



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

**CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E
CHIRURGIA**

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE CARDIO TORACO
VASCOLARI E SANITÀ PUBBLICA**

Direttore: Prof. Domenico Corrado

TESI DI LAUREA

**“Nuove frontiere nello storm aritmico refrattario:
esperienza di un singolo centro sul ruolo emergente del
blocco percutaneo del ganglio stellato.”**

Relatore: Prof. Domenico Corrado

Correlatore: Dr. Luca Lichelli

Laureanda: Margherita Santarelli

ANNO ACCADEMICO 2025/2026

INDICE

ABSTRACT	5
ABSTRACT-ENGLISH VERSION.....	7
GENERALITÀ SULLO STORM ARITMICO.....	9
DEFINIZIONE.....	9
ARITMIE ASSOCIATE A STORM ARITMICO.....	9
FATTORI DI RISCHIO	10
EPIDEMIOLOGIA.....	12
FISIOPATOLOGIA	13
PRESENTAZIONE CLINICA	15
ANATOMIA DEL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO CARDIACO	16
SISTEMA NERVOSO CARDIACO INTRISECO O INTRACARDIACO ICNS	16
SISTEMA NERVOSO CARDIACO ESTRINSECO O EXTRACARDIACO	17
<i>Neuroni simpatici efferenti.....</i>	<i>17</i>
<i>Neuroni parasimpatici efferenti</i>	<i>18</i>
<i>Neuroni afferenti simpatici e parasimpatici.....</i>	<i>18</i>
EFFETTI DEL SNA SUL CUORE	19
DISTRIBUZIONE DELL'INNERVAZIONE SIMPATICA E PARASIMPATICA (19)	20
RUOLO DEL SNA SIMPATICO NELLA ARITMOGENESI	20
ALTERAZIONI STRUTTURALI: PROCESSO DI DENERVAZIONE.....	21
ALTERAZIONI ELETTROFISIOLOGICHE: ARI E DOR.....	22
SINDROMI ARITMICHE EREDITARIE (19).....	25
<i>Sindrome del QT lungo</i>	<i>26</i>
<i>Sindrome di Brugada</i>	<i>27</i>
CPVT.....	27
GESTIONE IN ACUTO DELLO STORM ARITMICO (4).....	28
1. VALUTAZIONE ESTERNA DEI FATTORI PRECIPITANTI E DELLE CAUSE REVERSIBILI	28
2. ANAMNESI	28
3. ELETTROCARDIOGRAMMA A 12 DERIVAZIONI	28
4. DOCUMENTAZIONE DELL'ARITMIA VENTRICOLARE E INTERROGAZIONE IMMEDIATA DELL'ICD.....	29
5. ESAMI DEL SANGUE.....	29
6. ANGIOGRAFIA CORONARICA, IMAGING CARDIACO E ULTERIORI STUDI DIAGNOSTICI.....	30
TRATTAMENTO.....	30
TEMPESTA ARITMICA CON INSTABILITÀ EMODINAMICA: ACLS	31
<i>Farmaci durante ACLS(4)</i>	<i>32</i>
TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	32
<i>La sedazione profonda e la ventilazione meccanica.....</i>	<i>32</i>
<i>Terapia farmacologica per la gestione acuta della tempesta aritmica</i>	<i>34</i>
TERAPIA NON FARMACOLOGICA	37
<i>Riprogrammazione dell'ICD.....</i>	<i>37</i>
<i>Supporto circolatorio meccanico.....</i>	<i>38</i>
<i>Ablazione transcatetere in fase acuta</i>	<i>40</i>
<i>Radioterapia – stereotactic body radiation therapy.....</i>	<i>41</i>
<i>Overdrive pacing.....</i>	<i>42</i>

