvavita, con proposte concrete da condividere con il personale sanitario ed universitario.

INTRODUZIONE

1. Il cuore

1.1. Anatomia ed istologia del cuore

Il cuore, con la sua incessante attività contrattile, garantisce l'apporto di sangue, e quindi ossigeno e nutrienti, alle cellule di tutti i distretti corporei. Il cuore si trova all'interno della cavità toracica, ed è costituito da quattro camere: l'atrio di destra e l'atrio di sinistra, che ne formano la base, e il ventricolo di destra e di sinistra che si fondono a livello dell'apice cardiaco. Le porzioni di destra e di sinistra del cuore sono separate dal setto interatriale e da quello interventricolare, in corrispondenza, rispettivamente, degli atri e dei ventricoli. Ciascun atrio è in comunicazione con il ventricolo corrispondente per mezzo di valvole: **i) la *valvola tricuspide*** a destra e **ii) la *valvola mitrale o bicuspidale*** a sinistra, che regolano il passaggio del sangue dall'atrio al ventricolo, impedendone il reflusso¹⁴. L'atrio di destra riceve il sangue refluo dai vari distretti corporei, attraverso le vene cave superiore ed inferiore. Da qui, durante la fase di contrazione (sistole), il sangue viene spinto nella cavità del ventricolo di destra e da qui all'interno dell'arteria polmonare. Anche a livello del tratto di efflusso di destra si trova una valvola cardiaca, la valvola polmonare, costituita da tre cuspidi fibrose che, durante la diastole, si richiudono verso il lume dell'arteria, supportando la colonna di sangue verso i polmoni, dove il sangue circolante si arricchisce in ossigeno. Da ciascun polmone originano poi due vene polmonari, deputate al trasporto del sangue arterioso all'atrio di sinistra, simile in struttura a quello di destra. Attraverso la valvola mitrale, il sangue entra nella camera ventricolare sinistra, circondata da una parete muscolare molto spessa, la cui contrazione spinge il sangue, contro un'alta resistenza, all'interno dell'aorta, la principale arteria che provvede al trasporto del sangue ossigenato a tutti i distretti corporei periferici¹⁵.

Nel cuore si identificano tre strati con proprietà istologiche diverse: **1)** il *pericardio* fibroso, lo strato più esterno; **2)** l'*endocardio*, lo strato endoteliale interno che riveste le camere atriali, ventricolari e le valvole e **3)** il *miocardio*, lo strato muscolare intermedio dotato di attività contrattile. Nel miocardio si identificano diversi tipi cellulari. Le cellule principali sono i **cardiomiociti** che costituiscono circa il 75% del volume del cuore normale, pur rappresentando solo il 25% del numero totale delle cellule presenti. Più numerosi sono invece i fibroblasti, cellule deputate alla sintesi di collagene e delle altre proteine della matrice extra-cellulare. Seguono poi le cellule endoteliali, le cellule muscolari lisce, i periciti e le fibre nervose parasimpatiche e simpatiche, deputate alla regolazione della funzionalità cardiaca (**Figura 1**).

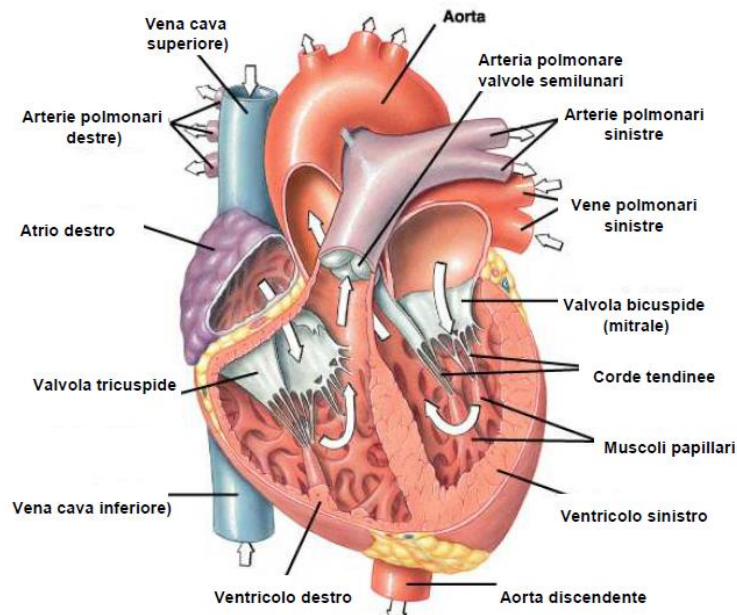


Figura 1. Anatomia macroscopica e microscopica del cuore¹⁶.

1.2. I cardiomiociti

I cardiomiociti si dividono in: **i) cardiomiociti del sistema di conduzione** e **ii) cardiomiociti di lavoro**, che costituiscono il tessuto muscolare contrattile delle pareti atriali e ventricolari.

I **cardiomiociti del sistema di conduzione** sono cellule di piccole dimensioni organizzate nel nodo seno-atriale, situato nella parete posteriore dell'atrio di destra, a livello dello sbocco della vena cava superiore, e nel nodo atrio-ventricolare, localizzato sul lato destro del setto interatriale¹⁴. Le cellule del nodo seno-atriale formano il “*pacemaker*” cardiaco. Queste cellule sono chiamate *pacemaker* perché possiedono uno specifico corredo di canali ionici che permette loro di auto-generare l'impulso elettrico, necessario per la contrazione dei cardiomiociti di lavoro, senza l'intervento di uno stimolo nervoso. Il segnale generato a livello del *pacemaker* cardiaco viene trasmesso ai cardiomiociti atriali e converge nelle cellule del nodo atrio-ventricolare, dove la trasmissione dell'impulso elettrico viene rallentata, generando un ritardo tra la contrazione degli atri e quella dei ventricoli. Dal nodo atrio-ventricolare origina ‘il fascio di His’ che si divide in due branche, una di destra e una di sinistra che, a livello dell'apice cardiaco, si continuano con la rete delle fibre del Purkinje, che invadono il miocardio ventricolare e hanno la funzione di trasmettere lo stimolo elettrico ai cardiomiociti di lavoro¹⁷ (**Figura 2**).

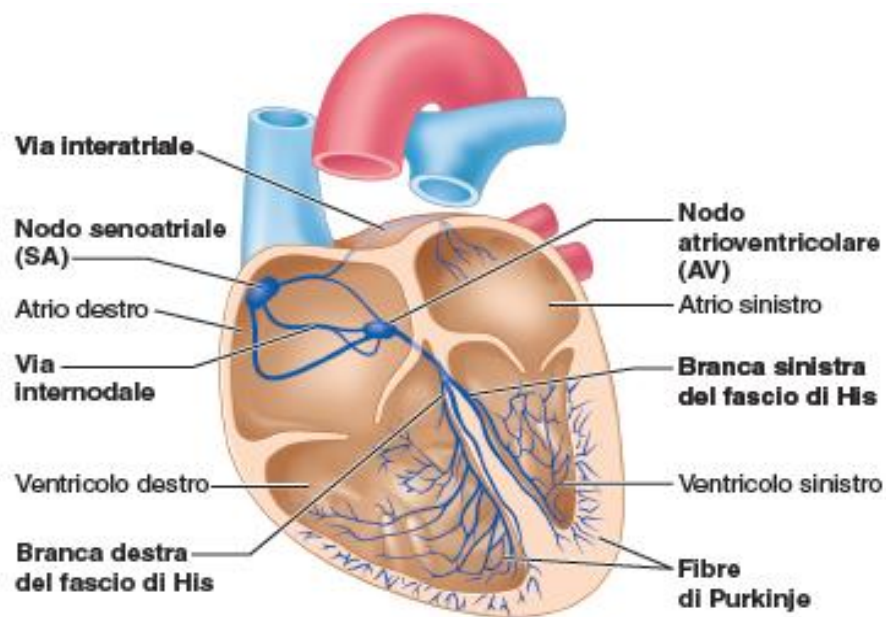


Figura 2. Sistema di conduzione e propagazione dell'impulso cardiaco¹⁷.

I **cardiomiociti di lavoro**, sia atriali che ventricolari, sono uniti, a livello dei dischi intercalari, da giunzioni “gap”, canali intercellulari che permettono il passaggio rapido del segnale elettrico ed una comunicazione metabolica tra cellule adiacenti, facendo del cuore un “sincizio funzionale”¹⁸. A differenza delle cellule del sistema di conduzione, i cardiomiociti di lavoro sono specializzati nella contrazione, grazie alla presenza nel citoplasma di miofibrille la cui unità funzionale è rappresentata dal “sarcomero”. Il sarcomero è caratterizzato da un’alternanza di bande trasversali: una banda A, scura e centrale, costituita da miofilamenti spessi, fiancheggiata da bande I, più chiare, costituite da miofilamenti sottili. La banda I presenta al centro una banda più scura detta linea Z. Il segmento compreso tra due linee Z successive rappresenta il “sarcomero”. I miofilamenti spessi e sottili sono costituiti, rispettivamente, da molecole di miosina e actina. La miosina è una proteina complessa, nella quale si possono identificare tre porzioni: **1)** la testa, costituita da due catene proteiche pesanti (Myosin Heavy Chain, MHC) e due catene leggere (Myosin Light Chain, MLC) e dotata di attività ATPasica; **2)** lo snodo, che cambia conformazione durante il ciclo contrattile e **3)** la coda, costituita da quattro catene leggere. I filamenti sottili sono formati invece da monomeri di actina e contengono siti di legame per la Tropomiosina e il complesso Troponinico costituito da: Troponina C (TnC), Troponina I (TnI) e Troponina T (TnT)¹⁹ (**Figura 3**).

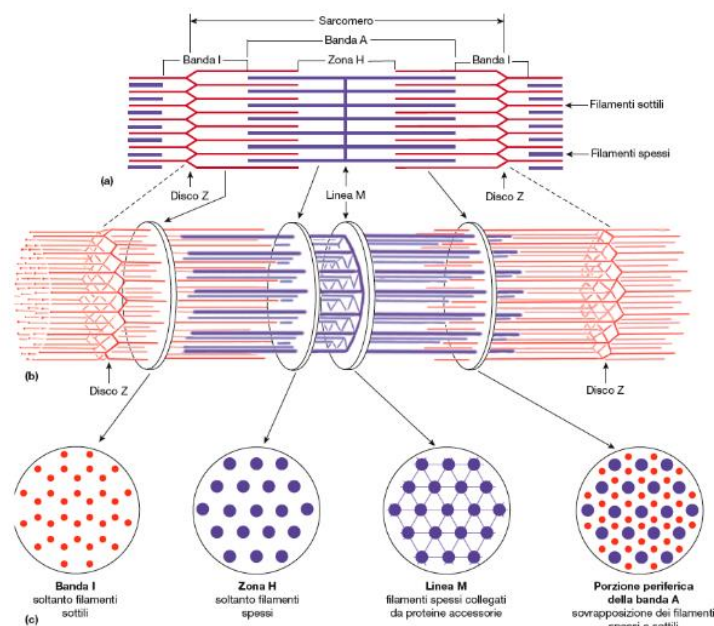


Figura 3. Rappresentazione schematica della struttura del sarcomero²⁰.

La contrazione cardiaca è dovuta all'interazione tra i filamenti di actina e le teste delle molecole di miosina. Nel dettaglio, il segnale elettrico che arriva al cardiomiocita promuove la depolarizzazione della membrana plasmatica (sarcolemma) e il rilascio di Ca^{2+} dal reticolo sarcoplasmatico (RS). Gli ioni Ca^{2+} liberati si legano alla TnC, producendo una modificazione conformazionale del complesso Troponinico-Tropomiosinico, che permette l'interazione tra actina e miosina. La liberazione di energia, causata dall'idrolisi dell'ATP (Adenosina Tri-Fosfato), permette alle teste della miosina di flettersi e ai filamenti sottili di scivolare verso il centro del sarcomero, che si accorcia²¹. Nel corso del processo maturativo, dalla vita fetale a quella adulta, i cardiomiociti vanno incontro ad una serie di modificazioni: **i)** nell'espressione proteica. Isoforme diverse di una stessa proteina vengono espresse in tempi diversi (ad es. l'isoforma β della MHC è dominante nei cardiomiociti umani adulti, quella α nei cardiomiociti fetali)²²; **ii)** nel metabolismo, che da glucidico nella vita fetale diventa lipidico in quella adulta²³; **iii)** nel meccanismo di contrazione, che nel feto è regolato prevalentemente dall'influsso di Ca^{2+} attraverso il sarcolemma²⁴ e **iv)** infine nel meccanismo di crescita. I cardiomiociti, che dividono durante la vita fetale, escono irreversibilmente dal ciclo cellulare, già dopo due giorni dalla nascita, e vanno incontro ad un processo di crescita per ipertrofia stimolato dall'attivazione adrenergica dei recettori di tipo α , localizzati a livello della membrana plasmatica dei cardiomiociti stessi²⁵.

1.3. Il sincizio cardiaco

La contrazione dei cardiomiociti ventricolari avviene in modo sincrono e simultaneo. Questo è dato dal fatto che il muscolo cardiaco è un sincizio funzionale in cui i cardiomiociti sono strettamente collegati meccanicamente ed elettricamente tra di loro grazie a strutture specializzate, denominate dischi intercalari. I dischi intercalari contengono a loro volta tre tipi di giunzioni: le giunzioni comunicanti o giunzioni gap, i desmosomi e le giunzioni aderenti (**Figura 4**).

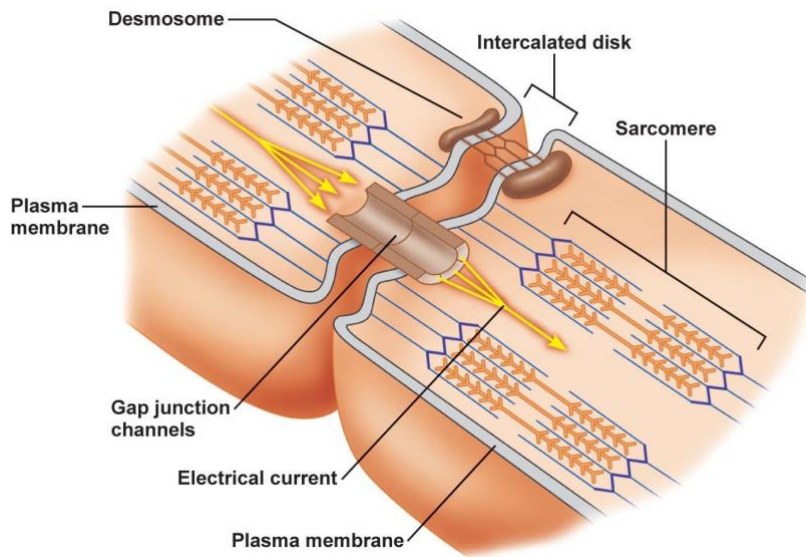


Figure 4. Organizzazione dei dischi intercalari²⁶.

Le **giunzioni gap** sono connessioni intercellulari specializzate che consentono il passaggio dello stimolo elettrico tra cardiomiociti adiacenti. Il rapido scambio di ioni consente così al muscolo cardiaco di funzionare e contrarsi come un'unità coordinata chiamata sincizio. Le giunzioni gap sono costituite da proteine chiamate connesine (cx), che sono disposte, a livello del sarcolemma, in esameri per formare un canale non selettivo noto come connessione, che rappresenta la metà della giunzione gap completa (**Figura 5**). Nel cuore sono state descritte diverse isoforme di cx, le più abbondanti delle quali sono: la cx-43, la cx-40 e la cx-45. La cx-43 è la cx più abbondante nel cuore ed è espressa da tutti i cardiomiociti di lavoro e dalle fibre del Purkinje distali. La cx-40 è espressa nei cardiomiociti di lavoro atriali, in coesistenza con cx-43 e nelle fibre del Purkinje; la cx-45 è espressa quasi esclusivamente nel nodo seno-atriale e in quello atrio-ventricolare ²⁷

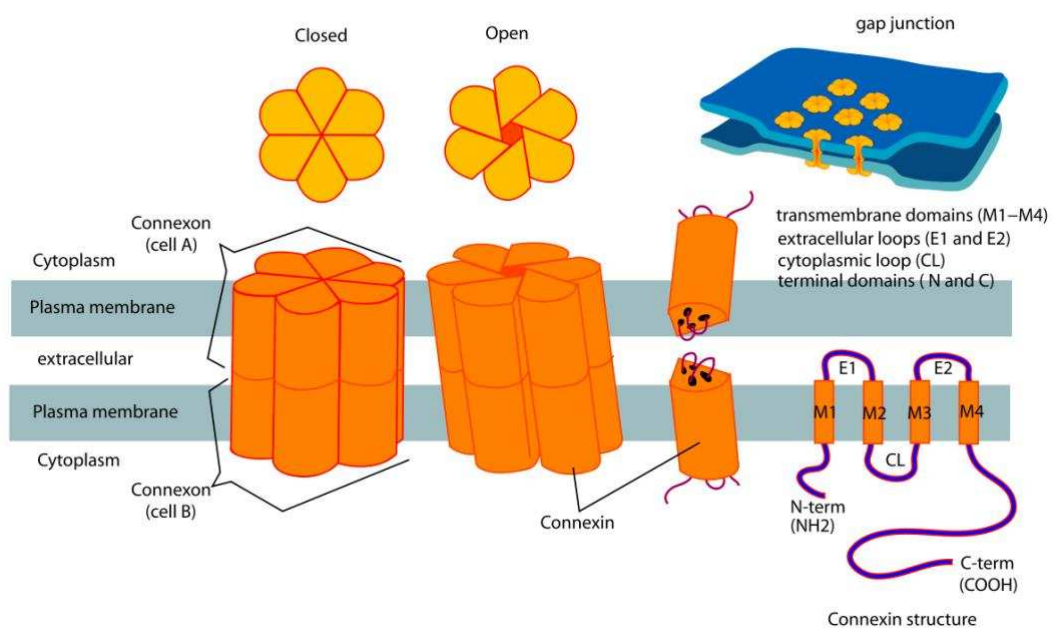


Figura 5. Le giunzioni gap²⁷.

I **desmosomi (DS)**, noti anche come *macula adherens*, consentono al muscolo cardiaco di sostenere l'attività contrattile per l'intera durata della vita. I DS sono complessi multiproteici coinvolti nelle giunzioni intercellulari nei tessuti sottoposti a stress meccanici, come l'epitelio e il muscolo cardiaco, ed ancorano i filamenti intermedi del citoscheletro alla membrana cellulare. Strutturalmente, i DS sono costituiti da due regioni principali: un dominio centrale extracellulare (ECD), o "desmoglea", che ha un ruolo chiave nell'adesione cellulare e una placca citoplasmatica densa e simmetrica, che si sviluppa lungo la membrana plasmatica. Ciascuna placca è a sua volta suddivisa in una placca densa esterna e una interna su cui si inseriscono i filamenti intermedi (FI). La regione tra la placca densa interna e i FI è chiamata zona satellitare (**Figura 6**)²⁸.

