



Università degli Studi di Padova

Facoltà di Ingegneria

Corso di Laurea Triennale in Ingegneria Biomedica

LA FUNZIONALITÀ RATE RESPONSIVE NEI MODERNI PACEMAKER

Laureando: Alberto Favaro

Relatore: Chiar.mo Prof. Alfredo Ruggeri

Anno Accademico 2012/2013

Padova, 30 Settembre 2013

Indice

CAP. 1 INTRODUZIONE	pag. 5
CAP. 2 IL PACEMAKER	
2.1 I pacemaker asincroni.....	pag. 7
2.2 I pacemaker sincroni.....	pag. 7
2.2.1 I pacemaker a domanda.....	pag. 8
2.2.2 I pacemaker a sincronizzazione atriale.....	pag. 8
2.3 Il codice internazionale.....	pag. 9
2.4 La funzionalità rate responsive.....	pag. 10
CAP. 3 L'INSUFFICIENZA CRONOTROPA	
3.1 Cos'è l'insufficienza cronotropa.....	pag. 11
3.2 Il ruolo del pacemaker.....	pag. 11
3.3 L'incidenza della malattia.....	pag. 12
3.4 Un modello matematico della risposta cronotropa del cuore sotto esercizio.....	pag. 12
CAP. 4 TIPOLOGIE DI SENSORI E IMPLEMENTAZIONI	
4.1 Introduzione.....	pag. 14
4.2 Sistemi a catena aperta (Open-Loop System).....	pag. 14
4.2.1 Sistemi a catena aperta basati su movimenti corporei e accelerazioni.....	pag. 14
4.2.2 Sistemi a catena aperta basati sulla rilevazione della temperatura.....	pag. 15
4.2.3 Sistemi a catena aperta basati sulla rilevazione dell'intervallo QT.....	pag. 17
4.3 Sistemi a catena chiusa (Closed-Loop System).....	pag. 18
4.3.1 Sistemi a catena chiusa che utilizzano segnali dal sistema respiratorio e metabolico.....	pag. 18
4.3.2 Sistemi a catena chiusa che utilizzano segnali cardiaci (pacemaker "inotropi")..	pag. 20

4.4	Approccio ai sistemi multi sensore.....	pag. 21
CAP. 5	UN METODO PER LA REALIZZAZIONE DELLA FUNZIONE RATE RESPONSIVE NEI PACEMAKER BASATO SU ACCELEROMETRO.....	pag. 22
CAP. 6	UN ALGORITMO DI RISPOSTA IN FREQUENZA BASATO SULL'ATTIVITÀ RESPIRATORIA	
6.1	Gli svantaggi delle tecniche del passato e l'attuale stato dell'arte.....	pag. 25
6.3	L'architettura e il funzionamento.....	pag. 26
6.2	Il circuito di controllo.....	pag. 27
CAP. 7	UN PACEMAKER RATE ADAPTIVE EMODINAMICO	
7.1	Le caratteristiche del dispositivo.....	pag. 30
7.2	L'architettura.....	pag. 31
7.3	L'algoritmo principale.....	pag. 32
7.4	Il comportamento nel caso di insufficienza cardiaca.....	pag. 32
7.5	Il processo di correzione dell'intervallo atrioventricolare.....	pag. 33
7.6	Un metodo alternativo.....	pag. 35
CAP. 8	LA CLOSED LOOP STIMULATION	
8.1	Cos'è la Closed Loop Stimulation.....	pag. 37
8.2	Le basi fisiologiche.....	pag. 37
8.3	Le variabili disponibili relative al sistema nervoso autonomo.....	pag.38
8.4	Gli algoritmi utilizzati.....	pag. 39
8.5	I risultati clinici.....	pag. 41
CAP. 9	CONCLUSIONI.....	pag. 44
BIBLIOGRAFIA.....		pag. 45

Capitolo 1

Introduzione

Alla base del funzionamento del sistema cardiovascolare vi è il cuore, un muscolo involontario che funge da doppia pompa e, tramite un funzionamento pulsato periodico, provvede alla distribuzione del sangue nella circolazione sistemica e polmonare. Ogni ciclo cardiaco inizia dalla generazione spontanea del potenziale d'azione, un impulso elettrico prodotto nel nodo del seno, che determina la contrazione del miocardio. Questo segnale viaggia rapidamente attraverso entrambi gli atri fino a raggiungere il nodo atrioventricolare (nodo AV), da qui la propagazione viene ritardata all'incirca di un decimo di secondo per permettere la contrazione completa dell'atrio e quindi il passaggio del sangue all'interno del ventricolo.

Il potenziale d'azione viaggia dunque attraverso il fascio di His e viene distribuito all'interno dei ventricoli determinandone la contrazione e pompando così il sangue nel corpo attraverso il sistema vascolare. Il corretto sincronismo del nodo atrio ventricolare è di cruciale importanza per garantire l'efficienza del cuore come pompa nel distribuire il sangue attraverso l'organismo.

La frequenza con cui viene generato il potenziale d'azione è regolata dal sistema nervoso, ed è grazie a quest'ultimo che il cuore viene incontro alla richiesta di ossigeno e sostanze nutritive da parte del corpo durante lo sforzo fisico aumentando il numero di battiti al minuto (bpm) o viceversa durante il sonno, quando il fisico è rilassato, riducendolo.

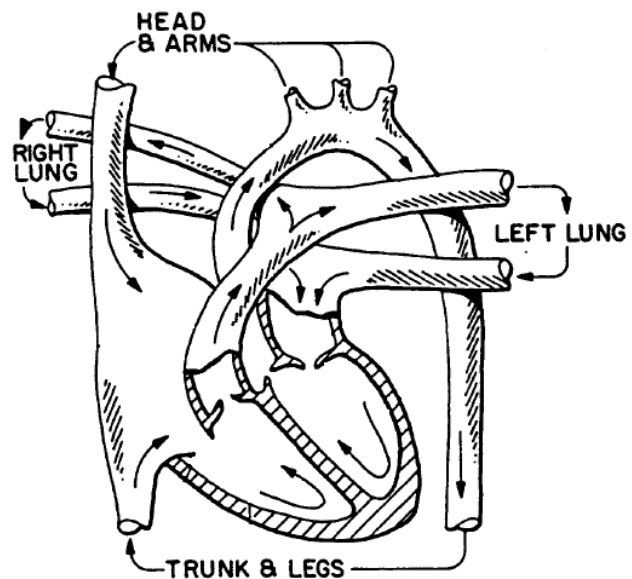


Figura 1: Rappresentazione schematica dei flussi presenti all'interno del miocardio

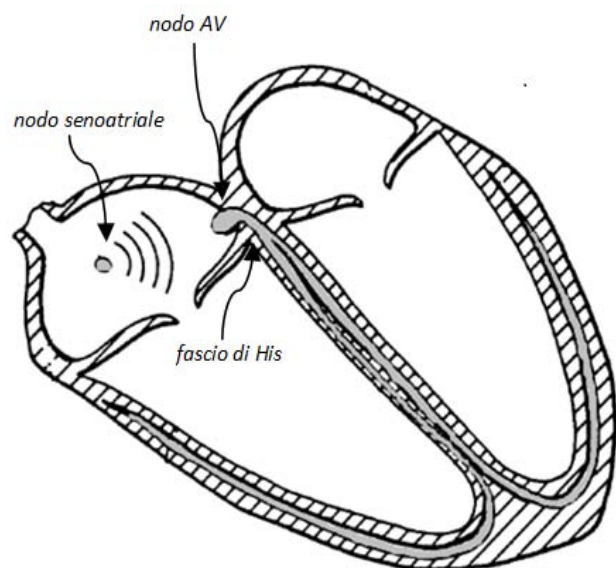


Figura 2: Rappresentazione semplificata del cuore umano che mostra la collocazione del nodo senoatriale e di quello atrioventricolare.

Più in dettaglio, la frequenza cardiaca è funzione dell'equilibrio dinamico del sistema simpatico e parasimpatico.

Sebbene la frequenza intrinseca del nodo seno atriale sia approssimativamente di 100 battiti al minuto, quella a riposo si attesta tra i 60 e gli 80 bpm (1-0.75 Hz) ciò a causa della maggior influenza del sistema parasimpatico, che è artefice di un calo nella frequenza di stimolazione miocardica⁴.

Esistono diverse situazioni in cui la funzionalità del cuore viene compromessa e può essere quindi utile un supporto che fornisca o regolarizzi il battito. Disfunzioni del nodo del seno quali ad esempio bradicardia sinusale e incompetenza cronotropa come pure il blocco atrioventricolare, la tachicardia e la fibrillazione, sono alcune delle patologie a cui si può far fronte mediante l'utilizzo di uno stimolatore elettrico, meglio noto come pacemaker.

Sarà argomento di questa tesi andare ad approfondire le tipologie e il funzionamento di questi dispositivi, ponendo l'attenzione sulla funzionalità rate responsive, che consente di variare la frequenza con cui il dispositivo stimola il muscolo cardiaco in base alle necessità dell'organismo, in particolare in soggetti affetti da insufficienza cronotropa.

Verranno analizzate in dettaglio tutte le possibili configurazioni a seconda della variabile percepita dal pacemaker, valutando gli aspetti positivi e le lacune di ognuna in un'ottica di integrazione uomo-macchina tra il dispositivo e il sistema cardiovascolare.

Una parte cospicua sarà poi dedicata all'analisi dettagliata di quattro diversi algoritmi rate responsive, basati rispettivamente sui dati forniti da:

- un accelerometro;
- l'attività respiratoria;
- la saturazione d'ossigeno nel sangue venoso;
- l'impedenza intracardiaca (Closed Loop Stimulation).

Capitolo 2

Il pacemaker

Il pacemaker cardiaco è uno stimolatore generante impulsi elettrici periodici che vengono trasmessi ad elettrodi comunemente posizionati nella tunica che riveste internamente il cuore (endocardio). In tal modo lo stimolo trasmesso al cuore provoca la sua contrazione.

Esso rappresenta un dispositivo protesico per quegli stati patologici definiti come aritmie cardiache nei quali il cuore non è autonomamente stimolato con la giusta frequenza.

Esistono pacemaker sincroni ed asincroni.

2.1 I pacemaker asincroni

Il pacemaker asincrono è un dispositivo “free running”, ossia il suo stimolo elettrico è a frequenza costante indipendentemente da cosa stia avvenendo nel cuore o nel resto del corpo. Un dispositivo di questo tipo fornisce perciò una frequenza cardiaca programmata e fissa e viene utilizzato in caso di totale assenza di stimolo naturale.

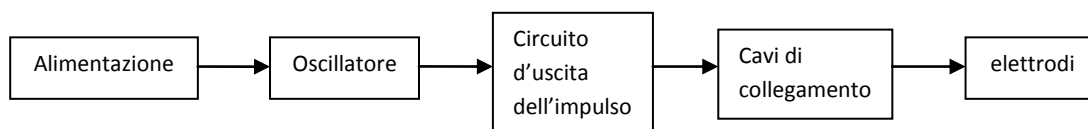


Fig. 3: Schema a blocchi di un pacemaker cardiaco asincrono.

2.2 I pacemaker sincroni

Spesso i pazienti necessitano di stimolazione cardiaca in modo discontinuo, poiché alternano fasi con ritmo cardiaco normale a fasi di aritmia. In tali soggetti non è quindi necessario stimolare i ventricoli in maniera continuativa anzi, in alcuni casi una stimolazione permanente può addirittura portare a gravi complicazioni quali tachicardia e fibrillazione. Perciò in questi casi è importante che il pacemaker non vada in conflitto con il pacing spontaneo del cuore.

Esistono due tipi di pacemaker sincroni: pacemaker a domanda (anche chiamati pacemaker demand o inibiti) e pacemaker a sincronizzazione atriale.

2.2.1 I pacemaker a domanda

In figura 4 è mostrato lo schema di un pacemaker di tipo demand. Questo possiede un circuito di temporizzazione, un circuito di uscita e gli elettrodi, come un pacemaker asincrono, ma ha anche un anello di retroazione.

Dopo ciascuno stimolo il circuito di temporizzazione si riavvia, fa trascorrere un opportuno intervallo di tempo e quindi genera l'impulso successivo. Tuttavia, se durante questo intervallo di tempo si verifica un battito naturale del ventricolo, il circuito di retroazione individua il complesso QRS del segnale ECG fornito dagli elettrodi e lo amplifica. Questo dato è impiegato per riavviare il circuito di temporizzazione, che quindi attenderà nuovamente il periodo di tempo fissato, prima di produrre un stimolo artificiale. In questo modo, quando il cuore funziona correttamente, ovvero ha una frequenza naturale maggiore della frequenza stabilita dal circuito di temporizzazione, il pacemaker rimane in posizione di attesa e la frequenza viene impostata dal nodo del seno. Non appena si verifica un'aritmia temporanea, invece, subentra il pacemaker nel controllo della frequenza.

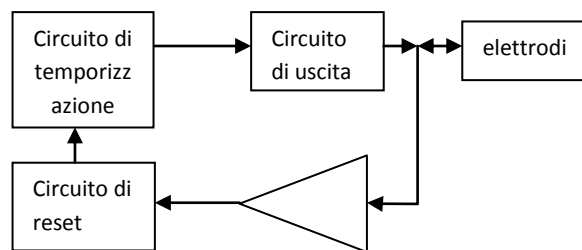


Fig.4: Pacemaker sincrono di tipo demand.

2.2.2 I pacemaker a sincronizzazione atriale

Il pacemaker a sincronizzazione atriale (anche detto sincronizzato o triggerato) è un dispositivo progettato per ovviare ad un blocco di conduzione tra atrio e ventricolo.

Normalmente, il segnapassi fisiologico del cuore, posto nel nodo senoatriale, avvia il ciclo cardiaco stimolando la contrazione atriale e fornendo quindi uno segnale elettrico al nodo atrioventricolare che, dopo un opportuno tempo di ritardo, stimola i ventricoli.

Purtroppo non sempre vi è un corretto funzionamento del blocco AV e l'impulso di contrazione può non arrivare puntuale ai ventricoli, da qui l'utilizzo di un pacemaker sincronizzato.

Il funzionamento di questo dispositivo prevede che il segnale elettrico corrispondente alla contrazione atriale (onda P nel segnale ECG), captato mediante un elettrodo impiantato in atrio, venga utilizzato per attivare il pacemaker.

Come descritto in figura 5, il segnale rilevato dall'elettrodo viene amplificato, passa attraverso una porta, fino a raggiungere un sistema che genera un ritardo pari a circa 120ms, equivalente a quello generato dal nodo atrioventricolare in un individuo sano, allo scadere dei quali viene spedito un impulso nel ventricolo per determinarne la contrazione.

L'utilizzo di un sistema di inibizione, attivato dal segnale ricevuto dall'atrio, chiude momentaneamente la porta in ingresso impedendo la generazione di artefatti causati dalla contrazione ventricolare che potrebbero stimolare ulteriori contrazioni non volute.

Spesso il pacemaker a sincronizzazione atriale è progettato per funzionare anche a frequenza fissa nel caso di assenza dello stimolo atriale. Ciò è realizzato combinando la struttura di un pacemaker di tipo demand con quella del pacemaker triggerato⁸.

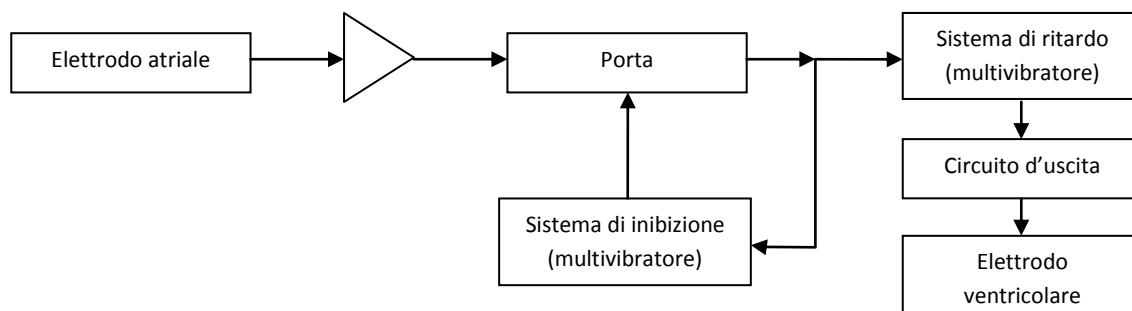


Fig. 5: Pacemaker cardiaco a sincronizzazione atriale

2.3 Il codice internazionale

Da quando ha fatto la sua comparsa nei primi anni Sessanta il pacemaker è passato dall'essere un semplice stimolatore a doppio transistor e frequenza fissa, ad un sofisticato dispositivo bicamerale programmabile. In virtù di questo sviluppo si è vista la necessità di sostituire all'ormai datato sistema di identificazione ICHD a 3 lettere, un più complesso ma più esaustivo codice noto come NASPE/BPEG (North American Society of Pacing and Electrophysiology/British Pacing and Electrophysiology Group) che prevede l'utilizzo di 5 lettere di riferimento.

