

UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione

Corso di Laurea in Ingegneria Biomedica

"Tecniche di ablazione cardiaca per il trattamento della fibrillazione atriale"

Relatore:

Prof. Antonio-Daniele Capobianco

Laureanda:

Maria Antonia Lucarini Manni

1229038

Anno Accademico 2022/2023

25 Settembre 2023

Sommario

L'intento principale di questo lavoro di tesi è quello di offrire uno sguardo d'insieme sulle numerose tecniche di ablazione cardiaca per il trattamento della fibrillazione atriale.

La fibrillazione atriale è la forma di aritmia cardiaca attualmente più diffusa al mondo con un'affluenza maggiore di 33 milioni di persone. Gli obiettivi primari del trattamento dei pazienti con fibrillazione atriale riguardano il miglioramento di sintomi quali dispnea, affaticamento, ischemie ed ictus cerebrali, attraverso il controllo e la riprogrammazione della frequenza del battito cardiaco.

All'interno del grande panorama di tecniche nate per il trattamento delle aritmie cardiache e più nello specifico della fibrillazione atriale, a partire dagli anni Ottanta si è iniziato a parlare di ablazione cardiaca. L'ablazione cardiaca è un sistema che può sfruttare alternativamente campi elettromagnetici a diverse frequenze, campi elettrici pulsati, laser e crioenergia per isolare all'interno del cuore le così dette zone bersaglio, ossia quelle zone da cui l'aritmia ha origine.

L'ablazione cardiaca è una tecnica tutt'ora in continua evoluzione e con ampio margine di sviluppo, motivo per cui in questo studio si cerca di offrire una panoramica sul passato, sul presente e sul futuro delle svariate tecniche di ablazione cardiaca in modo tale da renderne evidenti le differenze, le criticità e gli aspetti positivi di ognuna.

Indice

Introduzione	1
1 Elettrofisiologia Cardiaca	2
1.1 Il ciclo cardiaco	2
1.1.1 Il Potenziale d'Azione Delle Cellule Cardiache	3
1.1.2 Elettrocardiografia ed ECG	8
1.2 Aritmie Cardiache	12
1.2.1 Fibrillazione atriale	13
2 Ablazione Cardiaca	16
2.1 Ablazioni Transcatetere	16
2.1.1 Ablazione a Radio Frequenze: l'effetto Joule	18
2.1.2 Crioablazione Con Pallone: la Criogenia	20
2.1.3 Ablazione con Pallone Laser: Onde Elettromagnetiche NIR e Tessuti	21
2.1.4 Ablazione a Campi Elettrici Pulsati: Campo Elettrico e Potenziale Trans Membrana	23
2.2 Radioablazione Stereotassica: Onde Elettromagnetiche IR e Tessuti	24
Conclusioni	26
Bibliografia	28

Introduzione

La fibrillazione atriale è una delle aritmie cardiache attualmente più diffuse a livello mondiale. La risoluzione della fibrillazione atriale costituisce infatti una sfida significativa nella pratica clinica moderna. Questa condizione, caratterizzata da un ritmo cardiaco irregolare e veloce, può comportare gravi conseguenze per la salute dei pazienti, tra cui ictus, insufficienza cardiaca ed una significativa riduzione della qualità della vita.

Nel corso degli ultimi decenni, l'elevata domanda mondiale rispetto ad una nuova gestione clinica della fibrillazione atriale ha portato allo sviluppo di interventi che soppiantassero le cure farmacologiche. In questo contesto si è sviluppata infatti l'ablazione cardiaca.

L'ablazione cardiaca, una procedura invasiva che mira ad interrompere o isolare le aree ectopiche responsabili della fibrillazione atriale, è diventata una componente essenziale delle opzioni terapeutiche disponibili per i pazienti affetti da questa aritmia. Queste tecniche hanno dimostrato un notevole successo nel ripristinare il ritmo cardiaco normale e nel migliorare la qualità di vita dei pazienti.

Tuttavia, l'ablazione cardiaca è un campo in costante evoluzione, con nuove tecnologie e approcci che emergono regolarmente.

Questa tesi si propone in primis di fornire gli strumenti elettrofisiologici per capire la natura patologica della fibrillazione atriale, e conseguentemente di esplorare in dettaglio le diverse tecniche di ablazione cardiaca utilizzate nel trattamento della fibrillazione atriale, analizzando i principi di base, gli strumenti e le procedure coinvolte. Attraverso una revisione critica della letteratura scientifica, si cercherà di fornire una panoramica completa delle attuali pratiche di ablazione cardiaca e di gettare luce sulla direzione futura della ricerca in questo campo, con l'obiettivo di migliorare ulteriormente le opzioni terapeutiche per i pazienti affetti da fibrillazione atriale.

Capitolo 1

Elettrofisiologia Cardiaca

L'elettrofisiologia è una branca della fisiologia che studia il funzionamento dell'organismo dal punto di vista elettrico sia in condizioni fisiologiche che a seguito di stimolazioni elettriche esterne. In particolare, l'elettrofisiologia cardiaca si occupa della diagnosi, della cura e della prevenzione dei disturbi del funzionamento del sistema elettrico del cuore.

L'elettrofisiologia deve la sua esistenza alla combinazione di alcuni sviluppi critici avvenuti nel settore cardiocirurgico ed elettrofisiologico nella seconda metà del XX secolo. La combinazione delle registrazioni dell'attivazione elettrica cardiaca attraverso il catetere intracardiaco (come l'attività del fascio di His descritta alla fine degli anni Sessanta [1]) e delle tecniche di stimolazione programmata (descritte all'inizio degli anni Settanta [2]) ha portato a progressi significativi nella comprensione dei meccanismi cardiaci e con essi anche delle loro alterazioni, le aritmie.

Nelle prossime sezioni descriveremo i concetti alla base del funzionamento del cuore dal punto di vista elettrico, partendo dall'attività a livello cellulare ed arrivando alla descrizione della rilevazione dell'attività elettrica cardiaca a livello toracico.

1.1 Il ciclo cardiaco

Il ciclo cardiaco è una serie di cambiamenti di pressione che si generano ciclicamente all'interno del cuore. Questi cambiamenti di pressione provocano il movimento del sangue attraverso le diverse camere del cuore, gli atri ed i ventricoli, ed attraverso il corpo nel suo insieme. La presenza di valvole a separare le camere cardiache sia fra loro che dai vasi sanguigni permette di direzionare il flusso sanguigno, portando ad una propulsione organizzata del sangue che parte dall'atrio verso il ventricolo ed infine verso i vasi [3].

Questa sequenza di cambiamenti di pressione e dunque di volume delle camere è spesso visualizzata graficamente sotto forma di diagramma di Wiggers [4]. I diagrammi di Wiggers possono variare nei dettagli e nel numero di variabili presentate. In ogni caso, tutti forniscono informazioni essenziali su come funziona normalmente il cuore, con una descrizione grafica delle variazioni di pressione durante le fasi del ciclo, come si può vedere nella Figura 1.1.

I cambiamenti di pressione che ci permettono di avere una prima descrizione meccanica dell'andamento del ciclo cardiaco sono in realtà conseguenza di contrazioni consecutive di diverse aree del muscolo cardiaco. Il ciclo cardiaco viene infatti solitamente descritto partendo dalla sistole atriale, ossia la contrazione dell'atrio: dopo che l'atrio ha ricevuto il sangue venoso o

arterioso (a seconda che si parli di atrio destro o sinistro) si contrae, favorendo il riempimento del ventricolo. In questa fase la pressione atriale è maggiore di quella ventricolare, motivo per cui il flusso sanguigno segue la direzione atrio-ventricolo. Si passa quindi alla sistole ventricolare: i ventricoli cominciano a contrarsi e la pressione al loro interno diventa più alta di quella presente negli atri, così il sangue fluisce nell'aorta o nelle arterie polmonari. Durante tutta questa fase gli atri sono in diastole e si rilassano riempiendosi di sangue. Al termine della sistole ventricolare i ventricoli entrano in diastole e le valvole semilunari si chiudono a causa dell'alta pressione presente nell'aorta e nelle arterie polmonari. Essendo anche gli atri ancora in diastole la pressione interna a tutte le camere cardiache è bassa, per questo il sangue proveniente dalla circolazione sistemica e dai polmoni può entrare liberamente negli atri, dando inizio così ad un nuovo identico ciclo [5].

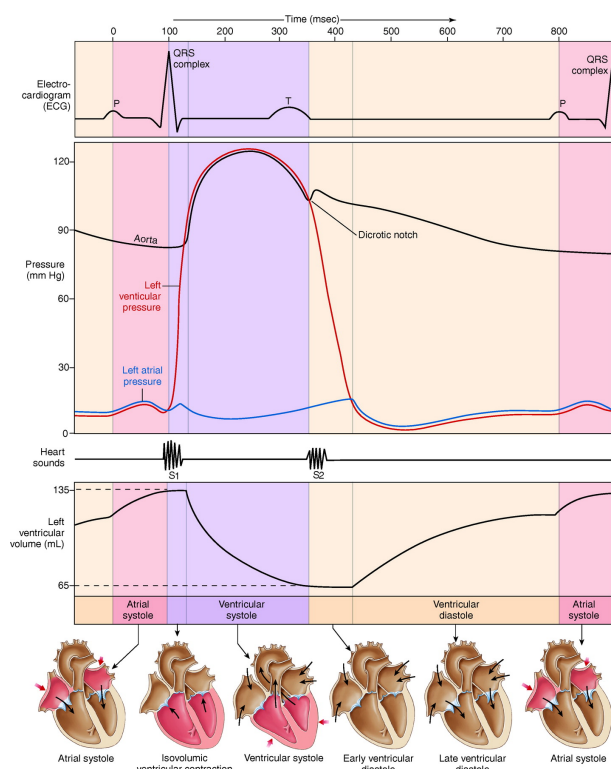


Figura 1.1: Il diagramma di Wiggers. I grafici delle pressioni del ciclo cardiaco, del volume ventricolare e dell'ECG erano nelle figure originali create da Wiggers [4], insieme alle curve del polso periferico che ora vengono solitamente omesse. Le immagini del cuore in basso sono un'aggiunta moderna [6].

Alla base delle contrazioni muscolari e quindi delle variazioni di pressione ci sono in realtà ragioni elettrochimiche. Infatti, in particolari zone del miocardio insorgono generati spontaneamente fenomeni elettrochimici conduttivi che si propagano attraverso tutto il muscolo cardiaco seguendo vie ben definite [7].

Per comprendere meglio il significato di queste parole dobbiamo concentrarci sul ruolo elettrico che le diverse tipologie di cellule che compongono il miocardio hanno all'interno del ciclo.

1.1.1 Il Potenziale d'Azione Delle Cellule Cardiache

Il miocardio, la componente muscolare dell'organo cardiaco, è la principale responsabile della contrattilità del cuore stesso. Le sue proprietà contrattili sono interamente dovute alla sua composizione cellulare ed alle particolari proprietà elettrochimiche delle singole cellule.

Come ogni tessuto muscolare, il miocardio è costituito da cellule elettricamente eccitabili, cioè cellule che rispondono ad un opportuno stimolo con la generazione e la propagazione di un segnale elettrico. Il segnale elettrico che si propaga è in realtà una variazione del proprio potenziale transmembrana, variazione che prende il nome di potenziale d'azione.

Le cellule infatti presentano normalmente in condizioni di riposo un potenziale transmembrana, ossia una differenza di potenziale elettrico misurato a cavallo della membrana cellulare tra interno ed esterno della cellula stessa. Questo potenziale di riposo è descritto dall'equazione di Goldman-Hodgkin-Katz :

$$V_m = \frac{RT}{F} \cdot \ln \frac{P_K[K^+]_e + P_{Na}[Na^+]_e + P_{Cl}[Cl^-]_i}{P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_e} \quad (1.1)$$

In cui:

- V_m =potenziale di membrana a riposo a 37°C in mV ;
- R è la costante dei gas ($8,31 \frac{J}{K \cdot mol}$)
- F è la costante di Faraday ($96540 \frac{C}{mol}$)
- P_{ione} è permeabilità della membrana allo specifico ione
- $[ione]_{e,i}$ è la concentrazione dello ione all'esterno o all'interno della cellula

La presenza di questo potenziale transmembrana è determinata dall'ineguale distribuzione di ioni inorganici (in particolare Na^+ , K^+ , Cl^-) a cavallo della membrana cellulare. Questo squilibrio genera fenomeni sia di diffusione libera, un movimento di ioni dovuto al gradiente di concentrazione, che di diffusione ionica, un movimento di ioni dovuto al gradiente di potenziale elettrico. Fondamentale per il passaggio di ioni attraverso la membrana e quindi per la generazione e la conservazione del potenziale è la presenza lungo porzioni della membrana di canali ionici con permeabilità selettiva e voltaggio dipendente.