I blocchi che costituiscono i DS fanno parte di tre famiglie di proteine:

i) le caderine desmosomiali, incluse la desmogleina (DSG) e la desmocollina (DSC) (anche se nel tessuto cardiaco sono espressi solo DSG2 e DSC2), la cui funzione è quella di fornire ancoraggio alla membrana e di collegare i DS delle cellule adiacenti attraverso i loro ectodomini;

ii) le proteine ‘armadillo’, tra cui la placoglobina (JUP-detta anche γ -catenina) e la placofilina (PKP- solo l'isoforma PKP2 è espressa nel cuore), costituiscono la struttura centrale del DS che funge da ponte che collega le code citoplasmatiche delle caderine alla desmoplachina (DSP) e quindi ai FI;

iii) le plachine, inclusa la DSP, che svolge un ruolo importante nelle giunzioni tra cardiomiociti. Infatti, sono costituite da un dominio N-terminale situato nella placca densa esterna, mentre il dominio C-terminale si trova nella placca densa interna, consentendo così il contatto tra filamenti intermedi e le altre proteine che caratterizzano i DS.²⁹

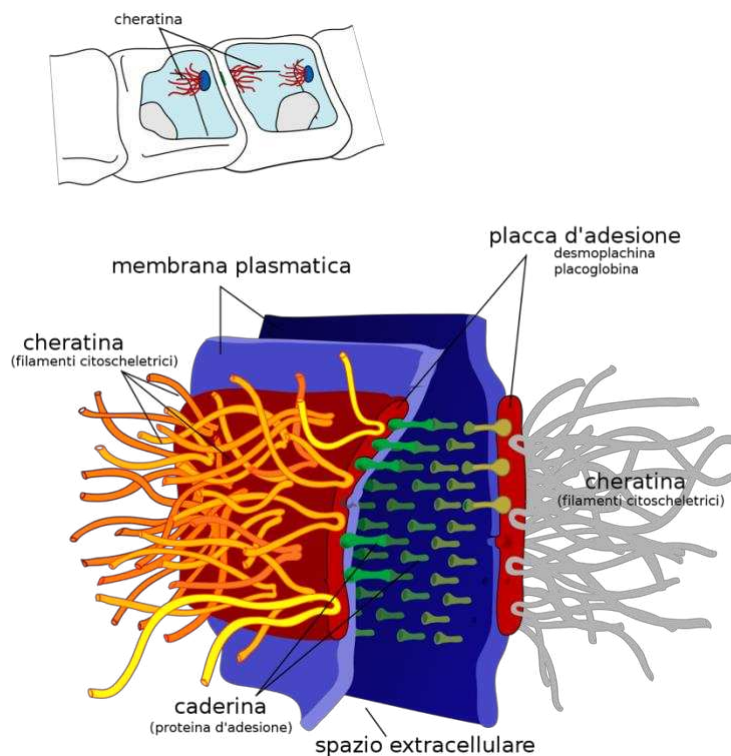


Figura 6. Struttura dei desmosomi²⁸.

Fascia adherens. Queste sono principalmente le regioni di ancoraggio per l'actina. Queste giunzioni di adesione sono costituite dalla proteina transmembrana E-caderina e dai componenti intracellulari: p120-catenina, β -catenina e α -catenina. Le regioni extracellulari di queste proteine mediano l'adesione delle cellule a quelle vicine, mentre le regioni intracellulari interagiscono con una serie di proteine citoplasmatiche. Tali giunzioni mostrano proprietà di robustezza e plasticità. Negli organismi

multicellulari, supportano sia una forte adesione cellula-cellula che un rapido rimodellamento del contatto cellula-cellula durante lo sviluppo e la guarigione delle ferite. Le interazioni delle caderine con il citoscheletro di actina sono essenziali per fornire stabilità e plasticità alle *Fascia adherens*. Le caderine regolano il turnover dell'actina regolandone la polimerizzazione e ancorano le reti tensili dell'acto-miosina alla membrana cellulare. A sua volta, l'actina regola il turnover della caderina regolandone l'endocitosi e le reti acto-miosiniche esercitano forze che guidano il rimodellamento dei contatti cellula-cellula.³⁰

Le tipologie di giunzioni ai dischi intercalari sopra descritte sono riassunte in **Figura 7**.

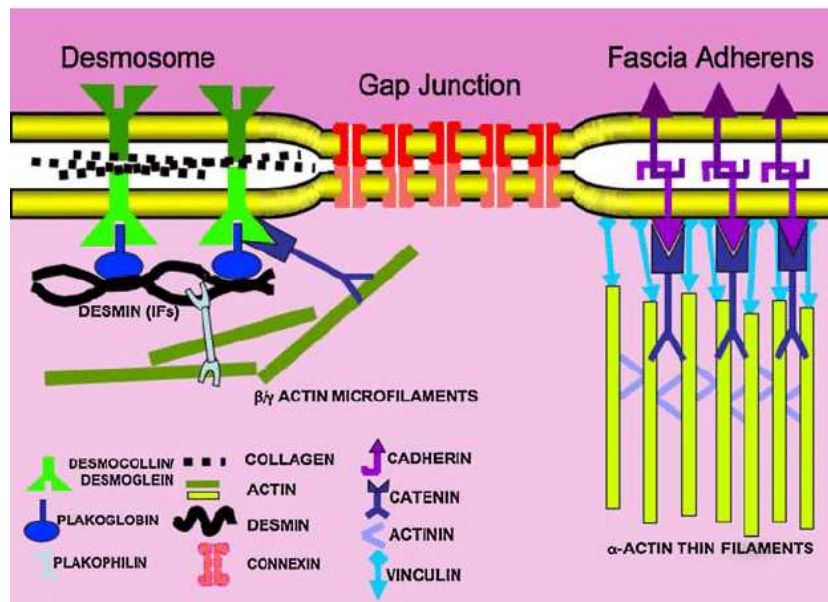


Figura 7. Confronto fra desmosomi, giunzioni gap e fascia adherens²⁹.

2. Le aritmie cardiache

2.1. Meccanismi alla base delle aritmie

Nel cuore, in condizioni fisiologiche, l'origine, la sequenza e i tempi dell'attivazione cardiaca si ripetono con caratteristiche identiche ad ogni battito. Il termine aritmia (che significa "fuori ritmo") indica l'alterazione di uno qualsiasi dei parametri fisiologici dell'attivazione cardiaca, comprese la frequenza cardiaca, più veloce o più lenta; l'origine anomala dell'onda di attivazione cardiaca; la sua errata propagazione nelle diverse regioni cardiache o, nella sua manifestazione estrema, la depolarizzazione irregolare delle cellule cardiache. Dato che tutti i tipi di cardiomiociti possono, sebbene con diversa propensione, depolarizzarsi spontaneamente, esistono meccanismi protettivi per evitare un'attivazione cardiaca incontrollata. Questi meccanismi includono: i) la peculiare organizzazione anatomica del sistema di conduzione; ii) la refrattarietà cellulare che impedisce la depolarizzazione subito dopo un ciclo di attivazione; e iii) l'esistenza di una continuità elettrica tra i cardiomiociti, che protegge dall'inizio della contrazione cardiaca in seguito all'attivazione stocastica di poche cellule (*source-sink mismatch*).

Le aritmie si sviluppano quando vengono superati questi meccanismi protettivi, ed è generalmente accettato che ciò possa accadere a causa di: a) un'alterata *automaticità*, quando i cardiomiociti di lavoro aumentano la velocità di depolarizzazione spontanea, superando quella del *pacemaker* fisiologico; b) un'*attività innescata*, la quale indica che la conduttività (il più delle volte) o il funzionamento dei cardiomiociti vengono sottoposti a delle precoci (prima della fine del potenziale d'azione) o a delle ritardate post-depolarizzazioni (che si verificano dopo la fine del potenziale d'azione), che avviano una contrazione ventricolare prematura (PVC, extrasistole); c) anomalie nella *conduzione* degli impulsi, che possono svilupparsi in presenza di rimodellamento cardiaco di tipo elettrofisiologico o strutturale, che devia la normale diffusione dell'onda di attivazione cardiaca e può causare la formazione 'di circuiti di rientro'. Questi meccanismi possono operare singolarmente o coesistere in un determinato tipo di aritmia. In generale, può verificarsi un aumento dell'automaticità (a) nei cuori sani

a causa di uno squilibrio ionico nei fluidi extracellulari (ad es. ipercalcemia, farmaci (ad es. caffeina) o un'elevata stimolazione simpatica durante la paura o emozioni. L'attività innescata (b) si sviluppa più frequentemente nei cuori affetti da patologie, anche in assenza di rimodellamento strutturale e questo rappresenta in molti casi il meccanismo prevalente alla base delle aritmie nelle canalopatie congenite (ad es. CPVT, sindrome del QT lungo, sindrome di Brugada). I circuiti di rientro (c) sono implicati invece nelle aritmie che insorgono in cuori che mostrano rimodellamento funzionale (ovvero eterogeneità elettrofisiologica in diverse regioni cardiache) o strutturale (ad es. infarto del miocardio, fibrosi). Questi fattori si combinano per generare il *trigger* aritmico, che è più frequentemente un'extrasistole, e il *substrato* miocardico, che può essere strutturale, nei cuori rimodellati, o elettrofisiologico, favorendo così l'aritmia.

L'ischemia miocardica fornisce un utile esempio di come i fattori meccanicistici interagiscono nello sviluppo delle aritmie. Il cardiomiocita ischemico sviluppa alterazioni nella modulazione delle dinamiche del Ca^{2+} e nella regolazione del potenziale di membrana e ha un tasso aumentato di post-depolarizzazioni ritardate e PVC (b, sopra). L'ischemia miocardica causa differenze elettrofisiologiche tra le regioni danneggiate e quelle distanti da queste, predisponendo il cuore a circuiti di rientro funzionali (in fase acuta) e strutturali (in fasi post-ischemiche) (c, sopra). L'attivazione del sistema nervoso simpatico, determinando alterazioni nell'automaticità (a, sopra) delle cellule *pacemaker*, e modulando la durata e la forma del potenziale d'azione, aggiunge un ulteriore meccanismo che sostiene l'aritmia.

L'alterazione diretta della funzione del sistema nervoso autonomo è un altro fattore aritmogeno importante, ma poco studiato. Il concetto secondo cui un rilascio deregolato di noradrenalina (NA) da parte dei neuroni simpatici, che innervano il cuore, ha un effetto pro-aritmogenico è stato suggerito alcuni decenni fa e dimostrato da allora, sia nei cuori strutturalmente normali dei pazienti aritmici, sia nei cuori ischemici^{31,32}. Il meccanismo per cui l'eterogeneità regionale dell'*input* simpatico provoca l'aritmia è associato alla dispersione del potenziale d'azione, uno stato elettrofisiologico che favorisce le aritmie ventricolari. Recentemente, è stato dimostrato, in cuori perfusi isolati, che l'iniezione locale di NA causa l'insorgenza di

battiti aritmici, che sono invece assenti se il cuore viene perfuso omogeneamente³³. Ad oggi, i meccanismi di controllo regionale sull'attività cardiaca da parte di gruppi specifici di terminali simpatici cardiaci sono tuttavia in gran parte inesplorati, sia in fisiologia che in patologia.

Tra le varie sindromi aritmiche, note in ambito medico, in questa tesi, mi sono focalizzata su una malattia genetica che rappresenta una delle principali cause di morte improvvisa per eventi aritmici innescati durante stress, ovvero la Cardiomiopatia Aritmogena (vedi Cap#3).

3. La Cardiomiopatia Aritmogena

3.1. Definizione ed epidemiologia

La Cardiomiopatia Aritmogena (CA) è una cardiomiopatia su base genetica, causata, in circa il 50% dei casi con diagnosi genetica, da mutazioni nei geni che codificano le proteine desmosomiali (Desmoplachina, Desmogleina-2, Placofilina-2, Placoglobina, Desmocollina). La CA ha una prevalenza, nella popolazione, che varia da 1:2000 a 1:5000. Considerata in passato una malattia endemica nell'Italia nord-orientale ("malattia veneta") è ora riconosciuta in diverse etnie; colpisce più frequentemente i maschi (rispetto alle femmine in un rapporto pari a 3:1), che sviluppano un fenotipo più grave. Questo aspetto è stato attribuito in passato all'effetto, sull'insorgenza e sulla progressione della malattia, di una attività sportiva vigorosa e dell'influenza degli ormoni sessuali, ma la questione è tuttora oggetto di dibattito scientifico^{34,35,36}. Le caratteristiche strutturali distintive della patologia sono: la morte progressiva dei cardiomiociti, l'infiammazione del muscolo cardiaco e la sostituzione di quest'ultimo con un tessuto cicatriziale fibro-adiposo (**Figura 8**). Tale rimodellamento parte dall'epicardio e progredisce verso l'endocardio, provocando lesioni transmurali con assottigliamento focale o diffuso della parete muscolare. Questo implica che la parete ventricolare si indebolisce, con conseguente dilatazione aneurismatica. Le lesioni cicatriziali del miocardio rappresentano inoltre un substrato pro-aritmogenico. Infatti, la CA rappresenta, ad oggi, una delle principali cause di morte improvvisa per aritmie fatali, innescate durante stress fisico e/o emotivo, fattori che sono stati dimostrati accelerare la progressione della malattia³⁷. La nomenclatura di questa patologia è stata modificata più volte: inizialmente era stata chiamata *Displasia Ventricolare Destra* poiché si pensava fosse un difetto congenito che coinvolgeva principalmente il ventricolo di destra, ma recentemente è stata considerata come cardiomiopatia e quindi chiamata *Cardiomiopatia Aritmogena del Ventricolo di Destra* (ARVC). Ora, considerando che questa malattia può coinvolgere anche il

ventricolo di sinistra, e sono state identificate forme bi-ventricolari, si parla di *Cardiomiopatia Aritmogena (CA)*³⁸.

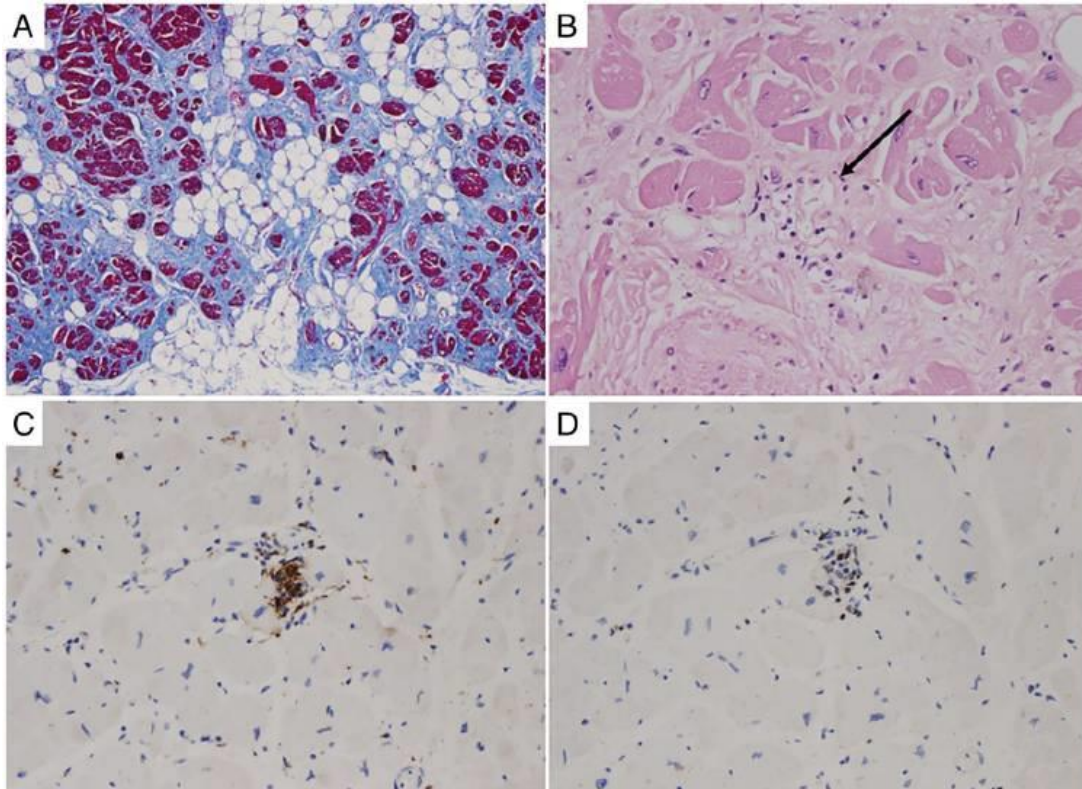


Figura 8. Istologia miocardica di un paziente maschio di 31 anni, atleta agonista. L'uomo è morto improvvisamente, proprio secondo a come avviene la prima manifestazione di cardiomiopatia aritmogena. L'autopsia ha rivelato cardiomiopatia aritmogena biventricolare ed evidenza un'inflammazione miocardica: (A) sostituzione fibro-adiposa subepicardica della parete libera ventricolare sinistra (colorazione tricromo); (B) cardiomiociti anormali con nuclei dismorfici, fibrosi sostitutiva e infiltrati infiammatori con miocolisi (freccia); (C) immunotipizzazione per macrofagi (anticorpo CD68); (D) immunotipizzazione per linfociti T (anticorpo CD3)³⁹.

3.2. Manifestazione clinica e diagnosi

Negli adolescenti o nei giovani adulti, la CA si manifesta di solito con palpitazioni, sincope, arresto cardiaco. La presenza, all'analisi elettrocardiografica di PVC, tachicardia ventricolare (VT) con blocco della branca sinistra del fascio di His, e l'inversione dell'onda T, sono gli indici più comuni di sospetta CA. In età pediatrica

i sintomi più comuni sono palpitazioni, sincope, aritmie ventricolari³⁶. Presentazioni meno comuni sono la dilatazione del ventricolo di destra o di ambo i ventricoli, con o senza sintomi di insufficienza cardiaca, aspetti tipici della cardiomiopatia dilatativa.

Nella storia naturale della variante classica di CA sono riconoscibili quattro fasi:

fase#1) caratterizzata da cambiamenti strutturali del ventricolo di destra, con o senza aritmie ventricolari;

fase#2) "disturbo elettrico evidente", con aritmie ventricolari sintomatiche potenzialmente letali, associate ad anomalie morfo-funzionali del ventricolo di destra;

fase#3) "Insufficienza del ventricolo di destra", dovuta alla progressione e all'estensione della malattia nel suddetto ventricolo;

fase#4) "insufficienza bi-ventricolare", causata da pronunciata malattia anche nel ventricolo di sinistra⁴⁰.

L'instabilità elettrica può portare a morte improvvisa aritmica in qualsiasi momento nel corso della malattia. Infatti, la CA è stata identificata come la seconda causa di morte improvvisa nei giovani e la prima causa negli atleti competitivi nella Regione Veneto.