In ordine le lettere stanno a significare:

- la camera stimolata;
- la camera sentita dall'elettrodo di sensing;
- il modo di funzionamento;
- la programmabilità del dispositivo, la disponibilità della telemetria e, aspetto di maggiore interesse per i nostri fini, la regolazione in frequenza;
- funzione antitachiaritmia.

Position I	Position II	Position III	Position IV	Position V
Pacing Chamber(s)	Sensing Chamber(s)	Response(s) to Sensing	Programmability	Anti-Tachycardia Function(s)
O= None	O= None	O= None	O= None	O= None
A = Atrium	A = Atrium	I = Inhibited	P = Programmable	P = Pacing
V = Ventricle	V = Ventricle	T = Triggered	M= Multiprogrammable	S = Shock
D = Dual (A+V)	D = Dual (A+V)	D = Dual (I+T)	C = Communicating	D = Dual (P+S)
			R = Rate Modulation	

Figura 6: Codice NASPE/BPEG

2.4 La funzionalità rate responsive

Diversamente dal passato i pacemaker odierni non si limitano più a mantenere in vita il paziente ma hanno come obiettivo quello di fargli condurre una vita normale in tutte le possibili situazioni che questo può trovarsi a vivere. Ciò significa che il dispositivo deve essere in grado di fornire un adeguato supporto sia che il paziente stia dormendo sia che compia sforzi fisici o mentali, laddove non vi sia più una corretta funzionalità del nodo del seno come segnapassi naturale.

Il pacemaker deve percepire la necessità di un aumento di frequenza del battito cardiaco per poter soddisfare un'aumentata domanda di ossigeno e sostanze nutritive da parte dell'organismo. Questa caratteristica molto importante è nota come funzionalità rate responsive (o rate adaptive) e permette, tramite l'utilizzo di biosensori che rilevano segnali di tipo elettrico, fisico o chimico, di segnalare la necessità di una variazione di frequenza.

Analogamente ai pacemaker di tipo inibito, il controllore è comunque in grado di determinare se è effettivamente richiesta una stimolazione artificiale e può quindi tenere in uno stato dormiente il dispositivo nel caso in cui il sistema di pacing naturale del paziente funzioni.

Tuttavia non esiste ancora un sensore e un algoritmo ideali che siano in grado di riprodurre precisamente la funzione di regolazione esercitata dal sistema nervoso sulla frequenza di pacing, ma grandi passi avanti sono stati fatti tramite un miglioramento continuo degli algoritmi che convertono il segnale di sensing ricevuto in un'appropriata frequenza cardiaca, introducendo nuove tipologie di nuovi sensori, o combinandone assieme diversi tipi^{8,9}.

Capitolo 3

L'incompetenza cronotropa

3.1 Cos'è l'insufficienza cronotropa

Molti pazienti che manifestano disfunzioni del nodo del seno o blocco AV presentano anche una certa difficoltà nel raggiungere e mantenere un'adeguata frequenza di stimolazione durante lo sforzo fisico e, successivamente, nel recupero della frequenza di riposo.

L'incapacità del nodo del seno di incrementare adeguatamente la frequenza cardiaca sotto sforzo è chiamata incompetenza cronotropa e, sotto un profilo clinico, la si intende come l'impossibilità di raggiungere, durante l'esercizio massimale, una frequenza pari almeno al 75% della frequenza massimale (Fmax), data da:

$$F_{max} = 220 - \text{età del soggetto}$$

Questa condizione patologica si manifesta in forme diverse che includono una lenta ascesa della frequenza nelle fasi iniziali e medie dell'esercizio, l'instabilità della frequenza stessa in fase di sforzo massimale con improvvise cadute e risalite, concludendosi con una repentina caduta al termine dell'esercizio³.

Una persona affetta da questo tipo di disturbo tende a sperimentare spossatezza e difficoltà nel compiere anche alcune semplici azioni quotidiane.

La possibilità di compiere lavoro fisico incide notevolmente sulla qualità della vita di una persona, ed è accompagnato dall'incremento nel consumo d'ossigeno. In una persona sana, la quantità di ossigeno richiesto aumenta di 4 volte durante lo sforzo massimale. Questa condizione è raggiunta tramite un incremento di 2.2 volte nella frequenza cardiaca, dello 0.3 nel volume sistolico e dell'1.5 nella differenza d'ossigenazione tra sangue arterioso e venoso. Perciò l'aumento della frequenza cardiaca è ciò che maggiormente influisce sulla capacità di compiere esercizi aerobici. Non c'è nulla di cui stupirsi quindi se l'incompetenza cronotropa è la principale causa di intollerabilità all'esercizio fisico⁴.

3.2 Il ruolo del pacemaker

In presenza di insufficienza cronotropa, l'elettrostimolazione cardiaca tramite pacemaker si è dimostrata vantaggiosa, determinando miglioramenti nella qualità della vita, nella prevenzione della fibrillazione atriale e dell'ictus, riducendo le ospedalizzazioni e garantendo la sopravvivenza del paziente. L'utilizzo di pacemaker rate reresponsive in particolare, ha dimostrato benefici clinici ripristinando un corretto incremento di frequenza durante esercizio.

3.3 L'incidenza della malattia

Alcuni studi hanno dimostrato che sono soggette a incompetenza cronotropa sia persone non portatrici di pacemaker come pure quelle già in cura con questo tipo di ausilio biomedico; in particolare tra questi ultimi la patologia colpisce tra il 34% e il 42% degli individui^{1,2}, percentuali non certo irrisorie che fanno ben comprendere gli sforzi delle case produttrici nel migliorare costantemente le tecnologie e gli algoritmi su cui si basano i pacemaker rate responsive.

Ancora più interessante è il risultato di una ricerca⁵ condotta su 38 portatori di pacemaker alcuni con disfunzione del seno e altri con blocco atrio-ventricolare. Lo studio ha evidenziato chiaramente come l'incompetenza cronotropa sia progressiva in questi soggetti e peggiori con il tempo; inoltre persone non affette da questo tipo di patologia possono cominciare a sperimentarla dopo l'impianto del dispositivo, ragione per cui anche i portatori con corretta risposta in frequenza in situazione di sforzo, possono diventare incompetenti nel giro di pochi anni. Per questo motivo in generale tutti i pazienti dovrebbero essere trattati con pacemaker rate responsive fin dall'inizio a causa della concreta possibilità di comparsa dell'incompetenza cronotropa.

3.4 Un modello matematico della risposta cronotropa del cuore sotto esercizio⁶

Si definisce cardiac output (CO) la quantità di sangue pompato ogni minuto dal cuore nel corpo, e si esprime come prodotto tra la frequenza cardiaca e il volume sistolico (quantitativo di sangue pompato ad ogni battito).

Le persone affette da un'inappropriata risposta in frequenza non riescono a raggiungere il giusto livello di CO richiesto durante l'esercizio fisico dal corpo, che in tal modo riceve meno ossigeno e sostanze nutritive di quelli necessari a sostenere adeguatamente lo sforzo.

È importante capire come, normalmente, il battito cardiaco vari in frequenza a seconda dell'intensità dell'esercizio affinché si possa adeguatamente programmare l'algoritmo che regola il pacemaker in modo tale da fargli ottenere la risposta in frequenza più opportuna.

Si è scoperto che la frequenza massima raggiungibile dal cuore decresce linearmente con l'età. Inoltre anche il valore sub massimale di frequenza con cui ogni soggetto reagisce allo sforzo fisico è legata all'età e varia in accordo con l'intensità dello sforzo, a partire della frequenza cardiaca a riposo fino a quella massima raggiungibile.

Wilkoff ha proposto un metodo semplice, ma allo stesso tempo rigoroso, tutt'oggi molto usato per il calcolo della variazione in frequenza di un cuore sano durante la fase esercizio fisico, prendendo come variabili l'età del soggetto, la frequenza a riposo, la capacità funzionale cardiaca e l'intensità dello sforzo. Si definiscono:

- Metabolism Equivalent (MET) il volume di ossigeno consumato, dove $1\text{MET} = 3.5\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1} = V_{O_2}$
- massima frequenza cardiaca prevista (MPHR) il risultato di (220-età);
- riserva di frequenza (HRR) la differenza tra MPHR e la frequenza a riposo.
- riserva metabolica (MR) la differenza tra il carico di lavoro massimale raggiunto e il carico di lavoro a riposo, misurato in METS e quindi corrispondente al 100% dell'MR.

La relazione tra MET e intensità dell'esercizio fisico è descritta nel Chronotropic Assessment Exercise Protocol (CAEP).

I test clinici effettuati hanno portato a considerare il campo di variazione della frequenza come una funzione lineare dell'intensità dello sforzo ottenendo così la seguente relazione per il calcolo della frequenza corrispondente ad un determinato sforzo fisico:

$$HR\ stage = \frac{[220 - age - HR\ rest] \cdot [METS\ stage - 1]}{METS\ peak - 1} + HR\ rest$$

Questa semplice espressione matematica basata su una relazione lineare è indipendente dal protocollo di esercizio utilizzato su un range molto ampio d'età e di capacità funzionali cardiache. È così possibile definire la frequenza "target" che il pacemaker deve raggiungere ad un determinato livello di sforzo rendendo il protocollo CAEP uno strumento utile anche a verificare la corretta risposta cronotropa del paziente.

Capitolo 4

Tipologie di sensori e metodi d'implementazione^{10,11,12}

4.1 Introduzione

In che modo e in quale misura è possibile restaurare il controllo fisiologico cardiovascolare tramite il pacemaker? Questa è la domanda da porsi prima di progettare un sistema sensor-controlled, specialmente se l'intento è quello di creare un sistema multisensore, eventualità che deve tener conto del fatto che, dal punto di vista bioingegneristico, è preferibile non combinare mai sensori della stessa categoria. Verranno ora presentate, quindi, le varie le tipologie di sensori e le interazioni che essi hanno con il sistema di controllo cardiovascolare, trattando i sottosistemi tecnici e fisiologici come un sistema integrato uomo-macchina.

La principale distinzione è tra sistemi a catena aperta e a catena chiusa.

4.2 Sistemi a catena aperta (Open-Loop System)

La stimolazione avviene in accordo con il segnale proveniente dal sensore attraverso un algoritmo senza nessun feedback relativo allo stato emodinamico e agli effetti indotti dalla variazione della frequenza di pacing, che non alterano quindi in alcun modo il parametro di sensing.

L'idea basilare dei sistemi a catena aperta è di percepire il fattore di stress principale, o un parametro ad esso strettamente legato, e usare una correlazione "a priori" tra il segnale proveniente dal sensore e la frequenza definita adeguata a tale grandezza.

Il vantaggio di questa architettura è la facilità d'implementazione che solitamente non richiede un particolare tipo di elettrodo. Tuttavia è chiaro che questo sistema è ben distante dal ristabilire il controllo cardiovascolare fisiologico.

4.2.1 Sistemi a catena aperta basati su movimenti corporei e accelerazioni

È probabilmente il più elementare tra i pacemaker rate responsive poiché la rilevazione non è direttamente legata al metabolismo, ma piuttosto ad una grandezza puramente fisica che fornisce una stima dello sforzo compiuto dal soggetto.

L'analisi di vibrazioni e accelerazioni dovute al movimento del corpo, che principalmente si concentrano nella banda 1-50Hz, viene effettuata utilizzando il numero di volte che il segnale supera una determinata soglia oppure integrando il segnale ricevuto.

Un'architettura di sensing basata sulla rilevazione della temperatura venosa centrale permette quindi di rilevare una grandezza fisiologica piuttosto che una puramente fisica (movimento, accelerazione). Ma nonostante ci sia uno stretto legame tra il sistema termoregolatore e quello cardiovascolare, ciò non significa che, l'utilizzo di questo sensore, permetta il raggiungimento di un sistema a catena chiusa.

Come si può notare dalla parte bassa della figura 9, il meccanismo fisiologico di termoregolazione è identificato mediante un sistema a catena chiusa caratterizzato dall'ipotalamo e dalle altre strutture di regolazione che ricevono delle informazioni relative alla temperatura interna tramite dei sensori biologici e attuano il controllo gestendo l'attività vaso-motoria, la produzione di zuccheri e il metabolismo.

Come risultato la temperatura corporea è continuamente controllata tramite questo sistema a feedback negativo.

L'aspetto fondamentale è che, purtroppo, il pacemaker rimane al di fuori di questa architettura a catena chiusa e percepisce un parametro che è già mantenuto quasi costante dal sistema termoregolatore, contando interamente sul fatto che la termoregolazione fisiologica non raggiunge la perfetta stazionarietà della temperatura corporea. A ragione di ciò, in questo contesto, il parametro di sensing altro non è che una grandezza "più fisiologica" utile come indicatore soltanto indiretto di uno stress psicofisico, determinando così una bassa sensibilità e un tempo di risposta lungo.

Anche in questo caso, quindi, siamo ben distanti dal raggiungimento dell'ideale controllo cardiovascolare, ma esiste anche un ulteriore limite: la temperatura corporea infatti non varia solo in funzione dello sforzo compiuto, fisico o mentale che sia, ma anche a seguito di infezioni, variazioni esterne di temperatura, bagni caldi, bibite fredde o calde, tutte eventualità che non necessitano un aumento della frequenza cardiaca.

Nonostante queste limitazioni studi clinici hanno dimostrato la capacità di questo sistema di sensing di ripristinare la risposta cronotropa in un gran numero di attività associate all'aumento della frequenza cardiaca. In particolare, come mostrato in figura 10, l'utilizzo del gradiente di variazione della temperatura piuttosto

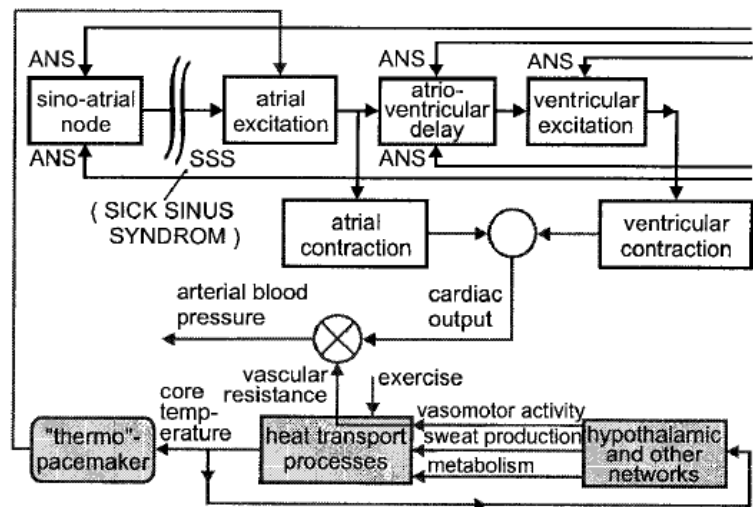


Figura 9: Il "thermo-pacemaker" usa la temperatura venosa centrale determinando un sistema open-loop.

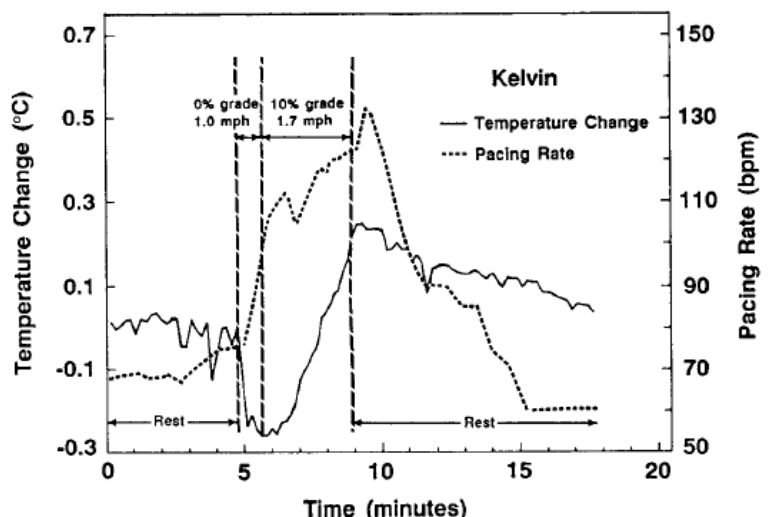


Figura 10: La temperatura viene rilevata per mezzo del termistore posto nel catetere. All'inizio dello sforzo la temperatura decresce determinando un repentino aumento della frequenza cardiaca, col protrarsi dell'esercizio la temperatura intracardiaca sale determinando un'ulteriore aumento della frequenza di pacing.

che la temperatura in sé ha permesso lo sviluppo di un algoritmo che utilizza l'iniziale decrescita del parametro per innescare un immediato aumento della frequenza cardiaca.

Il sensore più utilizzato per questo tipo di misura è un resistore elettrico, che utilizza la variazione di resistenza di un semiconduttore in funzione della temperatura, meglio noto con il nome di termistore.

4.2.3 Sistemi a catena aperta basati sulla rilevazione dell'intervallo QT

Uno dei primi sistemi rate responsive sviluppati è stato il pacemaker basato sull'analisi dell'intervallo QT, il quale rilevava un segnale puramente cardiaco. È noto infatti che l'esercizio fisico e lo stress mentale influenzano la durata della ripolarizzazione ventricolare, cosa che si esprime dall'accorciamento del periodo di tempo tra l'inizio dell'onda Q e la fine dell'onda T (intervallo QT).