In aggiunta a questi due fenomeni di trasporto passivo è essenziale anche la presenza di un trasporto attivo che conservi attivi i gradienti ionici al fine di consentire il mantenimento del potenziale a riposo. È questo il compito della pompa $Na-K$, un canale proteico che grazie all'energia fornitagli dalla scissione dell'ATP riesce ad agire contro gradiente ionico fungendo da antiporto [8, 9].

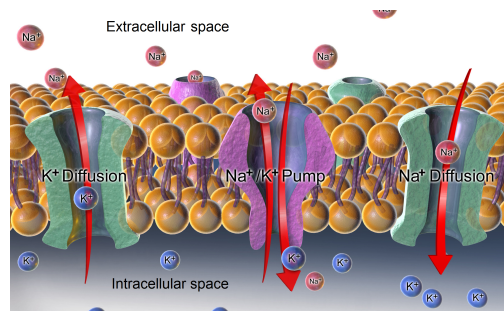


Figura 1.2: Porzione di membrana cellulare animale. La pompa $Na-K$ così come i canali proteici di diffusione degli ioni coinvolti, sono i principali meccanismi per mantenere il potenziale di riposo attraverso le membrane delle cellule animali [10].

In condizioni di riposo la concentrazione di K^+ è maggiore all'interno della cellula rispetto che all'esterno, viceversa Na^+ e Cl^- si trovano in concentrazioni maggiori all'esterno della stessa. Pur rimanendo l'interno della cellula complessivamente negativo rispetto all'esterno, i valori delle concentrazioni ioniche non sono assoluti ma variano leggermente a seconda della tipologia di cellula, facendo variare di qualche decina di mV anche il valore del potenziale transmembrana. I valori tipici del potenziale a riposo variano da circa $-70 mV$ per i neuroni a circa $-90 mV$ per alcuni cardiomiociti [11, 12].

La capacità di generare questi potenziali elettrici a riposo a cavallo della membrana e di cambiare la permeabilità dei canali di trasporto ai vari ioni è comune a tutte le cellule, ma solo le cellule eccitabili, quali neuroni e cellule muscolari, sono in grado di rispondere attivamente a stimoli elettrici.

Gli stimoli elettrici provocano la propagazione lungo la membrana cellulare di una temporanea alterazione del suo potenziale di riposo. L'applicazione di uno stimolo su una cellula modifica infatti la permeabilità dei canali della membrana alle varie specie ioniche con conseguente flusso di cariche verso l'interno o l'esterno della cellula. Si dice che la membrana viene iperpolarizzata se il potenziale transmembrana diventa più negativo di quello a riposo. Ciò si verifica quando aumenta la permeabilità dei canali del K^+ , che tende a fuoriuscire dalla cellula secondo gradiente. Quando sottoposto a stimolazione iperpolarizzante qualsiasi tipo di cellula mostra un'alterazione momentanea del potenziale di membrana che si propaga smorzandosi e proporzionale proprio all'intensità dello stimolo ricevuto. Alla cessazione dello stimolo, il potenziale di membrana ritorna rapidamente al suo valore in stato di riposo.

Si dice dissimilmente che la membrana viene depolarizzata se il potenziale transmembrana diventa più positivo di quello a riposo. Ciò si verifica quando aumenta la permeabilità dei canali del Na^+ , che tende ad entrare nella cellula secondo gradiente. A differenza degli stimoli iperpolarizzanti, la risposta agli stimoli depolarizzanti dipende dall'intensità dello stimolo stesso. Gli stimoli depolarizzanti a bassa intensità producono infatti risultati simili a quelli ottenuti per iperpolarizzazione. Nelle cellule eccitabili però, quando lo stimolo supera un valore critico detto valore di soglia, si innesca un meccanismo rigenerativo che si propaga lungo la membrana e durante il quale il potenziale transmembrana si inverte rapidamente e ritorna al valore basale nel giro di pochi millisecondi. Questo fenomeno viene chiamato potenziale d'azione. Sopra la soglia, l'ampiezza e le caratteristiche della forma d'onda del potenziale d'azione sono indipendenti dall'intensità dello stimolo, per questo viene definito un fenomeno del tutto o niente [13].

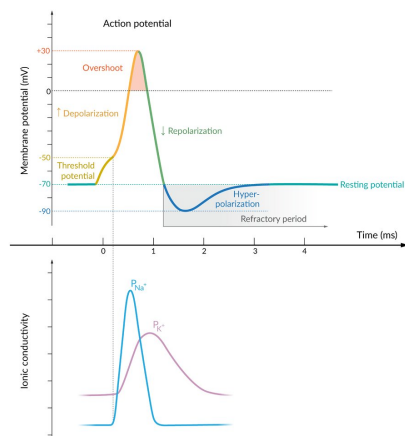


Figura 1.3: Plot di un potenziale d'azione di un neurone che delinea le diverse fasi, accompagnata dai grafici delle permeabilità dei due ioni responsabili della sua propagazione.

Il potenziale d'azione ha tre diverse fasi determinate principalmente dal cambiamento di permeabilità dei canali ionici come da Figura 1.3. La prima fase, o depolarizzazione, in cui il potenziale transmembrana aumenta arrivando anche a valori positivi grazie ad un rapido e brusco aumento della permeabilità al Na^+ . La seconda fase, o ripolarizzazione, in cui aumenta la permeabilità al K^+ passando di nuovo da uno stato positivo ad uno negativo. In fine l'iperpolarizzazione, dovuta al flusso verso l'esterno del K^+ anche oltre lo stato di equilibrio. Per evitare l'inversione della direzione di propagazione del potenziale d'azione, le cellule eccitabili vanno incontro anche ad un periodo di refrattarietà. Il periodo di refrattarietà è l'intervallo di tempo in cui, anche se stimolo la cellula con una corrente più intensa della prima, non ottengo nessuna risposta e quindi nessun potenziale d'azione.

L'effetto del potenziale d'azione nelle cellule muscolari è proprio la contrazione muscolare, che avviene grazie alla mediazione dello ione Ca^{2+} . Il segnale di innesco della contrazione muscolare è infatti rappresentato da un incremento della concentrazione intracellulare di Ca^{2+} determinato dalla stimolazione della cellula muscolare da parte del motoneurone. Il Ca^{2+} legandosi ad una particolare proteina delle fibre muscolari innesca poi la contrazione dell'unità base del muscolo, il sarcomero.

Il Ca^{2+} consente pertanto di mediare l'accoppiamento tra contrazione muscolare, evento meccanico, e potenziale d'azione della cellula muscolare, evento elettrico, che a sua volta è innescato dal potenziale d'azione a livello della sinapsi neuromuscolare [14].

Come tutti i tipi di contrazione muscolare, anche la contrazione cardiaca è regolata dalla propagazione di un potenziale d'azione che stimola le cellule cardiache. La particolarità delle cellule che costituiscono il miocardio, a differenza delle normali cellule muscolari, è che queste sono in grado di generare autonomamente e spontaneamente un potenziale d'azione responsabile della contrazione ritmica del cuore.

Le fibre muscolari cardiache, i cardiomiociti, possono essere infatti suddivise in tre tipologie in base alla collocazione che hanno all'interno del cuore ed alla funzione elettrica che svolgono.

1. Le cellule nodali o pacemaker, localizzate in piccoli raggruppamenti in due punti specifici dell'atrio destro: il nodo senoatriale, punto di connessione fra l'atrio e la vena cava superiore, ed il nodo atrio-ventricolare, punto limite fra atrio e ventricolo destro. Questa tipologia di cellule è caratterizzata da piccole dimensioni, debole contrattilità, bassa velocità di conduzione ma Tto autoeccitabilità. Sono infatti queste le cellule deputate alla generazione del potenziale d'azione cardiaco che nasce proprio nel nodo senoatriale ed attraverso le giunzioni comunicanti delle cellule si propaga fino al nodo atrio-ventricolare. Il ritmo cardiaco normale dipende dalla frequenza della generazione del potenziale d'azione nel nodo senoatriale. Il nodo atrio-ventricolare può avere il ruolo di pacemaker solo se è depressa la ritmicità del nodo senoatriale o è interrotta la conduzione fra i due.
2. I cardiomiociti localizzati nella parete che separa il ventricolo destro dal sinistro, costituenti del fascio di His e delle fibre del Purkinje. Sono caratterizzate da grandi dimensioni, bassa contrattilità ma elevata velocità di conduzione. Il loro compito durante la contrazione cardiaca è infatti quello di trasmettere l'impulso del potenziale d'azione generato dalle cellule pacemaker.

- Le cellule che costituiscono la massa del miocardio. Vengono attivate dal potenziale d'azione trasmesso dalle fibre muscolari vicine e grazie alla loro elevata contrattilità permettono il lavoro meccanico di pompa.

Come accadeva per il potenziale transmembrana, anche il potenziale d'azione dipende intrinsecamente dalla tipologia di cellula studiata. Le cellule del tessuto nodale e quelle dei tessuti di conduzione e contrattile hanno infatti caratteristiche elettrofisiologiche e quindi potenziali d'azione diversi (Figura 1.4). Le prime generano un potenziale d'azione spontaneo, che si propaga lentamente ed è Ca^{2+} - dipendente. Inoltre non godono di un potenziale di riposo perché devono costantemente generare stimoli ritmici ed hanno dunque un profilo dinamico.

Le seconde sono invece Na^{+} - dipendenti ed il loro potenziale di membrana si appiattisce in una fase detta di plateau. Il plateau si verifica quando l'ingresso di Ca^{2+} eguaglia la fuoriuscita di K^{+} . Questo fenomeno allunga la durata del potenziale d'azione cardiaco e quindi del periodo refrattario assoluto. Durante il plateau, il cuore si trova quindi in uno stato di refrattarietà assoluta eliminando la possibilità di poter essere nuovamente eccitato per tutta la durata della contrazione [14].

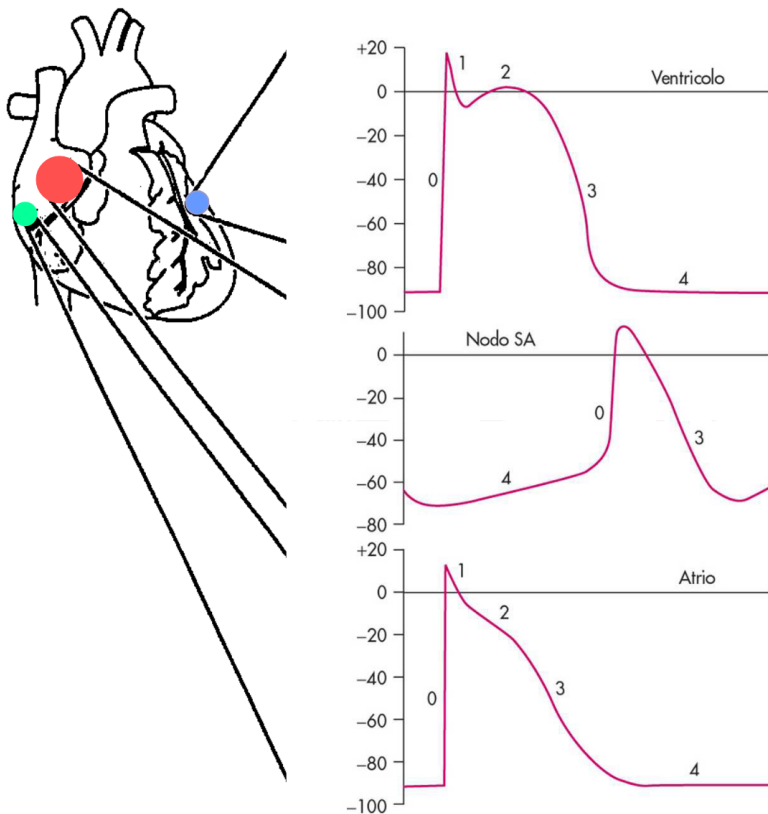


Figura 1.4: Grafici del potenziale d'azione delle tre diverse tipologie di cardiomiociti. A seconda della funzione elettrofisiologica la forma delineata è differente.

Il ciclo cardiaco dal punto di vista elettrico segue quindi, come accadeva dal punto di vista meccanico, delle vie ben definite. Il potenziale d'azione si origina nel nodo senoatriale e da qui viene trasmesso rapidamente attraverso giunzioni cellulari al nodo atrioventricolare.

Intanto la depolarizzazione si propaga più lentamente attraverso le cellule miocardiche dell'atrio. Dal nodo atrioventricolare i potenziali d'azione passano alle fibre del fascio di His che si dirige verso la parete che separa i due ventricoli raggiungendo l'apice del cuore. Da qui l'onda di depolarizzazione si propaga ad entrambi i ventricoli grazie alle fibre del Purkinje (Figura 1.5).