3.3. Patogenesi della Cardiomiopatia Aritmogena

Nel corso del tempo sono state formulate diverse teorie circa la patogenesi della CA. Inizialmente la CA era stata proposta come una malattia dovuta ad un difetto nello sviluppo embrionale del ventricolo di destra. Tuttavia, che la CA non sia un'anomalia congenita, ma una cardiomiopatia che si sviluppa nel tempo, è supportata dai risultati ottenuti in un modello murino di CA, in cui la sovra-espressione di una mutazione in Desmogleina-2, dimostra che la perdita del miocardio inizia dopo la nascita⁴¹.

L'infiammazione cronica potrebbe contribuire allo sviluppo della CA. Esperimenti su topi di ceppo BALB/c, inoculati con il virus B3 di Coxsackie, hanno mostrato necrosi miocardica e infiltrato infiammatorio con successiva fibrosi del ventricolo di destra. Questi risultati suggeriscono che un'eziologia virale potrebbe essere possibile in casi sporadici, mentre un substrato genetico è più probabile nella CA familiare⁴². La scoperta che le mutazioni geniche desmosomiali causano la CA ha

offerto importanti spunti nella comprensione dei meccanismi alla base della malattia. I desmosomi, insieme alle giunzioni aderenti e alle giunzioni gap, formano l'area composta a livello dei dischi intercalari (**Figura 9**).

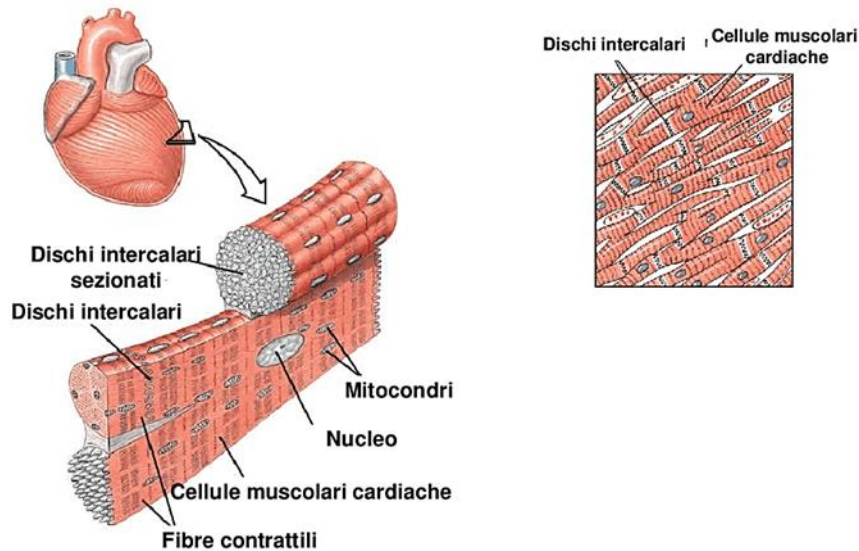


Figura 9. Organizzazione delle cellule muscolari cardiache e dei loro dischi intercalari⁴³.

Questa struttura è importante per il corretto accoppiamento elettromeccanico tra i cardiomiociti adiacenti e svolge un ruolo nelle cascate di trasduzione del segnale intracellulare⁴⁴. In primo luogo, le mutazioni che colpiscono le proteine desmosomiali potrebbero portare a un ridotto accoppiamento meccanico tra le cellule. I cardiomiociti sono continuamente sottoposti a stress meccanico e una riduzione dell'efficienza di questo accoppiamento può portare al loro distacco con conseguente morte cellulare, infiammazione e perdita del miocardio⁴⁵. In secondo luogo, considerando l'interazione tra i componenti del desmosoma, i canali ionici e le giunzioni gap, le disfunzioni desmosomiali potrebbero anche tradursi in un'alterazione dell'accoppiamento elettrico tra i cardiomiociti^{46,47}. Il rimodellamento della connessina-43 e del canale del sodio voltaggio-dipendente (NaV1.5) è stato dimostrato, mediante analisi all'immunofluorescenza, nei cuori di pazienti affetti da CA^{48,49}. Queste osservazioni suggeriscono che il rimodellamento delle giunzioni gap o dei canali ionici possono aumentare la suscettibilità alle aritmie. Infine, l'alterazione delle vie di segnale attivate

a valle delle proteine dei dischi intercalari, rimodellati nella CA, potrebbero anch'esse contribuire alla patogenesi della malattia⁵⁰.

3.4 Criteri internazionali del 2020 per la diagnosi di CA

La diagnosi della CA è basata su un approccio multi-parametrico, poiché non esiste un *gold-standard* diagnostico, a causa del fenotipo clinico variabile e della sovrapposizione clinica con altre malattie cardiache. Nel 1994, una Task Force internazionale ha formulato una prima serie di criteri diagnostici, suddivisi in maggiori e minori sulla base del livello di evidenze, con lo scopo di uniformare la diagnosi affidata fino ad allora al singolo clinico⁵¹. Negli anni successivi, si è reso evidente come, a fronte di un'elevata specificità, i criteri diagnostici in uso mancavano di sensibilità per la diagnosi delle forme lievi della malattia. Per questo motivo, i criteri diagnostici sono stati revisionati nel 2010 da una Task force internazionale, con l'aggiunta di dati quantitativi degli esami strumentali di imaging e nuovi parametri elettrocardiografici (ECG)⁵². Inoltre, il risultato dell'analisi genetica è stato inserito tra i criteri diagnostici maggiori. Le categorie diagnostiche considerate comprendevano: anomalie morfo-funzionali all'ecocardiografia o alla risonanza magnetica cardiaca, alterazioni della depolarizzazione all'ECG, alterazioni della ripolarizzazione all'ECG, aritmie ventricolari, anamnesi familiare, analisi genetica e alterazioni istopatologiche alla biopsia endomiocardica. La diagnosi di CA definitiva comprendeva due criteri maggiori o un criterio maggiore e due criteri minori o quattro criteri minori di diverse categorie.

Nel 2019 un rapporto internazionale di esperti ha fornito un'ampia revisione critica dei criteri diagnostici della CA, con l'obiettivo di identificare aree di potenziale miglioramento⁵³. In particolare, i principali limiti attribuiti ai criteri della Task Force del 2010 sono stati considerati l'assenza di criteri specifici per la diagnosi dello spettro di fenotipi della malattia, ed in particolare delle forme a dominanza sinistra (ALVC)^{53,54}. Infatti, i criteri del 2010 non includevano l'analisi di caratterizzazione tissutale fornita dalla risonanza magnetica cardiaca che, attraverso l'utilizzo di mezzo di contrasto (gadolinio), permette di identificare precocemente aree di infiltrazione

fibro-adiposa (late gadolinium enhancement), avendo di conseguenza un ruolo fondamentale per una diagnosi del fenotipo ALVC. Pertanto, nel 2020 un gruppo di lavoro internazionale ha elaborato una revisione dei criteri diagnostici, denominati "criteri di Padova" (**Tabella 1**). Tra le maggiori innovazioni essi includono criteri specifici per la diagnosi della ALVC, tra cui: alterazioni morfo-strutturali alla risonanza magnetica cardiaca del ventricolo sinistro, aritmie ventricolari con morfologia blocco di branca destra (che sottende un'origine dal ventricolo sinistro) e la presenza di bassi voltaggi del complesso QRS all'ECG⁵⁵. Inoltre, sulla base delle caratteristiche morfologiche e tissutali, i criteri di Padova del 2020, distinguono la CA in tre diversi fenotipi ^{55,56}:

1. la variante “dominante-destra” (cioè il fenotipo classico di ARVC caratterizzato dal coinvolgimento predominante del ventricolo di destra, in assenza di anomalie del ventricolo di sinistra);
2. le forme “bi-ventricolari”, caratterizzate dal coinvolgimento sia del ventricolo di destra che di quello di sinistra;
3. la variante dominante sinistra (indicata anche come ALCV) caratterizzata dal coinvolgimento del ventricolo di sinistra, senza anomalie del ventricolo di destra.

Va sottolineato che ad oggi per formulare la diagnosi di ALVC, secondo i criteri 2020 di Padova, è necessaria l'identificazione di late gadolinium enhancement alla risonanza magnetica cardiaca e la presenza di una variante causativa di malattia⁵⁵ (**Figura 10**).

	Criteri di coinvolgimento per il ventricolo destro	Criteri di coinvolgimento per il ventricolo sinistro
	Con ecocardiogramma, RMN, o angiografia	
	Maggiori	Minori
	Acinesia, discinesia o rigonfiamento del	Disfunzione sistolica globale del ventricolo

1. Anomalie Morfo-funzionali	ventricolo, più uno dei seguenti: <ul style="list-style-type: none"> dilatazione globale del ventricolo sinistro disfunzione sistolica globale del ventricolo destro 	sinistro, con o senza dilatazione dello stesso
	<p style="text-align: center;">Minori</p> Acinesia regionale del ventricolo destro, discinesia o aneurisma della parete libera del ventricolo	<p style="text-align: center;">Minori</p> Ipocinesia regionale del ventricolo sinistro o acinesia della parete libera del ventricolo, del setto o di entrambi
2. Anomalie strutturali del miocardio	Con RMN cardiaca	
	<p style="text-align: center;">Maggiori</p> LGE trans murale di una o più regioni del ventricolo destro (ingresso, uscita e apice) che interessa almeno 1 segmento Bull's Eye (escluso LGE del setto giunzionale)	<p style="text-align: center;">Maggiori</p> LGE sinistra di uno o più segmenti della parete libera (sotto-epicardica o miocardica), del setto o di entrambi
	Con Biopsia endomiocardica	
	<p style="text-align: center;">Maggiori</p> Sostituzione fibrosa del miocardio in uno o più campioni con o senza tessuto adiposo	
	Maggiori	Minori

3. Anomalie nella ripolarizzazione dell'ECG	Onde T invertite nelle derivazioni precordiali destre (V1, V2, V3) o oltre in individui in età puberale completa	Onde T invertite nelle derivazioni precordiali sinistre senza LBBB completo
	<p style="text-align: center;">Minori</p> <ul style="list-style-type: none"> • Onde T invertite nelle derivazioni V1 e V2 in individui in età puberale completa, in assenza di RBBB completo • Onde T invertite in V1, V2, V3 e V4 in individui in età puberale completa in presenza di RBBB completo 	
4. Anomalie nella depolarizzazione dell'ECG	<p style="text-align: center;">Minori</p> <ul style="list-style-type: none"> • Onda Epsilon (segnali di bassa ampiezza tra la fine del complesso QRS e l'inizio dell'onda T) nelle derivazioni 	<p style="text-align: center;">Minori</p> <p>Bassi voltaggi QRS <0,5 Mv da picco a picco nelle derivazioni degli arti in assenza di obesità, enfisema o versamento pericardico</p>

	<p>precordiali destre da V1 a V3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durata di attivazione terminale del QRS maggiore o uguale a 55 ms misurata dall'onda S alla fine del QRS, in V1, V2, V3 in assenza di RBBB completo 	
5. aritmie ventricolari	<p>Maggiori</p> <p>Frequenti extrasistoli ventricolari (>500 per 24h) o tachicardia ventricolare non sostenuta, o sostenuta da LBBB</p>	<p>Minori</p> <p>Frequenti extrasistoli ventricolari (>500 per 24h) o tachicardia ventricolare non sostenuta o sostenuta con RBBB, (escluso pattern fascicolare)</p>
	<p>Minori</p> <p>Frequenti extrasistoli ventricolari (>500 per 24 h) o tachicardia ventricolare non sostenuta o sostenuta da LBBB con asse inferiore</p>	
	<p>Maggiori</p> <ul style="list-style-type: none"> • CA diagnosticata in un parente di primo grado che soddisfa i criteri diagnostici 	

6. Familiarità genetica	<ul style="list-style-type: none"> • CA rilevata tramite autopsia o intervento chirurgico in un parente di primo grado • Identificazione di una mutazione patogenetica di CA non ancora accertata, in un paziente in attesa di valutazione.
	<p>Minori</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnesi di CA in un parente di primo grado in cui non è ancora possibile determinare se vi sono i criteri diagnostici • Morte improvvisa prematura (<35 anni) per sospetta CA in un parente di primo grado • Diagnosi di CA confermata in un parente di secondo grado

Tabella 1

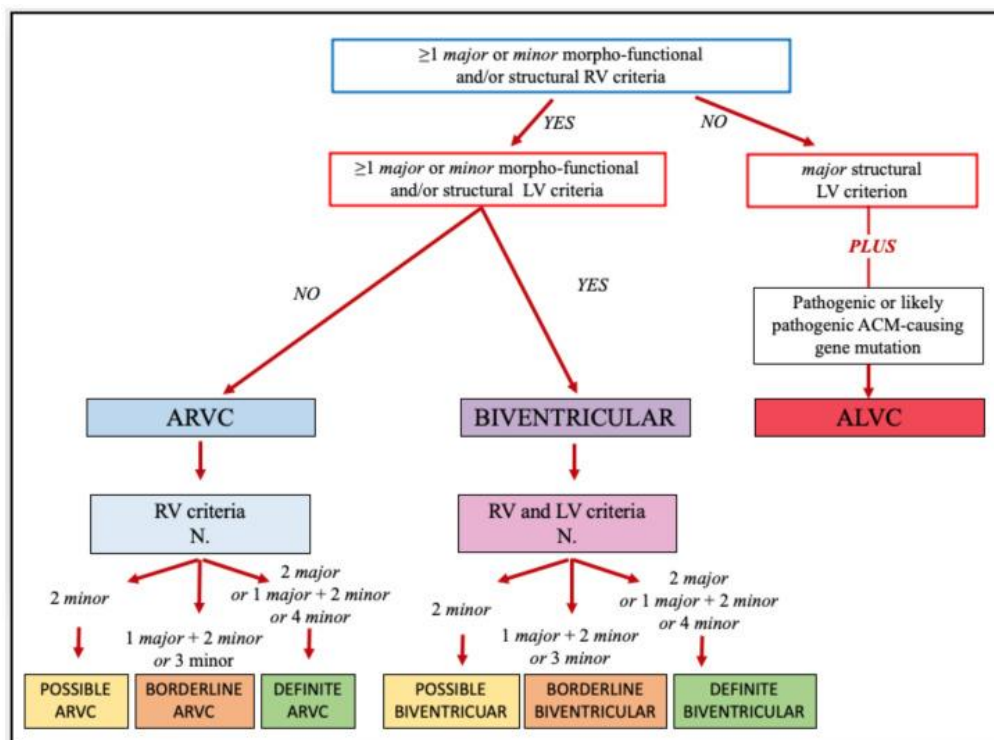


Figura 10. Flow-chart per la caratterizzazione fenotipica della CA.⁵⁶

3.5 Strategie terapeutiche

Nonostante anni di ricerche, non esistono attualmente terapie mirate per combattere la CA. Questo è dovuto al fatto che vi sono ancora numerosi aspetti oscuri circa la patogenesi di questa drammatica malattia. Di conseguenza, le strategie terapeutiche attualmente in uso nei pazienti affetti da CA hanno lo scopo di:

- ridurre la mortalità;
- prevenire la progressione della malattia (disfunzione ventricolare destra, sinistra o bi-ventricolare e insufficienza cardiaca);
- migliorare i sintomi e la qualità della vita (riduzione delle palpitazioni, recidiva della tachicardia ventricolare e scariche automatiche del defibrillatore);
- limitare i sintomi dell'insufficienza cardiaca e migliorare la capacità funzionale cardiaca.

Per raggiungere questi obiettivi, sono disponibili diversi livelli di terapia, tra cui trattamenti farmacologici, ablazione trans-catetere, impianto di defibrillatore e trapianto cardiaco, come descritto di seguito.

3.5.1. Trattamenti farmacologici

Farmaci antiaritmici: L'obiettivo della terapia antiaritmica è quello di migliorare la qualità della vita dei pazienti, prevenendo i sintomi delle aritmie ventricolari. Non esistono studi randomizzati o studi prospettici che guidano nella scelta della terapia più adatta, che si basa quindi su un approccio empirico basato sull'esperienza personale e sulle decisioni individuali. Tuttavia, la terapia farmacologica, di cui l'amiodarone sembra essere il farmaco più efficace, deve essere considerata come un componente aggiuntivo del defibrillatore nei pazienti affetti da CA⁵⁷.

β -bloccanti: I pazienti affetti CA mostrano un aumento del tono simpatico che spiega, in parte, perché le aritmie e l'arresto cardiaco insorgono tipicamente durante dopo l'esercizio fisico e/o lo stress emotivo, condizioni associate ad un aumento dello stimolo adrenergico^{58,59,60}. I β -bloccanti sono utilizzati per il loro ruolo

nella prevenzione delle aritmie ventricolari indotte da stress, nel trattamento dell'insufficienza cardiaca e per la loro capacità di prevenire la progressione della malattia riducendo lo stress meccanico del cuore. Sono indicati in tutti i pazienti con diagnosi di CA e aritmie.

Terapia dell'insufficienza cardiaca: ACE-inibitori, sartani, β -bloccanti e diuretici sono raccomandati nei pazienti con CA che sviluppano insufficienza cardiaca destra, sinistra o bi-ventricolare. La terapia anticoagulante orale è generalmente indicata come prevenzione secondaria nei pazienti con trombosi intracavitaria documentata o trombo-embolia venosa/sistemica⁶¹

3.5.2. Ablazione trans-catetere

L'ablazione trans-catetere è raccomandata in presenza di TV incessante o frequenti episodi di TV in pazienti portatori di defibrillatore e refrattarietà alla massima terapia farmacologica antiaritmica, incluso l'amiodarone⁶². L'obiettivo della procedura di ablazione è la creazione di lesioni miocardiche contigue e transmurali. Per fare ciò è possibile impiegare l'**ablazione a radiofrequenza**. Dopo aver identificato nelle vene polmonari i segnali elettrici anomali che provocano la fibrillazione atriale o il battito irregolare del cuore, il catetere per ablazione a radiofrequenza eroga energia nei tessuti cardiaci specifici, bloccando il percorso elettrico anomalo e impedendo la conduzione dei segnali elettrici, effettuando delle bruciature previo riscaldamento dei tessuti. Elementi essenziali nel determinare l'ampiezza e la transmuralità della lesione ablativa sono: la dimensione della punta del catetere ablatore, la temperatura di contatto all'interfaccia catetere-endocardio, la potenza erogata, e la forza con cui la punta del catetere è a contatto con l'endocardio. Tali elementi sono importanti per creare una lesione efficace e limitare le complicanze conseguenti ad erogazioni di energia eccessive o incongrue. La sostituzione fibro-adiposa crea un substrato pro-aritmogeno nel miocardio: questo substrato genera macro-aritmie da rientro, che possono essere bloccate grazie all'interruzione del circuito mediante ablazione. Secondo vari studi, il successo si ottiene nel 60-80% dei pazienti, anche se la recidiva durante il *follow-up* di 3-5 anni raggiunge tassi del 50-70%⁶³. L'alto tasso di recidiva può essere spiegato dalla storia naturale della malattia:

la CA ha infatti una natura progressiva, che favorisce la creazione di nuove cicatrici e quindi nuovi possibili circuiti di rientro nel tempo⁶⁴. Per questo motivo, non può essere considerato come un approccio curativo per sostituire l'impianto del defibrillatore, per la prevenzione della morte improvvisa. L'approccio più adatto è l'approccio endo-epicardico combinato (endocardico endovenoso e epicardico percutaneo). È stato proposto un nuovo approccio per l'ablazione: se l'approccio endocardico fallisce, si raccomanda l'approccio epicardico, con percentuali di successo che raggiungono l'85% dei casi.