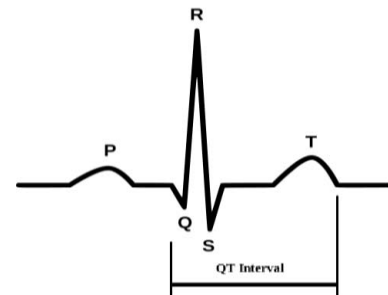


Figura 11: Intervallo QT nel segnale ECG

L'accorciamento dell'intervallo QT è provocato principalmente dalla secrezione di catecolamine dovuta all'intervento del sistema simpatico. Tuttavia, ciò che maggiormente influisce sulla risposta in frequenza fisiologica, rimangono i segnali cronotropi neuronali. Per questo motivo il feedback che è possibile ricevere dalle catecolamine è in realtà relativamente piccolo. Ecco perché un "QT-pacemaker" deve essere visto come un'architettura che virtualmente sviluppa una catena aperta e, se non adeguatamente programmato, può anche comportare l'insorgere di feedback positivo.

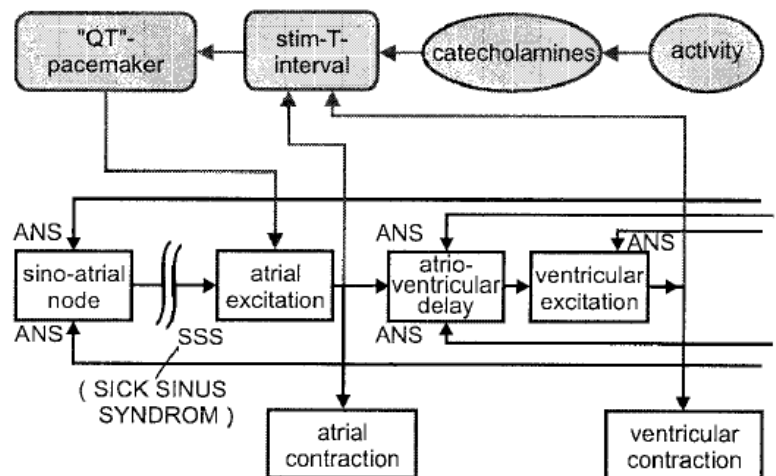


Figura 12: Il pacemaker basato sulla rilevazione dell'intervallo QT, nonostante l'apparenza, realizza un sistema a catena aperta.

Alcuni problemi sono stati evidenziati con l'uso di questa metodologia in pazienti sottoposti a terapia tramite beta-bloccanti, farmaci che inibiscono la risposta alle catecolamine riducendo la modifica dell'intervallo QT.

Di conseguenza l'adattamento in frequenza prodotto dal pacemaker in questi soggetti risulta meno efficace, sebbene alcune modifiche nella curva di risposta del dispositivo possano risolvere il problema.

4.3 Sistemi a catena chiusa (Closed-Loop System)

Un controllo a catena chiusa prevede che l'adattamento in frequenza prodotto dal pacemaker sulla base di una variazione del parametro di sensing determini in quest'ultimo una modifica nella direzione opposta (feedback negativo).

Sebbene questa sia la condizione necessaria per il ripristino del controllo fisiologico originario, a volte ciò può non essere sufficiente. Determinante è infatti la scelta del parametro di sensing in base a come questo si integra nel sistema di controllo cardiovascolare.

Se per difetti di progettazione il sistema non agisce in maniera opposta rispetto al disturbo (nel nostro caso il parametro di sensing), il pacemaker genererà un feedback positivo estremamente pericoloso per l'instaurarsi di tachicardia.

4.3.1 Sistemi a catena chiusa che utilizzano segnali dal sistema respiratorio e metabolico

La saturazione d'ossigeno (S_{VO_2}) è una grandezza che decresce in pochi secondi dall'inizio dell'esercizio fisico riflettendo il bisogno metabolico in risposta allo sforzo. Né l'allenamento, né problemi cardiaci affliggono significativamente la relazione tra frequenza di pacing e S_{VO_2} , per questo motivo queste due variabili possono essere proficuamente combinate in un meccanismo di autoregolazione basato su feedback negativo.

La saturazione di ossigeno può essere rilevata direttamente usando alternativamente luce rossa e infrarossa emessa da un diodo ad emissione di luce (LED) e un fotosensore montati su un catetere posto nel ventricolo destro.

Il principale limite di questa tecnologia è associato all'attenuazione del segnale di sensing percepito a causa del deposito di fibrina e della crescita di tessuto sulla superficie esterna del sensore che finiscono per oscurare la luce trasmessa dal LED alterando i risultati.

Per limitare il problema si è pensato di rivestire i sensori con del materiale che ritardi il deposito di sostanze oppure di utilizzare contemporaneamente sullo stesso catetere due LED separati, sistema, quest'ultimo, che ha dato finora buoni risultati sia in vitro che in vivo.

Un altro parametro di sensing che può essere utilizzato è la frequenza respiratoria, che sale in concomitanza con l'aumentare di quella cardiaca.

Una delle tecniche utilizzate per la misura di questa grandezza è l'analisi della variazione nel tempo dell'impedenza rilevata tra la cassa del pacemaker e un elettrodo ausiliario posto sottocute all'altezza del petto.

Infine c'è la ventilazione al minuto, che corrisponde alla quantità d'aria mobilizzata in un minuto durante la respirazione.

Questo parametro si può rilevare con l'utilizzo di un catetere bipolare, attraverso cui l'impedenza è misurata applicando una corrente tra l'elettrodo e il pacemaker stesso, e misurando poi il relativo voltaggio.

La frequenza con cui varia l'impedenza corrisponde esattamente a quella di respirazione e l'ampiezza del segnale di tensione rilevato è indicativa del volume d'aria inspirata. La ventilazione al minuto viene quindi stimata semplicemente combinando questi due dati rilevati e, dopo aver stabilito un valore basale, questo sistema applica un'opportuna risposta in frequenza per valori di ventilazione superiori a quello a riposo.

Frequenza respiratoria e ventilazione al minuto sono parametri di indubbia utilità che, però, possono essere soggetti ad artefatti come nel caso di movimento degli arti.

L'azione dello starnutire invece, tende a far aumentare ingiustamente la frequenza, mentre parlare durante l'esercizio fisico la mantiene più bassa del dovuto.

In figura 14 sono riportati due sistemi: uno basato sulla rilevazione della ventilazione al minuto, l'altro sulla saturazione di ossigeno nel sangue venoso S_{VO_2} (nonostante anche la frequenza respiratoria possa essere considerata un parametro altrettanto valido).

Nel primo caso il centro respiratorio percepisce i valori di pCO_2 , pH e pO_2 e utilizza queste informazioni per modificare la ventilazione al minuto affinché, nonostante i fattori di stress fisico e psicologico, sia mantenuta una certa costanza nei parametri nel sistema circolatorio centrale.

È bene evidente poi, come il controllo circolatorio che avviene per mezzo dell'output cardiaco abbia un grande impatto sul sistema metabolico, e quindi anche sul parametro S_{VO_2} .

In entrambe le situazioni viene a crearsi un sistema di feedback negativo che, nel caso del pacemaker basato sulla saturazione d'ossigeno, sente e modifica esattamente un parametro che viene alterato in maniera diretta dal fattore di stress.

Ecco perché, nonostante possa esserci una somiglianza apparente con la situazione precedentemente

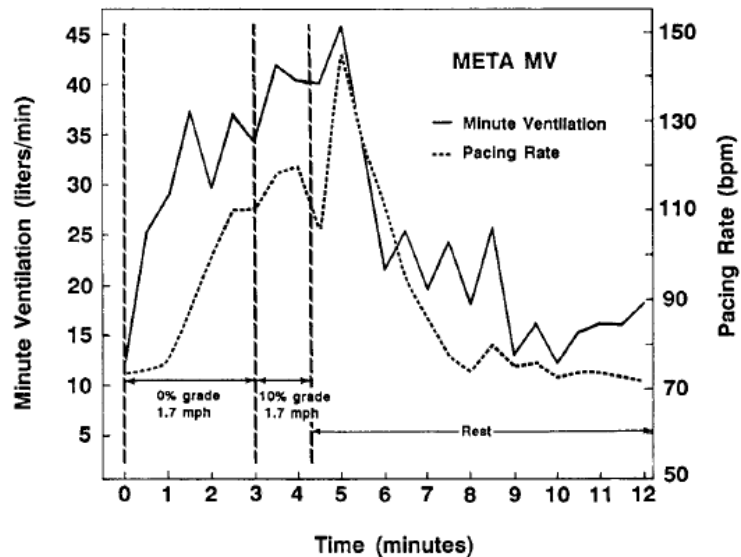


Figura 13: L'analisi di ampiezza e frequenza di variazione dell'impedenza toracica durante l'esercizio permette di determinare il parametro ventilazione al minuto attraverso cui il pacemaker sviluppa la funzionalità rate responsive.

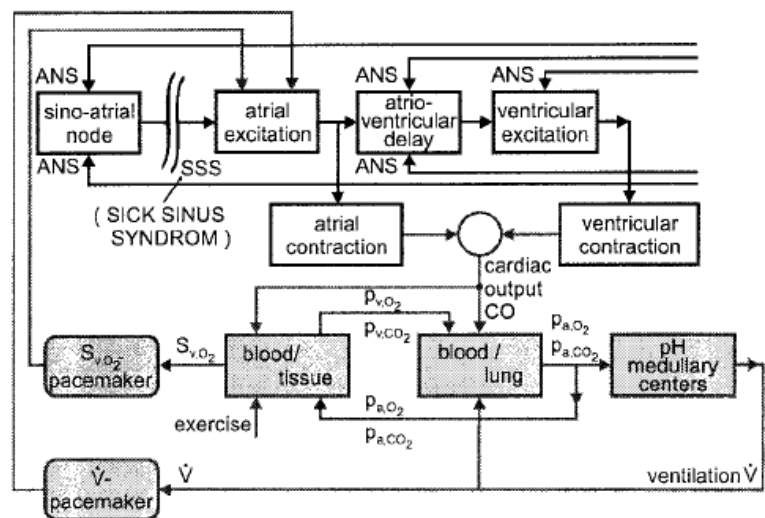


Figura 14: Segnali provenienti dal sistema respiratorio e metabolico come S_{VO_2} e ventilazione al minuto determinano una configurazione a catena chiusa, poiché c'è un accoppiamento diretto tra sistema cardiaco e respiratorio tramite il parametro cardiac output.

analizzata del termo-pacemaker, in realtà in questo caso un sistema closed-loop è effettivamente raggiunto.

Tuttavia è necessario puntualizzare che il perfetto sistema di controllo cardiovascolare non è ancora stato ristabilito. A questo proposito potrebbe essere d'aiuto il supporto di un segnale di sensing aggiuntivo, preferibilmente cardiaco, che però farebbe sorgere alcuni problemi legati alla stabilità, longevità e al consumo di energia.

4.3.2 Sistemi a catena chiusa che utilizzano segnali cardiaci (pacemaker "inotropi")

Diversi sistemi rate responsive sono stati sviluppati basandosi su segnali relativi alla contrazione ventricolare.

L'obiettivo comune è quello di estrarre da questi segnali ventricolari alcune informazioni inotrope (relative cioè alla forza di contrazione del cuore) provenienti dal sistema nervoso autonomo e così facendo raggiungere un controllo basato su un feedback emodinamico.

Va comunque tenuto a mente che il segnale inotropo è dovuto essenzialmente al controllo simpatico, mentre il vero obiettivo per un pacemaker rate responsive è replicare il segnale fisiologico di controllo della frequenza (cronotropo dunque) che è prodotto dall'interazione di entrambi i sistemi: simpatico e parasimpatico. Per questo motivo ulteriori studi dovrebbero appurare l'effettiva correlazione tra il segnale inotropo e cronotropo, anche se può essere che l'informazione ignorata della componente parasimpatica abbia, in realtà, una rilevanza minima.

Poiché il sangue ha una resistenza elettrica diversa da quella dei tessuti, è possibile rilevare le variazioni cicliche di tensione nel miocardio immettendone all'interno una debole corrente (l'espulsione del sangue durante la fase di contrazione determina una caduta nell'impedenza rilevata dal pacemaker).

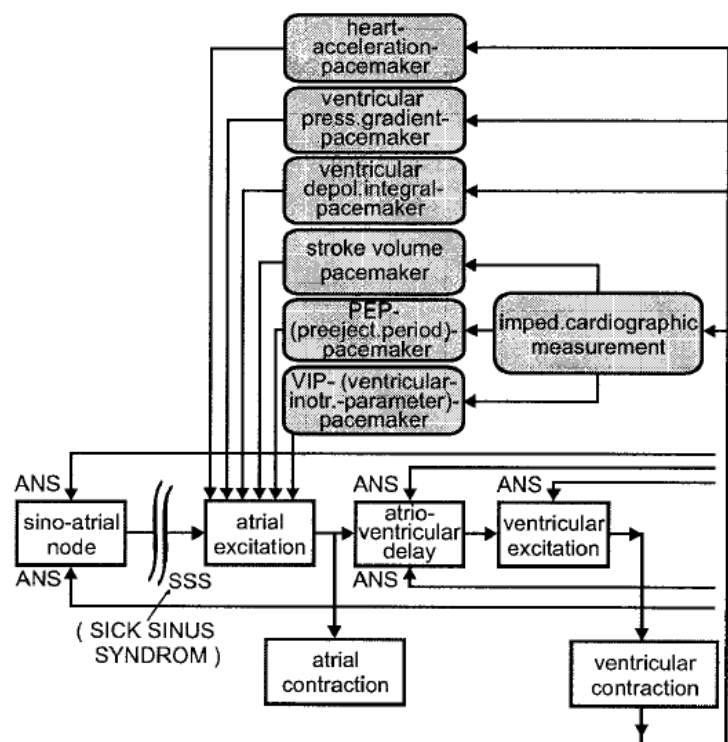


Figura 15: I segnali cardiaci che permettono una configurazione a catena chiusa. I parametri "inotropi" si collegano con i segnali del sistema simpatico del sistema nervoso autonomo

Sono stati proposti diversi approcci nell'uso dell'impedenza intracardiaca. Il primo analizza una variazione nell'ampiezza dell'impedenza dando una stima del volume sistolico (stroke volume), ovvero della quantità di sangue pompata ad ogni battito dal ventricolo, quando questa aumenta vengono incrementati anche i battiti cardiaci al minuto con l'obiettivo di mantenere il volume sistolico ad un valore pressoché costante. Altrimenti, è possibile anche valutare il cosiddetto intervallo di preeiezione ventricolare (PEP), ovvero il

tempo che passa tra lo stimolo di pacing e l'inizio dell'effettiva variazione d'impedenza. La frequenza di pacing viene fatta aumentare in funzione dell'accorciamento del PEP.

Una delle principali difficoltà nell'analisi del PEP riguarda l'identificazione precisa della fine dell'intervallo. Per evitare il problema spesso viene utilizzato il parametro inotropo ventricolare (VIP). Il metodo utilizzato, anch'esso basato su una misura di impedenza, seleziona un intervallo favorevole all'interno del PEP definito come "regione d'interesse" (ROI) in cui il segnale viene analizzato.

Il gradiente di depolarizzazione ventricolare (VDG) è un metodo più semplice rispetto a quelli sopraindicati (i quali effettuano una complessa analisi dell'impedenza intracardica), poiché si basa sulla misura elettronica dell'integrale del segnale QRS. Questo valore diminuisce se è presente uno stress psicofisico nel soggetto non contrastato da un opportuno aumento nella frequenza di pacing, viceversa un eccessivo numero di battiti durante il riposo ha come effetto quello di far aumentare il valore VDG. È così possibile creare un'architettura a catena chiusa che modifichi la frequenza di battito del miocardio puntando a mantenere costante il parametro.

L'esercizio fisico infine, ha un grande impatto anche sulla pressione intraventricolare, la cui forma d'onda, rilevabile tramite un sensore piezoelettrico, tende ad aumentare in ampiezza diminuendo invece in durata. È possibile quindi calcolare il cosiddetto gradiente di depolarizzazione ventricolare come la derivata prima della pressione rispetto al tempo che, come è stato dimostrato, ha un stretto legame con la frequenza imposta dal nodo del seno.

Dal punto di vista del sistema uomo-macchina tutte le architetture appena analizzate sono equivalenti, cosicché le questioni principali da porsi in fase di progettazione riguardano principalmente la disponibilità del sensore, l'affidabilità e la stabilità.

4.4 Approccio ai sistemi multisensore.

L'industria dei pacemaker sembra essere molto entusiasta dei progressi fatti finora nel tentativo di compensare le limitazioni intrinseche degli attuali sensori utilizzandone delle combinazioni all'interno della stessa architettura.

Anche se molti medici sono incerti nel considerare gli sforzi atti a sviluppare dispositivi sempre più complessi e costosi realmente utili per i pazienti, i quali certo non mirano a raggiungere grandi risultati sportivi, in realtà bisogna puntualizzare che i continui processi di ricerca in questo campo si riflettono specialmente in benefici per il paziente durante l'esercizio sub-massimale, portando vantaggi tangibili in tutte le attività quotidiane.