<i>Neuromodulazione</i>	42
ANATOMIA DEL GANGLIO STELLATO (16,47)	46
TECNICHE DI APPROCCIO	48
STORIA DEGLI APPROCCI PER IL BLOCCO DEL GANGLIO STELLATO	48
APPROCCIO ANTERIORE MEDIANTE REPERI ANATOMICI.....	49
APPROCCIO LATERALE ECO-GUIDATO.....	53
COMPLICANZE PROCEDURALI	55
COMPLICANZE LOCALI (16,55)	56
COMPLICANZE SISTEMICHE(16,55)	58
MATERIALI E PROTOCOLLI (16)	60
IL RAZIONALE DEL BLOCCO DEL GANGLIO STELLATO	62
EVIDENZE CLINICHE A SUPPORTO DEL BLOCCO DEL GANGLIO STELLATO PERCUTANEO E LINEE GUIDA ESC	64
SUDIO DI ANALISI PROSPETTICA E RETROSPETTIVA SULL'EFFICACIA E SICUREZZA DEL BLOCCO PERCUTANEO DEL GANGLIO STELLATO (PSGB) NEL TRATTAMENTO DELLO STORM ARITMICO (ES) REFRATTARIO	68
SCOPO DELLO STUDIO	68
MATERIALI E METODI.....	68
<i>Popolazione</i>	68
<i>Raccolta dei dati</i>	69
<i>Tecnica utilizzata per il PSGB</i>	69
<i>Definizione degli outcome</i>	69
ANALISI STATISTICA	70
RISULTATI.....	71
<i>Caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione di studio</i>	71
<i>Caratteristiche del PSGB</i>	73
<i>Outcome dei pazienti</i>	74
ANALISI DEGLI OUTCOME	75
<i>Outcome primario</i>	75
<i>Outcome secondari</i>	81
DISCUSSIONE	84
CONCLUSIONI.....	86
BIBLIOGRAFIA	88

ABSTRACT

Introduzione: Lo storm elettrico rappresenta un'emergenza clinica associata ad elevata mortalità. Nelle forme refrattarie, le opzioni terapeutiche risultano spesso inefficaci o insufficienti. Evidenze recenti hanno evidenziato il ruolo del sistema nervoso autonomo come elemento trigger e bersaglio terapeutico per le aritmie ventricolari. In questo contesto, il blocco percutaneo del ganglio stellato (PBSG) emerge come promettente strategia di neuromodulazione simpatica.

Obiettivo: Scopo dello studio è valutare l'efficacia e la sicurezza della PSGB nel trattamento dello storm aritmico refrattario alle terapie standard. L'outcome primario è definito come la riduzione di oltre il 50% degli episodi aritmici registrati nelle 12 ore successive rispetto alle 12 ore precedenti la procedura. Obiettivi secondari sono 1) la sicurezza procedurale, valutata come incidenza di complicanze clinicamente rilevanti, classificate come maggiori o minori, 2) confrontare l'efficacia della PBSG in base alla tipologia di approccio utilizzato (anatomico vs ecoguidato) e 3) in base al ciclo della tachicardia ventricolare (<375 msec vs >375 msec).

Materiali e metodi: È stata condotta un'analisi osservazionale retrospettiva e prospettica su dati clinici raccolti presso il nostro centro. La popolazione target include pazienti ricoverati per storm aritmico refrattario alle terapie standard e sottoposti a PBSG nel periodo compreso tra Aprile 2023 e Aprile 2026.

Risultati: La popolazione complessiva comprende 27 pazienti (21 maschi; età media 62 anni) sottoposti complessivamente a 27 blocchi percutanei del ganglio stellato (PBSG), di cui 12 con approccio anatomico e 11 con approccio ecoguidato. Tutti i pazienti presentavano una cardiopatia strutturale e la frazione di eiezione media era severamente ridotta $31\% \pm 9\%$. Il numero totale di eventi si è ridotto da 193 a 42 nelle 12 ore successive alla procedura, corrispondente a una riduzione assoluta del 78,2%. L'outcome primario è stato raggiunto nell'88,9% dei pazienti, con una riduzione percentuale mediana degli eventi aritmici nelle 12 ore successive pari al 90,9% (IQR -57,1%; -100%). La differenza appaiata mediana è risultata pari a -4 eventi per paziente (IQR - 8; -2). La riduzione è risultata altamente significativa confrontando le 12 ore pre e post-procedura ($p = 0.001$, test di Wilcoxon). È stata