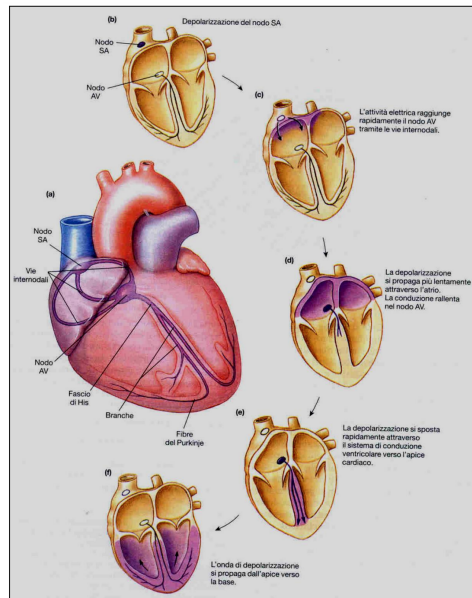


Figura 1.5: Propagazione del potenziale d'azione e conseguentemente della contrazione lungo il miocardio [14].

1.1.2 Elettrocardiografia ed ECG

L'elettrocardiografia è quella branca della fisiologia cardiaca che si occupa della registrazione, dell'analisi e dell'interpretazione dei fenomeni elettrici che si verificano nel cuore durante la sua attività. Il risultato dell'elettrocardiografia è l'elettrocardiogramma (ECG), un grafico rappresentante il voltaggio dell'attività elettrica del cuore in funzione del tempo, ottenuto attraverso il posizionamento di elettrodi sulla pelle.

I potenziali di azione che portano alla contrazione cardiaca sono però valori la cui misura è praticamente impossibile in ambito clinico, viste le ridotte misure del fenomeno e le difficoltà nel raggiungimento delle zone in maniera non invasiva. Ai fini diagnostici si tenta infatti di misurare non il potenziale d'azione cellulare quanto piuttosto la differenza di potenziale elettrico che si crea tra vari punti della superficie del corpo come conseguenza dell'attività elettrica cellulare.

Microscopicamente, la generazione e la propagazione di un potenziale d'azione sono associati alla circolazione di correnti attraverso la membrana cellulare e nel tessuto extra-cellulare. Il passaggio di tali correnti genera differenze di potenziale che possono essere misurate.

Per sorgenti macroscopiche come il cuore, analogamente, la loro attività elettrica produce delle differenze di potenziale sulla superficie del torace e delle correnti circolanti nello stesso. Al fine elettrocardiografico risulta pertanto importante saper descrivere come l'attività bioelettrica a livello cellulare determini l'andamento del potenziale nell'intero volume conduttore, ossia quello che riusciamo a misurare.

La relazione tra i potenziali epicardici cellulari ed i potenziali della superficie corporea definisce il problema diretto dell'elettrocardiografia. Una formulazione robusta del problema diretto

è determinante per risolvere il problema inverso (fondamentale per la diagnostica), in cui i potenziali epicardici vengono calcolati a partire dai potenziali di superficie noti.

L'approccio per risolvere il problema diretto è un approccio computazionale e matematico: cercare di riprodurre un elettrocardiogramma computazionalmente, andando a modellizzare matematicamente il comportamento elettrico del cuore all'interno del corpo umano [15].

Le tre componenti principali di un modello diretto per l'ECG sono: un modello per l'attività elettrica della sorgente (il cuore), un modello per il mezzo esterno alla sorgente in cui avviene la diffusione del potenziale elettrico (il torso) ed infine alcune condizioni al contorno per l'accoppiamento di sorgente-mezzo.

Come già visto, ogni attività elettrica generata e propagata dal tessuto miocardico di conduzione depolarizza diversi gruppi di cellule alla volta. C'è quindi un gruppo di cellule del miocardio di lavoro che negli stessi istanti riceve una corrente depolarizzante al di sopra del valore di soglia. Sulla base di queste considerazioni si presuppone che un possibile modello per l'attività elettrica del cuore sia un dipolo di corrente rotante su un piano attorno ad un punto fisso, semplificando il problema nel planare. Il momento di questo dipolo elettrico viene definito vettore cardiaco $\vec{H}(t)$, il cui il modulo restituisce informazioni sulla quantità di carica coinvolta, il verso sulla differenza di potenziale istantanea, mentre la direzione sulla direzione della propagazione (Figura 1.6). Anche se attualmente questa modellizzazione viene considerata incompleta e sostituita da fonti multipolari in grado di muoversi all'interno della regione limitata del torso [16], ai fini di questo lavoro può bastare descrivere la sorgente attraverso questa prima idea.

Il torso è invece modellizzato come un unico conduttore isotropo ed omogeneo. Anche in questo caso le assunzioni sono forti essendo in realtà il torace composto da vari organi con specifiche proprietà elettrochimiche. Con gli anni infatti sono stati sviluppati modelli più complessi, precisi e realistici. Nonostante la semplificazione, questo primo modello ha comunque restituito risultati validi e prossimi alla realtà.

Il modello cuore-torso è scelto infine completamente accoppiato, il che significa che viene considerata una perfetta trasmissione elettrica tra l'interfaccia dei due domini.

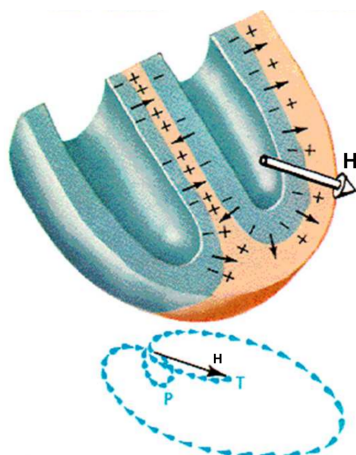


Figura 1.6: Rappresentazione del vettore cardiaco $\vec{H}(t)$ nell'istante in cui avviene la depolarizzazione dei ventricoli. In basso la traiettoria che il vettore cardiaco percorre durante un intero ciclo cardiaco.

Presi allora due punti a e b sulla superficie del torace si può costruire un versore derivazione costante nel tempo \vec{L}_{ab} che li connetta. Sotto le modellizzazioni fatte vale allora che, posizionati due elettrodi sui due punti a e b , considerato il vettore cardiaco $\vec{H}(t)$ centrato nel cuore e preso un fattore k che dipende principalmente dalla distanza cuore-elettrodi, è allora possibile calcolare la differenza di potenziale fra i due punti come:

$$V_{ab}(t) = V_b(t) - V_a(t) = k(\vec{H}(t) \cdot \vec{L}_{ab}) \tag{1.2}$$

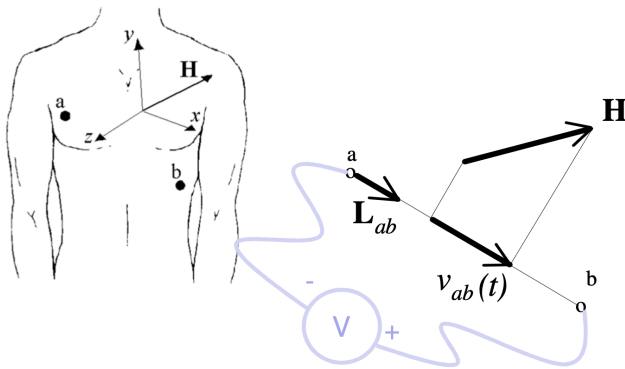


Figura 1.7: Rappresentazione del versore derivazione e del vettore cardiaco per il calcolo della differenza di potenziale sulla superficie corporea.

Interpretando matematicamente il significato della formula si comprende che la differenza di potenziale fra due punti del torace, detta appunto derivazione, non è altro che la proiezione del vettore cardiaco lungo il versore che connette questi due punti, a meno di un fattore di proporzionalità.

Essendo il modello di sorgente e di mezzo trasmissivo solo delle approssimazioni che portano ad alta variabilità nei risultati, per avere misure il più possibile riproducibili ed esatte, si sono cominciate a formulare delle standardizzazioni sul numero ed il posizionamento degli elettrodi sulla superficie corporea. La prima e più famosa standardizzazione è quella del triangolo di Einthoven [17]. Il triangolo di Einthoven è una formazione immaginaria che prevede il posizionamento di tre elettrodi ai vertici di un triangolo equilatero. I tre vertici sono posizionati rispettivamente sulle due spalle e sulla caviglia sinistra. I lati del triangolo rappresentano i versori derivazione mentre le differenze di potenziale calcolate lungo i tre versori rappresentano appunto le tre derivazioni. Nonostante ci siano attualmente metodologie più raffinate che utilizzano 12 derivazioni e 10 elettrodi per avere una descrizione esaustiva del fenomeno [18], per i nostri fini di costruzione e descrizione di un elettrocardiogramma la teoria di Einthoven risulta completa.

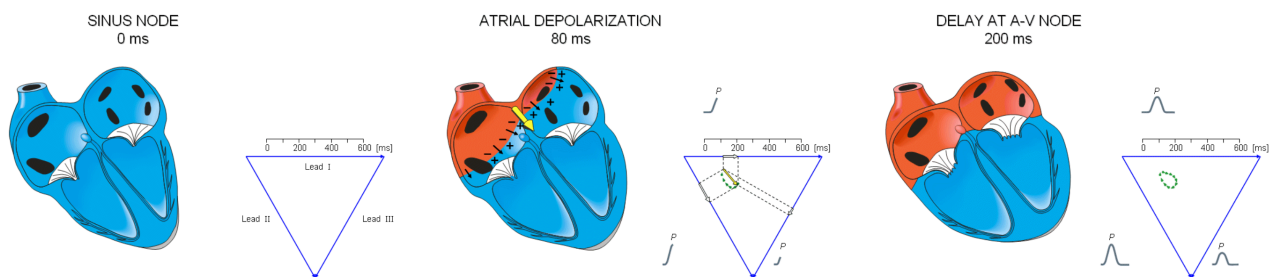


Figura 1.8: Costruzione della curva elettrocardiografica nelle tre derivazioni. Istanti iniziali del ciclo cardiaco durante la depolarizzazione atriale [19].

Grazie a questa modellizzazione si è in grado di studiare come varia il dipolo cardiaco e come lo si proietta nel sistema delle tre derivazioni durante l'intero ciclo cardiaco. Per ognuna delle tre derivazioni si riesce ad ottenere un tracciato elettrocardiografico andando ad analizzare il modulo e la direzione del vettore ottenuto dalla proiezione del vettore cardiaco su quello specifico versore derivazione. Viene infatti registrata istantaneamente la misura del voltaggio legato al modulo del vettore ed alla sua direzione. Se la direzione è concorde a quella del versore allora nel tracciato avremo una deflessione positiva, se invece la direzione è discorde il voltaggio subirà una deflessione negativa (Figura 1.8).

Registrata in questo modo l'attività elettrica di un cuore sano durante tutto il ciclo cardiaco si ottiene un elettrocardiogramma completo in cui si possono evidenziare ed analizzare i tipici picchi dell'attività cardiaca.

Il primo picco è definito onda P, una piccola onda positiva che indica la depolarizzazione del nodo-senoatriale e conseguentemente anche di tutto l'atrio. La sua durata varia tra i 60 e i 120 *ms* ed ha un voltaggio di circa 0.3 *mV*.

Successivamente lo stimolo si deve trasmettere lungo le vie di conduzione fino al nodo atrio-ventricolare dando vita a una linea isoelettrica (ovvero un tratto in cui l'attività elettrica registrata, ossia la differenza di potenziale, è zero) che descrive appunto il tempo di conduzione atrio-ventricolare. Questo tratto viene definito segmento PR e collega la fine dell'onda P e l'inizio dell'onda Q.

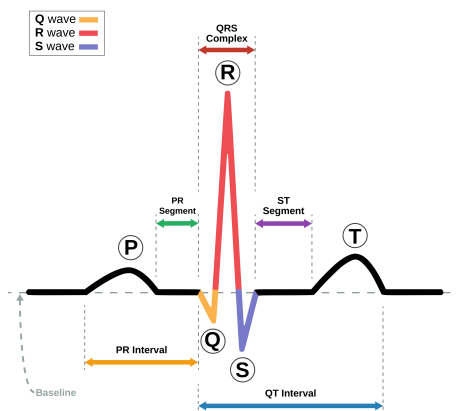


Figura 1.9: Elettrocardiogramma (ECG) di un cuore sano durante un ciclo cardiaco.

Arrivato al nodo atrio-ventricolare, l'impulso arriva al setto attraverso il fascio di His. Nel setto si hanno due depolarizzazioni: una riguarda la parte sinistra, l'altra la parte destra. Poiché l'attività elettrica della parte sinistra è maggiore, le depolarizzazioni non si elidono, ma prevale quella sinistra. Otteniamo in questo momento l'onda Q: negativa e di piccole dimensioni e corrispondente alla depolarizzazione del setto interventricolare.

Lo stimolo scende dunque verso l'apice del cuore originando un'ampia onda positiva, l'onda R, che corrisponde alla depolarizzazione dell'apice del ventricolo sinistro ed a cui sono associati valori di 1.6 *mV*.

L'impulso raggiunge poi la parete dei ventricoli dando vita all'onda S: un'onda negativa anch'essa e di piccole dimensioni, corrispondente alla depolarizzazione delle regioni basale e posteriore del ventricolo sinistro.