Condizione necessaria per la progettazione di sistemi multi sensore è la combinazione di sistemi di sensing appartenenti a categorie diverse, possibilmente supportando un metodo a risposta lenta con uno più rapido.

A titolo d'esempio si potrebbe pensare di combinare un sistema closed-loop che rileva la saturazione d'ossigeno nel sangue venoso, di per sé lento, con un sensore di attività fisica, caratterizzato invece da un tempo di risposta quasi istantaneo.

Capitolo 5

Un metodo per la realizzazione della funzione rate responsive nei pacemaker basato su accelerometro⁷

Nel seguente metodo si utilizza un accelerometro triassiale e un microcontrollore programmabile. L'accelerazione subita dal sensore viene rilevata 200 volte al secondo e fornita come input dell'elaboratore. Incurante dell'accelerazione lungo gli altri assi, l'algoritmo utilizza esclusivamente i movimenti in avanti e indietro del soggetto filtrando poi i risultati dal rumore dovuto all'attività fisiologica e di eventuali altri apparati elettronici tramite un filtro passa banda impostato per mantenere solo frequenze comprese nell'intervallo 2-10Hz, all'interno del quale si collocano le componenti dell'attività fisica umana come si evince dalla figura 16.

Successivamente, vengono prese in considerazione ampiezza e frequenza del segnale filtrato all'interno di una finestra di 2 secondi. L'ampiezza del segnale viene comparata con tre diverse soglie pari a un'intensità bassa, media e alta di esercizio per quantificare il livello di attività fisica. Calcolando le volte che il segnale sorpassa ogni soglia ed effettuando una somma pesata si ottiene la stima dell'intensità (activity estimate), la quale viene aggiornata continuamente ogni due secondi.

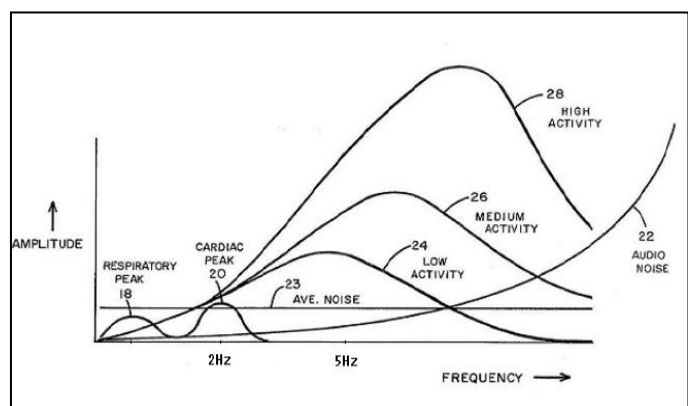


Figura 16: Distribuzione dello spettro di frequenze riconducibile all'attività fisica e fisiologica

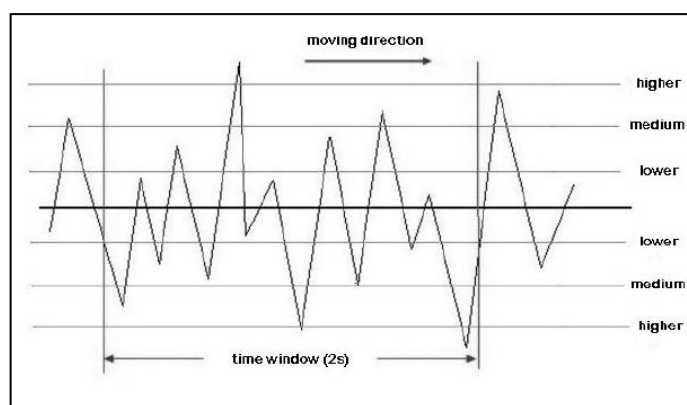


Figura 17: Processo di determinazione delle soglie

Come è possibile creare una relazione tra stima dell'intensità fisica e opportuna frequenza di pacing?
 Effettuando una semplificazione è possibile associare il valore di stima dello sforzo sostenuto dal soggetto al livello metabolico raggiunto ($METS_{stage}$) e, tramite la formula proposta da Wilkoff per il calcolo della frequenza:

$$HR_{stage} = \frac{[220 - age - HR_{rest}] \cdot [METS_{stage} - 1]}{METS_{peak} - 1} + HR_{rest}$$

è possibile ottenere un'opportuna mappatura tra stima dell'attività fisica e frequenza da raggiungere, come mostrato in figura 18. I valori LLR e URL sono preimpostati ma allo stesso tempo aggiustabili, l'uno si riferisce alla frequenza a riposo e l'altro a quella massima raggiungibile. Rispetto alla relazione lineare proposta da Wilkoff, si è preferito inserire un plateau intermedio che può risultare utile per mantenere la stabilità di frequenza durante le attività giornaliere.

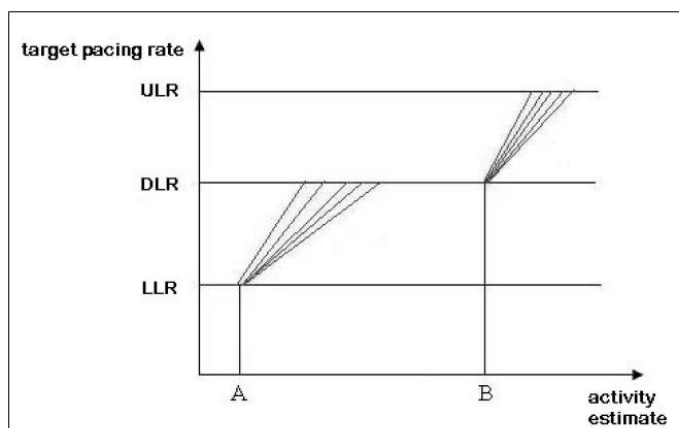


Figura 18: Frequenza di pacing rispetto alla stima dell'attività fisica del soggetto

Una volta determinata la frequenza target ottimale rispetto al livello di esercizio, l'incremento (o il decremento) dei battiti viene attuato in maniera graduale. Una variazione repentina della frequenza, infatti, può essere dannosa. Di volta in volta, la frequenza di pacing successiva (npr) è determinata in base a quella attuale (ppr), a quella da raggiungere (tpr) e al tasso di crescita/decrecita. Vengono quindi adottate le seguenti equazioni, implementate una volta al secondo, per determinare la risposta in frequenza:

$$npr = ppr + (tpr - ppr) \cdot (1 - e^{-\frac{t}{\alpha}})$$

$$npr = tpr + (ppr - tpr) \cdot e^{-\frac{t}{\beta}}$$

dove la prima indica un aumento del trend mentre la seconda un decremento.

Le costanti di tempo (α e β), opportunamente impostate, sono proporzionali al tempo di accelerazione e di decelerazione e determinano il tasso di incremento della frequenza.

Dai test effettuati si è potuto constatare l'efficacia dell'algoritmo presentato. Confrontato con un dispositivo Medtronic alla prova del tapis roulant, esso ha fornito risultati molto interessanti. A onor di cronaca bisogna però precisare che la mappatura adottata, che prevede di considerare la stima dell'attività come il reale livello metabolico del paziente, è una semplificazione che non è stata ancora

verificata da ricerche ad – hoc, nonostante però esistano diversi metodi per appurare se l'utilizzo di questo metodo facilitativo sia corretto o meno.

Miglioramenti possono essere effettuati tramite ottimizzazione della mappa e l'aggiunta della sensibilità lungo gli altri 2 assi, cosa che permetterebbe una risposta in frequenza più precisa e rispondente ad azioni quali lo salire le scale e il lavarsi i denti, attività che al momento non vengono rilevate con il semplice utilizzo di un accelerometro monodirezionale.

Capitolo 6

Un algoritmo di risposta in frequenza basato sull'attività respiratoria¹³

6.1 Gli svantaggi delle tecniche del passato e l'attuale stato dell'arte.

L'architettura che andremo a descrivere sfrutta un sensore collocato nel ventricolo destro che percepisce l'impedenza intracardiaca come parametro funzionale riuscendo, in questo modo, a rilevare la fluttuazione della pressione intratoracica correlata all'attività cardiorespiratoria del soggetto. Il suo funzionamento si basa sul principio secondo cui l'attività respiratoria ha degli effetti diretti sui parametri cardiaci, utili a produrre un accurato controllo della funzionalità rate responsive del paziente in risposta alla sua attività fisica.

I precedenti algoritmi che utilizzavano una misura d'impedenza transtoracica, piuttosto che una intracardiaca, erano soggetti a problematiche legate alla postura, al movimento delle braccia e all'azione del parlare e del tossire, che provocano un incremento nel volume di sangue contenuto nei sottili vasi in

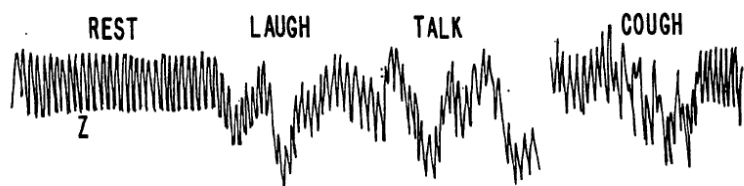


Figura 19: Gli effetti del parlare e del tossire sulla misura dell'impedenza transtoracica

prossimità del cuore in misura notevolmente maggiore di quanto non lo faccia l'atto respiratorio, causando disturbi che spesso superavano il segnale utile in intensità.

Un altro svantaggio di questi pacemaker era legato al fatto che l'atto respiratorio comporta degli effetti opposti sulla variazione d'impedenza del tessuto polmonare e del sangue, che si eliminano parzialmente l'un l'altro nella misura dell'impedenza transtoracica, compromettendo così la validità della misura d'impedenza.

Per ovviare a queste problematiche, la misurazione sarà effettuata strettamente all'interno del cuore, in modo da ottenere valori più affidabili della ventilazione al minuto: rispetto alle pareti sottili dei vasi presenti nelle vicinanze del miocardio infatti, le spesse pareti del ventricolo destro rappresentano una protezione molto più efficace contro i segnali diversi da quelli cardiaci e respiratori. In aggiunta, questo metodo permette di personalizzare il comportamento del pacemaker in funzione allo stato cardiocircolatorio del paziente.

Il tutto si traduce in un algoritmo che associa la respirazione e le fluttuazioni della pressione intratoracica con una misura d'impedenza all'interno del cuore, cosicché la frequenza di pacing possa essere controllata in modo più preciso e affidabile.

6.2 L'architettura e il funzionamento

Il pacemaker cardiaco è posizionato nel corpo come in figura 20 e utilizza un elettrocatteter che raggiunge il ventricolo destro su cui sono presenti due poli, il primo posto sulla punta, il secondo in una posizione più prossimale al pacemaker e collegato a massa.

L'architettura del dispositivo è mostrata in dettaglio nello schema in figura 21.

L'oscillatore 1 viene utilizzato per le misure d'impedenza fornendo una corrente alternata con una frequenza compresa tra 1kHz e 100kHz immessa direttamente nel ventricolo tramite il polo distale 2, e generando così un circuito che si chiude sul polo di terra 3.

L'impulso utilizzato è tarato in modo tale da non avere un'intensità sufficiente per stimolare l'attività di pacing del cuore, ma indubbiamente influisce sulla durata della batteria.

La grandezza percepita viene prima filtrata tramite il filtro passa alto 4 che elimina la componente relativa all'attività di pacing cardiaca, e poi calcolata sottoforma di vera e propria impedenza con uno strumento di misura 5, tramite il semplice utilizzo della legge di Ohm. Il segnale così ottenuto è dato in ingresso ad un filtro passa basso 6, che ne estrae la componente a bassa frequenza relativa all'attività respiratoria, e ad un filtro passa alto 7 che, invece, evidenzia l'attività cardiaca caratterizzata da una frequenza maggiore. Questa suddivisione è resa possibile per via del fatto che solitamente la frequenza cardiaca è circa quattro volte superiore a quella respiratoria.

Successivamente i due segnali vengono spediti a degli analizzatori di forma 8 e 9 che producono i seguenti output:

- il segnale 8-1, relativo alla frequenza respiratoria;
- il segnale 8-2, indicativo della profondità della respirazione, corrispondente all'ampiezza del segnale a bassa frequenza ricevuto in ingresso;
- il segnale 9-1, che rappresenta il tasso di variazione del volume sistolico, corrispondente alla derivata prima sul tempo (dV/dt) del segnale ad alta frequenza;
- l'ammontare del volume sistolico 9-2, tramite l'analisi dell'ampiezza del segnale ad alta frequenza.

Questi quattro valori sono forniti in ingresso al circuito di controllo 10, il cui funzionamento verrà analizzato in seguito, dove vengono elaborati per generare un'opportuna frequenza di pacing, che viene poi spedita ad un generatore d'impulsi 11, a cui segue un filtro passa basso 12 utile ad assicurare che solo l'effettivo segnale di pacing venga erogato nel cuore, tagliando ogni possibile disturbo.

L'utilizzo di un filtro passa basso nel circuito di stimolazione e di un passa alto in quello di misura assicura che il segnale di stimolazione emesso e quello di impedenza raccolto non interferiscano tra loro. In questo modo lo stesso elettrodo bipolare può essere usato sia per il pacing sia che per il sensing.

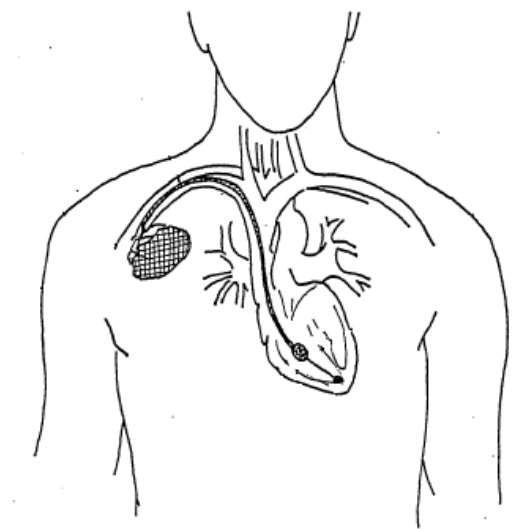


Figura 20: Collocazione del dispositivo e dei due poli del catetere per la misura dell'impedenza intracardiaca

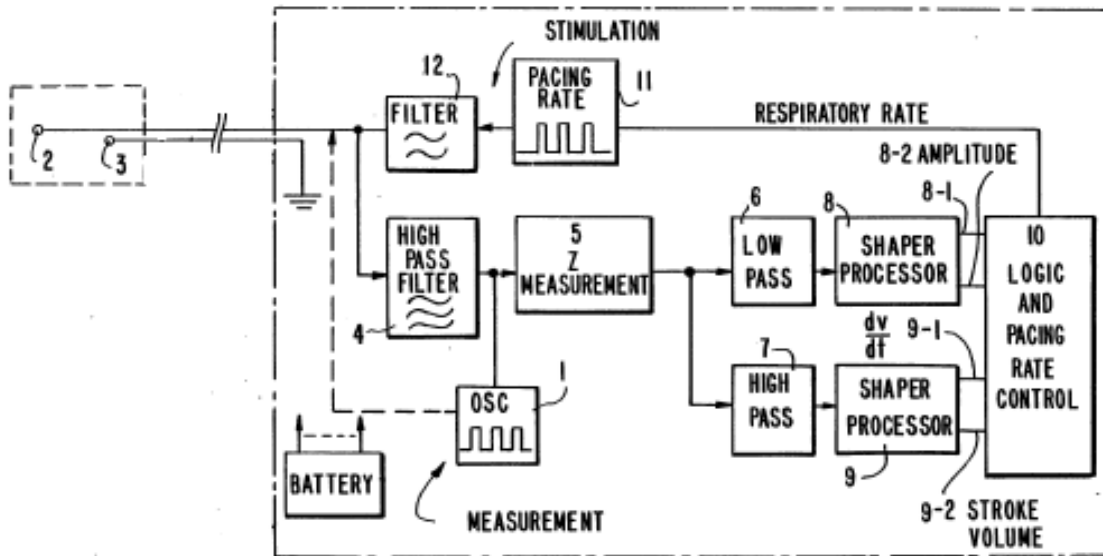


Figura 21: Schema a blocchi rappresentante le componenti principali del pacemaker per l'analisi dell'impedenza intracardiaca e la generazione dello stimolo di pacing.

6.3 Il circuito di controllo

In figura 22 è possibile vedere le componenti che costituiscono il circuito di controllo. Nell'analisi verranno presi in considerazione solo i segnali respiratori (8-1 e 8-2) perché sono questi che principalmente determinano le variazioni nella frequenza di pacing.

Dopo essere stati digitalizzati tramite i due processori 13 e 14, vengono confrontati con i parametri conservati nella memoria 15 e poi dati in pasto al vero e proprio algoritmo che determina la giusta frequenza cardiaca 18. In particolare ogni ciclo respiratorio viene esaminato in frequenza e ampiezza nei blocchi 16 e 17, successivamente viene fatta una media su un periodo di 20 secondi.