3.5.3. Impianto di defibrillatore

L'impianto del defibrillatore automatico è l'approccio più utilizzato per prevenire la morte improvvisa nella CA. I dati attualmente disponibili provengono da studi osservazionali e nei pazienti affetti da CA, e dimostrano che il rapporto 'rischio-beneficio' è a favore dell'impianto del defibrillatore in pazienti ad alto rischio di CA, poiché le tachiaritmie ventricolari letali sono interrotte e il risultato a lungo termine è migliorato⁶⁵⁻⁷². L'impianto del defibrillatore presenta tuttavia rischi per il paziente: si stima che il tasso di complicanze del dispositivo sia del 4.4%/anno, mentre quello di terapie inadeguate con ICD del 3.7%/anno⁷³. Inoltre, con la progressione della malattia potrebbe esserci una perdita della funzione di *sensing*/stimolazione all'apice della parete libera del ventricolo destro, con la necessità di ulteriori stimoli.²⁴ Infine, nel 10-25% dei pazienti con CA, in particolare i giovani, potrebbero esserci scariche inadeguate indotte da tachicardia sinusale o tachiaritmia atriale, con dolore e importanti implicazioni psicologiche: l'uso di dispositivi a due camere, un'adeguata programmazione dei dispositivi e l'uso di β -bloccanti possono ridurre questi eventi. Le indicazioni di impianto per il defibrillatore variano a seconda dei dati clinici e della nazione (ad esempio in Europa si assume un atteggiamento più conservativo, mentre in America si tende ad essere più aggressivi nonostante i rischi). Nel 2015, la Dichiarazione di consenso della Task Force internazionale sul trattamento della CA ha definito tre categorie di rischio per il paziente, con diverse indicazioni per l'impianto del defibrillatore in base al rischio stimato di morte:

- i) alto rischio (> 10%/anno): pazienti con fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare sostenuta, in cui si raccomanda l'impianto di defibrillatore;
- ii) rischio intermedio (1-10%/anno): sincope inspiegabile, tachicardia ventricolare non supportata, grave disfunzione ventricolare (destra o sinistra), per la quale deve essere considerato il defibrillatore automatico;
- iii) stato probante, sesso maschile, frequenti battiti prematuri ventricolari ($\geq 1000/24h$), inducibilità allo studio elettrofisiologico, onde T negative estese, entità della cicatrice fibro-adiposa, mutazioni multiple nei geni desmosomali, in cui l'impianto del defibrillatore potrebbe essere indicato;
- iv) basso rischio (<1% / anno): portatori sani di mutazioni, pazienti senza altri fattori di rischio, per i quali non è raccomandato l'impianto del defibrillatore.

3.5.4. Il trapianto cardiaco

Il trapianto cardiaco è raccomandato come opzione terapeutica finale nei pazienti con CA che presentano un'insufficienza cardiaca grave e non trattabile, o episodi ricorrenti di tachicardia ventricolare o fibrillazione ventricolare non sensibili all'ablazione o all'impianto di defibrillatore ⁷⁴.

SCOPO DELLA TESI

Ogni anno, in Italia, 60000 persone muoiono per arresto cardiaco. I dati scientifici dimostrano che l'intervento precoce con defibrillatore assicura la sopravvivenza nel 46% dei casi, un valore che sale al 93% in città con una distribuzione capillare dei defibrillatori automatici.

Su queste basi, e alla luce della recente approvazione della legge Mulè, lo scopo di questo lavoro di tesi è dimostrare **la necessità di attrezzare luoghi pubblici ad alta affluenza di frequentazione, quali le aule universitarie, con defibrillatori automatici e semiautomatici, distribuiti secondo una specifica e ben studiata mappatura, in modo da ridurre l'incidenza di eventi fatali improvvisi nella popolazione giovanile.** Parallelamente, questo elaborato di tesi sottolinea l'importanza di pianificare, ai vari livelli scolastici, attività formative di primo soccorso e preparazione all'utilizzo di questo presidio salvavita.

METODOLOGIE IMPIEGATE

Per raggiungere il nostro obiettivo, lo studio è stato articolato in pacchetti di lavoro che hanno previsto:

- (a) Lo studio dello stato delle conoscenze, mediante analisi su Pubmed e intervista ai cardiologi, sulla CA e descrizione degli eventi aritmici fatali che portano a morte cardiaca improvvisa.
- (b) La partecipazione diretta alle visite cardiologiche cui sono sottoposti i pazienti affetti da CA, in cura presso la Clinica Cardiologica dell'Azienda Ospedaliera/Università di Padova.
- (c) Lo studio delle tipologie di defibrillatori e modalità di utilizzo e intervento.
- (d) Lo studio degli aspetti legislativi relativi all'impiego del defibrillatore.
- (e) La valutazione di questionari, rivolti a studenti di varie facoltà dell'Università di Padova, per testare la preparazione della popolazione universitaria all'impiego dei defibrillatori.

RISULTATI

CAP I. LA CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA UN KILLER SUBDOLO CHE ARRESTA IMPROVVISAMENTE IL CUORE

1.1 Manifestazioni cliniche della Cardiomiopatia Aritmogena: la casistica Padovana

Come descritto in precedenza, la Cardiomiopatia Aritmogena (CA) rappresenta una delle principali cause di morte improvvisa nella popolazione giovanile. I dati presentati in questo capitolo sono stati raccolti durante il tirocinio svolto all'interno dell'Azienda Ospedaliera di Padova, presso l'ambulatorio di cardiologia specializzato nella diagnosi e cura dei pazienti affetti da Cardiopatie aritmiche. L'indagine della letteratura, unitamente all'analisi dei dati clinici e al confronto diretto con i cardiologi dimostra che la CA presenta un esordio variabile, solitamente a partire dall'età adolescenziale, con un'età media di insorgenza di 35 anni (minimo = 9 anni; massimo = 73 anni). Nel corso del 2022, presso l'ambulatorio di Padova sono stati valutati 800 pazienti. Di questi, 480 pazienti (il 60% del totale) presentano una diagnosi di CA, i restanti rappresentano i familiari valutati annualmente nel protocollo di *screening*. Il 63% dei pazienti affetti è di sesso maschile.

Le principali motivazioni che portano ad una valutazione per sospetta CA sono:

- Presenza di un familiare di primo grado affetto (40%)
- Aritmie durante ECG sec. Holter o durante test sforzo (28%)
- Alterazioni elettrocardiografiche (20%)
- Aritmie ventricolari potenzialmente fatali (10%)

Il restante 2% è composto da pazienti la cui diagnosi viene effettuata dopo la morte improvvisa. Le percentuali riportate si riferiscono alla popolazione dei pazienti in cura presso la Cardiologia di Padova.

1.2. La visita cardiologica dei pazienti affetti da Cardiomiopatia Aritmogena

Ogni paziente con sospetta CA viene sottoposto ad un protocollo diagnostico comprensivo di: ECG a 12 derivazioni, ecocardiogramma color Doppler, test da sforzo al cicloergometro, Holter 24h e risonanza magnetica. Qualora quest'ultimi siano indicativi di una forma di cardiomiopatia, il paziente (probando) viene sottoposto al test genetico. Quest'ultimo è principalmente orientato alla ricerca di varianti genetiche legate alla malattia, spesso localizzate a livello dei geni desmosomiali, ma non solo. Inoltre, il ruolo di quest'ultimo è stato rivalutato negli ultimi anni a seguito di evidenze scientifiche che sottolineano come alcuni geni causativi abbiano una prognosi più sfavorevole (es. *Filamina C* e *Desmoplakina*). Uno dei principali risvolti del test genetico è lo *screening* dei familiari. In caso di riscontro di una variante patogena, tutti i familiari di primo grado verranno sottoposti alla ricerca della stessa e solo i positivi verranno poi inseriti nel programma di *follow-up*. E' comunque necessario specificare che il test genetico non sempre risulta essere informativo. In particolare, nella CA il tasso di positività si attesta tra il 50-60%, anche in coloro che presentano chiari segni della malattia. Pertanto, qualora l'esame risultasse negativo si rende necessario il follow-up di tutti i familiari di primo grado. Lo *screening* familiare è fondamentale per la diagnosi precoce della patologia poiché permette di attuare le strategie preventive volte ad impedire l'insorgenza di aritmie ventricolari potenzialmente fatali e comunque la morte cardiaca improvvisa. Il *follow-up* dei pazienti affetti da CA è solitamente annuale e consiste in una visita cardiologica con elettrocardiogramma, ecocardiogramma, ECG Holter delle 24 ore e test da sforzo. Nel caso in cui i pazienti mostrino una comparsa o il peggioramento dei sintomi, i controlli vengono anticipati.

1.3. L'Elettrocardiogramma nei pazienti affetti da CA

Le manifestazioni elettrocardiografiche rappresentano un elemento essenziale nella diagnosi della CA. Tipicamente, questi pazienti presentano un'inversione dell'onda T nelle derivazioni anteriori (ossia quelle esploranti il ventricolo di destra). Altre caratteristiche peculiari sono rappresentate dalla presenza di una progressione nel tempo dell'inversione dell'onda T nelle derivazioni infero-laterali, segno del coinvolgimento del ventricolo di sinistra. Quest'ultime possono tuttavia essere il primo segno della malattia in quei pazienti affetti dal fenotipo dominante sinistro. Come precedentemente descritto, il miocardio di questi pazienti mostra sostituzione del tessuto miocardico con tessuto fibroso e adiposo. Questo determina alterazioni tipiche dell'ECG quali la presenza di una frammentazione del complesso QRS, segno di una dispersione del fronte di depolarizzazione, e della presenza di bassi voltaggi del complesso QRS. Storicamente, un segno patognomonico era rappresentato dalla cosiddetta onda epsilon, ossia la presenza una frammentazione della porzione terminale del complesso QRS, sintomo della presenza di tessuto fibro-adiposo a carico del ventricolo destro (vedi **Figure 11-12**).

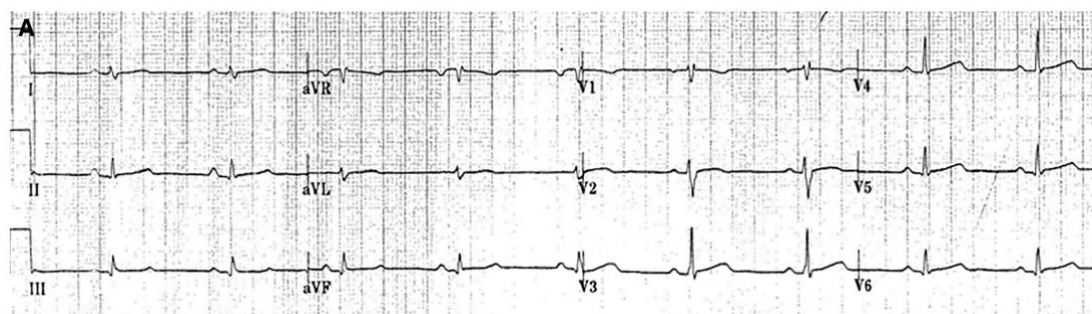


Figura 11. Esempio di tracciato elettrocardiografico di paziente affetto da CA a riposo⁷⁵.

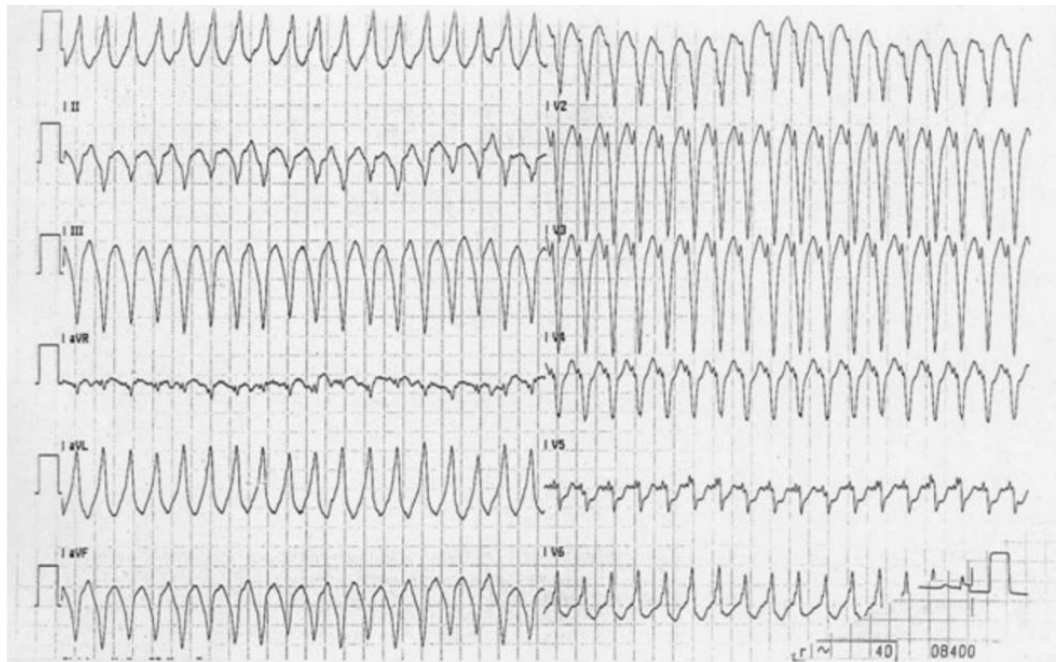


Figura 12. Esempio di tracciato elettrocardiografico di paziente affetto da CA in seguito a stress adrenergico⁷⁶.

1.4. Esami di *imaging*

Gli esami strumentali di imaging, quali ecocardiogramma e la risonanza magnetica cardiaca con mezzo di contrasto, sono fondamentali nella diagnosi e nel *follow-up* dei pazienti con CA. A livello ecocardiografico, il protocollo utilizzato presso l'Ambulatorio di Padova prevede l'acquisizione di sequenze dedicate che permettono la ricerca di alterazioni morfostrutturali dei ventricoli. In particolare, elementi salienti sono la presenza di un ventricolo destro dilatato, ipocinetico, con aree aneurismatiche chiamate *bulging*. Inoltre, tramite il Doppler è possibile valutare i flussi valvolari che possono risultare alterati come conseguenza della dilatazione ventricolare. Il principale pregio di questa metodica è la possibilità di eseguirla sulla maggioranza di pazienti ogni anno. Esistono tuttavia dei limiti, i principali sono legati alla finestra acustica del paziente, non sempre ottimale, e all'impossibilità di effettuare direttamente la caratterizzazione tissutale cardiaca. Tali limiti sono recentemente stati superati dall'introduzione della risonanza magnetica cardiaca con utilizzo di mezzo di contrasto. Tramite questo esame è possibile non solo quantificare le dimensioni e la funzionalità dei ventricoli con maggiore accuratezza, ma anche evidenziare la presenza di aree di sostituzione fibro-adiposa. Grazie a questo è stato possibile evidenziare un fenotipo di malattia definito a dominanza sinistra in cui ad essere colpito è il ventricolo sinistro, in presenza di un ventricolo di destra normale o minimamente alterato (**Figura 13**).

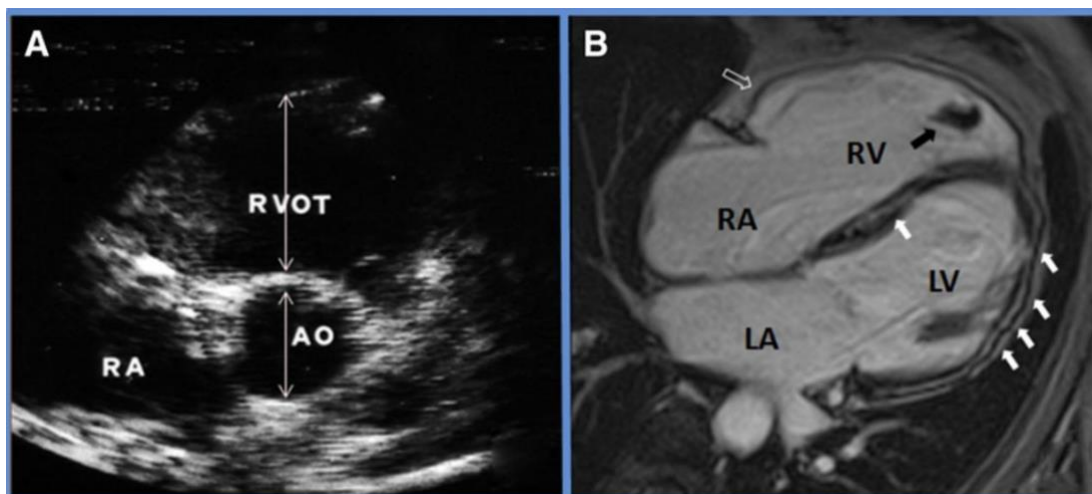


Figura 13. Esempi di imaging in paziente affetto da CA: A, Ecocardio; B, RM cardiaca⁷⁷.

1.5. La morte improvvisa come prima manifestazione della CA

La CA è una condizione che nella fase di esordio è clinicamente silente. In molti casi questa patologia non viene pertanto diagnosticata in tempo, in quanto l'arresto cardiaco è la prima manifestazione, a dir poco sconvolgente. Anche se, di primo acchito, potremmo pensare di non conoscere questa malattia, in realtà abbiamo avuto quasi tutta esperienza indiretta degli eventi drammatici innescati da questa patologia: infatti abbiamo appreso, al telegiornale o attraverso i giornali, le notizie di atleti professionisti morti improvvisamente, durante le gare sportive. E queste notizie sono ancor più sconvolgenti perché questi atleti erano regolarmente sottoposti alle visite medico-sportive, alle quali questo subdolo killer, che è la CA, sfugge in molti casi.