L'insieme delle onde Q, R, S viene definito complesso QRS e dura circa tra i 60 e 90 *ms*. In questo intervallo avviene anche la ripolarizzazione atriale che però non risulta visibile perché mascherata dalla depolarizzazione ventricolare.

Infine c'è il segmento ST che rappresenta il periodo in cui le cellule ventricolari sono tutte depolarizzate e pertanto non sono rilevabili movimenti elettrici. Da ciò deriva che di norma è isoelettrico.

Per ultimo si arriva all'onda che rappresenta la ripolarizzazione dei ventricoli, l'onda T, una piccola onda positiva che arriva a valori di circa 3 *mV* (Figura 1.9).

1.2 Aritmie Cardiache

Le aritmie cardiache sono anomalie o perturbazioni nella normale attivazione e/o propagazione dell'impulso elettrico responsabile della contrazione del cuore. Le aritmie cardiache sono in genere dovute a patologie strutturali congenite del cuore ma possono derivare anche da patologie extra-cardiache in presenza di un cuore in apparenza sano, come alterazioni ormonali, abuso di alcol o droghe o per ragioni metaboliche, immunologiche o infettive.

In generale le aritmie alterano momentaneamente o cronicamente la normale frequenza del battito cardiaco, detto ritmo sinusale. La frequenza cardiaca sinusale a riposo nei soggetti adulti è usualmente compresa tra 60 e 100 *bpm* anche se questo valore varia notevolmente durante il corso della giornata. In generale, quando il ritmo cardiaco è più veloce del normale (>100 *bpm*) si parla di tachicardia, se invece il ritmo segue valori più lenti (<60 *bpm*) si parla di bradicardia, mentre nel caso di assoluta irregolarità si parla di fibrillazione [20].

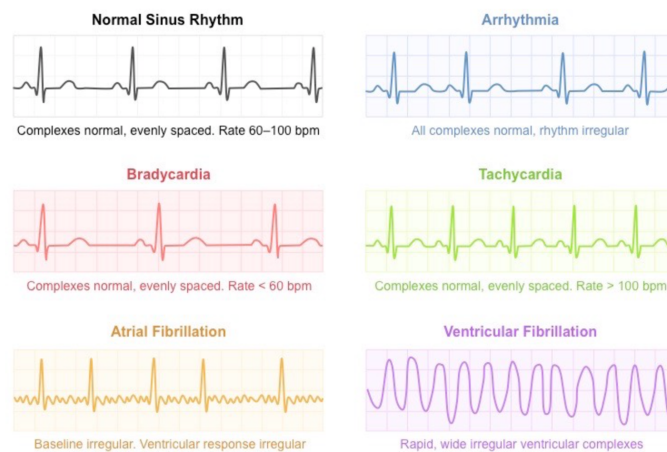


Figura 1.10: Esempi di ricostruzioni di tracciati ECG aritmici.

A livello diagnostico è in realtà importante rilevare non solo l'anomalia nella frequenza del battito ma soprattutto è fondamentale capire l'allocazione all'interno del muscolo cardiaco del punto sorgente del problema elettrico. Per questo motivo la diagnosi di aritmia avviene principalmente visionando possibili anomalie all'interno del tracciato elettrocardiografico con monitoraggio a lungo termine. Ogni onda o segmento dell'elettrocardiogramma contiene infatti informazioni specifiche sulla porzione di cuore coinvolta.

Per esempio, tutte le irregolarità elettrocardiografiche che coinvolgono l'onda P e l'intervallo PQ sono di origine sopraventricolare. Quindi le aritmie sopraventricolari modificano esclusivamente

la porzione di tracciato che va dall'inizio dell'onda P fino all'onda Q e non il complesso QRS che, viceversa, rimarrà inalterato. Le modificazioni elettrocardiografiche del complesso QRS sono invece tutte di origine ventricolare e, avvenendo quindi dopo il nodo atrio-ventricolare, non alterano l'onda P ed il tratto PQ. Alterazioni della ripolarizzazione coinvolgono invece il tratto ST e l'onda T.

La presenza o meno di una specifica onda, la frequenza di ripetizione dell'intero complesso ed il rapporto temporale fra specifiche onde di uno stesso ciclo sono tutti fattori che conducono non solo a diversi tipi di aritmie, ma che forniscono informazioni vitali sulle radici del problema che risiedono nel funzionamento elettrico del cuore.

1.2.1 Fibrillazione atriale

Si parla di fibrillazione atriale quando il ritmo del battito cardiaco diventa irregolare e, spesso, accelerato.

La fibrillazione atriale è una delle aritmie cardiache più comuni. Alcuni pazienti presentano sintomi importanti, tra cui palpitazioni e dolore toracico principalmente fra i giovani ed affaticamento e mancanza di respiro fra i pazienti anziani. Tuttavia, in particolare gli anziani, spesso presentano fibrillazione atriale asintomatica (silente), che si riesce a rilevare soltanto con diagnosi per episodi di altre aritmie.

Esistono tre tipi di fibrillazione atriale, identificati in base alla loro modalità di insorgenza e di cessazione.

- La fibrillazione atriale parossistica, la quale si presenta o sporadicamente o frequentemente ed in maniera improvvisa. Ha una durata limitata che spazia da qualche minuto fino ad un massimo di 7 giorni. Tende a risolversi in autonomia senza richiedere trattamenti specifici. Solo in alcuni casi possono essere prescritti farmaci anti-aritmici.
- La fibrillazione atriale persistente, che ha una durata maggiore di 7 giorni e non si interrompe spontaneamente ma solo a seguito di interventi terapeutici come la cardioversione elettrica (erogazione dall'esterno di una piccola scarica elettrica al cuore per interrompere l'aritmia), mediante terapia farmacologica, cioè interruzione dell'aritmia con somministrazione di farmaci anti-aritmici o in caso di inefficacia di entrambe con l'ablazione cardiaca.
- La fibrillazione atriale permanente o cronica. In questo caso, a prescindere dalla durata dell'aritmia, il paziente ed il medico decidono di comune accordo di non effettuare ulteriori tentativi di interrompere la fibrillazione, che pertanto rimarrà presente come condizione cronica. In genere tale decisione viene presa quando la fibrillazione non risponde alle terapie (farmacologiche e non), o quando, per caratteristiche strutturali del cuore, le probabilità di risposta alle terapie non sono ragionevolmente elevate. Il suo trattamento consiste quindi sostanzialmente nel somministrare farmaci a vita che possano rallentare il battito cardiaco fino ad ottenere una frequenza accettabile, pur persistendo la fibrillazione [21].

In realtà però spesso queste tre categorie tendono ad appartenere ad un decorso clinico naturale del paziente. Nel corso del tempo infatti, in genere nel corso di decenni, un paziente che

presenta fibrillazione atriale parossistica comincia ad accusare episodi più lunghi che sfociano nella persistente. Va notato, tuttavia, che si verificano anche altri decorsi di fibrillazione atriale, che vanno dalla fibrillazione atriale parossistica frequente che non diventa mai persistente, alla fibrillazione atriale permanente che si sviluppa come primo episodio [22].

Ai fini del nostro lavoro ci concentreremo principalmente sul caso della fibrillazione persistente che non risponde alle terapie farmacologiche e necessita quindi di piccoli interventi terapeutici.

L'elettrofisiopatologia alla base della fibrillazione atriale è complessa e tuttora non completamente compresa. Si pensa che alla base ci sia un principale meccanismo: la presenza di focolai ectopici.

I focolai ectopici, anche conosciuti come pacemaker ectopici, sono diversi gruppi di cellule eccitabili posizionati in varie parti del cuore che causano una depolarizzazione cardiaca e conseguentemente un battito, fuori dal consueto funzionamento del nodo senoatriale. Si è visto che i focolai scatenanti la fibrillazione atriale sono principalmente localizzati a livello atriale. I pazienti con pacemaker ectopici atriali che inducono la fibrillazione atriale sono stati i soggetti dello studio fondamentale di Haissaguerre [23] che ha aperto l'era dell'isolamento delle vene polmonari. Haissaguerre attraverso lo studio su 45 pazienti ha infatti per primo ipotizzato e verificato che i focolai ectopici avessero proprio origine alla base delle vene polmonari che entrano nell'atrio sinistro (con incidenza del 95% dei casi).

Tuttavia, diversi studi hanno descritto anche la presenza di focolai altrove, principalmente nella parete posteriore dell'atrio sinistro, nella vena cava superiore, nel setto interatriale e nel seno coronarico. Questi siti, sebbene meno comuni, possono essere clinicamente rilevanti in casi specifici.

Ai fini di questo lavoro ci concentreremo però sui casi di focolai ectopici allocati proprio all'attaccatura delle vene polmonari.

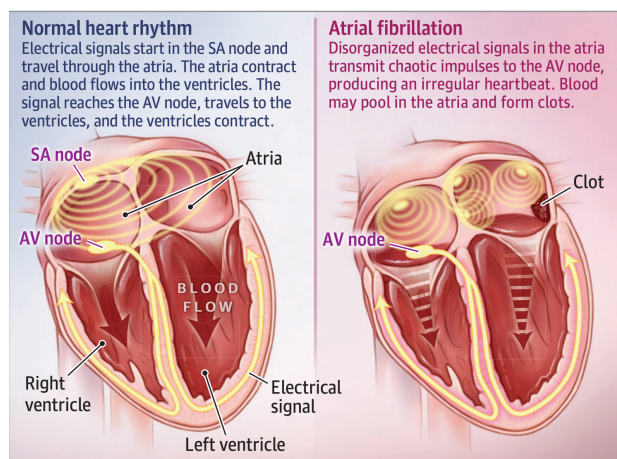


Figura 1.11: Riproduzione della differenza degli impulsi elettrici generanti la depolarizzazione del miocardio in un cuore sano ed in un cuore affetto da fibrillazione atriale.

La presenza di questi focolai multipli che sopprimono per dominanza gli stimoli depolarizzanti inviati dal nodo seno-atriale, attivano irregolarmente e caoticamente gli atri. In caso di fibrillazione atriale, ogni minuto 400-600 impulsi raggiungono il nodo atrio-ventricolare dai diversi focolai. A questo punto, il movimento degli atri anziché essere ritmico e regolare (mediamente 80 bpm) diviene vermicolare, con le singole fibre muscolari che si contraggono molto rapidamente, ma disordinatamente, ognuna per proprio conto. Di fatto, dunque, gli atri risultano nel complesso immobili, privi di funzione propulsiva, per cui il sangue fluisce nei ventricoli per gra-

vità, senza esservi spinto attivamente. È infatti importante ricordare che troppe stimolazioni sovrapposte, come quelle che avvengono durante una fibrillazione atriale, non si traducono in altrettante contrazioni, in quanto il miocardio, una volta contratto, ha bisogno di tempo per rilassarsi e ritornare nuovamente recettivo ad un nuovo stimolo.

Dei 400-600 stimoli depolarizzanti ricevuti, fortunatamente solo 120-180 arrivano ai ventricoli per produrre complessi QRS, limitando la frequenza ventricolare ed impedendo l'insorgenza di un'aritmia ventricolare potenzialmente fatale. La contrazione dei ventricoli risulta quindi irregolare ed avviene solo quando gli impulsi riescono ad attraversare il nodo atrioventricolare, irregolarmente e con frequenza variabile.

Per la diagnosi di fibrillazione atriale, l'anamnesi e l'esame obiettivo possono rilevare un'aritmia e suggerirne le possibili cause, ma la diagnosi definitiva richiede un ECG a 12 derivazioni ottenuto preferibilmente durante i sintomi.

Un singolo ECG è sufficiente per diagnosticare fibrillazione atriale, purché lo si registri durante l'aritmia. Tuttavia, la fibrillazione atriale è spesso parossistica, quindi un singolo ECG non la esclude. Nei pazienti con sintomi quotidiani di solito è necessario il monitoraggio Holter continuo di 24 o 48 ore. Esistono anche nuove tecnologie che consentono un monitoraggio da 7 a 10 giorni.

Le chiavi elettrocardiografiche per riconoscere casi di fibrillazioni atriale sono l'assenza di onde P (come conseguenza della quasi immobilità degli atri a causa di depolarizzazioni disorganizzate), la presenza di piccole ed irregolari onde F (fibrillatorie) tra i complessi QRS e l'irregolarità negli intervalli R-R, ossia la presenza di un ritmo ventricolare irregolare e senza un pattern ricorrente (Figura 1.12) [21].