Il microprocessore è programmato per effettuare correzioni sulla frequenza di pacing tramite appositi calcoli sui parametri respiratori (ottenuti dall'ampiezza e dalla frequenza del segnale d'impedenza intracardiaca) tramite una funzione del tipo :

$$PacingRate = f(TV_M/kRR)$$

secondo cui la risposta cronotropa è direttamente proporzionale al volume polmonare (TV_M , ovvero la quantità d'aria mobilitata nell'atto respiratorio) e inversamente proporzionale alla frequenza di respirazione RR.

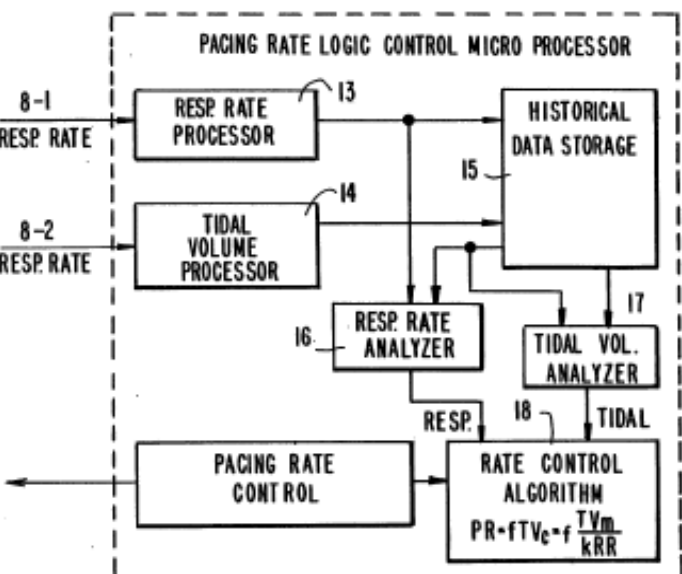


Figura 22: Schema a blocchi del circuito di controllo

La figura 23 compara l'impedenza trans toracica a sinistra con quella intracardiaca a destra. Nel caso delle alte frequenze, con la tecnica qui proposta, è possibile rilevare i battiti cardiaci. Alle basse frequenze si nota l'effetto della respirazione che riflette l'andamento della curva pneumotacografica.

È quindi evidente la possibilità di rilevare, tramite la misura dell'impedenza intracardiaca, l'attività polmonare grazie all'effetto pressorio che essa produce sul miocardio, che è proprio ciò a cui ambisce questo metodo.

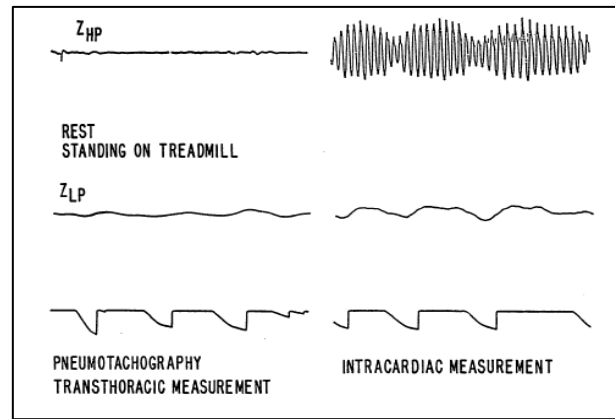


Figura 23: Le curve d'impedenza ottenute con un opportuno filtraggio permettono di evidenziare l'attività cardiaca e respiratoria del soggetto

In un range significativo di attività polmonare è presente una relazione quasi lineare tra la variazione di pressione intratoracica e il volume polmonare, sia nelle persone in salute che nei soggetti anziani.

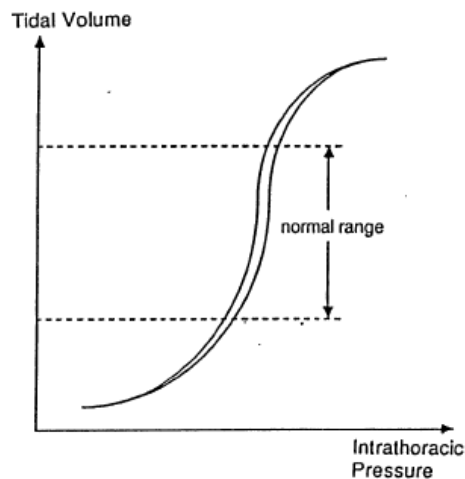


Figura 24: Ad un'attività respiratoria standard è associata una relazione quasi lineare tra la pressione intratoracica e il volume polmonare.

Questa pressione si propaga direttamente nel cuore, determinandone una variazione di volume rilevabile tramite una misura d'impedenza.

Durante la fase inalatoria, ad esempio, la pressione intratoracica cala, determinando una diminuzione anche della pressione intracardiaca. Ciò comporta l'afflusso di una grande quantità di sangue nelle camere cardiache e un calo dell'impedenza rilevata.

È stato però dimostrato che la relazione che lega il volume polmonare con l'impedenza intracardiaca non è lineare: il valore d'impedenza misurato si discosta dal rappresentare il vero volume polmonare, decrescendo in funzione dell'aumento della pressione di riempimento ventricolare via via che l'intensità dello sforzo va aumentando. In figura 24 si nota infatti che la stessa variazione di pressione mostra effetti molto diversi sul volume cardiaco, e quindi sul valore d'impedenza misurato: su un soggetto con una capacità polmonare standard, una variazione di pressione intraventricolare ΔP induce, a riposo, un aumento di volume ΔV_1 maggiore rispetto alla variazione ΔV_2 indotta dalla stessa ΔP durante lo sforzo fisico.

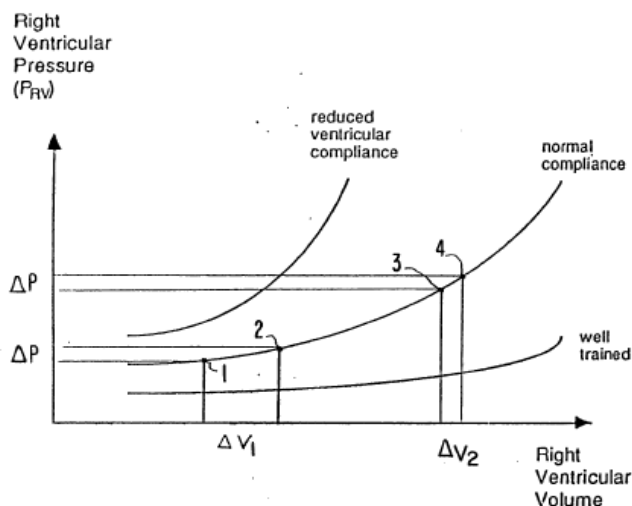


Figura 25: La relazione che lega il volume ventricolare alla pressione non è lineare. Alla stessa variazione di volume vengono associati due incrementi di volume molto diversi.

L'ampiezza del valore d'impedenza intracardiaca, che varia in modo diretto a seconda del volume ventricolare, deve essere quindi opportunamente regolata con un fattore di correzione affinché sia indicatrice del valore di ventilazione polmonare corretto.

La pressione intraventricolare, che non è direttamente rilevabile su questo tipo di pacemaker, viene sostituita per ragioni di semplicità dalla frequenza di respirazione, a noi nota, nella relazione pressione-volume in figura 24. Quest'ultima infatti si è dimostrata essere un parametro altrettanto valido: come con la pressione intraventricolare, anche al crescere della frequenza di respirazione, infatti, il valore dell'impedenza misurata deve essere sottoposta ad un adeguato aggiustamento.

Ogni volta che viene rilevata l'impedenza, quindi, il relativo fattore di correzione è impostato ad un valore opportuno a seconda della frequenza di respirazione nel dato istante.

Volendo essere più precisi, ad una frequenza di respirazione maggiore corrisponderebbe un minore volume polmonare rilevato. Da qui la necessità di rendere il fattore di correzione inversamente proporzionale alla frequenza respiratoria, ottenendo quindi la formula per il calcolo della frequenza cardiaca, già precedentemente proposta, che però ora si arricchisce di nuovi significati:

$$\text{PacingRate} = f(TV_M/kRR)$$

dove la frequenza di pacing è funzione del volume polmonare, inversamente aggiustato rispetto alla frequenza respiratoria, quest'ultima adattata in base al fattore di correzione k.

Capitolo 7

Un pacemaker rate adaptive emodinamico¹⁴

7.1 Le caratteristiche del dispositivo

Il pacemaker che ora andremo ad osservare è di tipo bicamerale, ovvero ha elettrodi collocati sia in atrio che in ventricolo e permette di ottenere il migliore output cardiaco (CO) basandosi sulla rilevazione di un opportuno parametro emodinamico e modificando conseguentemente sia la frequenza di pacing, sia l'intervallo atrioventricolare, dimostrandosi quindi un supporto utile a persone con patologie del nodo del seno accompagnate da disfunzioni relative alla conduzione atrioventricolare.

Particolare attenzione è posta anche al consumo di energia: fornendo sempre una frequenza che non superi quella fisiologicamente necessaria si limita la scarica della batteria ritardandone la sostituzione.

Il parametro fisiologico indicativo dell'output cardiaco qui utilizzato è la saturazione d'ossigeno nel sangue venoso, essendo questo un buon indicatore dell'attività fisica del paziente. Grazie allo sviluppo di un sistema a catena chiusa, aumentando la frequenza di pacing in seguito al un calo di questo parametro si riesce a ristabilirne il livello ottimale. È possibile tuttavia utilizzare parametri diversi dalla saturazione d'ossigeno, come ad esempio il pH, la ventilazione al minuto e il volume sistolico.

È previsto, come sarà spiegato in seguito, anche un importante test per evitare che si presentino fenomeni di insufficienza cardiaca (CHF) ovvero situazioni in cui, durante lo sforzo intenso, la frequenza cardiaca raggiunge un livello tale da non permettere al sangue di fluire correttamente dall'atrio al ventricolo. Se ciò accade il parametro di sensing continua a diminuire e ciò suggerirebbe al pacemaker di aumentare ulteriormente la frequenza ma ciò peggiorerebbe ulteriormente la situazione avendo effetti deleteri sul paziente.

Il contatto elettrico con il cuore è ottenuto mediante due elettrodi bipolari inseriti nelle due camere destre del cuore. Ogni catetere è fatto da un singolo cavo al cui interno sono presenti due fili conduttori elettricamente isolati. Il primo conduttore è connesso con la punta distale a diretto contatto con la superficie interna del cuore, mentre l'altro con un elettrodo leggermente più prossimale.

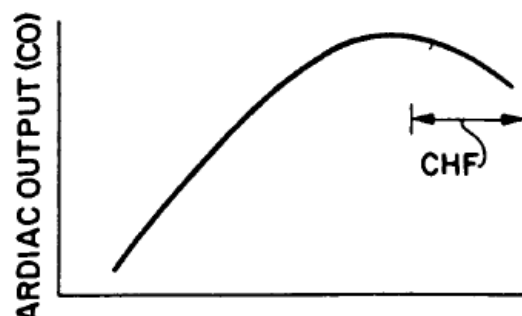


Figura 26: Oltre una certa frequenza di pacing il CO decresce portando il paziente in insufficienza cardiaca

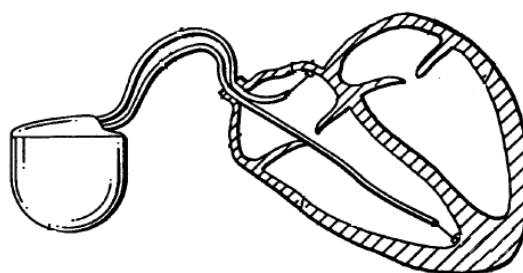


Figura 27: Il collegamento elettrico tra pacemaker e muscolo cardiaco

7.2 L'architettura

Un diagramma a blocchi è mostrato dell'architettura è mostrato in figura 28.

È presente un chip 70 al cui interno troviamo un generatore d'impulsi che genera i segnali cardiaci 74 e 74'. Viene utilizzato un amplificatore di sensing che permette di rilevare eventi spontanei all'interno del cuore e comunicare l'informazione al circuito di temporizzazione e controllo 78 il quale blocca eventuali stimoli artificiali e gestisce sequenza e temporizzazione degli stimoli 74 e 74'.

La componente di telemetria (80) viene utilizzata per la comunicazione pacemaker – programmatore.

Il sistema di pacing include anche il sensore per la rilevazione del parametro di sensing (nel nostro caso la saturazione di ossigeno nel sangue venoso, SO₂) che può essere inserito sia in atrio che in ventricolo.

L'output fornito dal sensore viene misurato ad ogni ciclo cardiaco da un circuito di analisi 94, permettendo la conversione del segnale in forma digitale, e quindi utilizzato dal processore rate responsive 86 che, a sua volta, genera i due comandi di risposta in frequenza e/o di controllo del ritardo atrioventricolare 96 e 98.

Le operazioni che permettono al processore rate responsive di gestire opportunamente frequenza di pacing e ritardo AV verranno ampiamente esaminate in seguito.

Da un punto di vista funzionale, il generatore d'impulsi opera ad una frequenza e con un ritardo AV imposti rispettivamente dal segnale di controllo in frequenza e da quello di ritardo AV 99 e 100.

È possibile che, per un periodo di tempo più o meno lungo, il cuore riesca nuovamente a gestire autonomamente la frequenza, in tal caso il pacemaker può bloccare la propria risposta in frequenza e il ritardo AV se programmato in modalità inibito.

Sono presenti due modalità di funzionamento: SENSOR ON e SENSOR OFF. In entrambi i casi il segnale di controllo di frequenza viene comunque prodotto ma, mentre nel primo caso lo switch 88 ne permette l'effettivo utilizzo, se si imposta la modalità SENSOR OFF verrà utilizzata una frequenza e un ritardo AV preimpostati insensibili al parametro di SO₂ e quindi all'attività fisica del paziente.

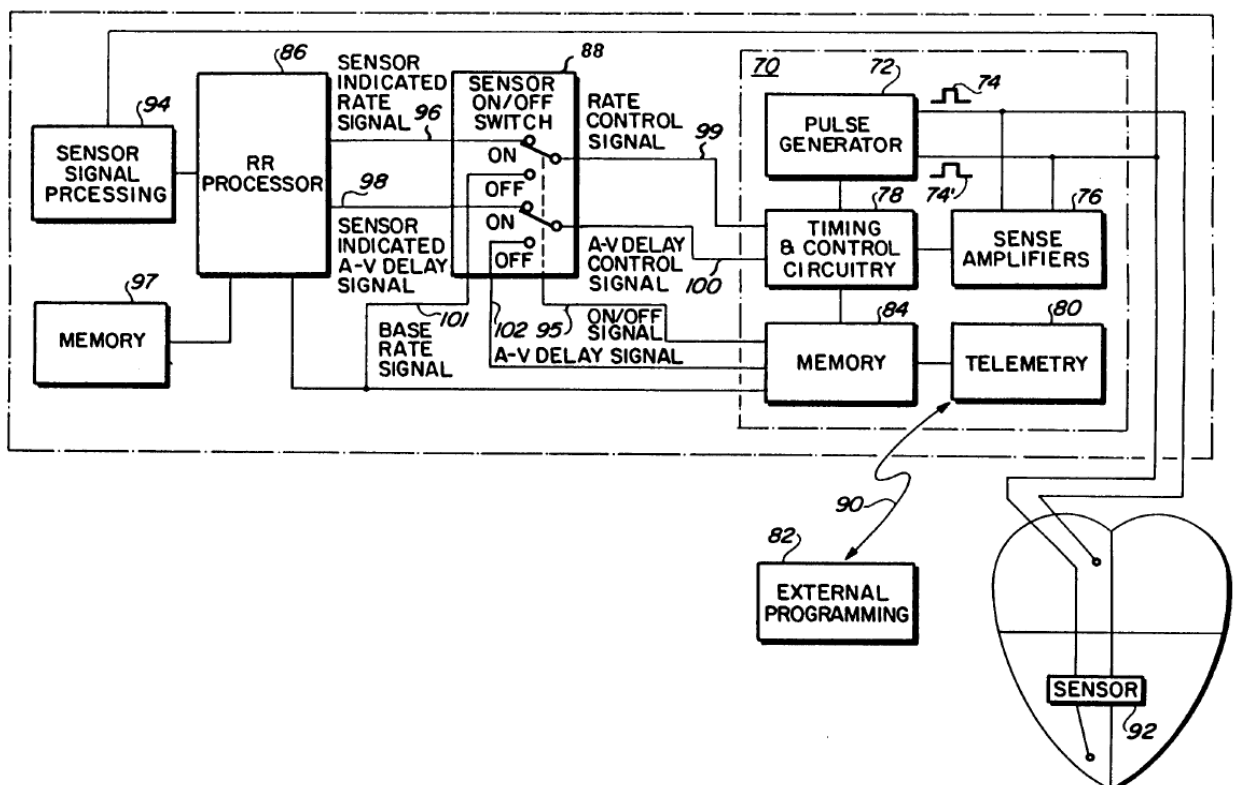


Figura 28: Schema a blocchi del pacemaker emodinamico

7.3 L'algoritmo principale

Lo schema in figura 29 rappresenta l'algoritmo che permette di regolare opportunamente frequenza di pacing e intervallo atrioventricolare in funzione del parametro di saturazione d'ossigeno SO₂ rilevato dal sensore.