Questo mi permette di fare una breve digressione nel sottolineare come effettivamente gli atleti siano tra le persone più colpite da questa malattia, in quanto è stata dimostrata una correlazione diretta tra l'esercizio fisico e la progressione della malattia: l'esercizio fisico è dunque un fattore di rischio per i pazienti affetti da CA e deve essere immediatamente sospeso nel momento in cui ci sia una diagnosi di malattia⁷⁸. Esempi di atleti deceduti in campo sono sempre più numerosi: ricordiamo tra i vari, il pallavolista e campione della nazionale italiana **Vigor Bovolenta**; **Antonio Puerta**, calciatore della nazionale spagnola e del Siviglia; il campione norvegese del nuoto **Alexander Dale Oen**, la pallavolista venezuelana **Veronica Gomez Carabali** e **Naoki Matsuda**, calciatore della nazionale giapponese.

Questi sono solo alcuni nomi tra i tantissimi atleti scomparsi a causa di morte improvvisa nel corso degli anni. Oltre a questi, di certo, tutti ricordiamo i casi di Morosini, calciatore del Livorno ed Eriksen, calciatore capitano della Danimarca: due situazioni simili, ma che si sono concluse in due modi completamente diversi!

12 Giugno 2021: Eriksen calciatore ventinovenne, dopo pochi minuti dall'inizio della partita, cade a terra privo di sensi. I compagni di squadra attivano immediatamente i soccorsi ed intervengono tempestivamente con il massaggio cardiaco e con la defibrillazione. Il cuore del calciatore ricomincia a battere.



Caso analogo ma con un epilogo purtroppo diverso fu quello del calciatore Morosini. 14 Aprile 2012: Morosini, 29 anni, sta giocando il ventinovesimo minuto della partita, si accascia a terra, da dove non si rialzerà più. Il calciatore muore sul campo da calcio.



Perché due esiti così diversi? La differenza tra i due giocatori è che Eriksen ricevette soccorsi tempestivi ed efficaci, mentre intorno a Morosini si creò una situazione di panico e confusione dove nessuno sapeva bene cosa fare e **nessuno utilizzò il defibrillatore**. Se Morosini avesse ricevuto un soccorso immediato ed appropriato avrebbe avuto il 70% delle probabilità di salvarsi. Il finale diverso di questi due episodi evidenzia non solo l'importanza della defibrillazione precoce nell'arresto cardiaco, ma anche l'importanza di una formazione adeguata sulle manovre di rianimazione. Eriksen oggi gioca ancora a calcio in una squadra inglese (poiché al contrario dell'Italia in Inghilterra è consentito ai pazienti con CA di continuare l'attività sportiva a livello agonistico), mentre Morosini è morto.

Oltre a colpire atleti professionisti, tale malattia si manifesta subdolamente anche vicino a noi. Difatti, la CA è tra le malattie più diffuse nella regione Veneto e negli ultimi anni sono sempre più numerose le notizie di bambini e ragazzi che hanno un arresto cardiaco improvviso, sui banchi di scuola. Sfogliando alcuni articoli di giornale ho trovato diverse notizie di morti improvvise come il caso accaduto a gennaio 2022 a Treviso: un ragazzino di 12 anni, mentre svolgeva una corsa campestre, cadde a terra privo di sensi senza più risvegliarsi. Il ragazzo faceva parte delle Fiamme Oro e a novembre 2021 aveva svolto la visita medico sportiva e non erano risultate anomalie sospette. Un'altra morte inspiegabile è quella accaduta ad una ragazzina di 14 anni di Padova. Una mattina di febbraio 2020, la ragazza sviene improvvisamente durante la lezione scolastica e non si risveglia più. La ragazza, nell'ultimo periodo, soffriva di nausea e vomito e per questo i genitori l'avevano sottoposta a degli accertamenti da parte di uno specialista: ma non le era stato diagnosticato nessun tipo di disturbo o patologia. Questi sono solo alcuni esempi dei casi, sempre più numerosi, di morti improvvise per arresto cardiaco, in molti casi dovuto a CA, che si verificano tra ragazzi delle scuole medie, superiori e frequentanti le aule universitarie. La CA non è dunque una patologia così rara come si pensava all'inizio della sua scoperta: anzi è sempre più diffusa nella popolazione generale. Ciò significa che situazioni in cui una persona a noi vicina può andare incontro ad un arresto cardiaco non sono impossibili. La domanda è: siamo pronti ad un tempestivo intervento con il defibrillatore, fondamentale per evitare la morte della persona colpita da arresto cardiaco?



È morto il piccolo **Campione**

Ieri sera la comunicazione dei medici: per il dodicenne non c'era più nulla da fare. La famiglia: «Abbiamo sentito l'affetto di tutti»

CAP II. IL DEFIBRILLATORE: UNO STRUMENTO SALVAVITA

2.1. Tipologie e metodiche di utilizzo dei defibrillatori

Quando è in corso un arresto cardiaco il fattore tempo è fondamentale per determinare non solo la sopravvivenza del paziente, ma anche limitare i danni neurologici dovuti all'assenza di afflusso di sangue al cervello. Le possibilità di salvare una persona in caso di arresto cardiocircolatorio, senza conseguenze al cervello, calano del 10% al passare di ogni minuto. Dopo 4 minuti di assenza di ossigeno al cervello si va incontro a danni cerebrali il più delle volte irreversibili, dai 6 minuti, oltre ai danni irreversibili al cervello, c'è il rischio di andare incontro a deficit motori, del linguaggio o che possono influire sullo stato di coscienza della persona. Infine, può subentrare la morte cerebrale se l'apporto di sangue al cervello viene a mancare per 10 minuti.

Prima di illustrare gli interventi da attuare in caso di arresto cardiaco, descrivo di seguito le varie tipologie di defibrillatori attualmente esistenti:

-DEFIBRILLATORE MANUALE ESTERNO. Questo dispositivo è dotato di piastre rigide che regolano lo *shock*, di elettrocardiografi e di un regolatore di energia. In base al tracciato elettrocardiografico, il medico sceglie l'energia da usare nella scarica da erogare al paziente attraverso le apposite placche elettriche. Viene utilizzata una scarica che va dai 200 joule fino a scariche di 300-360 joule. Nei defibrillatori manuali la diagnosi del ritmo è a carico dell'operatore; per questo motivo sono utilizzabili esclusivamente da personale medico, infermieristico o da paramedici adeguatamente formati.



-DEFIBRILLATORE SEMIAUTOMATICO ESTERNO (DAE). Il DAE è in grado di analizzare il ritmo cardiaco, riconoscere se è un ritmo defibrillabile e di stabilire in autonomia la potenza della scarica elettrica da impartire al paziente. Il ruolo dell'operatore consiste nel seguire le indicazioni date da una voce meccanica, nell'erogare la scarica, se consigliata, attraverso il pulsante e di controllare che la procedura avvenga in sicurezza per il paziente e per gli operatori. L'analisi del ritmo cardiaco richiede dai 10 ai 20 secondi e avviene grazie alle piastre metalliche che servono per la trasmissione della scarica elettrica. I defibrillatori semiautomatici essendo pratici e semplici da usare, hanno il vantaggio di poter essere utilizzati da chiunque abbia partecipato ad un corso di 6-8 ore, comprensivo di una parte teorica e di una parte pratica.



-DEFIBRILLATORE AUTOMATICO ESTERNO. Il defibrillatore automatico è un dispositivo capace di analizzare il ritmo, stabilire se è un ritmo defibrillabile, stabilire la scarica elettrica da erogare al paziente e di emetterla senza il bisogno di premere pulsanti da parte del soccorritore. Quindi, chi usa un defibrillatore automatico deve soltanto azionare lo strumento, posizionare le piastre metalliche sul paziente e lasciare che il dispositivo faccia il suo lavoro. Il rischio però di questo dispositivo è che il soccorritore non abbia il tempo di



verificare che lui e le altre persone che stanno soccorrendo il paziente, si stacchino e non tocchino il paziente mentre viene effettuata la scarica elettrica in modo automatico.

-DEFIBRILLATORE CARDIACO IMPIANTABILE. Il defibrillatore cardiaco impiantabile o ICD è un dispositivo elettrico di piccole dimensioni che viene impiantato sottopelle mediante un intervento chirurgico in anestesia locale. Viene posizionato nella zona toracica, sotto la clavicola ed è collegato al muscolo cardiaco attraverso uno o due elettrocateteri. Ha la funzione di monitorare costantemente l'attività del cuore e di intervenire, in caso di aritmie fatali, con shock elettrico in grado di ripristinare la normale funzionalità cardiaca.



2.2. Procedura di rianimazione cardiopolmonare e di defibrillazione

- a) **VALUTARE LA SICUREZZA DELLA SCENA.** Prima di effettuare qualsiasi manovra di soccorso è importante assicurarsi che paziente e soccorritori siano in un ambiente sicuro, privo di situazioni di pericolo come ad esempio un incendio, gas, presenza di cavi elettrici o superfici bagnate. Solo ed esclusivamente se esiste un pericolo imminente, spostare il paziente dal luogo dell'incidente prestando attenzione a tenere allineati testa, collo e tronco.
- b) **VALUTARE LO STATO DI COSCIENZA.** Inginocchiarsi al lato del paziente e chiamarlo ad alta voce. Se continua a non rispondere, scuoterlo delicatamente ma con decisione prendendolo per le spalle. Questa valutazione non deve richiedere più di 10 secondi.
- c) **ALLERTARE I SOCCORSI E CHIEDERE UN DEFIBRILLATORE SEMIAUTOMATICO.**

- Attivare l'attenzione di una persona presente sul posto e chiedergli di chiamare i soccorsi e di far portare o prendere un DAE (se si conosce la sua ubicazione nelle vicinanze).
- Se si è soli e forniti di cellulare, muoversi per prendere il DAE solo se si trova nelle immediate vicinanze, altrimenti non allontanarsi dal paziente e chiamare i soccorsi mettendo il telefono in vivavoce.
- Se si è soli e non muniti di un cellulare è consentito muoversi per chiamare i soccorsi.

d) VALUTARE IL RESPIRO. Porre il paziente in posizione supina ed eseguire la manovra GAS (guardare, ascoltare, sentire).

La manovra consiste nel:

- guardare l'espansione del torace del paziente e la presenza di un eventuale corpo estraneo;
- ascoltare la presenza di rumori respiratori;
- sentire il soffio dell'aria espirata.

N.B. Le manovre 4 e 5 dovrebbero essere eseguite quasi in contemporanea, non superando i 10 secondi.

e) CERCARE IL POLSO CAROTIDEO (FASE C- CIRCULATION)

- Sentire la laringe con 2-3 dita;
- Scendere leggermente tra la laringe e il muscolo sternocleidomastoideo, sentire se c'è battito.

Possono verificarsi 3 situazioni:

i) C'E' POLSO E CI SONO ATTI RESPIRATORI

Posizionare il soggetto in posizione laterale di sicurezza:

- I. Posizionarsi dal lato scelto, controllare che nella bocca non ci siano oggetti in grado di ostruire. (se sono presenti, asportarli)
- II. Piegare il ginocchio che si trova sul lato opposto ed estendere accanto a sé il braccio del soggetto, lasciando il gomito flesso
- III. Posizionare la mano dell'arto superiore opposto a sé tra la testa del soggetto e la spalla dal proprio lato, o poco più in basso

- IV. Afferrare il soggetto per la spalla e per il fianco opposti a sé e, tirando, fa ruotare il corpo dell'infortunato, che dovrebbe ritrovarsi accovacciato sul lato prescelto, con la mano del lato opposto sotto la testa.
- ii) C'E' POLSO MA NON CI SONO ATTI RESPIRATORI
Supportare la ventilazione:
- Eseguire 1 ventilazione ogni 5-6 secondi (10-12 ventilazioni al minuto)
- iii) NON C'E' POLSO
Iniziare le compressioni toraciche:
- Posizionarsi a lato della vittima
 - Posizionare il palmo di una mano al centro del torace, a livello dell'intersezione intermammellare
 - Sovrapporre l'altra mano incrociando le dita
 - Mantenere le braccia tese
 - Posizionarsi verticalmente sopra il torace della vittima e comprimere abbassando lo sterno di almeno 5 centimetri
 - Dopo ogni compressione, lasciare che il torace ritorni alla posizione di partenza ma senza perdere contatto tra le tue mani e lo sterno della vittima
 - Riprendere le compressioni ad una frequenza di 100-120 al minuto
- f) APRIRE LE VIE AEREE PER LA VENTILAZIONE (FASE A- AIRWAYS)
Per aprire le vie aeree si possono eseguire 2 tecniche:
- I. IPERESTENSIONE DEL CAPO CON SOLLEVAMENTO DEL MENTO
- Mettere una mano sulla fronte e la punta delle dita dell'altra mano sotto il mento, estendere indietro la testa gentilmente e sollevare in alto il mento.
- II. IPER ESTENSIONE DEL CAPO CON SUBLUSSAZIONE DELLA MANDIBOLA

- Posizionarsi dietro la testa del paziente supino e appoggiare i gomiti dove giace la vittima
- Afferrare con entrambe le mani i lati della mandibola del paziente in corrispondenza degli angoli laterali
- Spostare la mandibola in avanti e con i pollici ritrarre il labbro inferiore

Questa manovra deve essere eseguita esclusivamente da soccorritori esperti.

g) ESEGUIRE LE VENTILAZIONI

- Chiudere le narici della vittima stringendole con l'indice e il pollice della mano che sta sulla fronte
- Lasciare che il mento della vittima si alzi leggermente ma mantenga il mento sollevato
- Prendere fiato normalmente e circondare la bocca della vittima con le labbra tenendole ben aderenti
- Soffiare rapidamente per 1 secondo nella bocca della vittima guardando se il suo torace si solleva: se lo fa, la ventilazione è efficace
- Mantenendo la testa estesa e il mento sollevato, staccare la bocca dalla vittima e riprendere fiato guardando se il torace della vittima scende di nuovo quando l'aria esce
- Riprendere fiato normalmente e soffiare nella bocca del paziente per eseguire la seconda ventilazione
- Non interrompere le compressioni per più di 10 secondi per effettuare le due ventilazioni, anche se una delle due risulta inefficace

Se non si sanno fare le ventilazioni o si è restii nell'eseguirle, continuare solo eseguendo le compressioni toraciche senza interruzioni

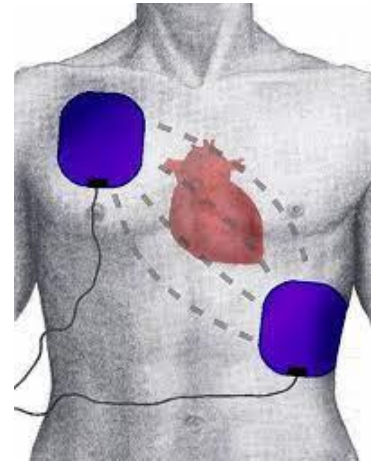
h) RIPRENDERE CON LE COMPRESSIONI TORACICHE

- Se si è in più soccorritori, alternarsi nell'esecuzione delle compressioni e delle ventilazioni
- Il rapporto compressioni toraciche e ventilazioni è 30:2

- Devono essere eseguiti 5 cicli da 30:2 prima di ricontrollare il polso, per un totale di 2 minuti

i) PROCEDERE CON IL DEFIBRILLATORE

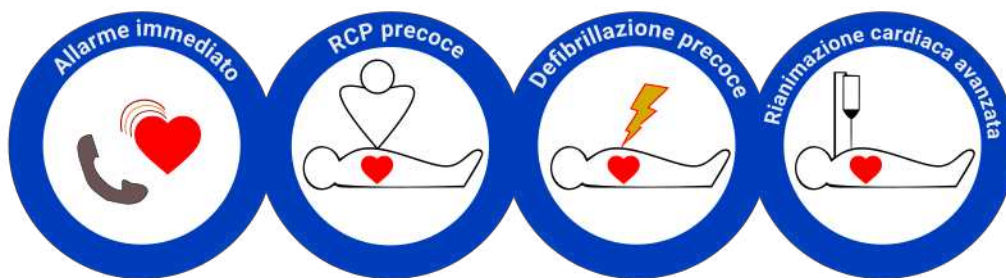
- Appena arriva, accendere il DAE e applicare le piastre sul torace nudo del soggetto in posizione antero-posteriore, ovvero sotto-clavicola destra parallela allo sterno e parete laterale sinistra sotto l'ascella.
- Se si è almeno in due a soccorrere la vittima, uno dei due deve continuare le compressioni, mentre l'altro deve accendere il defibrillatore e attaccare le piastre sul torace
- Seguire le istruzioni vocali e visive fornite dal DAE
- Se il defibrillatore consiglia lo shock, assicurarsi che nessuno stia toccando la vittima
- Premere il pulsante di scarica quando il DAE lo richiede
- Riprendere immediatamente le compressioni e seguire le istruzioni del defibrillatore
- Se lo shock non è consigliato, non premere il pulsante di scarica, continuare subito con le compressioni e seguire le indicazioni del DAE



- Non interrompere la rianimazione fino a quando:
 - un operatore non ti dice di fermarti
 - se la vittima dà chiari segni di risveglio come aprire gli occhi, riprendere a respirare o muoversi
 - se il soccorritore diventa esausto
- A meno che non si è certi che la vittima si sia ripresa completamente, continuare la rianimazione.
- La defibrillazione non va mai effettuata nel caso in cui ci si trovi vicino ad abbondante presenza di acqua o se la vittima risulti bagnata. Il corpo bagnato

provoca la dispersione delle scariche elettriche, andando ad influire negativamente sull'effetto che dovrebbero avere sul cuore.

- Il massimo dell'energia necessaria per defibrillare un adulto è di circa 360 Joule. Maggiore è l'energia, più efficace risulta la scarica di defibrillazione. Nei bambini con età inferiore a 8 anni e un peso inferiore ai 35 kg, si utilizzano piastre a limitazione energetica al fine di evitare che la scarica lesioni il cuore.



2.3. Identificazione rapida della geo-localizzazione dei defibrillatori

Alla luce dell'importanza del riconoscere tempestivamente un arresto cardiaco e di intervenire altrettanto tempestivamente attraverso la rianimazione cardiopolmonare (RCP) e l'utilizzo di un defibrillatore semiautomatico esterno, risulta evidente che elemento essenziale perché le procedure interventistiche vadano a buon fine è che il DAE possa essere reperito nel minor tempo possibile. Ecco che la tecnologia può essere d'aiuto: negli ultimi anni sono state sviluppate diverse applicazioni scaricabili sugli smartphones, create per scoprire rapidamente dove si trova il defibrillatore più vicino. Quella più conosciuta è l'app **DAEdove**. Creata e gestita dall'associazione di volontariato di primo soccorso della Squadra Nautica di salvamento di Verbania, l'app fornisce all'utente una mappa di defibrillatori semiautomatici esterni presenti sul territorio nazionale, disponibile attivando la localizzazione GPS. Ogni defibrillatore segnalato sulla mappa indica informazioni sull'indirizzo di localizzazione del DAE, il recapito telefonico del proprietario e gli orari di disponibilità del dispositivo. Inoltre, l'applicazione permette di segnalare la presenza di un nuovo defibrillatore nelle proprie vicinanze, oppure di un

defibrillatore già esistente ma non segnalato e di contattare direttamente il numero di emergenza europeo 112. È disponibile anche un mini-manuale che indica i passi da seguire in caso di emergenza e il posizionamento delle piastre elettriche sul paziente.