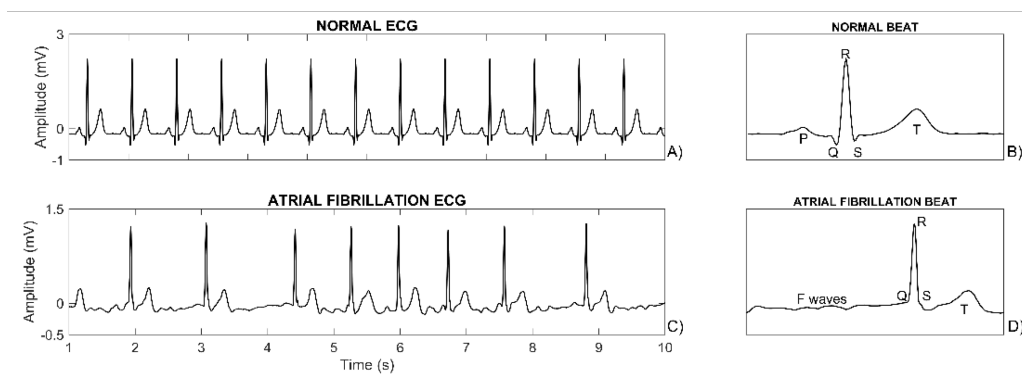


Figura 1.12: Il pannello (A) mostra un normale tracciato di elettrocardiogramma pseudo-periodico. Il pannello (B) mostra un battito normale, costituito da un'onda P, un complesso QRS ed un'onda T. Il pannello (C) mostra un tracciato ECG con fibrillazione atriale e quindi un aumento della variabilità della frequenza cardiaca. Il pannello (D) mostra un battito durante la fibrillazione atriale senza onda P [24]

Capitolo 2

Ablazione Cardiaca

Come risultato della maggiore comprensione e dei grandi sviluppi dell'elettrofisiologia cardiaca (Capitolo 1), negli anni Settanta sono state sviluppate tecniche chirurgiche a cielo aperto per il trattamento di varie forme di aritmia, tra cui figura appunto la fibrillazione atriale [25].

A causa delle evidenti limitazioni associate al trattamento chirurgico a cielo aperto delle aritmie cardiache, a partire dai primi anni Ottanta si è cercato di sviluppare tecniche che minimizzassero sempre più sia l'invasività che la durata dell'operazione. Nacque così proprio in quegli anni l'ablazione cardiaca, che rivoluzionò per sempre il mondo dell'elettrofisiologia [26] [27].

In questo capitolo ci concentreremo in particolare sull'uso dell'ablazione cardiaca per il trattamento della fibrillazione atriale persistente provocata da focolari ectopici nelle vene polmonari. Andremo ad analizzare tutte le tecniche che vengono attualmente usate in sala operatoria e vedremo anche quali sono i possibili sviluppi futuri e qual è la direzione che questa tipologia di trattamento sta prendendo.

2.1 Ablazioni Transcatetere

L'ablazione transcatetere è una procedura mini-invasiva che permette di rendere inattive le zone del cuore responsabili della fibrillazione atriale. L'idea alla base dell'ablazione transcatetere è quella di inserire un catetere nelle vene femorali a livello inguinale e manovrarlo fino al raggiungimento della parte destra del cuore. Successivamente, attraverso una puntura del setto interatriale, accedere alla parte sinistra del cuore dove risiede la zona bersaglio dell'operazione. Qui riuscire infine attraverso diverse metodologie ad isolare le vene polmonari con un'ablazione circonferenziale attorno ai loro orifizi, disconnettendo elettricamente le vene polmonari (responsabili della fibrillazione) dall'atrio sinistro.

La prima vera ablazione transcatetere consisteva nel rilasciare shock di corrente continua ad alta e bassa energia sulla zona bersaglio. Sfortunatamente però, queste prime procedure di ablazione erano lunghe (> 4-8 ore) e di utilità limitata. Inoltre erano spesso accompagnate dal rischio di lesione ai tessuti o perforazione miocardica. Per questo erano procedure limitate ai pazienti con aritmie più maligne o comorbidità gravi. Dagli anni Ottanta ad oggi sono state sviluppate moltissime varietà di ablazione transcatetere che raggiungono in maniera sicura e precisa le zone bersaglio, riducendo così i rischi di lesioni ai tessuti circostanti.

Generalmente risolutivo, questo intervento viene utilizzato nei casi di fibrillazioni atriali parossistiche e persistenti non responsive ai farmaci o a piccoli interventi di cardioversione.

In realtà prima di procedere alla vera e propria ablazione del tessuto, la prima parte della procedura consiste nello studio elettrofisiologico dell'aritmia, eseguito mediante l'introduzione nelle cavità cardiache di speciali sonde diagnostiche con le quali si esegue una mappatura elettrica della fibrillazione atriale per conoscerne l'origine e l'entità.

Oltre alla mappatura elettrica viene eseguita una mappatura morfologica atriale 3D. Sono disponibili diverse opzioni pre-procedurali di imaging tra cui: tomografia computerizzata, risonanza magnetica cardiaca ed ecocardiografia. Tutti i dati raccolti attraverso queste procedure vengono poi inviati a specifici programmi con algoritmi di ricostruzione 3D che riescono a dare una visualizzazione più efficace ed in tempo reale del cuore. La chiarezza con cui viene illustrata dettagliatamente l'anatomia regionale è fondamentale per individuare la regione in cui procedere con l'ablazione [28].

Anche per il posizionamento del catetere è essenziale la sua visualizzazione in tempo reale. Nella maggior parte dei laboratori in cui si eseguono ablazioni, la manipolazione del catetere è infatti guidata da una fluoroscopia. La fluoroscopia, tuttavia, presenta tutti gli svantaggi che un sistema che sfrutta radiazioni ionizzanti si porta dietro.

Spesso le tecnologie di mappatura cardiaca e del catetere coesistono o vengono addirittura sovrapposte per ottenere quante più possibili informazioni in tempo reale.

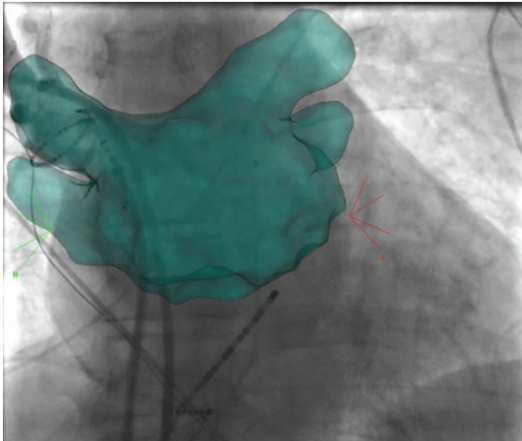
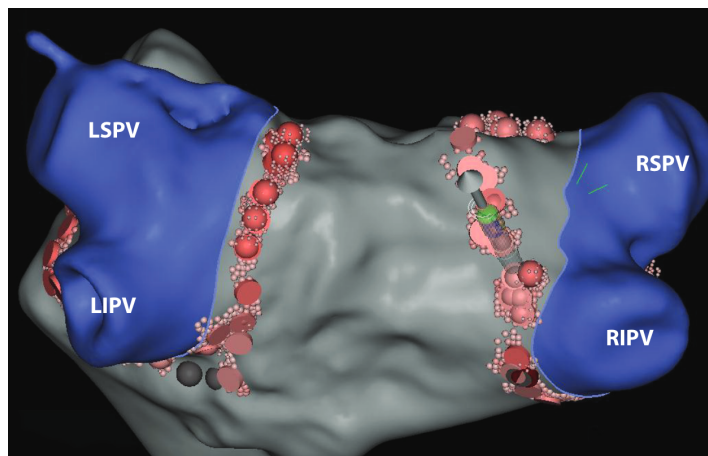


Figura 2.1: La tecnologia di integrazione delle immagini combina la ricostruzione elettroanatomica dell'atrio sinistro (verde) e l'immagine fluoroscopica in un'unica immagine sovrapposta con l'obiettivo di ridurre esposizione alle radiazioni sia del paziente che dell'operatore. Il catetere per mappatura è posizionato nella vena polmonare superiore destra riempita con un colorante di contrasto [29].

Esistono tuttavia anche tecnologie di ultima generazione che grazie all'utilizzo di un catetere mappante, mediante il contatto del catetere stesso con le pareti del cuore, riesce ad eseguire una ricostruzione anatomica delle cavità del cuore. Questa pratica viene definita mappatura elettroanatomica (EAM). I sistemi EAM, che aiutano anche la navigazione del catetere consentendone la localizzazione in 3 dimensioni quasi in tempo reale, si basano sulla registrazione simultanea di informazioni spaziali ed attività elettrica derivanti da elettrodi posizionati sul un catetere in movimento. Questi sistemi permettono di unire l'informazione anatomica a quella elettrofisiologica. Le mappe generate con questi sistemi sono estremamente accurate e facilitano l'identificazione con grande precisione delle aree che dovranno essere successivamente trattate mediante ablazione, riducendo l'esposizione fluoroscopica e la dose di radiazioni [30].

Figura 2.2: Immagine elettroanatomica della parete atriale posteriore sinistra ed immagine anatomica standard delle quattro vene polmonari durante l'isolamento delle vene polmonari. Le vene polmonari sono mostrate in blu. Le sfere grandi e piccole vengono visualizzate automaticamente sulle lesioni da ablazione in base a una combinazione di stabilità posizionale del catetere di ablazione, forza di contatto e durata della lesione. Il catetere da ablazione viene visualizzato con una freccia "tridimensionale" puntata verso la parete posteriore che indica la direzione del contatto.



2.1.1 Ablazione a Radio Frequenza: l'effetto Joule

I progressi tecnologici alla fine degli anni '80 hanno portato allo sviluppo di cateteri in grado di fornire energia a radiofrequenza ad onda continua. Questo passaggio dagli shock di corrente continua all'ablazione con radiofrequenza ha rappresentato un importante progresso nell'elettrofisiologia cardiaca. Rispetto agli shock a corrente continua, l'ablazione a radiofrequenza offre infatti i vantaggi di: disagio minimo durante l'erogazione di energia (permettendo di eseguire la procedura in pazienti coscienti), assenza di stimolazione dei muscoli scheletrici e cardiaci, lesioni da ablazione relativamente discrete con barotrauma assente e la possibilità di interrompere prematuramente l'ablazione nel tentativo di evitare complicazioni imminenti.

L'energia a radiofrequenza è erogata sotto forma di corrente elettrica alternata con una frequenza di oscillazione pari a $500-750\text{ kHz}$. Lo scopo dell'ablazione transcateretere a radiofrequenza è quello di trasformare l'energia elettromagnetica portata dalla corrente in energia termica utile alla cicatrizzazione del tessuto. Il mediatore di questo processo è proprio l'effetto Joule che, considerata la resistività elettrica del cuore, a causa degli urti e delle interazioni tra gli elettroni che costituiscono la corrente ed i nuclei degli atomi o delle molecole nel conduttore, convertono energia elettrica in calore.

Viene difatti costruito un piccolo circuito chiuso in cui la corrente elettrica a radiofrequenza viene erogata direttamente al tessuto, il quale a completamento del circuito, è collegato a terra attraverso un elettrodo di terra posizionato sul corpo del paziente.

Il riscaldamento resistivo che si genera da questo collegamento oltre a danneggiare il tessuto a diretto contatto con il catetere rischia di danneggiare anche i tessuti circostanti per conduzione. La produzione di calore resistivo dipende però dalla densità di corrente, la quale si diffonde radialmente dalla sorgente e diminuisce con il quadrato della distanza dal catetere. Pertanto, solo una sottile fascia di tessuto a stretto contatto con il catetere viene riscaldata direttamente e

cicatrizzata. Da notare che la maggior parte del calore prodotto viene trasportato via attraverso il vicino flusso sanguigno circolante, in un processo noto come raffreddamento convettivo [31].

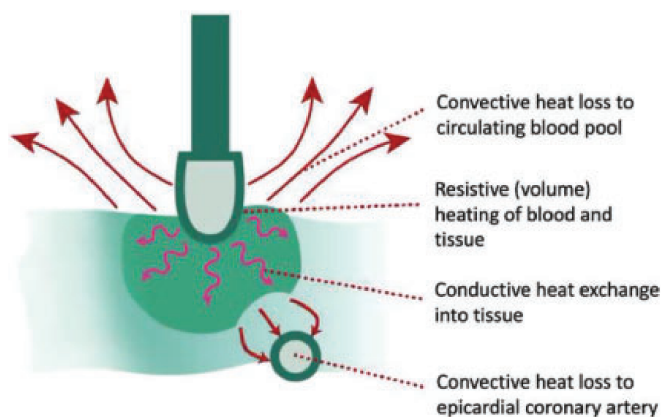


Figura 2.3: Biofisica del riscaldamento da ablazione con radiofrequenza. L'immagine mostra regioni di riscaldamento resistivo e conduttivo nel tessuto e convezione del calore nel flusso sanguigno.

La produzione di calore resistivo e quindi la dimensione, la profondità ed il diametro della lesione da ablazione, sono proporzionali sia alla quantità di potenza erogata al tessuto che alla temperatura all'interfaccia catetere-tessuto. Per questo motivo è possibile eseguire l'ablazione a radiofrequenza in modalità di controllo della potenza o di controllo della temperatura.