Si comincia con l'inizializzazione delle variabili 110: la modalità può essere impostata indifferentemente "0" o "1" e il valore di SO₂ a riposo è salvato in memoria come SO₂MEM.

Al punto 112, lo stimolo è spedito al cuore e il ciclo ha effettivamente inizio.

Dopo lo stimolo, il valore SO₂ viene misurato 114 ed è verificata la modalità di funzionamento corrente 116. Se il modo era impostato a "1", allora la modifica nel valore di SO₂ è comparata con un delta preimpostato 118 al fine di determinare un improvviso crollo della saturazione a seguito di un aumento dello sforzo fisico.

Se la variazione di SO₂ ha superato il suddetto delta, allora la modalità viene impostata a "0" e la frequenza aumentata di uno step. Se invece la modalità era già impostata a "0", al punto 124 il valore di SO₂ viene comparato con gli ultimi "x" valori di saturazione depositati in memoria, SO₂MEM. Questo blocco decisionale è usato per appurare se il valore di saturazione corrente ha raggiunto un massimo, se infatti il valore SO₂ non ha mostrato un aumento nelle ultime rilevazioni significa che è stata raggiunta la massima frequenza utile e, in tal caso la frequenza viene fatta diminuire perché l'obiettivo permane quello di utilizzare la più bassa frequenza necessaria, in un'ottica di risparmio energetico.

Se al punto 124 si verifica un calo nel livello di ossigeno rispetto ai valori SO₂MEM come risultato di un aumento dell'esercizio fisico, viene effettuato un test per verificare se il soggetto sta andando in insufficienza cardiaca. Se così non è allora la frequenza viene aumentata.

Infine, il valore attuale di saturazione viene salvato in memoria e il ciclo si conclude.

7.4 Il comportamento nel caso di insufficienza cardiaca.

Nel caso di pazienti che mostrino questa problematica è necessario verificare periodicamente che l'aumento di frequenza non superi il limite oltre al quale risulterebbe dannoso.

Per questo motivo al punto 126 dello schema viene appurato se nelle ultime rilevazioni della saturazione d'ossigeno memorizzate in SO₂MEM questo parametro sia calato. Se così è, la modalità è impostata al valore "1" e la frequenza viene fatta decrescere poiché il paziente si trova in insufficienza cardiaca, ovvero nella fase della curva indicata dalla sigla CHF in figura 26, dove l'elevata frequenza non induce l'aumento dell'output cardiaco ma, al contrario, lo fa calare in modo pericoloso.

Sicuramente il calo indotto nella frequenza di pacing produrrà un aumento del parametro SO₂, quindi al ciclo successivo si passerà al blocco decisionale 136 in cui la saturazione viene comparata con un secondo delta. Il fatto che il parametro SO₂ sia aumentato oltre il valore del secondo delta funge da conferma del fatto che il soggetto si trovi in insufficienza cardiaca e quindi la frequenza viene fatta diminuire ulteriormente.

Il valore di SO₂ attuale viene poi memorizzato e il ciclo si conclude.

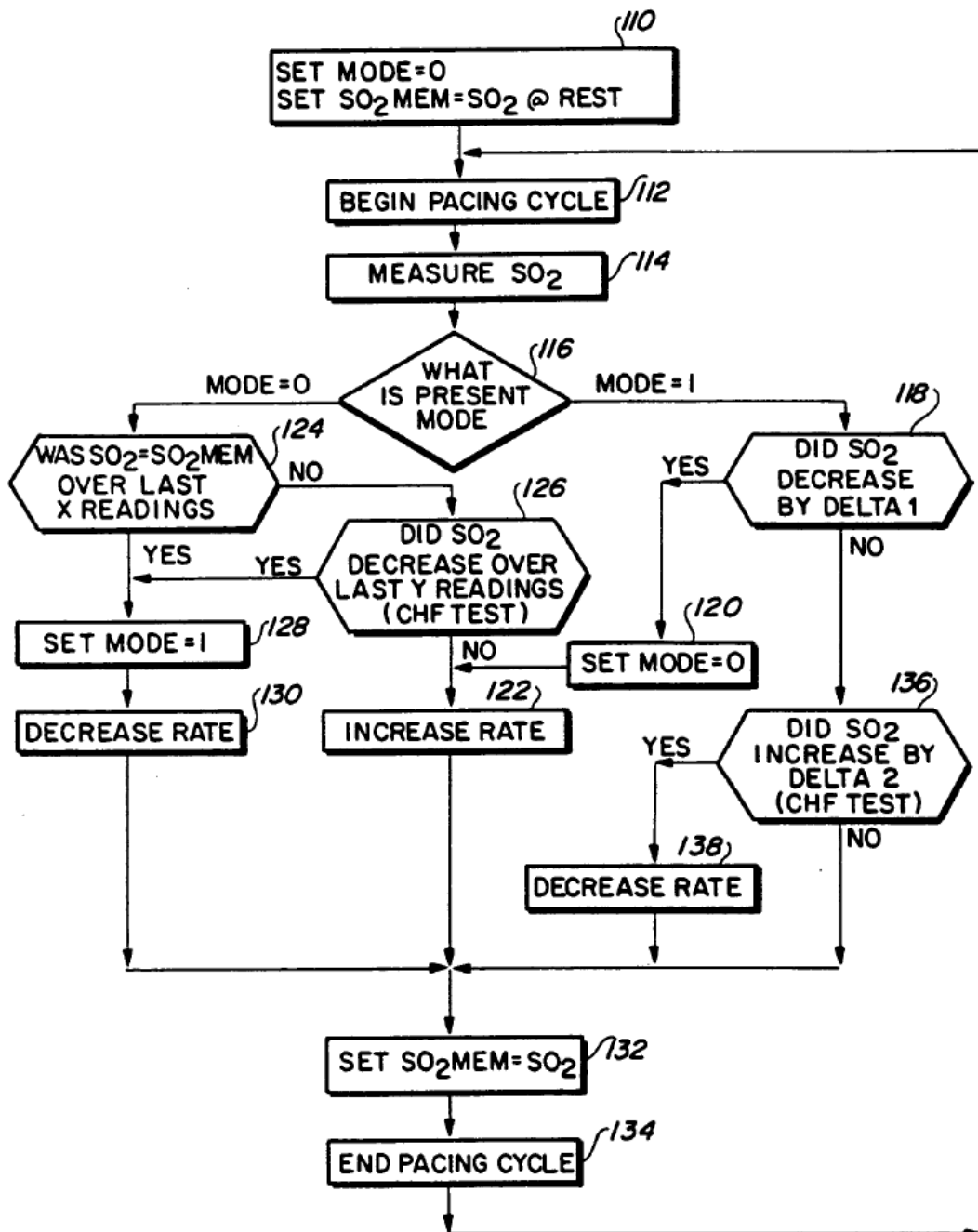


Figura 29: Algoritmo implementato nel pacemaker emodinamico

7.5 Il processo di correzione dell'intervallo atrioventricolare.

I blocchi decisionali scuri presenti nello schema in figura 30 rappresentano il funzionamento della parte dell'algoritmo preposta all'aggiustamento dell'intervallo atrioventricolare.

Prima di tutto la frequenza di pacing è impostata al valore ottimale tramite i passaggi descritti precedentemente. Quando è raggiunto il massimo valore di SO₂ al punto 124, allora la modalità è cambiata in "1" e la frequenza viene fatta decrescere. Questo calo in frequenza fornisce un grado di saturazione d'ossigeno che è appena al di sotto di quello ottimale, livello che tuttavia si può ancora raggiungere modificando opportunamente il ritardo AV.

Al ciclo cardiaco successivo il valore SO₂ è verificato al punto 118 per scongiurare la possibilità di un improvviso aumento di sforzo fisico. Quindi il paziente viene sottoposto al test per rilevare l'eventuale insufficienza cardiaca 136. Se anche questo test da esito negativo si passa ad ottimizzare l'intervallo AV.

Al blocco decisionale 140 la saturazione d'ossigeno viene comparata con quella depositata in memoria per verificare se si è verificato un eventuale calo. Ciò sarà sicuramente presente a causa della riduzione in frequenza precedentemente imposta, il processore invertirà quindi la direzione nell'aggiustamento nel ritardo AV e lo incrementerà di due step.

Se la direzione di adattamento è giusta, l'intervallo AV viene aggiustato nella stessa direzione ad ogni ciclo cardiaco nel blocco 146.

Nell'eventualità in cui la correzione del ritardo ecceda in una direzione, la saturazione d'ossigeno calerà e l'aggiustamento sarà effettuato nel verso opposto.

Quando il blocco 144 verifica che questo rimbalzo di direzione è

avvenuto per 4 misure in sequenza significa che si è raggiunto il ritardo atrioventricolare ideale, a questo punto la frequenza di pacing viene calata di uno step.

Al ciclo successivo l'aggiustamento dell'intervallo AV verrà effettuato ad una frequenza di pacing leggermente inferiore alla precedente, ma sempre tale da garantire il giusto supporto cardiaco al paziente. Questo processo di graduale correzione terminerà nel momento in cui il livello di SO₂ calerà oltre il delta preimpostato nel blocco decisionale 118, a quel punto si passerà alla modalità "0" e si determinerà un incremento nella frequenza di pacing.

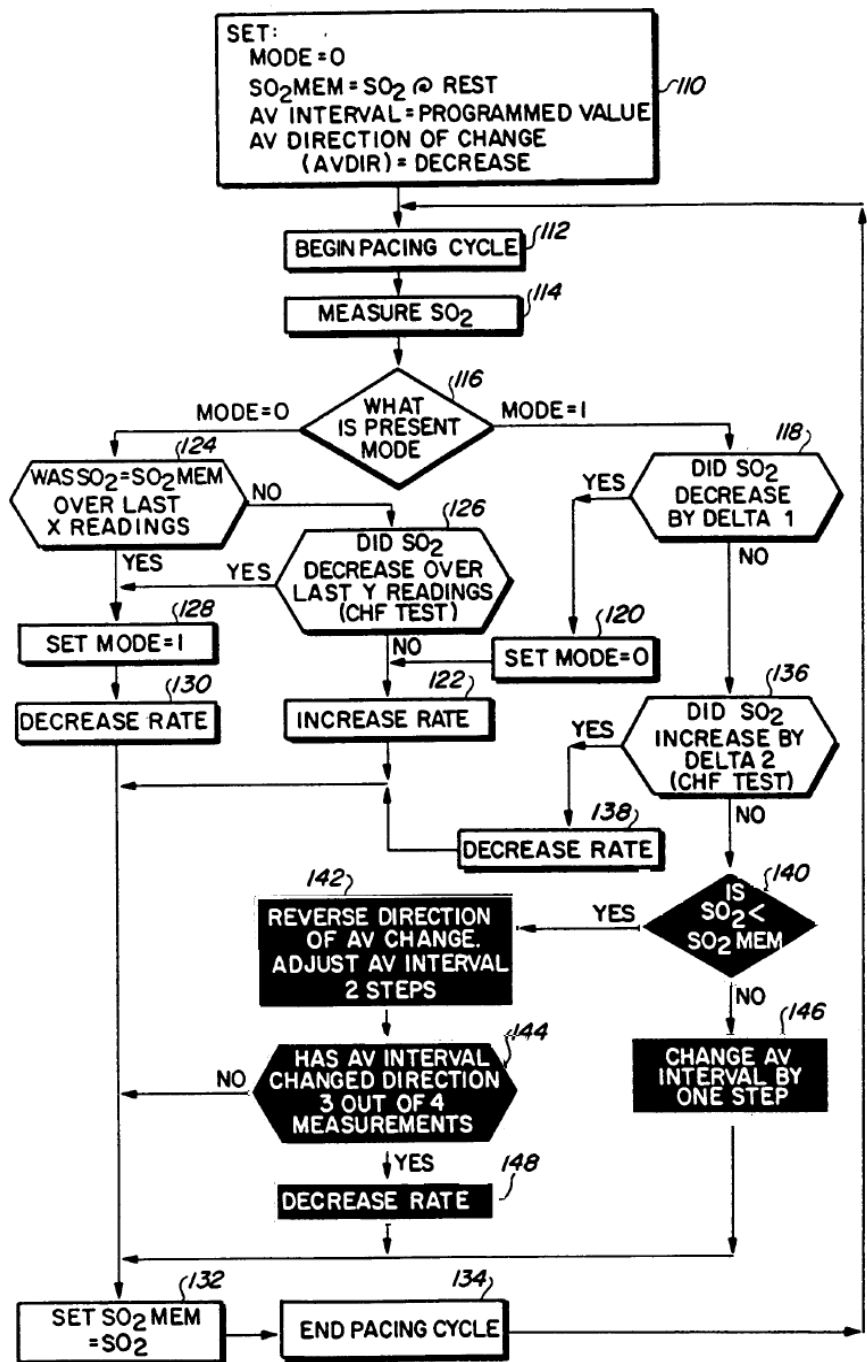


Figura 30: L'algoritmo di gestione del pacemaker emodinamico completo della parte per l'adattamento dell'intervallo AV

7.6 Un metodo alternativo.

Le figure 31 e 32 mostrano un metodo alternativo per l'aggiustamento automatico dell'intervallo AV. In particolare 4 la figura mostra tre livelli di soglia, T0, T1 e T2 relative a diversi livelli di SO₂. La soglia T0 corrisponde ad un ottimale livello di saturazione, T1 ad una situazione sub ottimale utile a fornire un appropriato range di variazione durante l'aggiustamento del ritardo AV. L'ultima soglia T2 invece rappresenta un livello grossolano, al di sotto del quale è necessario far aumentare la frequenza cardiaca.

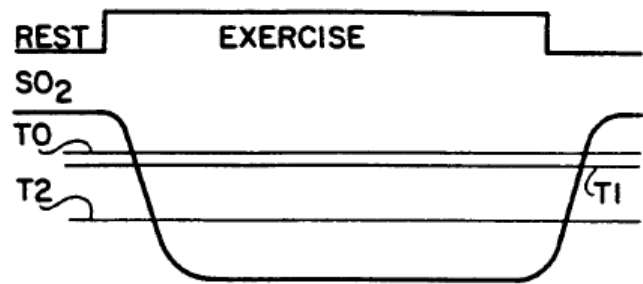


Figura 31: La soglia ottimale, sub ottimale e grossolana relative a diversi livelli di saturazione di ossigeno nel sangue venoso.

Nell'algoritmo a lato per prima cosa vengono inizializzate le variabili: il livello di soglia Tx è impostato a T2, come intervallo AV è utilizzato quello predefinito, la direzione di modifica del ritardo è scelta arbitrariamente verso una diminuzione, infine il parametro SO₂ a riposo è inserito nella memoria SO₂MEM. Al punto 112 uno stimolo è spedito nel ventricolo e ha inizio il ciclo. Il livello SO₂ viene misurato e successivamente, nel blocco 150, comparato con Tx (in questo caso Tx=T2). Se il livello di SO₂ è inferiore alla soglia Tx, allora la frequenza viene fatta aumentare nel punto 152 e successivamente il valore Tx è impostato a T0, essendo quest'ultimo il valore ottimale di frequenza.

Una volta che il parametro di saturazione supera T0, la soglia Tx viene reimpostata al valore grossolano di T2 al blocco 156. La SO₂ viene quindi comparata con la soglia T1 al punto 158 (il livello sub ottimale). Se la saturazione di ossigeno è più alta di T1 allora la frequenza è fatta calare (160). Una volta che la saturazione si riduce oltre la soglia sub ottimale l'intervallo AV può essere aggiustato in modo simile a quanto già visto nell'algoritmo precedente. Non appena il parametro di saturazione scende oltre la soglia accettabile T2, l'aggiustamento atrioventricolare si blocca e riprende l'adeguamento della frequenza di pacing.

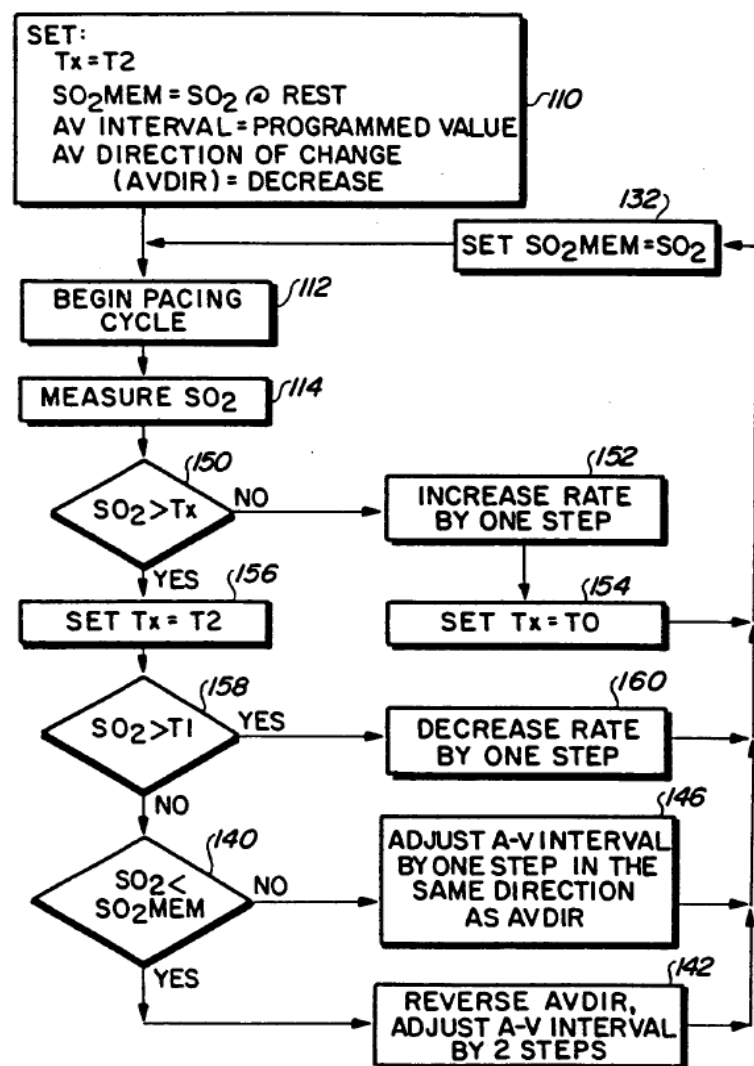


Figura 32: Algoritmo alternativo per la determinazione della frequenza di pacing e dell'intervallo AV ideali nel pacemaker emodinamico.