Un'altra applicazione importante diffusa in diversi paesi è **Staying Alive**. Staying Alive ha funzioni analoghe all' app DAEdove , infatti consente di:

- Individuare il DAE più vicino al posto in cui ci si trova oppure a un indirizzo specifico, utilizzando la geolocalizzazione
- Segnalare la presenza di nuovi DAE, anche senza essere connessi ad internet
- Registrarsi come *"first responder"*, entrando così a far parte della rete dei primi soccorritori. I *"first responder"* registrati verranno allertati via sms in caso si verifichi un arresto cardiaco nelle loro vicinanze
- Consultare la modalità "emergenza" che indica al soccorritore le cose giuste da fare e nella giusta sequenza
- Contattare attraverso un click i servizi di emergenza (112 o 118)

L' applicazione prende il nome dalla nota canzone dei Bee Gees, il cui ritmo è proprio quello con il quale bisognerebbe eseguire le compressioni toraciche nel massaggio cardiaco.

La particolarità di questa applicazione è che dispone di un tasto che riproduce il ritmo da seguire durante la rianimazione, utile per eseguire esattamente 100-120 compressioni al minuto.

Questi sono solo due esempi di applicazioni che tutti i cittadini hanno a disposizione a livello nazionale o regionale, ma ne esistono altre ancora come “DAEresponder”, “Where are u” e “App del cuore”.

Tutte però hanno la caratteristica comune di essere applicazioni facili da usare, intuitive, pratiche, veloci, essenziali e totalmente gratuite.

2.4. Aspetti legislativi: le normative sull’uso del defibrillatore

Le manovre di rianimazione cardiopolmonari, essenziali per aumentare la sopravvivenza in caso di arresto cardiaco, hanno acquisito sempre più importanza dato il numero elevato di persone che, in Italia, muoiono a causa di questo evento ogni anno.

A tal proposito in Italia, nel corso degli anni sono stati emessi diversi decreti con lo scopo di regolamentare l'utilizzo e la distribuzione dei dispositivi DAE. Una delle normative più rilevanti e che si attendeva da tanto tempo è la **legge Mulè, legge 116 del 4 agosto 2021** “*Disposizioni in materia di utilizzo dei defibrillatori semiautomatici e automatici*”. Pubblicata nella Gazzetta Ufficiale del 13/08/2021, ed entrata in vigore il 28/08/2021, la norma sancisce l’obbligo di installare defibrillatori automatici e semiautomatici nei luoghi pubblici. Il testo di legge prevede che il defibrillatore sia presente presso:

- a) Sedi delle pubbliche amministrazioni in cui sono impiegati almeno 15 dipendenti e che abbiano servizi aperti al pubblico
- b) Istituti e scuole di ogni ordine e grado e università
- c) Negli aeroporti, nelle stazioni ferroviarie, nei porti, a bordo dei mezzi di trasporto aerei, ferroviari e marittimi che effettuano tratte con percorrenza continuata senza fermate intermedie, della durata di almeno due ore

Il DAE deve essere collocato in teche accessibili al pubblico 24 ore su 24 e indicato con apposita segnaletica ben visibile e univoca.



Ma chi può utilizzare il DAE? Prima della legge 116/2021 i dispositivi DAE potevano essere utilizzati esclusivamente da personale medico. Ora, come riportato nell'articolo 3 della legge 116 è consentito l'utilizzo anche al personale sanitario non medico nonché al personale non sanitario che abbia ricevuto una formazione specifica nelle attività di rianimazione cardiopolmonare. Nel caso di sospetto arresto cardiaco e in assenza di personale sanitario o non sanitario formato, è comunque consentito l'utilizzo del defibrillatore anche a chi non possiede formazione specifica. A tutela dei cittadini, viene sancito anche l'articolo 54 del Codice penale, dove viene espresso che *“non è punibile chi ha commesso il fatto per esservi stato costretto dalla necessità di salvare sé od altri dal pericolo attuale di un danno grave alla persona, pericolo da lui non volontariamente causato, né altrimenti evitabile, sempre che il fatto sia proporzionato al pericolo.* Ciò significa che se nel tentativo di salvare un'altra persona, si compiono atti che in altre circostanze configurerebbero un reato, non si può essere puniti per questo, dal momento che si è agito in stato di necessità.

Apriamo ora una piccola parentesi sui minorenni. La legge 116/2021 presenta anche un articolo che promuove campagne di sensibilizzazione sulle manovre di rianimazione salva vita rivolte a docenti e studenti. I minorenni, che hanno compiuto il sedicesimo anno d'età, possono frequentare i corsi di BLS-D (basic life support early defibrillation), ma non possono ottenere la successiva autorizzazione alla defibrillazione, la quale richiede la maggiore età.

Un'altra tappa fondamentale è stata definita dal **Decreto Balduzzi** approvato il **24 aprile 2013**. Poiché l'arresto cardiaco è più frequente in luoghi dove si pratica attività fisica, il Decreto ha imposto a tutte le società sportive professionistiche e dilettantistiche di dotarsi di un defibrillatore automatico esterno. Le società sportive e dilettantistiche hanno l'obbligo di dotarsi di un defibrillatore semiautomatico rispettivamente entro 6 e 30 mesi dalla data di entrata in vigore del Decreto, pubblicato in Gazzetta Ufficiale il 20 luglio 2013.

Le linee guida allegate al Decreto, aggiungono altri obblighi per le società:

- presenza di un personale formato al primo soccorso pronto ad intervenire
- il defibrillatore deve essere facilmente accessibile, segnalato adeguatamente e sempre funzionante
- i corsi di formazione devono essere effettuati da centri di formazione accreditati dalle singole regioni

2.5. I limiti del decreto Balduzzi e della legge Mulè

Oggigiorno il decreto Balduzzi, la tanto attesa legge Mulè e la sicurezza dei defibrillatori semiautomatici/automatici dovrebbero garantire l'utilizzo di questi dispositivi da parte di tutta la popolazione. Ciò non sempre accade e pensare di trovarsi in una situazione di emergenza e di dover utilizzare il DAE provoca ancora timore e agitazione. Come mai pensare di trovarsi in una situazione dove è necessario l'utilizzo del defibrillatore provoca ansia, paura e agitazione? Prendendo come riferimento il parere dei miei familiari e amici, ho capito che avrebbero timore di causare danni maggiori al paziente e di utilizzare il DAE in modo scorretto. Sarebbero spaventati nel pensare che la vita di una persona dipende dalle loro azioni. Molti sono frenati anche dalla paura di essere puniti penalmente nel caso in cui dovessero utilizzare il DAE senza adeguata autorizzazione. Come superare questi limiti? Secondo il mio parere ci sono varie problematiche che necessitano di essere affrontate. Un primo problema è l'impreparazione della popolazione generale all'utilizzo del defibrillatore: laddove è presente il dispositivo, può non esserci la presenza di persone in grado di usare il defibrillatore. All'opposto, un altro problema chiave è la mancanza in molti luoghi

pubblici, anche affollati, quali, università o centri commerciali, di defibrillatori. Si può dunque creare la situazione paradossale in cui, nel momento del bisogno, vi sia una persona che sa utilizzare il defibrillatore, ma non può procedere alla manovra riabilitativa perché non è disponibile un defibrillatore nelle vicinanze.

In una società avanzata come la nostra, i dispositivi DAE dovrebbero essere disponibili in quantità calibrate in relazione all'affollamento degli specifici luoghi, e distribuiti secondo una geo-localizzazione definita e disponibile a tutti, ad esempio mediante APP scaricabili nei *devices* elettronici portatili. Inoltre, dovremmo essere tutti in grado di saper utilizzare il DAE in modo da ridurre le morti improvvise causate da arresto cardiaco. Lo dimostra il fatto che nelle rare città in Italia dove vi è una distribuzione capillare dei defibrillatori, l'incidenza delle morti improvvise è stata ridotta del 93%. Questa realtà dovrebbe essere la realtà di ogni città in Italia.

Il corso BLS-D dovrebbe essere un requisito obbligatorio per poter lavorare in qualsiasi fabbrica o in qualsiasi altra struttura lavorativa e queste ultime dovrebbero garantire un ripasso periodico delle manovre di rianimazione in modo tale da essere sempre preparati in caso dovesse verificarsi l'emergenza. Ugual discorso per gli studenti: si dovrebbe iniziare a sensibilizzare gli studenti più piccoli e formare obbligatoriamente gli studenti con una maturità sufficiente per poter comprendere l'importanza delle manovre riabilitative ed insegnare loro ad utilizzare i dispositivi DAE. In tal modo, tutta la comunità si troverebbe a saper affrontare una possibile emergenza in qualsiasi luogo, così da ridurre in maniera significativa il numero di morti improvvise per arresto cardiaco.

Lo stato italiano consiglia, attraverso le leggi sopra menzionate, corsi di rianimazione cardio-polmonare, raccomanda la sensibilizzazione dell'uso del defibrillatore, offre finanziamenti per acquistare defibrillatori, ma non attua di fatto nessun intervento attivo che raggiunga l'obiettivo di sensibilizzazione, e soprattutto di formazione della popolazione generale, che sia costituita da ragazzi giovani che frequentano la scuola, collaboratori scolastici, docenti, presidi, operai, universitari, commessi, eccetera. Quindi, le leggi di recente promulgazione, nello scritto sembrano colmare il problema dell'impreparazione all'uso dei DAE, ma sono tuttora normative sconosciute alla popolazione perché la loro promulgazione non è stata accompagnata

da una campagna di diffusione della conoscenza, mediante i numerosi mezzi pubblicitari: dalla televisione, ai giornali ai social. Unitamente a questo, la promulgazione di una legge dovrebbe accompagnarsi alla messa in atto di controlli atti a verificare che quanto enunciato venga effettivamente messo in opera.

CAP III. VALUTAZIONE DELLE CONOSCENZE DELLA POPOLAZIONE STUDENTESCA UNIVERSITARIA SULLE MANOVRE DI RIANIMAZIONE CARDIOPOLMONARE E UTILIZZO DEL DAE

Le aule universitarie sono luoghi altamente affollati dove, secondo le recenti normative, la presenza dei DAE sarebbe doverosa. Alla luce di quanto descritto finora, ho voluto indagare lo stato delle conoscenze degli studenti, che frequentano corsi di laurea delle professioni Sanitarie, quali Infermieristica e Medicina e Chirurgia, circa le disposizioni sull'utilizzo e distribuzione dei defibrillatori semiautomatici e automatici esterni. A tale scopo ho preparato un questionario che è stato sottoposto a studenti di Infermieristica del primo e secondo anno (n= circa 130 studenti), che seguono il corso presso la sede di Monselice e studenti iscritti al terzo anno del corso di laurea in Medicina e Chirurgia (n= circa 120 studenti), che frequentano le aule del complesso Interdipartimentale A. Vallisneri di Padova. Il questionario è stato preparato mediante il software *Google Forms*, strumento di sondaggi gratuito e gli studenti, dal momento in cui è stato spedito loro il link, hanno avuto a disposizione una settimana di tempo per compilarlo. Alla fine del tempo stabilito, ho collezionato i grafici riassuntivi dei risultati ottenuti, direttamente da *Google Forms*, e che sono riportati di seguito.

Link al questionario:

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLScv6IsXMgbxA16Y9Y2R7KIKb2oLJeru_oxnnBij-oELN3ebQ/viewform?usp=sf_link

“Sensibilizzazione della popolazione universitaria all’utilizzo di defibrillatori automatici in ambiente extra-ospedaliero per prevenire gli esiti fatali delle aritmie improvvise” o senza titolo

Buongiorno, sono una studentessa laureanda del corso di Infermieristica dell'Università degli Studi di Padova.

In questo periodo sto completando il mio lavoro di tesi sotto la co-supervisione della Dott.ssa Tania Zaglia e del Prof. Marco Mongillo (Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Padova). La mia tesi ha come scopo quello di sottolineare l'importanza della sensibilizzazione della popolazione generale, e soprattutto quella studentesca a vari livelli, all'utilizzo di defibrillatori automatici in ambiente extra-ospedaliero per prevenire gli esiti fatali dell'arresto cardiaco.

Il questionario che chiedo gentilmente di compilare, è assolutamente anonimo. Presenterò i dati complessivi nel mio elaborato di tesi e se siete interessati a conoscere i risultati provvederò ad inoltrarveli al vostro indirizzo email in calce al questionario stesso.

Vi ringrazio in anticipo per la partecipazione.

Martina Cirillo

***Campo obbligatorio**

1. I dati personali verranno trattati secondo quanto stabilito dal regolamento europeo per la protezione dei dati personali n.679/2016, GDPR. *

Contrassegna solo un ovale.

acconsento

non acconsento

2. Sono iscritto/a al Corso di Laurea in *

Contrassegna solo un ovale.

- Infermieristica
 Medicina e Chirurgia

3. Sto frequentando *

Contrassegna solo un ovale.

- 1 anno
 2 anno
 3 anno

4. Nei luoghi pubblici che frequenti, sono presenti e disponibili defibrillatori semiautomatici o automatici esterni? *

Contrassegna solo un ovale.

- si
 no
 non ho mai fatto caso

5. Se si, in che luoghi? *

Contrassegna solo un ovale.

- supermercato
 palestre
 scuole
 università
 altro

6. Sei a conoscenza di app che geolocalizzano i defibrillatori semiautomatici (DAE) sul territorio nazionale? *

Contrassegna solo un ovale.

- si
 no
 ho sentito parlare

7. Le utilizzeresti in caso di emergenza? *

Contrassegna solo un ovale.

- si
 no

8. Hai mai svolto un corso BLS-D (supporto di base delle funzioni vitali e defibrillazione precoce) nella tua vita? *

Contrassegna solo un ovale.

- si
 no

9. Hai svolto il corso BLS-D durante il percorso universitario ? *

Contrassegna solo un ovale.

- si
 no

10. Secondo te, da che grado scolastico bisognerebbe introdurre il corso BLS-D? *

Contrassegna solo un ovale.

- medie
- superiori
- primo anno di università
- secondo anno di università
- terzo anno di università

11. Chi può utilizzare il defibrillatore semiautomatico/automatico in caso di emergenza? *

Contrassegna solo un ovale.

- solo personale medico
- solo personale sanitario
- tutta la popolazione, purché abbiano svolto un corso di formazione BLS-D che li autorizza all'uso del defibrillatore
- tutta la popolazione, anche senza corso BLS-D

12. Sai utilizzare un DAE? *

Contrassegna solo un ovale.

- si
- no

13. Sapendo che i defibrillatori semiautomatici/automatici sono in grado di riconoscere autonomamente se un ritmo è defibrillabile e sono muniti di una voce registrata che guida nei vari passaggi, utilizzeresti un DAE in caso di arresto cardiaco senza aver seguito un corso BLS-D? *

Contrassegna solo un ovale.

- si
 no
 non sono sicuro

14. Cosa ti bloccherebbe nell'utilizzare il DAE in situazioni di emergenza? *

Contrassegna solo un ovale.

- agitazione
 paura di non utilizzarlo in modo corretto
 altro

15. Sei a conoscenza delle normative che regolano presenza sul territorio e l'utilizzo dei DAE? *

Contrassegna solo un ovale.

- si
 no

16. Se sei interessato/a a ricevere i dati elaborati dal questionario, lascia qui la tua mail

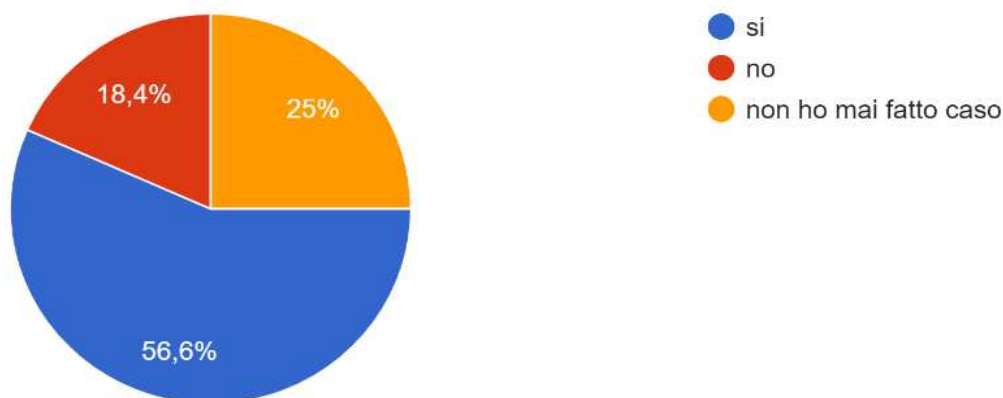
Questi contenuti non sono creati né avallati da Google.

Google Moduli

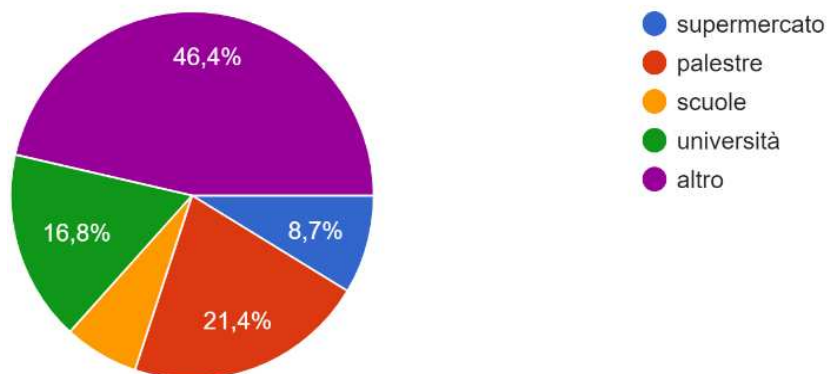
Al questionario hanno risposto 196 studenti, tra questi il 42,3% sono studenti di Infermieristica, mentre il 57,7% di Medicina e Chirurgia. Gli studenti di Infermieristica si suddividono tra il primo anno e il secondo anno di corso, quelli di Medicina e Chirurgia, sono iscritti al terzo anno.