Il riscaldamento del tessuto mediante erogazione di energia alle radiofrequenze provoca la denaturazione delle proteine e successivamente la distruzione del tessuto e la coagulazione del sangue. Il danno irreversibile ai tessuti si verifica a una temperatura di 50°C . Tuttavia, quando la temperatura all'interfaccia elettrodo-tessuto supera i 100°C , le proteine plasmatiche si denaturano a formare non solo un coagulo ma anche una piccola carbonizzazione del catetere. Lo sviluppo di questa carbonizzazione determina una minore superficie dell'elettrodo disponibile per la conduzione elettrica e quindi si manifesta un rapido aumento dell'impedenza da 100 a $250\ \Omega$. Il brusco aumento dell'impedenza porta ad una significativa diminuzione della densità di corrente e quindi limita l'effettiva formazione della lesione. Sebbene il controllo della temperatura del catetere riduce il rischio di formazione di coaguli, non elimina completamente il fenomeno poiché lo strato carbonizzato può ancora formarsi a temperature $<100^{\circ}\text{C}$ essendo la temperatura dei tessuti spesso superiore alla temperatura della punta del catetere.

Oltre alla potenza ed alla temperatura dell'elettrodo, altri importanti fattori determinanti delle caratteristiche della lesione del tessuto includono: l'orientamento e la dimensione del catetere e la superficie di contatto del catetere, parametri non facili da monitorare continuamente durante l'ablazione [32].

Di solito viene eseguita l'ablazione transcateretere con radiofrequenza per l'isolamento della vena polmonare mediante ablazione lineare punto per punto (Figura 2.4). Tuttavia, cercare di creare lesioni contigue può richiedere molto tempo e sistemi di mappatura tridimensionale avanzati. Per superare queste limitazioni, sono stati progettati cateteri per ablazione con diversa morfologia e più elettrodi (solitamente tra 9 e 12 elettrodi). Ogni elettrodo può erogare corrente in maniera indipendente dagli altri. Facendo circolare via via l'energia attraverso gli elettrodi, si riesce a tenere sotto controllo la temperatura dell'ablazione. Il tempo in cui non c'è erogazione di energia attraverso l'elettrodo tra le varie raffiche consente a ciascun elettrodo di raffreddarsi e di misurare con precisione la temperatura.

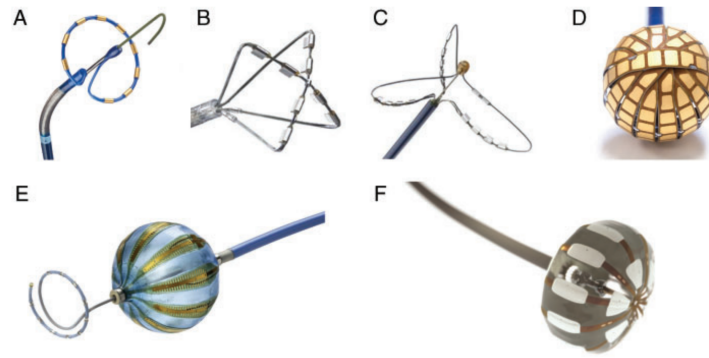


Figura 2.4: Diverse morfologie di cateteri per l'ablazione transcateretere.

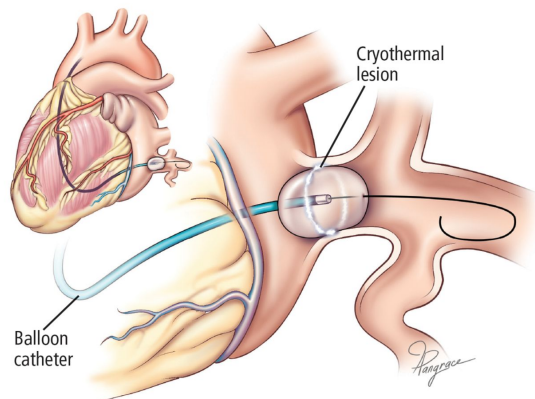
2.1.2 Crioablazione Con Pallone: la Criogenia

Nella crioablazione a pallone si usa una particolare sonda consistente in un catetere con un pallone criogenico a poliuretano e poliestere alla sua estremità. Un pallone criogenico è un dispositivo progettato per generare e applicare temperature estremamente basse, spesso al di sotto di -40°C . Una volta che il pallone è posizionato correttamente all'interno di una vena polmonare infatti, viene gonfiato e raffreddato utilizzando protossido di azoto liquido.

Il pallone criogenico è posto in contatto diretto con il tessuto bersaglio, come le vene polmonari nel caso della crioablazione per la fibrillazione atriale. Il calore del tessuto circostante viene trasferito al gas criogenico all'interno del pallone attraverso il principio fisico della conduzione del calore. Il gas criogenico all'interno del pallone assorbe quindi calore dal tessuto circostante, causando una diminuzione della temperatura nella zona di contatto. Questo raffreddamento può raggiungere temperature molto basse, spesso al di sotto di -40°C .

Il raffreddamento estremo crea una zona di congelamento che può danneggiare le cellule del tessuto ed interrompere la conduzione elettrica anomala che contribuisce alla fibrillazione atriale. Il congelamento dei tessuti sotto i -40°C provoca la morte cellulare irreversibile dovuta al congelamento dell'acqua intracellulare ed extracellulare. La formazione di cristalli di ghiaccio all'interno delle cellule può perforare le membrane, causando perdita di contenuto cellulare e compromissione dell'integrità strutturale. Inoltre a basse temperature le reazioni chimiche all'interno delle cellule rallentano drasticamente o si fermano del tutto. Questo può influire negativamente sul metabolismo cellulare, impedendo alle cellule di produrre energia e mantenere le funzioni vitali [33].

Il freddo generato da un pallone criogenico non cicatrizza direttamente il tessuto in modo simile a come avviene con una ferita cutanea. Il freddo viene utilizzato per distruggere selettivamente le cellule anormali o disfunzionali nel tessuto cardiaco. Nel corso del tempo poi, è il corpo a rimuovere le cellule danneggiate. La fase finale del danno tissutale consiste infatti nell'infiammazione reattiva, seguita dalla riparazione del tessuto e infine dalla fibrosi sostitutiva. Questi processi iniziano con lo scongelamento e, nell'arco di diverse settimane, culminano nella generazione di una lesione matura da crioablazione, che presenta una regione centrale distinta e ben circoscritta di densa fibrosi circondata da uno stretto bordo di cellule morte. La creazione di un'area cicatriziale nel tessuto è fondamentale per la buona riuscita dell'intervento. È importante notare che il processo di cicatrizzazione del tessuto cardiaco richiede tempo [34]. Finita la procedura, il palloncino viene sgonfiato e rimosso dalla vena polmonare.



Natale A. Radiofrequency ablation of the pulmonary veins: can it stop atrial fibrillation at its source? *Cleve Clin J Med* 2001; 68(1):17-23. PMID:11204363

Figura 2.5: Ricostruzione del processo di crioablazione con pallone.

Il design del palloncino (Figura 2.5) consente l'ablazione circonferenziale degli ingressi delle vene polmonari in una modalità chiamata "single shot". Il catetere a palloncino criogenico spruzza infatti vapore sulla faccia distale del palloncino attraverso quattro o otto getti equatoriali, per garantire maggiore uniformità di raffreddamento. Lo scopo di questo design di palloncini è proprio quello di abbreviare e semplificare le procedure di ablazione per l'isolamento delle vene polmonari.

2.1.3 Ablazione con Pallone Laser: Onde Elettromagnetiche NIR e Tessuti

A parte le correnti a radiofrequenza e la crioenergia, il laser rappresenta un'altra importante fonte di energia utilizzabile per l'ablazione della fibrillazione atriale.

La tecnica a palloncino laser visivamente guidato utilizza: un diametro regolabile del palloncino, consentendo così a un singolo catetere a palloncino di adattarsi a più dimensioni/forme di vene polmonari, un endoscopio per fornire una visualizzazione diretta in tempo reale del tessuto bersaglio ed un arco di puntamento manovrabile che consente all'operatore di individuare facilmente la posizione dell'ingresso delle vene polmonari per regolare la quantità di energia laser erogata.

All'interno del catetere è presente una fibra ottica con un diodo laser che eroga energia a 980 nm (infrarossi) all'estremità distale. Il tutto è alloggiato all'interno del palloncino gonfiabile flessibile.

L'utilizzo della fibra ottica è importante per circoscrivere la propagazione del fascio di luce all'interno della fibra stessa, consentendo al fascio di viaggiare senza perdere intensità. La luce colpisce infatti l'interfaccia tra il nucleo della fibra e il suo rivestimento (noto come guaina) e viene riflessa all'interno del nucleo grazie a un principio chiamato "riflessione interna totale". La riflessione interna totale è un fenomeno ottico che si verifica quando la luce incide su un'interfaccia tra due materiali con diversi indici di rifrazione e l'angolo di incidenza supera un certo valore critico. In questo caso, invece di passare attraverso l'interfaccia, la luce viene completamente riflessa all'interno del materiale di partenza.

Il diodo laser emette energia perpendicolarmente all'alloggiamento del catetere tramite il generatore di lesioni che, nell'attuale generazione di dispositivi, copre un arco di 30 gradi e dispone di un punto di mira regolabile. Il palloncino utilizza ossido di deuterio come fluido di gonfiaggio

e fluido di conduzione del laser. L'ossido di deuterio viene utilizzato al posto della soluzione salina o di altri fluidi come mezzo di gonfiaggio per eliminare l'autoriscaldamento del palloncino stesso [35].

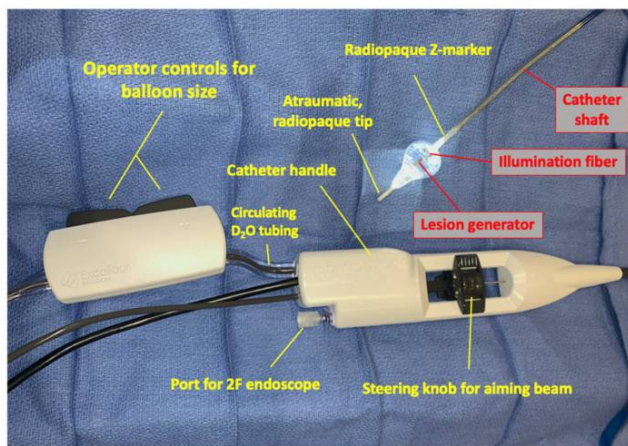


Figura 2.6: Apparecchiatura completa in sala operatoria per l'ablazione a pallone laser [36].

La base per l'uso del laser come fonte di energia per l'ablazione tissutale deriva dalla consapevolezza che specifici cambiamenti strutturali possono verificarsi quando l'energia luminosa viene applicata al tessuto cardiaco.

Il laser è una particolare onda elettromagnetica altamente focalizzata e coerente che ha specifiche proprietà. Queste onde hanno la stessa lunghezza d'onda, la stessa fase e la stessa direzione di propagazione. Questo consente al raggio laser di rimanere concentrato in un sottile fascio altamente direzionale. Il laser può generare una potenza luminosa molto elevata in una piccola area, rendendolo adatto a procedure di estrema precisione come l'ablazione tissutale.

A queste frequenze si parla di campi elettromagnetici non ionizzanti. L'interazione dei campi elettromagnetici non ionizzanti a frequenze maggiori di 100 kHz con i tessuti (assunti buoni conduttori, quindi con conducibilità elettrica $\sigma \neq 0$) genera prevalentemente un fenomeno di dissipazione di calore per effetto Joule nel tessuto biologico.

Secondo il teorema di Poynting formulato in regime armonico, concentrandosi sulla sola potenza attiva: la potenza attiva erogata dalle sorgenti di onde elettromagnetiche presenti nel volume (laser che lavora a 980 nm) eguaglia la somma di potenza attiva dissipata per effetto Joule all'interno del volume (corpo, cuore nello specifico) ed il flusso di potenza attiva che esce dal volume stesso. Nel contesto dell'ablazione con pallone laser, il raggio laser porta con sé un'intensa energia elettromagnetica sotto forma di luce. Quando il raggio laser colpisce il tessuto bersaglio, l'energia elettromagnetica viene quindi assorbita dai componenti del tessuto che la dissipano sotto forma di calore aumentando di temperatura per effetto Joule.

La luce emessa ad una lunghezza d'onda da 980 nm produce quindi una rottura del tessuto a causa delle interazioni fototermiche fra laser e tessuto. L'assorbimento dell'energia laser da parte del miocardio atriale è principalmente ad opera dell'acqua presente nelle cellule, la quale riscaldandosi fino ad evaporare distrugge completamente le cellule esposte.

2.1.4 Ablazione a Campi Elettrici Pulsati: Campo Elettrico e Potenziale Trans Membrana

L'applicazione dei campi elettrici pulsati come modalità di ablazione ha sperimentato un aumento esponenziale da quando è stata descritta per la prima volta nel 2007. Ha delle interessanti qualità che superano le carenze significative delle attuali modalità ablativo come la radiofrequenza. In particolare, l'ablazione a campi elettrici pulsati ha un'elevata velocità d'esecuzione, non funziona attraverso processi termici e provoca danni collaterali limitati.