In conclusione, la frequenza di stimolazione è aggiustata prima fino al raggiungimento del valore ottimo, successivamente viene fatta decrescere fino a raggiungere un valore di saturazione sub ottimale, a quel punto comincia l'adattamento del ritardo AV finché il sensore non registra un massimo del parametro SO₂. Il ciclo può così ripetersi in modo continuo in modo tale che il pacemaker riesca a puntare al migliore stato emodinamico con la minima frequenza cardiaca necessaria, indipendentemente dall'età e dalle caratteristiche del paziente, salvaguardando così la carica del dispositivo.

Capitolo 8

La Closed Loop Stimulation (CLS)

8.1 Cos'è la Closed Loop Stimulation

I pacemaker rate responsive convenzionali non simulano nel modo ideale la regolazione circolatoria. I loro sensori infatti misurano parametri che sono solo indirettamente correlati con lo sforzo fisico del paziente, e molti di questi mostrano risposte deboli o del tutto assenti a stress mentali.

Pacemaker di questo tipo forniscono una frequenza di pacing che si discosta notevolmente da quella ottimale.

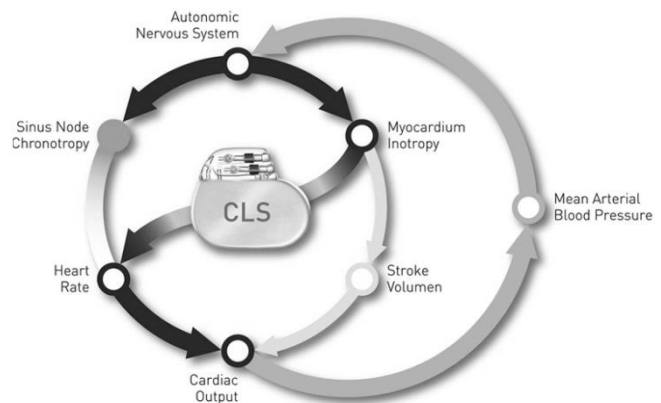


Figura 33: Schema rappresentativo della Closed Loop Stimulation

Il concetto alla base della Closed Loop Stimulation

è quello di conservare la regolazione autonoma intrinseca del corpo umano e di integrare il pacemaker all'interno di questo sistema, permettendo così che la frequenza di pacing sia controllata non più dal pacemaker in sé ma dal sistema circolatorio.

In questo modo innovativo è possibile restaurare la completa dinamica del cuore, permettendo al paziente di raggiungere il massimo carico di lavoro che è in grado di sopportare.

8.2 Le basi fisiologiche

La regolazione circolatoria nel corpo umano è garantita da un complesso sistema a catena chiusa che garantisce un'adeguata perfusione sanguigna in ogni parte del corpo durante tutte le possibili attività che un individuo si può trovare a compiere. Il mantenimento di una corretta pressione arteriosa media (MABP) sotto diverse condizioni di stress (attività fisica e mentale, cambi di postura e di temperatura ambientale, ecc.) è parte delle funzioni del sistema di controllo cardiovascolare.

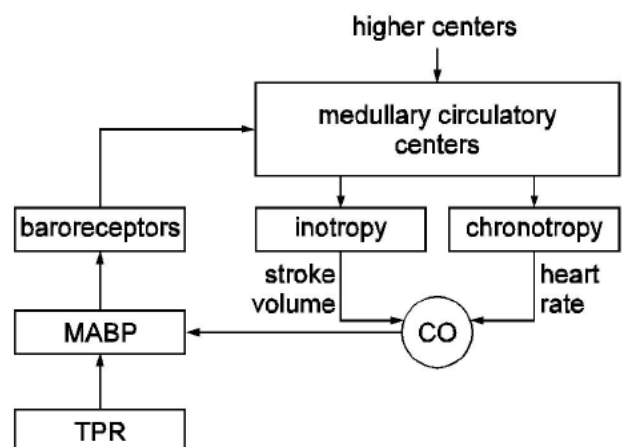


Figura 34: Il sistema a catena chiusa che garantisce il controllo cardiovascolare

Come si evince dalla figura 34, il sistema cardiovascolare si presenta sottoforma di catena chiusa. Il parametro MABP subisce l'effetto del parametro CO (cardiac output, prodotto di frequenza cardiaca e volume sistolico) e del TPR, ovvero la resistenza periferica totale.

La pressione arteriosa è costantemente sotto controllo per mezzo dei barorecettori situati nell'aorta e nella carotide. Il segnale che questi producono arriva direttamente al sistema di controllo midollare e viene integrato con l'input fornito dalla corteccia cerebrale.

I nervi efferenti, ovvero i rami simpatico e parasimpatico del sistema nervoso autonomo (ANS), controllano le funzioni cardiache e la vasocostrizione periferica permettendo un continuo adattamento di CO e TPR.

La frequenza di depolarizzazione del nodo del seno nell'atrio destro è aggiustabile su un ampio intervallo (adattamento cronotropo) fornendo così il maggior contributo alla variazione del CO.

La contrattilità cardiaca (adattamento inotropo), come pure il tempo di conduzione atrioventricolare (adattamento dromotropo), sono anch'essi influenzati dal sistema nervoso autonomo, cosicché l'abilità di far fronte a eventi di stress fisico e psicologico dipende in maggior misura dalla capacità di regolazione delle funzioni cardiache del sistema di controllo.¹⁸

8.3 Le variabili disponibili relative al sistema nervoso autonomo

Nei pazienti che soffrono di una disfunzione nel meccanismo di regolazione cardiaca, come nel caso dell'incompetenza cronotropa, il sistema nervoso autonomo cerca di compensare i limiti nella dinamica di controllo forzando i meccanismi che sono tuttora intatti, come ad esempio la componente inotropa del segnale, relativa all'intensità della contrazione cardiaca, nel tentativo di fornire comunque un apporto il più possibile adeguato di sostanze nutritive e ossigeno al corpo.

Questo comportamento è rilevabile tramite alcuni segnali che possono essere acquisiti direttamente nel cuore, suggerendo così l'attività dell'ANS in ogni istante.

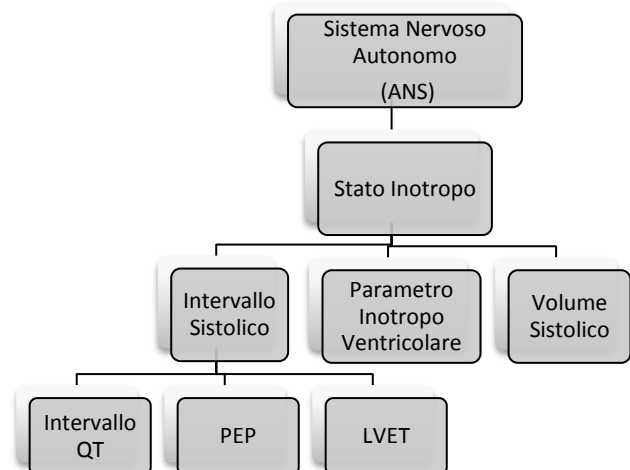


Figura 35: Le variabili collegate al comportamento del sistema nervoso autonomo rilevabili nel cuore

Tre sono le variabili che vengono alterate dall'azione del comando inotropo, come è possibile notare in figura 35:

- volume sistolico, che non può però essere utilizzato ai nostri scopi poiché poco affidabile sul lungo termine e, a causa della stretta interdipendenza con la frequenza cardiaca, non è un parametro che riflette esclusivamente il sistema di controllo autonomo;
- intervallo sistolico: in primis, l'intervallo QT deve essere scartato nonostante la relativa semplicità di rilevazione a causa della sua dipendenza dalla frequenza che, come nel caso del volume sistolico, non la rende una variabile prettamente ANS dipendente. La stessa cosa vale per l'intervallo di eiezione ventricolare LVET. Infine, per quel che riguarda la variabile PEP relativa al periodo di preeiezione, l'impossibilità di rilevare con sufficiente accuratezza la fine del periodo non la rende adatta ai nostri scopi;

- parametro inotropo ventricolare (VIP): l'attività del sistema nervoso autonomo ed in particolare lo sforzo atto ad raggiungere un incremento della frequenza si dimostra nella variazione d'intensità della contrazione cardiaca. Parametro indipendente da altri fattori e quindi utilizzabile come variabile di sensing.

L'unica variabile che sembra riflettere avere le caratteristiche desiderate sembra essere, dunque, il parametro inotropo ventricolare. La sua rilevazione ci permette di avere informazioni accurate sul comportamento del sistema di controllo cardiocircolatorio a patto che:

- venga escluso il rischio di feedback positivo;
- la relazione tra ANS e VIP sia inequivocabile;
- a dispetto di differenze individuali, il parametro sia facilmente rilevabile e applicabile allo scopo di adattare la frequenza in situazioni di riposo come di stress;
- la misura del parametro non incida sulla sicurezza del dispositivo, specialmente rispetto alla capacità di sensing e al consumo di energia.

8.4 Gli algoritmi utilizzati

È stato dimostrato che il segnale d'impedenza misurato da un elettrodo unipolare posto nel ventricolo destro avendo come elettrodo opposto la cassa del pacemaker, riflette le variazioni di stato del miocardio durante la sistole e la diastole, come pure l'influenza del sistema nervoso autonomo sulla contrattilità cardiaca¹⁵.

Nel modello Inos² DDDR di BIOTRONIK, la misura è effettuata tramite l'iniezione di impulsi rettangolari con intensità di 600μA e una durata di 30μs ad una frequenza di 128Hz in una finestra temporale di 250ms successiva all'impulso artificiale di pacing o alla rilevazione di uno stimolo naturale di depolarizzazione²⁰.

Poiché il segnale ricevuto è accompagnato da artefatti dovuti alla ventilazione, al movimento e ad altri fattori, il processo di elaborazione prevede anche un filtraggio e una demodulazione di fase. La distorsione è minimizzata per mezzo dell'utilizzo di un filtro Bessel passa-banda con frequenza di taglio 0.3–40Hz, che produce un rapporto segnale rumore di circa 36 dB¹⁵.

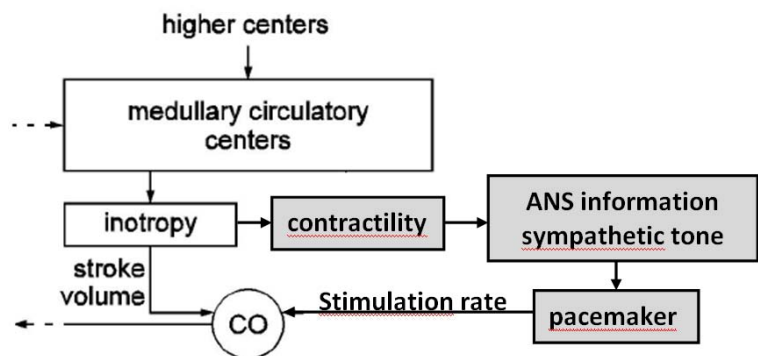


Figura 36: In presenza di disfunzione del nodo del seno la contrattilità del miocardio rilevata mediante una misura d'impedenza permette di ottenere informazioni sull'ANS utili a comandare il pacemaker rate responsive.

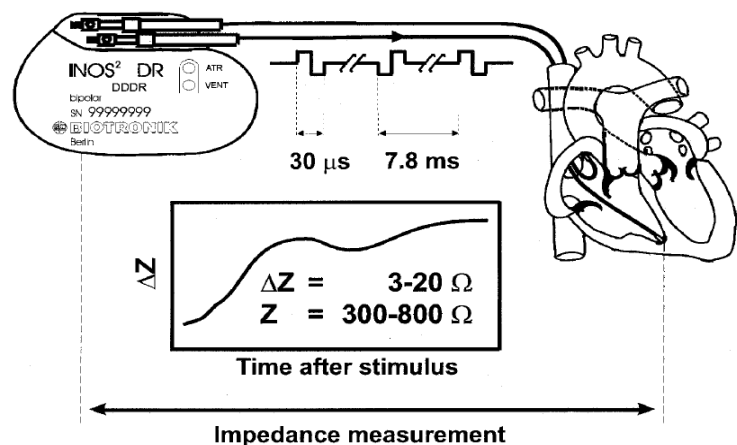


Figura 37: La misura d'impedenza è ottenuta mediante l'emissione di impulsi rettangolari lungo un circuito che comprende l'elettrodo di pacing e la cassa del pacemaker.

La figura mostra un'onda tipica rilevata nella misurazione d'impedenza a riposo e sotto esercizio mostrando la fase iniziale di riempimento del ventricolo in cui l'impedenza tende a diminuire per via della bassa impedenza del sangue, e la fase di contrazione isovolumetrica e successiva eiezione.

In alcuni modelli di pacemaker (Inos², Neos-PEP e Dipos-PEP, prodotti da BIOTRONIK) viene utilizzato un particolare algoritmo per la determinazione dell'opportuna frequenza di pacing: la *Regional Effective Slope Quantity* (RQ).

Questo algoritmo determina statisticamente la *regione di interesse* (ROI), ovvero la finestra temporale all'interno del ciclo cardiaco più rappresentativa della differenza tra la curva d'impedenza a riposo e quella sotto sforzo.

Prima di tutto si può vedere come la curva subisca uno shift verso sinistra a seguito dell'accorciamento dell'intervallo di preeiezione (PEP). Nella regione ombreggiata, corrispondente alla ROI, il valore RQ viene calcolato come la pendenza della curva d'impedenza:

$$RQ = \text{Impedance at } ROI_{end} - \text{Impedance at } ROI_{start}$$

Mentre il parametro inotropo ventricolare (VIP) è ottenuto nel seguente modo:

$$VIP = (RQ_{observed} - RQ_{rest}) / (RQ_{max} - RQ_{rest})$$

Così, il VIP ha un valore pari a "0" a riposo e pari a "1" al valore massimo di frequenza raggiungibile dal paziente, ed è usato per fornire un aumento graduale della frequenza cardiaca a partire da quella di base (BSR) fino a quella massima (MSR), cosicché la frequenza di pacing corrispondente ad un determinato livello di esercizio fisico è data da:

$$HR = BSR + VIP(MSR - BSR)$$

L'algoritmo RQ appena descritto riflette alcuni importanti criteri di scelta, che lo rendono indubbiamente uno dei più adatti nelle misure d'impedenza intracardiaca, esso infatti:

- permette un aggiustamento automatico della curva d'impedenza durante la fase di riposo;
- è adattato in modo tale da considerare solo le variazioni dipendenti direttamente dall'attività del sistema nervoso autonomo;
- è insensibile a variazioni dovute al posizionamento dell'elettrodo nella cavità intraventricolare e a fluttuazioni beat-to-beat^{15,19,20}.

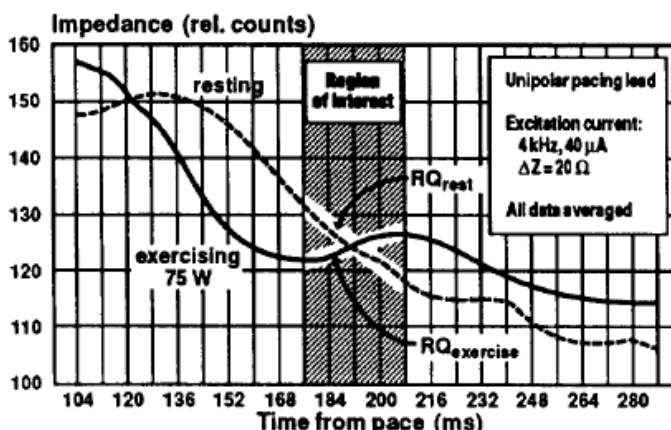


Figura 38: Forma tipica dell'impedenza rilevata durante il riposo e durante lo sforzo. La regione scura rappresenta la ROI (Region Of Interest)

Altri modelli di pacemaker basati su Closed Loop Stimulation, come ad esempio il moderno Cylos DR-T di BIOTRONIK, si fondano invece sull'utilizzo di impulsi rettangolari di durata pari a 61,2 μ s, ampiezza di 200 μ A ad una frequenza di 32Hz utilizzati per la rilevazione d'impedenza in modo identico rispetto a quanto appena visto. La differenza rispetto al precedente algoritmo sta nell'analisi della curva d'impedenza: in questo caso infatti la curva a riposo, che viene mantenuta sempre aggiornata, viene confrontata con l'andamento dell'impedenza sotto sforzo e viene prodotto un valore riferito all'area pari alla differenza tra le due curve. Se questa superficie supera un certo valore significa che c'è stata una variazione nella dinamica della contrazione e la frequenza di pacing viene adattata in modo opportuno.