Di seguito sono riportati i risultati del questionario:

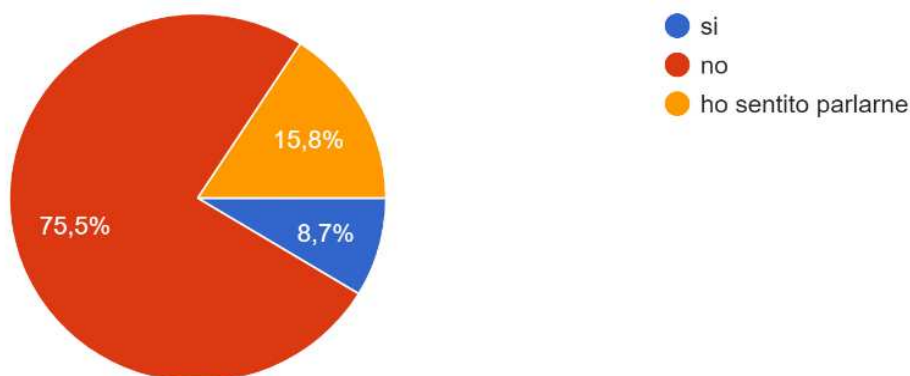
1. Alla domanda “Nei luoghi pubblici che frequenti, sono presenti e disponibili defibrillatori semiautomatici o automatici esterni? ”, la maggior parte degli studenti, ovvero 111 studenti ha risposto “sì”(56,6%) , 36 studenti (18,4%) ha risposto “no”, mentre i restanti 49 studenti (25%) hanno risposto “non ho mai fatto caso”.



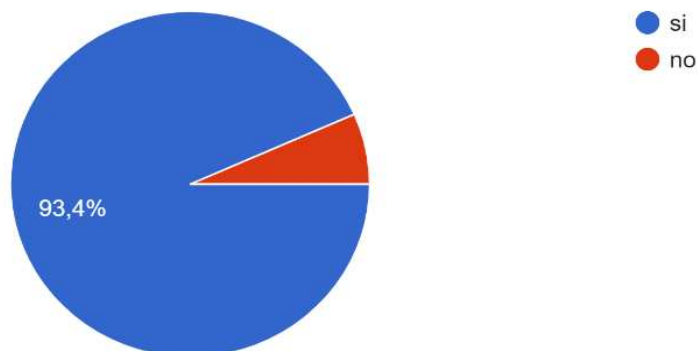
2. Alla domanda “Se sì, in che luoghi?”, si è riscontrato che il 46,4% degli studenti (91 studenti) ha osservato la presenza di defibrillatori in luoghi diversi tra quelli disponibili tra le risposte, il 21,4% (42 studenti) ha osservato DAE nelle palestre, solo il 6,6% (13 studenti) nelle scuole, l’8,7% (17 studenti) ha visto defibrillatori nei supermercati e infine, solo il 16,8% (33 studenti) ha osservato la presenza dei defibrillatori nelle università.



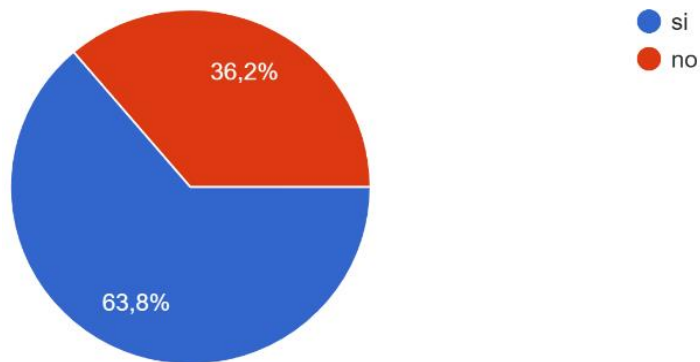
3. Alla domanda “Sei a conoscenza di app che geolocalizzano i defibrillatori semiautomatici (DAE) sul territorio nazionale?”, la maggior parte degli studenti, cioè l'75,5% (148 studenti) non conosce le app di geolocalizzazione, solo il 8,7% (17 studenti) ne è a conoscenza, mentre il 15,8% (31 studenti) ne ha solo sentito parlare.



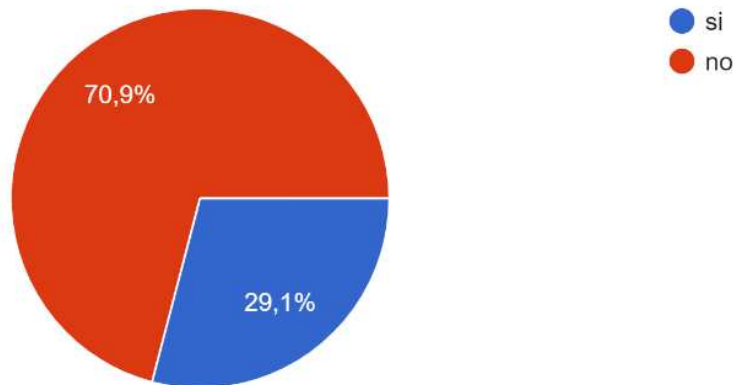
4. Alla domanda “Le utilizzeresti in caso di emergenza?”, il 93,4 % (183 studenti) ha risposto sì e il 6,6% (13 studenti) ha risposto “no”.



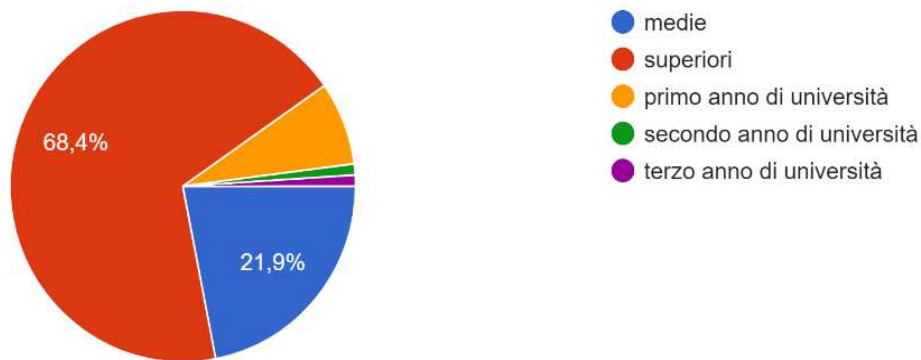
5. Alla domanda “Hai mai svolto un corso di BLS-D (supporto di base delle funzioni vitali e defibrillazione precoce) nella tua vita?”, 125 studenti ovvero il 63,8% degli studenti ha risposto “si”, mentre 71 studenti ovvero il 36,2% ha risposto “no”.



6. Alla domanda “ Hai svolto il corso BLS-D durante il percorso universitario?”, il 70,9% (139 studenti) ha svolto il corso, il 29,1% (57 studenti) non lo ha svolto.



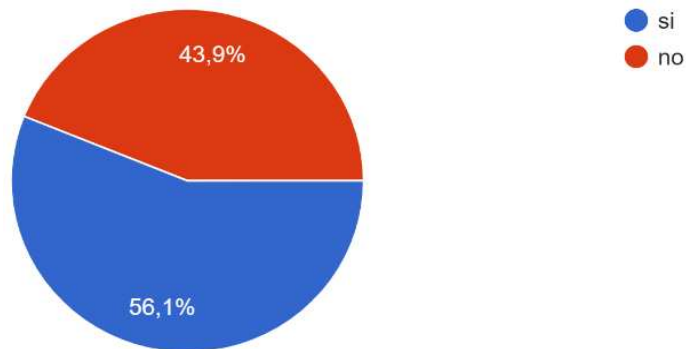
7. Alla domanda “Secondo te, da che grado scolastico bisognerebbe introdurre il corso BLS-D?”, il 68,4% (134 studenti) pensa che bisognerebbe introdurre il corso dalle scuole superiori, secondo il 21,9% (43 studenti) bisognerebbe introdurlo dalle scuole medie, il 7,7% (15 studenti) dal primo anno di università, l’1% (2 studenti) dal secondo anno di università e l’ 1% (2 studenti) dal terzo anno di università.



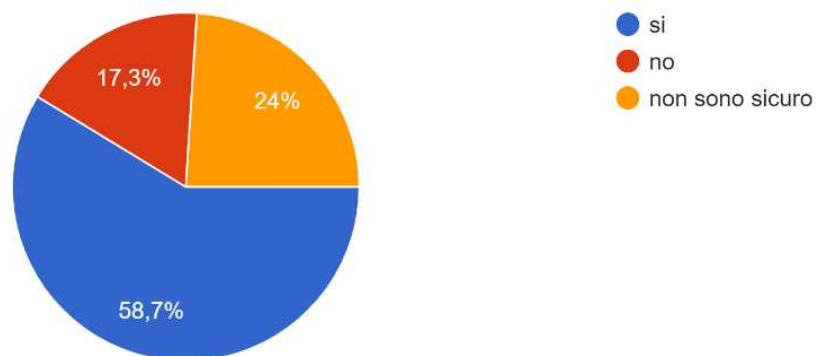
8. Alla domanda “Chi può utilizzare il defibrillatore semiautomatico/automatico in caso di emergenza?”, è emerso che il 66,6% (130 studenti) pensa che a poter utilizzare il DAE sia tutta la popolazione, purché abbia svolto un corso BLS-D che autorizza all’uso del defibrillatore, il 33,2% (65 studenti) ha risposto “tutta la popolazione, anche senza corso BLS-D”, lo 0,5% (1 studente) ha risposto “ solo personale sanitario”, infine nessun studente (0%) ha risposto “solo personale medico”.



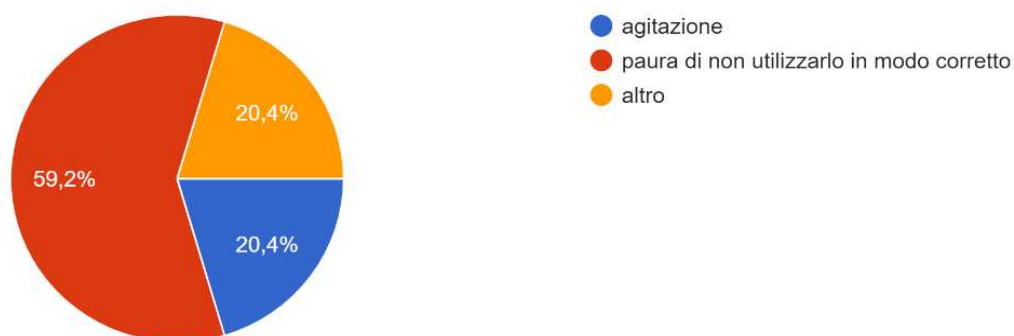
9. Alla domanda “Sai utilizzare un DAE?”, 110 studenti ovvero il 56,1% ha risposto sì mentre 86 studenti (43,9%) ha risposto “no”.



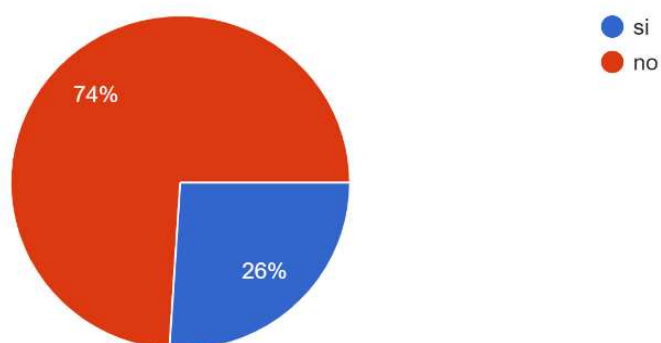
10. Alla domanda “Sapendo che i defibrillatori semiautomatici/automatici sono in grado di riconoscere autonomamente se un ritmo è un ritmo defibrillabile e sono muniti di una voce registrata che guida nei vari passaggi, utilizzeresti un DAE in caso di arresto cardiaco senza aver seguito un corso BLS-D?”, il 58,7% (115 studenti) ha risposto “si”, il 17,3 % (34 studenti) ha risposto “no” e il 24% (43 studenti) ha risposto “non sono sicuro”.



11. Alla domanda “Cosa ti bloccherebbe nell’utilizzare il DAE in situazioni di emergenza?”, è emerso che il 59,2% (116 studenti) sarebbe bloccato dalla paura di non utilizzare il DAE in modo corretto, il 20,4% (40 studenti) dall’agitazione l’altro 20,4% (40 studenti) da altre motivazioni.



12. Alla domanda “Sei a conoscenza delle normative che regolano la presenza sul territorio dei DAE?”, la maggior parte degli studenti, ovvero il 74 % (145 studenti), ha risposto “no”, il 26% (51 studenti) ha risposto “si”.



CONCLUSIONI

In questo elaborato di tesi mi sono focalizzata sulla Cardiomiopatia Aritmogena (CA), una patologia cardiaca su base genetica, che rappresenta tuttora una delle principali cause di morte improvvisa per eventi aritmici, legati a stress fisico e/o emotivo nei giovani e negli atleti. Per molto tempo la CA ci è diventata nota in virtù delle notizie drammatiche della morte improvvisa, nel corso o a seguito delle gare sportive, di atleti professionisti. Tuttavia, sta via via aumentando il numero di notizie di ragazzi deceduti per arresto cardiaco a scuola, durante o a seguito di gare sportive.

Nel momento in cui una persona ha un arresto cardiaco quello che segna il limite tra la possibilità di sopravvivenza e la morte dell'individuo è l'intervento con manovre di rianimazione cardiopolmonare e l'utilizzo del defibrillatore. Fondamentale è la tempestività con cui si interviene, infatti è importante ricordare che solamente dopo 4 minuti di assenza di ossigeno al cervello si va incontro a danni neurologici, il più delle volte irreversibili. Che il defibrillatore debba essere quindi uno strumento sempre presente in qualsiasi luogo extra-ospedaliero affollato, come le università e le scuole, risulta dunque un dato di fatto. Lo dimostra il minor numero di eventi di morte improvvisa registrato in città dove è presente una distribuzione capillare dei defibrillatori.

Teniamo a mente che la CA ha un'incidenza di 1:2000 nella popolazione generale, e probabilmente tale valore è destinato ad aumentare. Focalizzandoci sulla realtà dell'Università di Padova, dato il numero elevato di studenti iscritti (66442 iscritti) e di docenti/ricercatori (n=4580) e personale tecnico/amministrativo (n=2432), la probabilità che nei complessi universitari si verifichino episodi di arresto cardiaco, anche indipendenti dalla CA, non è nulla.

Ma le nostre aule universitarie sono attrezzate in maniera adeguata per rispondere tempestivamente a un ipotetico caso di arresto cardiaco? Il problema, ovviamente, non si pone solamente per le aule universitarie, ma anche per quelle delle scuole superiori, medie ed elementari.

Le indagini a vari livelli, descritte nei risultati, portano ad evidenziare due ordini di problemi. Il primo è la mancanza della consapevolezza, da parte della popolazione, giovane e adulta, studentesca e lavoratrice, circa l'importanza dell'uso del defibrillatore. Laddove sia presente un defibrillatore, infatti, molte persone non sarebbero pronte/disposte ad utilizzarlo anche per il timore di ripercussioni legali causate da eventuali danni derivanti dall'uso di tale dispositivo. Questo accade, in primo luogo, per una mancanza di conoscenza da parte della popolazione delle leggi che regolano l'uso e la distribuzione dei defibrillatori e, in secondo luogo, di una propaganda efficace, attraverso i vari mezzi che ci offre la società oggi giorno come i giornali, la televisione, i social.

Una delle principali normative emanate recentemente è la legge **Mulè, legge 116 del 4 agosto 2021**. *“Disposizioni in materia di utilizzo dei defibrillatori semiautomatici e automatici”*. Il testo di legge prevede che il defibrillatore sia presente presso:

1. Sedi delle pubbliche amministrazioni in cui sono impiegati almeno 15 dipendenti e che abbiano servizi aperti al pubblico
2. Istituti e scuole di ogni ordine e grado e università
3. Negli aeroporti, nelle stazioni ferroviarie, nei porti, a bordo dei mezzi di trasporto aerei, ferroviari e marittimi che effettuano tratte con percorrenza continuata senza fermate intermedie, della durata di almeno due ore.

Tuttavia, vista l'enorme importanza che ha il defibrillatore, le leggi emanate non dovrebbero solo consigliare, ma obbligare l'acquisto di defibrillatori da parte di strutture come le scuole, le università, i supermercati, i centri commerciali, eccetera.

L'altro problema, che va di pari passo a quello esposto in precedenza, è la ridotta disponibilità dei defibrillatori nei luoghi pubblici. Non conoscendo la legge, molti enti o aziende, non usufruiscono degli incentivi che essa offre e perciò non acquistano defibrillatori. Dato il fondamentale che questo strumento ricopre, la popolazione dovrebbe essere sensibilizzata maggiormente anche all'utilizzo di App da scaricare sui devices elettronici portatili che geolocalizzino la distribuzione dei defibrillatori.

Sulla base di quanto esposto, ho somministrato un questionario a studenti del primo, secondo e terzo anno di Infermieristica e di Medicina e Chirurgia dell'Università di Padova per analizzare le loro conoscenze. Dai grafici ricavati dalle risposte degli studenti, è emerso che la maggior parte di loro ha fatto caso alla presenza di defibrillatori nei luoghi pubblici che frequenta, ma raramente sono presenti nelle scuole e università. In generale, anche la popolazione universitaria che segue corsi delle Professioni Sanitarie non è a conoscenza delle APP per la geolocalizzazione dei DAE sul territorio nazionale, ma le userebbero in caso di emergenza. Più della metà degli aderenti al questionario ha svolto un corso BLS-D, ma non durante il percorso universitario! Emerge inoltre molta disinformazione su chi può utilizzare il DAE in caso di emergenza, infatti, molti di loro pensano che tutta la popolazione possa utilizzare il dispositivo, ma solamente con un'autorizzazione rilasciata a seguito della partecipazione ad un corso BLS-D. Al contrario, chiunque può utilizzare il DAE, anche senza aver partecipato ad un corso BLS-D.

Molti degli studenti che hanno aderito al questionario non sanno utilizzare un DAE, ma lo utilizzerebbero anche senza aver seguito un corso BLS-D e non sono a conoscenza delle normative che regolano la distribuzione e la presenza sul territorio dei defibrillatori.

I dati confermano in maniera significativa il bisogno di una maggiore sensibilizzazione della popolazione, e in questo caso degli studenti, su un argomento così essenziale per salvare la vita delle persone vittime di arresto cardiaco, come la rianimazione cardiopolmonare e l'uso del defibrillatore. Sono state analizzate le conoscenze di futuri infermieri e medici, quindi, di persone che fanno parte dell'ambito sanitario, ma personalmente penso che, se le domande fossero state poste a persone laiche, i risultati sarebbero stati ancora più critici.

In tutto questo, quale può essere il ruolo della figura infermieristica nella sensibilizzazione all'uso delle manovre di rianimazione cardio-polmonare e del defibrillatore semiautomatico/automatico esterno ?

La legge n. 42 del 26 febbraio 1999 abolisce il mansionario e riconosce l'infermiere come professionista sanitario e non più come professionista sanitario ausiliario.

L'infermiere oggi è quindi un professionista che agisce in modo responsabile, consapevole e autonomo e si dedica all'assistenza generale del paziente.

Ha un ruolo fondamentale nella prevenzione, nella cura e nella riabilitazione ma anche nell'educazione.