L'ablazione a campo pulsato utilizza campi elettrici per l'ablazione di tessuti attraverso il meccanismo dell'elettroporazione irreversibile. L'elettroporazione è in generale una tecnica che sfrutta campi elettrici pulsati per aumentare la permeabilità della membrana cellulare rispetto a ioni e molecole. Ogni cellula ha una tensione transmembrana a riposo. Questa tensione è fondamentale per le proprietà cellulari di base come la proliferazione, la migrazione e la forma della cellula stessa, ed è mantenuta dai canali ionici e dalle pompe della membrana (Capitolo 1). La membrana è in gran parte una struttura non conduttiva. Se viene quindi esposta ad un campo elettrico, si accumulano cariche opposte ai lati opposti della membrana cellulare. Questa polarizzazione degli ioni ai lati della membrana porta ad un potenziale transmembrana indotto che si aggiunge a quello a riposo. A causa della forza esercitata dal campo elettrico, i gruppi carichi dei lipidi nella membrana cellulare possono essere quindi spinti o tirati in diverse direzioni. Questa deformazione della membrana può portare alla formazione di strutture transitorie, come "deficit lipidici" o "micropori," in cui i lipidi sono temporaneamente spinti lontano dalla loro posizione normale. A seconda dell'intensità e della durata del campo elettrico inviato alla membrana cellulare, si può generare alternativamente nessun effetto, una formazione reversibile dei pori nella membrana o una formazione irreversibile dei pori nella membrana [37].

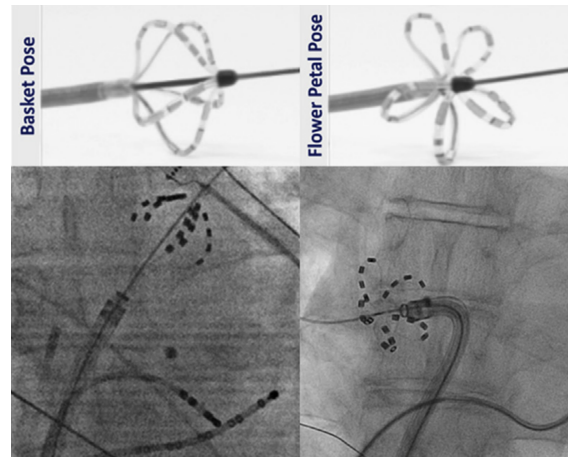
Capire il funzionamento e le tempistiche di recupero della cellula è fondamentale per l'obiettivo generale di elettroporazione, soprattutto se si vuole ottenere un'elettroporazione irreversibile con successiva morte cellulare. La richiusura è un processo complesso che dipende da diverse condizioni, compresi i fattori ambientali e non è ancora del tutto chiara. Sappiamo però che come conseguenza dei campi elettrici pulsati c'è un afflusso di ioni Ca^{2+} nella cellula dallo spazio extracellulare. Ciò porta ad un significativo disturbo nell'omeostasi del calcio. Mentre la cellula cerca di mantenere l'omeostasi, esaurisce le riserve di energia (ATP in particolare). Inoltre inizia anche la produzione di specie reattive dell'ossigeno, portando ad ulteriore instabilità la membrana [38].

Esiste anche una certa variabilità nel meccanismo di morte cellulare a seconda dei parametri del campo elettrico applicato che potrebbe provocare o apoptosi o necrosi della cellula. Sono però ancora necessari nuovi lavori per chiarire il metodo di morte nel tessuto cardiaco poiché ciò avrà implicazioni nella pianificazione del trattamento e nella maturazione/durabilità della lesione.

Un'altra particolarità dell'ablazione a campi pulsati è il design dei suoi ultimi cateteri. Il catetere per questo tipo di ablazione ha infatti due configurazioni principali che si rivelano entrambi utili per l'ablazione di diverse parti del miocardio.

Nella sua forma quasi sferica, definita a cesto, si riesce infatti ad ottenere una maggiore precisione sulla zona bersaglio. Nella sua configurazione aperta, definita a petalo di rosa, si riesce invece a massimizzare il contatto con il tessuto [39].

Figura 2.7: Il catetere per l'ablazione a campi pulsati è mostrato su un filo guida con la sua configurazione a Cesto (sinistra) o nella configurazione così detta a Petalo di Fiore (destra). In basso le immagini fluoroscopiche mostrano il catetere in una di queste posizioni, situato all'attaccatura della vena polmonare superiore sinistra (a sinistra) e della vena polmonare inferiore destra (a destra).



2.2 Radioablazione Stereotassica: Onde Elettromagnetiche IR e Tessuti

La radioterapia ablativa stereotassica è una radioterapia altamente focalizzata che colpisce con elevata accuratezza e precisione tumori maligni o benigni ben delimitati e di volume limitato, utilizzando la guida tramite immagini. La radioablazione dell'aritmia stereotassica applica la radioterapia ablativa stereotassica per il trattamento delle aritmie del cuore compresa la fibrillazione atriale.

Studi clinici hanno infatti dimostrato che dopo un intervento di radioablazione stereotassica si genera un blocco della conduzione elettrofisiologica fra i tessuti e compare la classica cicatrice fibrosa nel tessuto, il che fornisce una prova del suo potenziale terapeutico verso le aritmie.

La radioterapia ablativa stereotassica è stata utilizzata per la prima volta per trattare i tumori al cervello con l'obiettivo di fornire elevate dosi terapeutiche al tessuto bersaglio previsto, riducendo invece al minimo le dosi che potrebbero raggiungere il tessuto anatomico sano adiacente. Con i continui progressi nella radioterapia, come l'imaging, il tracciamento e la modulazione dell'intensità, l'uso della radioterapia ablativa stereotassica è stato esteso ad altri organi. La radioablazione stereotassica è stata recentemente studiata per l'utilizzo nelle procedure di ablazione cardiaca in caso di ablazione transcateretere fallita o controindicata [40].

Prima del trattamento anche in questo caso vengono eseguiti esami di imaging avanzati del cuore, come la tomografia computerizzata o la risonanza magnetica, per ottenere una mappa dettagliata della struttura del cuore e delle anomalie elettrofisiologiche. Non trattandosi di un'ablazione transcateretere che può usufruire di sonde o cateteri di mappatura, risulta fondamentale avere una mappatura preventiva ed una in tempo reale per assicurarsi la buona riuscita dell'intervento. I medici utilizzano infatti queste immagini per pianificare con precisione il trattamento. Questo include la definizione della dose di radiazioni necessaria e l'identificazione dei punti specifici all'interno del cuore in cui le radiazioni dovranno essere concentrate.

Durante la procedura, il paziente viene posizionato in modo estremamente preciso, spesso con l'ausilio di sistemi di imaging in tempo reale o guide stereotassiche. Questo assicura che il cuore rimanga nella posizione corretta durante il trattamento e che si proceda con la radioablazione della sola parte interessata.

Le radiazioni vengono quindi erogate con una precisione millimetrica direttamente sulle aree cardiache responsabili delle aritmie. L'obiettivo è distruggere o modificare in modo selettivo i tessuti cardiaci ectopici, in modo da ripristinare un ritmo cardiaco normale [41].

La precisione nell'irraggiamento durante la radioterapia è fondamentale per diversi motivi, primo fra tutti minimizzare i danni ai tessuti sani circostanti preservando la funzionalità degli organi adiacenti. La radioterapia è utilizzata per distruggere le cellule target, ma se usata erroneamente può danneggiare anche i tessuti sani circostanti. Le radiazioni ad alta precisione distruggono o danneggiano irreparabilmente il DNA delle cellule impedendo loro di crescere e dividere. Se allora ad essere colpiti sono tessuti sani si può andare incontro a grosse problematiche.

Nella radioterapia stereotassica vengono utilizzate sia sorgenti di raggi X ad alta energia che sorgenti di raggi gamma ad alta energia, a seconda dell'apparecchiatura specifica utilizzata nella procedura. Entrambe queste sorgenti sono utilizzate per concentrare la dose di radiazione con estrema precisione sulla condizione da trattare. I raggi X e quelli gamma sono onde elettromagnetiche che lavorano ad energie molto elevate ($>124 \text{ eV}$). Vengono comunemente classificate nelle radiazioni ionizzanti, ossia radiazioni che portano energia sufficiente a liberare un elettrone da un atomo, ionizzandolo appunto. I due meccanismi più rilevanti con cui le radiazioni ionizzanti interagiscono con la materia sono l'Effetto fotoelettrico e lo Scattering Compton.

Il primo è il principale meccanismo di interazione tra i raggi elettromagnetici ad alta energia e le molecole biologiche, compreso il DNA. Durante l'effetto fotoelettrico, un fotone dell'onda elettromagnetica colpisce un elettrone legato ad un atomo all'interno del DNA o di altre molecole cellulari. Il fotone cede tutta la sua energia all'elettrone, causando l'espulsione dell'elettrone dall'atomo. Questo processo ionizza l'atomo e può causare danni diretti al DNA circostante. I danni possono includere la rottura dei legami chimici all'interno della molecola di DNA incluse alterazioni alle basi azotate.

Durante il processo di scattering Compton, un fotone colpisce un elettrone in un atomo, ma invece di cedere tutta la sua energia, il fotone cede solo parte della sua energia all'elettrone. Il fotone continua quindi a muoversi in una direzione diversa con una minore energia. Anche se il processo di scattering Compton non causa ionizzazione diretta, può contribuire al danno cellulare causando dispersione di energia (calore in particolare) e producendo radicali liberi altamente reattivi.

Per questi motivi la radioablazione deve generare un fascio il più focalizzato possibile. Inoltre il sistema di pianificazione del trattamento deve calcolare accuratamente la dose prevista per la copertura della dose target e dovrebbero essere chiaramente segnalati e confermati dall'oncologo anche i limiti di dose per gli organi adiacenti a rischio, così da verificare che la tecnica di trattamento scelta sia clinicamente accettabile.

Alla fine della procedura di radioablazione si creano sul tessuto delle lesioni controllate che isolano i focolai ectopici.

Dopo la procedura, il paziente viene monitorato attentamente per valutare la risposta al trattamento e per rilevare eventuali effetti collaterali.

Conclusioni

Il trattamento di fibrillazione atriale attraverso ablazione cardiaca ha fatto enormi passi avanti dagli anni Ottanta ad oggi, sviluppando continuamente nuove tecnologie e nuove tecniche operatorie.

In questo lavoro si è in primis cercato di capire il principio elettrofisiologico che ha stimolato la nascita di questa procedura ospedaliera. Sono state delineati poi i profili delle tecniche attualmente più utilizzate e più promettenti, tentando di dare una descrizione dei principi fisici che le accompagnano.

In quest'ultima parte si cercherà di trarre le conclusioni su aspetti negativi e positivi di ognuna delle procedure.

L'ablazione con radiofrequenza rimane una delle opzioni principali per il trattamento della fibrillazione atriale. Tra i suoi punti a favore ci sono infatti l'efficacia testata su un grande numero di campioni (essendo stata una delle prime tecniche utilizzate), i ridotti tempi di recupero e l'esperienza consolidata in anni di interventi.

Per contro invece resta la ricorrenza della fibrillazione atriale dopo un certo periodo di tempo in alcuni pazienti (richiedendo talvolta procedure ripetute), la durata della procedura (2-4 ore) ed il rischio di carbonizzazione del catetere.

La crioablazione con pallone presenta invece come punti favorevoli il minore rischio di lesioni ai tessuti circostanti (poiché il raffreddamento del pallone evita la presenza di calore che diffonde) e la minore dolorosità percepita dai pazienti durante la procedura.

D'altra parte però c'è una possibile ridotta efficacia specialmente in pazienti con fibrillazione atriale persistente o complicata ed i tempi di recupero più lunghi che servono al tessuto per arrivare alla cicatrizzazione.

L'ablazione con pallone laser permette una precisione elevata nella creazione delle lesioni nel tessuto cardiaco, il che può contribuire a risultati più efficaci e permette una potenziale riduzione dei tempi di procedura ad 1 ora solamente.

Purtroppo però in questo caso si presentano una limitata esperienza ed una limitata fonte di dati a lungo termine essendo una tecnologia relativamente nuova (primi anni 2000) ed è anche un tecnologia a disponibilità limitata poiché non tutte le strutture mediche offrono questo tipo di ablazione.

Anche per l'ablazione a campi pulsati ci sono ridotti tempi di procedura ma elettricità c'è molto margine di sviluppo per riuscire ad ottenere risultati duraturi come suggerito da alcuni studi.

Anche in questo caso però c'è limitata esperienza operatoria e ridotte sorgenti di dati essendo

una tecnologia relativamente nuova (circa 2010).

La radioablazione invece, oltre ad essere l'unica tecnologia che non necessita di accedere fisicamente al cuore attraverso cateteri, permette una precisione estrema nella creazione delle lesioni nel tessuto cardiaco ed è una possibile opzione per pazienti con comorbidità che rendono altre procedure di ablazione meno sicure o efficaci.