Spesso questo metodo viene supportato in una configurazione multisensore da un rilevatore di movimento (accelerometro) che fornisce una risposta allo stimolo più rapida²².

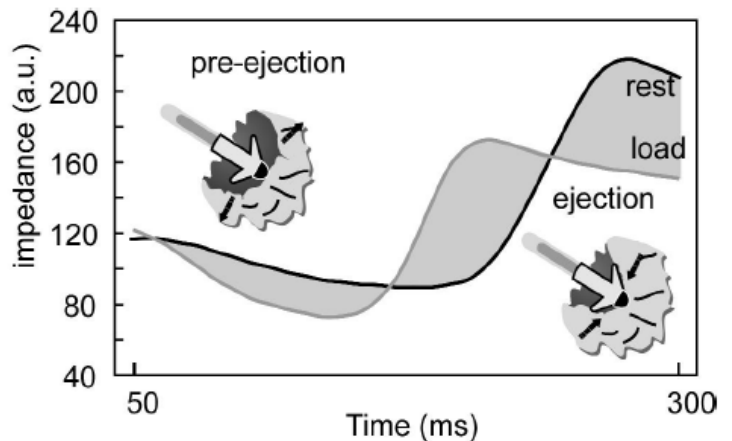


Figura 39: La superficie ombreggiata rappresenta la differenza tra la curva d'impedenza a riposo e quella sotto sforzo e viene utilizzata per determinare la necessità di un adeguamento nella frequenza di pacing.

8.5 I risultati clinici

I sistemi basati sulla tecnologia Closed Loop Stimulation si sono dimostrati molto efficaci nel permettere il controllo della frequenza cardiaca da parte del sistema nervoso autonomo.

Dal grafico in figura 40 si nota con quale efficienza questa tipologia di pacemaker rate responsive rifletta la frequenza suggerita dal nodo del seno in un paziente che soffre di blocco atrioventricolare. Le due curve sono estremamente simili in tutte le fasi analizzate, a riposo, sotto sforzo e perfino durante il recupero¹⁵.

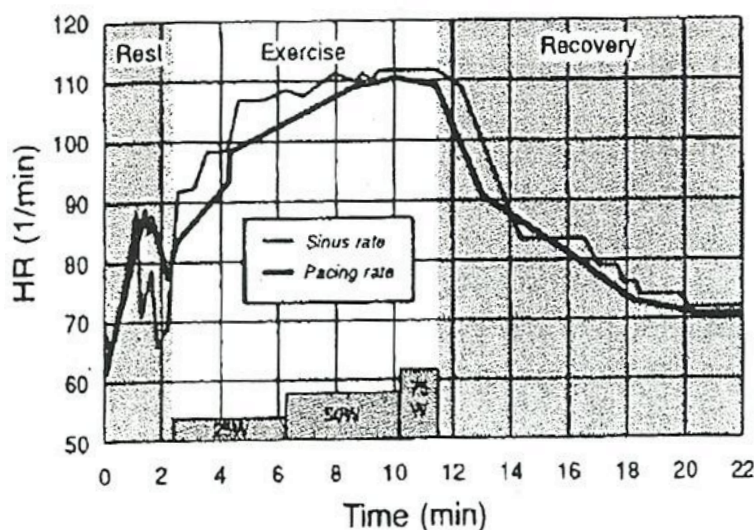


Figura 40: La frequenza intrinseca del nodo del seno confrontata con quella proposta dal pacemaker rate responsive basato su CLS

Particolarmente interessante è notare come, tramite il meccanismo di feedback negativo, il pacemaker contribuisca a mantenere la pressione arteriosa media ad un valore quasi costante durante l'esercizio fisico. In figura 41 sono mostrati i dati relativi ad un paziente settantenne sottoposto ad un test di sforzo graduale in cui la massima frequenza di pacing è impostata a 110 bpm. Il parametro MABS rimane abbastanza stabile per tutta la durata del test con un leggero incremento solo nella fase iniziale dello sforzo fisico. Questo comportamento dimostra ancora una volta l'efficacia del sistema Closed Loop Stimulation¹⁵.

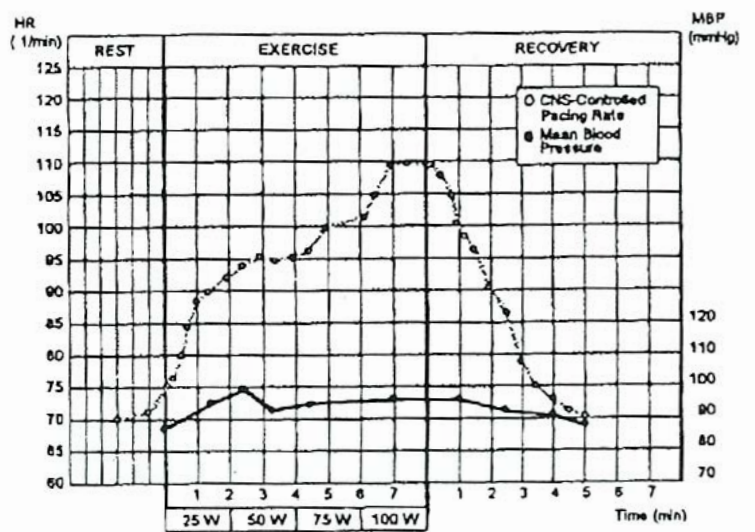


Figura 41: Frequenza di pacing basata su CLS e la rispettiva MABP durante l'esercizio e la fase di recupero.

Quarantacinque pazienti sono stati sottoposti a un test di stress mentale. Tutti hanno dimostrato una modulazione in frequenza pronta e appropriata, non solo durante il test ma anche nella fase preliminare in cui erano psicologicamente coinvolti nella spiegazione della procedura di test.

Nel grafico a lato, si evidenzia un primo picco al minuto 7.5, corrispondente al momento in cui veniva spiegato al paziente il funzionamento del test, i successivi due incrementi nella regione ombreggiata rappresentano invece la frequenza di pacing durante il test vero e proprio¹⁷.

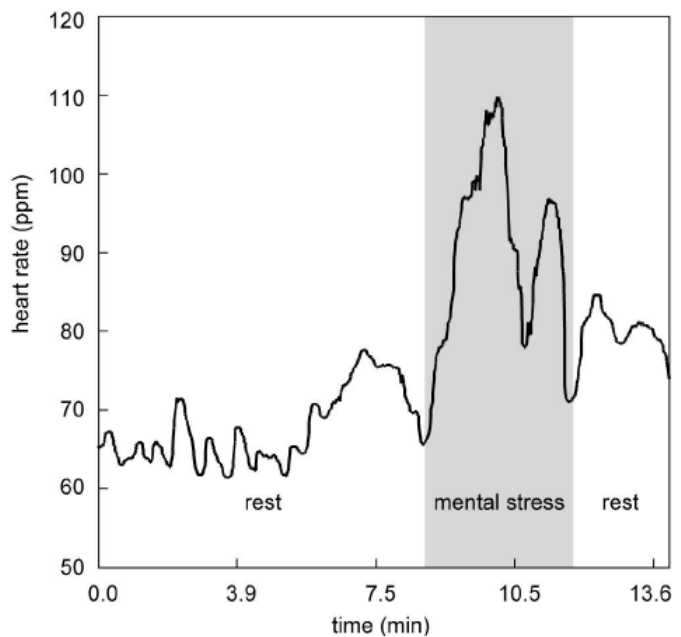


Figura 42: Frequenza di pacing indotta dalla CLS durante un test di stress mentale.

Sono mostrati infine i grafici rappresentanti i dati raccolti durante un intervallo di 24 ore in due soggetti: il primo giovane e atletico, l'altro anziano e con problemi cardiaci. L'analisi mostra delle variazioni circadiane della frequenza. La variazione tra giorno e notte della frequenza riflette il ritmo di vita medio mantenuto dal paziente.

Nel caso del primo soggetto, affetto solo da un alto grado di insufficienza cronotropa senza ulteriori problemi cardiaci, si raggiunge una frequenza di pacing molto elevata.

Il paziente più anziano mostra anch'egli delle variazioni circadiane di frequenza, con un battito a riposo molto più lento rispetto al soggetto giovane che anche durante lo sforzo fisico si mantiene su frequenze modeste¹⁸.

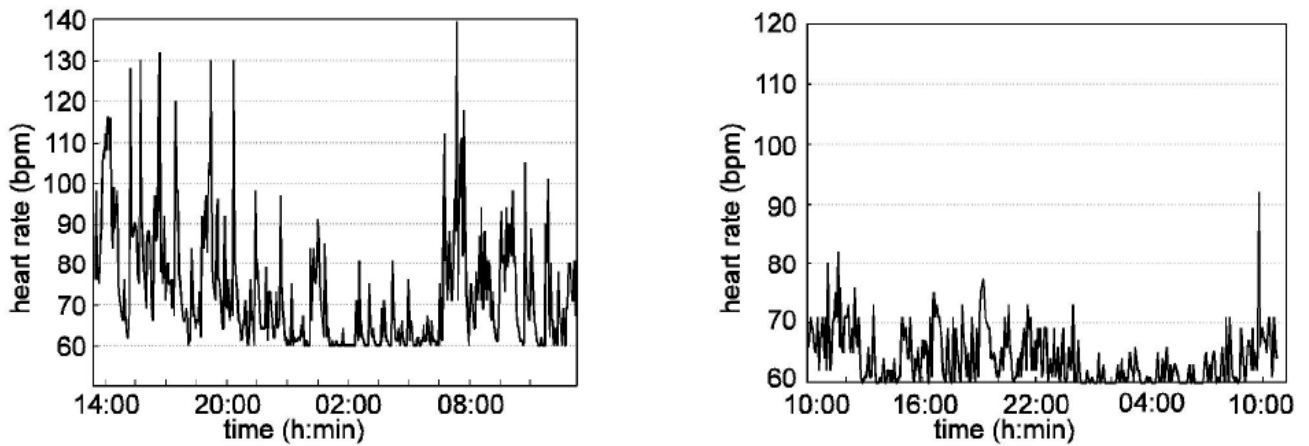


Figura 43: Confronto tra frequenza cardiaca di un soggetto giovane e sportivo a destra e uno anziano a sinistra. Nonostante si notino variazioni circadiane in entrambi i grafici, è evidente una sostanziale differenza di frequenze durante le attività quotidiane

L'esperienza clinica ha quindi dimostrato che la CLS:

- reagisce proporzionalmente agli esercizi fisici e allo stress psicologico dei pazienti, prendendo in considerazione lo stato emodinamico e la presenza di eventuali disfunzioni cardiache;
- non fornisce una frequenza di pacing eccessivamente alta, cosa che può essere dannosa per il portatore del dispositivo, migliorando la qualità della vita tramite un'appropriato controllo fisiologico senza la necessità di effettuare una programmazione manuale di alcun tipo;
- può essere implementata anche nel caso di precedenti impianti utilizzando gli elettrocateretri già presenti in loco, poiché non richiede specifici sensori per determinare la variazione di contrattilità.

Tutti questi vantaggi rendono questa tecnica un metodo estremamente efficiente, aprendo nuove strade verso il raggiungimento dell'obiettivo primario che ci si era posti in partenza, ovvero quello di fornire un controllo rate responsive che mimi alla perfezione quello fisiologico^{17,18}.

Capitolo 9

Conclusioni

Dai concetti sviluppati in questa tesi si è potuto comprendere il modo in cui i pacemaker rate-responsive interagiscono con il sistema cardiocircolatorio dell'organismo e quanto sia importante la scelta dei giusti parametri di sensing al fine di ottenere una più accurata e "più fisiologica" risposta in frequenza da parte del dispositivo.

Le grandi case produttrici stanno investendo molte risorse per affinare i loro pacemaker al fine di ottenere il dispositivo che meglio si presti a fornire la risposta in frequenza richiesta dall'organismo. L'utilizzo di un'opportuna combinazione di sensori sembra promettere notevoli vantaggi rispetto all'uso di pacemaker a singolo sensore poiché permetterebbe di sfruttare la velocità di risposta dei sistemi a catena aperta e, contemporaneamente, la precisione di una configurazione a feedback negativo.

Nonostante ci sia un'oggettiva impossibilità nel definire con sicurezza quale tra i vari sistemi e algoritmi analizzati possa considerarsi il migliore, le caratteristiche che contraddistinguono i sistemi basati su Closed Loop Stimulation sembrano riscuotere particolare interesse tra la comunità scientifica. Tramite l'interazione che viene a crearsi con il sistema nervoso autonomo mediante l'utilizzo del parametro di impedenza intraventricolare, questo sistema ha dimostrato una validità notevole nelle esperienze cliniche, riuscendo a fornire una frequenza di pacing di grande affidabilità e correttezza, rispondendo a stimoli sia fisici che psicologici, nonché prendendo in considerazione la situazione patologica dei singoli soggetti.

Bibliografia

1. Coman et al, "A Blended Sensor Restores Chronotropic Response More Favorably than an Accelerometer Alone in Pacemaker Patients", *PACE*, p. 1433-1442, Nov 2008:31.
2. Lukl J, Doupal V, Sovava E, et al. "Incidence and significance of chronotropic incompetence in patients with indications for primary pacemaker implantation or pacemaker replacement", *PACE*, 1999;22:1284-1291.
3. Giornale Italiano di ritmologia e cardiostimolazione, "Linee Guida AIAC all'impianto di pacemaker, dispositivi per la re sincronizzazione cardiaca (CRT) e defibrillatori automatici impiantabili (ICD)" Vol.8 Dicembre 2005, num.4, pag. 9.
4. "Chronotropic Incompetence: Causes, Consequences, and Management", Peter H. Brubaker, PhD1 and Dalane W. Kitzman.
5. "Chronotropic incompetence: A common and progressive finding in pacemaker patients", Nelson Gwinn, Robert Leman, John Kratz, J.K. HWite, Michael R. Zile, Paul Gillette.
6. "A mathematical model of the cardiac chronotropic response to exercise", Wilkoff et al. *Journal of Electrophysiology*, vol.3,n.3, 1989.
7. "A method to realize rate-adaptive function in pacemaker based on accelerometer sensors", Yuzhou Huang, Xiaomei Wu, 2011 International Conference on Intelligent Computation and Bio-Medical Instrumentation.
8. "Strumentazione biomedica. Progetto ed applicazioni", John Webster, Edises, 2010.
9. "New and combined sensors for adaptive-rate pacing", Katritsis et al., *Clin. Cardiol.* 16, 1993.
10. "Restoration of Cardio-Circulatory Regulation by Rate-Adaptive Pacemaker Systems: The Bioengineering view of a Clinical Problem", Werner, Hexamer, *IEEE transactions on biomedical engineering*, vol. 46, n. 9, September 1999.
11. "Concepts of Rate Responsive Pacing", *IEEE Engineering in medicine and biology*, June 1990.
12. "Electrophysiology, Pacing, and Arrhythmia", Katritsis, Shakespeare, *Clin. Cardiol.* 16,1993.
13. European Patent Application n. 88115987.5 "Ventilation controlled rate-responsive cardiac pacemaker".
14. European Patent Application n. 91102288.7 "Hemodinamically rate-responsive pacemaker".
15. "Intracardiac Impedance to Determine Sympathetic Activity in Rate Responsive Pacing", M. Schaldach and H. Hutten, *PACE*, Vol. 15. 16. "Autonomic Nervous System Controlled Closed Loop Cardiac Pacing", A.M. Pichlmaier et al., *PACE*, Vol. 15.

17. "Closed Loop Stimulation: A New Philosophy of Pacing", Zecchi et al, Progress in Biomedical Research, April 2000.
18. "What is Closed Loop Stimulation?", M. Schaldach, Progress in Biomedical Research, May 19998.
19. "Closed-Loop Stimulation Using Intracardiac Impedance as a Sensor Principle: Correlation of Right Ventricular dP/dt_{max} and Intracardiac Impedance During Dobutamine Stress Test", S. Osswald et al, PACE, Vol.23.
20. "Rate Adaptive Pacemaker: A Biomedical Challenge", Schaldach et al, IEEE 2004.
21. Cardiac Stimulation in Closed-Loop Controlled by Autonomic Nervous System versus accelerometer - Comparative Analysis", Menezes Jr. et al, Progress in Biomedical Research, June 1999.
22. United States Patent Application Publication, Pub. Num.: US 2013/0006318 A1, "Cardiac Stimulator for Delivery of Cardiac Contractility Modulation Therapy", Weiss and Doerr.