L'infermiere, oltre ad avere l'obbligo morale ed etico di conoscere e applicare le manovre di rianimazione e di defibrillazione, **è essenziale nell'educazione della popolazione generale.**

Conoscendo le manovre BLS-D, l'infermiere può insegnare nelle scuole di vario livello, dalle scuole medie alle università; perciò, ha l'importante responsabilità di divulgare la rianimazione cardiopolmonare e la defibrillazione in modo chiaro ed esaustivo, a più persone possibili. Può sensibilizzare la popolazione, spronando, ad esempio, i comuni a tener corsi BLS-D nelle piazze, nelle biblioteche, nei patronati e in tutti quei luoghi ad alto afflusso.

L'infermiere, attraverso le proprie conoscenze teoriche e pratiche può quindi essere fondamentale per diffondere la cultura della rianimazione cardiopolmonare, ma per far sì che questo avvenga dovrebbe essere aiutato da figure dirigenziali come il Direttore Sanitario. Infermieri e direttori sanitari dovrebbero riuscire a creare una sinergia con i dirigenti di scuole, università, fabbriche, imprese, centri commerciali, eccetera per evidenziare il problema legato agli arresti cardiaci, ideando strategie per facilitare la comprensione delle manovre BLS-D. Ad esempio, si potrebbero organizzare delle dimostrazioni pratiche delle manovre nei centri commerciali e nelle piazze delle città e distribuire poi alle persone dei volantini con illustrata la procedura BLS-D in modo semplice ed immediato. Oppure, nelle scuole ed università, appendere all'entrata cartelloni con le manovre salvavita e con un QR code, che una volta scannerizzato con il telefonino, colleghi direttamente alle App per la geolocalizzazione dei DAE.

Concludo, sperando di aver sollevato con il mio elaborato di tesi, una problematica davvero importante, che dovrebbe essere resa nota a più persone possibili con il fine di ridurre le morti da arresto cardiaco, utilizzando un semplice ma essenziale strumento quale il defibrillatore.

BIBLIOGRAFIA

1. Agrimi, J.; Scalco, A.; Agafonova, J.; Williams III, L.; Pansari, N.; Keceli, G.; Jun, S.; Wang, N.; Mastorci, F.; Tichnell, C.; Murray, B.; James, C.A.; Calkins, H.; Zaglia, T.; Paolocci, N.; Chelko, S.P. Psychosocial Stress Hastens Disease Progression and Sudden Death in Mice with Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 3804. <https://doi.org/10.3390/jcm9123804>
2. Basso C, Corrado D, Marcus FI, Nava A, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet.* 2009 Apr 11;373(9671):1289-300. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60256-7. PMID: 19362677.
3. Calkins H, Corrado D, Marcus F. Risk Stratification in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation.* 2017 Nov 21;136(21):2068-2082. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030792. PMID: 29158215; PMCID: PMC5777304.
4. Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in Sudden Cardiovascular Death in Young Competitive Athletes After Implementation of a Preparticipation Screening Program. *JAMA.* 2006;296(13):1593–1601. doi:10.1001/jama.296.13.1593
5. Gerull B, Heuser A, Wichter T, Paul M, Basson CT, McDermott DA, Lerman BB, Markowitz SM, Ellinor PT, MacRae CA, Peters S, Grossmann KS, Drenckhahn J, Michely B, Sasse-Klaassen S, Birchmeier W, Dietz R, Breithardt G, Schulze-Bahr E, Thierfelder L. Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nat Genet.* 2004 Nov;36(11):1162-4. doi: 10.1038/ng1461. Epub 2004 Oct 17. Erratum in: *Nat Genet.* 2005 Jan;37(1):106. PMID: 15489853

6. Mazzanti A, Ng K, Faragli A, Maragna R, Chiodaroli E, Orphanou N, Monteforte N, Memmi M, Gambelli P, Novelli V, Bloise R, Catalano O, Moro G, Tibollo V, Morini M, Bellazzi R, Napolitano C, Bagnardi V, Priori SG. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Clinical Course and Predictors of Arrhythmic Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Dec 13;68(23):2540-2550. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.951. PMID: 27931611.
7. McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, Coonar A, Norman M, Baboonian C, Jeffery S, McKenna WJ. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet*. 2000 Jun 17;355(9221):2119-24. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02379-5. PMID: 10902626.
8. Migliore F, Viani S, Bongiorni MG, Zorzi A, Silveti MS, Francia P, D'Onofrio A, De Franceschi P, Sala S, Donzelli S, Ricciardi G, Menardi E, Giammaria M, La Greca C, Bauce B, Rigato I, Iliceto S, Bertaglia E, Diemberger I, Corrado D. Subcutaneous implantable cardioverter defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Results from an Italian multicenter registry. *Int J Cardiol*. 2019 Apr 1;280:74-79. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.01.041. Epub 2019 Jan 12. PMID: 30661851.
9. Petros Syrris, Deirdre Ward, Angeliki Asimaki, Alison Evans, Srijita Sen-Chowdhry, Sian E. Hughes, William J. McKenna, Desmoglein-2 mutations in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a genotype–phenotype characterization of familial disease, *European Heart Journal*, Volume 28, Issue 5, March 2007, Pages 581–588, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl380>
10. Pilichou K, Thiene G, Bauce B, Rigato I, Lazzarini E, Migliore F, Perazzolo Marra M, Rizzo S, Zorzi A, Daliento L, Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic cardiomyopathy. *Orphanet J Rare Dis*. 2016 Apr 2;11:33. doi: 10.1186/s13023-016-0407-1. PMID: 27038780; PMCID: PMC4818879

11. Rampazzo, A., Nava, A., Malacrida, S., Beffagna, G., Bauce, B., Rossi, V., Zimbello, R., Simionati, B., Basso, C., Thiene, G., Towbin, J. A., & Danieli, G. A. (2002). Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *American journal of human genetics*, 71(5), 1200–1206. <https://doi.org/10.1086/344208>
12. Vettor, G., Zorzi, A., Basso, C , 2015. Syncope as a Warning Symptom of Sudden Cardiac Death in Athletes. *Cardiol Clin*; 33(3):423-32. doi: 10.1016/j.ccl.2015.04.010
13. Zorzi, A., Cipriani, A., Bariani, R., Pilichou, K., Corrado, D., & Bauce, B. (2021). Role of Exercise as a Modulating Factor in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Current cardiology reports*, 23(6), 57. <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01489-0>
14. Pasqualino-Nesci, Anatomia umana, 2005
15. Netter FH. The CIBA collection of medical illustration. Vol. 5 “heart”. 1991.
- 16 Silverthon D.U., *Fisiologia Umana - Un approccio integrato* (p.421), Milano, Torino, Casa Editrice Ambrosiana (2017), VII Edizione, Alberto Portalupi.
- 17 Braunwald E., Ross S., Sommenblick E.H. Mechanism of contraction of the normal and failing heart. 1967. *N Engl J Med*. 277: 794.
- 18 Jongsama HJ. Diversity of gap junctional proteins: does it play a role in cardiac excitation? 2000. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 11: 228-30.
19. Corrado, D. et al. Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia. *Circulation* 122, 1144–52 (2010).

20 Silverthorn D.U., *Fisiologia Umana - Un approccio integrato* (p.363), Milano, Torino, Casa Editrice Ambrosiana (2017), VII Edizione, Alberto Portalupi.

21 Huxley H.E. The mechanism of muscular contraction. 1969. *Science*. 164: 1356-1366.

22 Lyons GE, Schiaffino S, Sassoon D, Barton P, Buckingham M. Developmental regulation of myosin gene expression in mouse cardiac muscle. 1990. *J Cell Biol*. 111: 2427-2436.

23 Onay-Besikci A. Regulation of cardiac energy metabolism in newborn. 2006. *Mol Cell Bioch*. 287: 1-11.

24 Corrado, D., Thiene, G., Nava, A., Rossi, L. & Pennelli, N. Sudden death in young competitive athletes: clinicopathologic correlations in 22 cases. *Am. J. Med*. 89, 588–596 (1990).

25 O’Connell TD, Ishizaka S, Nakamura A, Swigart PM, Rodrigo MC, Simpson GL, Cotecchia S, Rokosh DG, Grossman W, Foster E, Simpson PC. The 1A/C- and 1B-adrenergic receptors are required for physiological cardiac hypertrophy in the double-knockout mouse. 2003. *J Clin Invest*. 111: 1783-1791.

26 <https://quizlet.com/181270251/cardiac-flash-cards/>

27 Nielsen MS, Axelsen LN, Sorgen PL, Verma V, Delmar M, Holstein-Rathlou NH. Gap junctions. *Compr Physiol*. 2012 Jul;2(3):1981-2035. doi: 10.1002/cphy.c110051. PMID: 23723031; PMCID: PMC3821273.

28 Najor NA. Desmosomes in Human Disease. *Annu Rev Pathol*. 2018 Jan 24;13:51-70. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-044030. PMID: 29414250.

29 Johnson JL, Najor NA, Green KJ. 2014. Desmosomes: regulators of cellular signaling and adhesion in epidermal health and disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 4: a015297

30 Sheikh F, Ross RS, Chen J. Cell-cell connection to cardiac disease. *Trends Cardiovasc Med.* 2009 Aug;19(6):182-90. doi: 10.1016/j.tcm.2009.12.001. PMID: 20211433; PMCID: PMC3601820

31 Fukuda, K., Kanazawa, H., Aizawa, Y., Ardell, J. L. & Shivkumar, K. Cardiac innervation and sudden cardiac death. *Circ Res* 116, 2005–2019 (2015).

32 Zipes, D. P. Antiarrhythmic therapy in 2014: Contemporary approaches to treating arrhythmias. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 12, 1–2 (2015).

33 Myles, R. C., Wang, L., Kang, C., Bers, D. M. & Ripplinger, C. M. Local beta-adrenergic stimulation overcomes source-sink mismatch to generate focal arrhythmia. *Circ Res* 110, 1454–1464 (2012).

34 Williams RG, Chen AY. Identifying athletes at risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Dec 3;42(11):1964-6. doi: 10.1016/j.jacc.2003.09.007. PMID: 14662260

35 Corrado, D., Basso, C., Rizzoli, G., Schiavon, M. & Thiene, G. Does Sports Activity Enhance the Risk of Sudden Death in Adolescents and Young Adults? *J. Am. Coll. Cardiol.* 42, 1959–1963 (2003).

36 Daliento, L. et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in young versus adult patients: similarities and differences. *J. Am. Coll. Cardiol.* 25, 655–64 (1995).

37 Basso C, Thiene G, Corrado D, Angelini A, Nava A, Valente M. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy, or myocarditis? *Circulation*. 1996 Sep 1;94(5):983-91. doi: 10.1161/01.cir.94.5.983. PMID: 8790036.

38 Basso C, Corrado D, Marcus FI, Nava A, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet*. 2009 Apr 11;373(9671):1289-300. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60256-7. PMID: 19362677.

39 Elliot P. M., Anastasakis A., Asimaki a., Basso C., Baucé B., Brooke M. A., Calkins H., Corrado D., Duru F., Green K. J., Judge D. P., Kelsell D., Lambiase P. D., McKenna W. J., Pilichou K., Protonotarios A., Saffitz J. E., Syrris P., Tandri H., Te Riele A., Thiene G., Tsatsopoulou A., and Van Tintelen J. P., *Definition and treatment of arrhythmogenic cardiomyopathy: an updated expert panel report* in “*European Journal of Heart Failure*” (2019).

40 Thiene, G. et al. Anatomoclinical aspects of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. 397–408 (1990).

41 Pilichou, K. et al. Mutations in desmoglein-2 gene are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 113, 1171–1179 (2006).

42 Calabrese, F., Basso, C., Carturan, E., Valente, M. & Thiene, G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: Is there a role for viruses? *Cardiovasc. Pathol.* 15, 11–17 (2006).

43 Silverthorn D.U., *Fisiologia Umana - Un approccio integrato* (p.424), Milano, Torino, Casa Editrice Ambrosiana (2017), VII Edizione, Alberto Portalupi.

44 Vermij, S. H., Abriel, H. & van Veen, T. A. B. Refining the molecular organization of the cardiac intercalated disc. *Cardiovascular research* 113, 259–275 (2017).

- 45 Basso, C. et al. Ultrastructural evidence of intercalated disc remodeling in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an electron microscopy investigation on endomyocardial biopsies. *Eur. Heart J.* 27, 1847–1854 (2006).
- 46 Sato, P. Y. et al. Interactions between ankyrin-G, plakophilin-2, and connexin43 at the cardiac intercalated disc. *Circ. Res.* 109, 193–201 (2011).
- 47 Gehmlich, K. et al. A novel desmocollin-2 mutation reveals insights into the molecular link between desmosomes and gap junctions. *Hear. Rhythm* 8, 711–718 (2011).
- 48 Noorman, M. et al. End stage of arrhythmogenic cardiomyopathy with severe involvement of the interventricular septum. *Hear. Rhythm* 10, 283–9 (2013).
- 49 Rizzo, S. et al. Intercalated disc abnormalities, reduced Na(+) current density, and conduction slowing in desmoglein-2 mutant mice prior to cardiomyopathic changes. *Cardiovasc. Res.* 95, 409–18 (2012).
- 50 Hoorntje, E. T. et al. Arrhythmogenic cardiomyopathy: Pathology, genetics, and concepts in pathogenesis. *Cardiovascular Research* 113, 1521–1531 (2017).
- 51 McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-lundqvist C, Fontaine G, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia / cardiomyopathy *B* .,., 1994;215–8.
- 52 Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Baucé B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *Circulation.* 2010;121(13):1533–41.

53 Elliott PM, Anastasakis A, Asimaki A, Basso C, Bauce B, Brooke MA, et al. Definition and treatment of arrhythmogenic cardiomyopathy: an updated expert panel report. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(8):955–64.

54 Corrado D, van Tintelen PJ, McKenna WJ, Hauer RNW, Anastasakis A, Asimaki A, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *European heart journal*. 2020;Volume 41(Issue 14):Pages 1414-1429.

55 Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, Beffagna G, Cipriani A, Lazzari MD, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *International Journal of Cardiology*. 2020 Nov 15;319:106–14.

56 Corrado, D., Zorzi, A., Cipriani, A., Bauce, B., Bariani, R., Beffagna, G., De Lazzari, M., Migliore, F., Pilichou, K., Rampazzo, A., Rigato, I., Rizzo, S., Thiene, G., Perazzolo Marra, M., & Basso, C. (2021). Evolving Diagnostic Criteria for Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Journal of the American Heart Association*, 10(18), e021987.

57 Beffagna G, Zorzi A, Pilichou K, Perazzolo Marra M, Rigato I, Corrado D, Migliore F, Rampazzo A, Bauce B, Basso C, et al. Arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2020;41:4457–4462. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa719

58 Wichter T, Paul TM, Eckardt L, Gerdes P, Kirchhof P, Böcker D, Breithardt G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Antiarrhythmic drugs, catheter ablation, or ICD? *Herz*. 2005 Mar;30(2):91-101. doi: 10.1007/s00059-005-2677-6. PMID: 15875097.

59 Corrado, D. et al. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *J. Am. Med. Assoc.* 296, 1593–1601 (2006).

60 Corrado, D., Thiene, G., Nava, A., Rossi, L. & Pennelli, N. Sudden death in young competitive athletes: clinicopathologic correlations in 22 cases. *Am. J. Med.* 89, 588–596 (1990).

61 Thackeray, J. T. & Bengel, F. M. Assessment of cardiac autonomic neuronal function using PET imaging. *J. Nucl. Cardiol.* 20, 150–165 (2013).

62 Chen, S., Chen, L., Duru, F. e Hu, S. (2021). Insufficienza cardiaca in pazienti con cardiomiopatia aritmogena. *Giornale di medicina clinica*, 10 (20), 4782. <https://doi.org/10.3390/jcm10204782>

63 Corrado, D. et al. Treatment of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: An International Task Force Consensus Statement. *Circulation* 132, 441–53 (2015).

64 Zaglia, T. et al. Cardiac sympathetic neurons provide trophic signal to the heart via beta2-adrenoceptor-dependent regulation of proteolysis. *Cardiovasc Res* 97, 240–250 (2013).

65 Raveux, A., Vandormael-Pournin, S. & Cohen-Tannoudji, M. Optimization of the production of knock-in alleles by CRISPR/Cas9 microinjection into the mouse zygote. *Sci. Rep.* 7, (2017).

66 Bhonsale, A. et al. Incidence and predictors of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy undergoing implantable cardioverter-defibrillator implantation for primary prevention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 58, 1485–1496 (2011).

67 Boriani, G. et al. Outcome of cardioverter-defibrillator implant in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Vessels* 22, 184–192 (2007).

68 Corrado, D. et al. Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia. *Circulation* 122, 1144–52 (2010).

69 Corrado, D., Basso, C., Rizzoli, G., Schiavon, M. & Thiene, G. Does Sports Activity Enhance the Risk of Sudden Death in Adolescents and Young Adults? *J. Am. Coll. Cardiol.* 42, 1959–1963 (2003).

70 Hodgkinson, K. A. et al. The impact of implantable cardioverter-defibrillator therapy on survival in autosomal-dominant arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVD5). *J. Am. Coll. Cardiol.* 45, 400–408 (2005).

71 Schuler, P. K. et al. Predictors of Appropriate ICD Therapy in Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Long Term Experience of a Tertiary Care Center. *PLoS One* 7, (2012).

72 Wichter, T. et al. Implantable cardioverter/defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: single-center experience of long-term follow-up and complications in 60 patients. *Circulation* 109, 1503–1508 (2004).

73 Baertschiger, R. M. *et al.* Fibrogenic potential of human multipotent mesenchymal stromal cells in injured liver. *PLoS One* 4, (2009).

74 Corrado, D. et al. Treatment of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: An International Task Force Consensus Statement. *Circulation* 132, 441–53 (2015).

75 Thiene G, Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007 Nov 14;2:45. doi: 10.1186/1750-1172-2-45. PMID: 18001465; PMCID: PMC2222049.

76 Corrado D, van Tintelen PJ, McKenna WJ, Hauer RNW, Anastakis A, Asimaki A, Basso C, Baucé B, Brunckhorst C, Bucciarelli-Ducci C, Duru F, Elliott P, Hamilton RM, Haugaa KH, James CA, Judge D, Link MS, Marchlinski FE, Mazzanti A, Mestroni L, Pantazis A, Pelliccia A, Marra MP, Pilichou K, Platonov PG, Protonotarios A, Rampazzo A, Saffitz JE, Saguner AM, Schmied C, Sharma S, Tandri H, Te Riele ASJM, Thiene G, Tsatsopoulou A, Zareba W, Zorzi A, Wichter T, Marcus FI, Calkins H; International Experts. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *Eur Heart J*. 2020 Apr 7;41(14):1414-1429. doi: 10.1093/eurheartj/ehz669. PMID: 31637441; PMCID: PMC7138528.

77 Corrado D, Basso C, Judge DP. Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circ Res*. 2017 Sep 15;121(7):784-802. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309345. PMID: 28912183.