Essendo una procedura completamente nuova di cui si registrano nemmeno 10 trattamenti effettuati al mondo, l'archivio di dati a lungo termine è estremamente esiguo. La mancanza di dati è un fattore molto importante nella valutazione di tecnologie in cui la dosimetria è un parametro fondamentale per la valutazione di rischi e complicanze. Inoltre anche in questo caso la disponibilità di questo particolare trattamento nei centri medici è molto limitata.

È importante notare che la scelta tra le diverse opzioni di ablazione cardiaca dovrebbe essere in ogni caso basata sulle specifiche condizioni del paziente, il parere del cardiologo esperto e la disponibilità delle procedure nella struttura medica. La ricerca continua e lo sviluppo tecnologico potrebbero portare ad una maggiore comprensione dell'efficacia a lungo termine delle tecnologie di ablazione ed alla loro maggiore diffusione in futuro.

Bibliografia

- [1] *Catheter Technique for Recording His Bundle Activity in Man*. DOI: 10.1161/01.CIR.39.1.13. URL: <https://www.ahajournals.org/doi/epdf/10.1161/01.CIR.39.1.13> (visitato il 17/08/2023).
- [2] *Electrical Stimulation of the Heart in Patients with Ventricular Tachycardia*. DOI: 10.1161/01.CIR.46.2.216. URL: <https://www.ahajournals.org/doi/epdf/10.1161/01.CIR.46.2.216> (visitato il 17/08/2023).
- [3] Joshua D. Pollock e Amgad N. Makaryus. «Physiology, Cardiac Cycle». In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459327/> (visitato il 25/08/2023).
- [4] Carl J. Wiggers. «STUDIES ON THE CONSECUTIVE PHASES OF THE CARDIAC CYCLE». In: *American Journal of Physiology-Legacy Content* 56.3 (1 lug. 1921), pp. 415–438. ISSN: 0002-9513. DOI: 10.1152/ajplegacy.1921.56.3.415. URL: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajplegacy.1921.56.3.415>.
- [5] Aldo A. Luisada e Donald M. MacCanon. «The phases of the cardiac cycle». In: *American Heart Journal* 83.5 (mag. 1972), pp. 705–711. ISSN: 00028703. DOI: 10.1016/0002-8703(72)90412-7. URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002870372904127>.
- [6] *Constructing the Wiggers diagram using core concepts: a classroom activity*. DOI: 10.1152/advan.00046.2022. URL: <https://journals.physiology.org/doi/epdf/10.1152/advan.00046.2022>.
- [7] Arthur C. Guyton e John E. Hall. *Fisiologia medica*. Google-Books-ID: ZrrC3eX4qfcC. Elsevier srl, 2006. 1156 pp. ISBN: 978-88-214-2936-1.
- [8] *Generation of resting membrane potential*. DOI: 10.1152/advan.00029.2004. URL: <https://journals.physiology.org/doi/epdf/10.1152/advan.00029.2004>.
- [9] David Cardozo. *An intuitive approach to understanding the resting membrane potential*. DOI: 10.1152/advan.00049.2016. URL: <https://journals.physiology.org/doi/epdf/10.1152/advan.00049.2016>.
- [10] BruceBlaus staff. *English: The sodium-potassium pump and related diffusion of sodium and potassium between the extracellular and intracellular space*. 3 Mag. 2014. URL: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sodium-potassium_pump_and_diffusion.png.
- [11] Augustus O. Grant. «Cardiac Ion Channels». In: *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 2.2 (apr. 2009). Publisher: American Heart Association, pp. 185–194. DOI: 10.1161/CIRCEP.108.789081. URL: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCEP.108.789081>.

- [12] *Resting Potential - an overview | ScienceDirect Topics*. URL: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/resting-potential>.
- [13] Manoj Raghavan, Dominic Fee e Paul E. Barkhaus. «Generation and propagation of the action potential». In: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 160. Elsevier, 2019, pp. 3–22. ISBN: 978-0-444-64032-1. DOI: 10.1016/B978-0-444-64032-1.00001-1. URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444640321000011>.
- [14] Silverthorn Dee U. Colombini B. (cur.) Perego C. (cur.) Rufini S. (cur.) *Fisiologia umana. Un approccio integrato. Con Contenuto digitale per download e accesso on line*. Pearson. URL: <https://www.unilibro.it/libro/silverthorn-dee-u-colombini-b-cur-perego-c-cur-rufini-s-cur-/fisiologia-umana-approccio-integrato-contenuto-digitale-download-accesso-on-line/9788891902177>.
- [15] A.J. Pullan, M.L. Buist e L.K. Cheng. *Mathematically modelling the electrical activity of the heart: From cell to body surface and back again*. Gen. 2005, pp. 1–425. DOI: 10.1142/9789812775153.
- [16] G.T. Lines et al. «Mathematical models and numerical methods for the forward problem in cardiac electrophysiology». In: *Computing and Visualization in Science* 5 (gen. 2003), pp. 215–239. DOI: 10.1007/s00791-003-0101-4.
- [17] Bernard Abi-Saleh e Bassam Omar. «Einthoven’s Triangle Transparency: A Practical Method to Explain Limb Lead Configuration Following Single Lead Misplacements». In: *RCM* 11.1 (30 mar. 2010). Number: 1 Publisher: IMR Press, pp. 33–38. ISSN: 1530-6550. DOI: 10.3909/ricm0506. URL: <https://www.imrpress.com/journal/RCM/11/1/10.3909/ricm0506>.
- [18] Elin Trägårdh, Henrik Engblom e Olle Pahlm. «How many ECG leads do we need?». In: *Cardiology Clinics* 24.3 (ago. 2006), pp. 317–330. ISSN: 07338651. DOI: 10.1016/j.ccl.2006.04.005. URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0733865106000208>.
- [19] Jaakko Malmivuo e Robert Plonsey. «Bioelectromagnetism. 15. 12-Lead ECG System». In: gen. 1975, pp. 277–289. ISBN: 978-0195058239.
- [20] Du-Guan Fu. «Cardiac Arrhythmias: Diagnosis, Symptoms, and Treatments». In: *Cell Biochem Biophys* 73.2 (nov. 2015), pp. 291–296. ISSN: 1559-0283. DOI: 10.1007/s12013-015-0626-4.
- [21] *Atrial Fibrillation*. DOI: 10.7326/AITC201703070. URL: <https://www.acpjournals.org/doi/epdf/10.7326/AITC201703070>.
- [22] *Pathophysiological Mechanisms of Atrial Fibrillation: A Translational Appraisal*. DOI: 10.1152/physrev.00031.2009. URL: <https://journals.physiology.org/doi/epdf/10.1152/physrev.00031.2009>.
- [23] Michel Haïssaguerre et al. «Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins». In: *N Engl J Med* 339.10 (3 set. 1998), pp. 659–666. ISSN: 0028-4793, 1533-4406. DOI: 10.1056/NEJM199809033391003. URL: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199809033391003>.
- [24] Daniele Marinucci et al. «Artificial Neural Network for Atrial Fibrillation Identification in Portable Devices». In: *Sensors* 20.12 (2020). ISSN: 1424-8220. DOI: 10.3390/s20123570. URL: <https://www.mdpi.com/1424-8220/20/12/3570>.

- [25] James L. Cox et al. «The surgical treatment of atrial fibrillation: III. Development of a definitive surgical procedure». In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 101.4 (1 apr. 1991), pp. 569–583. ISSN: 0022-5223. DOI: 10.1016/S0022-5223(19)36684-X. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002252231936684X> (visitato il 08/06/2023).
- [26] Melvin M. Scheinman. «Catheter-Induced Ablation of the Atrioventricular Junction to Control Refractory Supraventricular Arrhythmias». In: *JAMA* 248.7 (20 ago. 1982), p. 851. ISSN: 0098-7484. DOI: 10.1001/jama.1982.03330070039027. URL: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1982.03330070039027> (visitato il 18/08/2023).
- [27] John J. Gallagher et al. «Catheter Technique for Closed-Chest Ablation of the Atrioventricular Conduction System». In: *New England Journal of Medicine* 306.4 (28 gen. 1982). Publisher: Massachusetts Medical Society _eprint: <https://doi.org/10.1056/NEJM198201283060402>, pp. 194–200. ISSN: 0028-4793. DOI: 10.1056/NEJM198201283060402. URL: <https://doi.org/10.1056/NEJM198201283060402> (visitato il 18/08/2023).
- [28] Daniele Muser et al. «Role of cardiac imaging in patients undergoing catheter ablation of ventricular tachycardia». In: *Journal of Cardiovascular Medicine* 22.10 (ott. 2021), p. 727. ISSN: 1558-2027. DOI: 10.2459/JCM.0000000000001121. URL: <https://journals.lww.com/jcardiovascularmedicine/pages/articleviewer.aspx?year=2021&issue=10000&article=00001&type=Fulltext>.
- [29] Laurent M. Haegeli e Hugh Calkins. «Catheter ablation of atrial fibrillation: an update». In: *European Heart Journal* 35.36 (21 set. 2014), pp. 2454–2459. ISSN: 1522-9645, 0195-668X. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu291. URL: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehu291>.
- [30] Samuel J. Asirvatham e Matthew J. Swale. «Imaging and Cardiac Ablation». In: *JACC: Cardiovascular Imaging* 4.7 (lug. 2011), pp. 727–729. ISSN: 1936878X. DOI: 10.1016/j.jcmg.2010.12.010. URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936878X11003536>.
- [31] Mohammadali Habibi, Ronald D Berger e Hugh Calkins. «Radiofrequency ablation: technological trends, challenges, and opportunities». In: *EP Europace* 23.4 (6 apr. 2021), pp. 511–519. ISSN: 1099-5129, 1532-2092. DOI: 10.1093/europace/eaab328. URL: <https://academic.oup.com/europace/article/23/4/511/6012853>.
- [32] Jason G. Andrade, Léna Rivard e Laurent Macle. «The Past, the Present, and the Future of Cardiac Arrhythmia Ablation». In: *Canadian Journal of Cardiology*. Looking to the Future of Heart Disease Prevention and Management: A Supplement Marking the 60th Anniversary of the Founding of the Montreal Heart Institute 30.12 (1 dic. 2014), S431–S441. ISSN: 0828-282X. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.07.731. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0828282X14012094>.
- [33] Jason G. Andrade. «Cryoballoon ablation for pulmonary vein isolation». In: *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 31.8 (2020). _eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jce.14459>, pp. 2128–2135. ISSN: 1540-8167. DOI: 10.1111/jce.14459. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jce.14459>.

- [34] Karl-Heinz Kuck et al. «Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation». In: *N Engl J Med* 374.23 (9 giu. 2016), pp. 2235–2245. ISSN: 0028-4793, 1533-4406. DOI: 10.1056/NEJMoa1602014. URL: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1602014>.
- [35] Tilman Maurer, Michael Schlüter e Karl-Heinz Kuck. «Keeping it Simple». In: *JACC: Clinical Electrophysiology* 6.12 (nov. 2020), pp. 1577–1596. ISSN: 2405500X. DOI: 10.1016/j.jacep.2020.08.041. URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405500X20308392>.
- [36] Jamario R. Skeete et al. «Clinical Applications of Laser Technology: Laser Balloon Ablation in the Management of Atrial Fibrillation». In: *Micromachines (Basel)* 12.2 (12 feb. 2021), p. 188. ISSN: 2072-666X. DOI: 10.3390/mi12020188. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7917803/>.
- [37] Alan Sugrue et al. «Cardiac ablation with pulsed electric fields: principles and biophysics». In: *EP Europace* 24.8 (3 ago. 2022), pp. 1213–1222. ISSN: 1099-5129. DOI: 10.1093/europace/euac033. URL: <https://doi.org/10.1093/europace/euac033>.
- [38] Christopher J. Bradley e David E. Haines. «Pulsed field ablation for pulmonary vein isolation in the treatment of atrial fibrillation». In: *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 31.8 (2020). _eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jce.14414>, pp. 2136–2147. ISSN: 1540-8167. DOI: 10.1111/jce.14414. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jce.14414>.
- [39] Vivek Y. Reddy et al. «Pulsed Field Ablation in Patients With Persistent Atrial Fibrillation». In: *Journal of the American College of Cardiology* 76.9 (set. 2020), pp. 1068–1080. ISSN: 07351097. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.07.007. URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109720359398>.
- [40] Marina Chalkia et al. «Stereotactic Arrhythmia Radioablation as a Novel Treatment Approach for Cardiac Arrhythmias: Facts and Limitations». In: *Biomedicines* 9.10 (ott. 2021). Number: 10 Publisher: Multidisciplinary Digital Publishing Institute, p. 1461. ISSN: 2227-9059. DOI: 10.3390/biomedicines9101461. URL: <https://www.mdpi.com/2227-9059/9/10/1461>.
- [41] Songyun Wang et al. «Stereotactic arrhythmia radioablation: A novel therapy for cardiac arrhythmia». In: *Heart Rhythm* 20.9 (set. 2023), pp. 1327–1336. ISSN: 1556-3871. DOI: 10.1016/j.hrthm.2023.04.052.