registrata solo una complicanza minore (un caso di disfonia transitoria), per un'incidenza complessiva del 3,7% (IC95%: 0,1–19,0%), senza complicanze maggiori né eventi avversi a lungo termine. Entrambi gli approcci tecnici (anatomico ed ecoguidato) hanno mostrato efficacia sovrapponibile, con una riduzione mediana del burden aritmico rispettivamente pari al 100% (IQR 80–100%) e 66,7% (IQR 41,7–100%) ($p = 0,173$). Analogamente, non sono emerse differenze significative tra pazienti con VT rapide (< 375 ms) e lente (≥ 375 ms) con una riduzione mediana del burden aritmico rispettivamente pari al 100% (IQR 78,6–100%) e 66,7% (IQR 33,3–100%) ($p = 0,581$).

Conclusioni: Il PSGB rappresenta una strategia efficace e sicura nel trattamento dell'ES refrattaria, con un effetto antiaritmico rapido e sostenuto e un eccellente profilo di sicurezza. Questi risultati supportano un ruolo più esteso della PSGB come neuromodulazione simpatica negli algoritmi terapeutici per l'ES.

ABSTRACT-english version

Introduction: Electrical storm (ES) represents a life-threatening clinical emergency associated with high mortality. In refractory cases, standard therapeutic options are often ineffective or insufficient. Recent evidence has highlighted the pivotal role of the autonomic nervous system both as a trigger and a therapeutic target for ventricular arrhythmias. In this context, percutaneous stellate ganglion block (PSGB) has emerged as a promising strategy for sympathetic neuromodulation.

Objective: The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of PSGB in the treatment of electrical storm refractory to standard therapy. The primary outcome was defined as a >50% reduction in ventricular arrhythmic episodes during the 12 hours following the procedure compared with the 12 hours preceding it. Secondary objectives included 1) procedural safety, assessed as the incidence of clinically relevant complications, classified as major or minor; 2) comparing the efficacy of anatomical vs ultrasound-guided approaches, and 3) assessing outcomes according to the ventricular tachycardia (VT) cycle length (<375 ms vs ≥ 375 ms).

Materials and Methods: We conducted a retrospective and prospective observational analysis of clinical data collected at our center. The study population included patients admitted for ES refractory to standard treatments who underwent PSGB between April 2023 and April 2026.

Results: The study population included 27 patients (21 males; mean age 62 years) who underwent PSGB, performed via anatomical (n=12) or ultrasound-guided (n=11) approach. All patients had structural heart disease, with a mean left ventricular ejection fraction of $31\% \pm 9\%$. The total number of ventricular arrhythmic events decreased from 193 to 42 within 12 hours after PSGB, corresponding to an absolute reduction of 78,6%. The primary endpoint was achieved in 88,9% of patients, with a median percent reduction of 90,9% (IQR – 57,1% to –100%) and a median paired difference of –4 events per patient (IQR –8; –2). The reduction was highly significant ($p = 0.001$, Wilcoxon paired test). One minor complication was observed (transient dysphonia), yielding an overall incidence of 3,7% (95% CI: 0,1–19,0%), with no major or long-term adverse

events. Both anatomical and ultrasound-guided techniques achieved comparable efficacy, with a median arrhythmic burden reduction of 100% (IQR 80–100%) and 66,7% (IQR 41,7–100%), respectively ($p = 0.173$). Similarly, no significant differences were found between fast VT (<375 ms) and slow VT (≥ 375 ms) with a median arrhythmic burden reduction of 100% (IQR 100% 78,6-100%) and 66,7% (33,3-100%), respectively ($p = 0.581$).

Conclusions: PSGB appears to be an effective and safe strategy for the management of refractory ES, offering a rapid and sustained antiarrhythmic effect with an excellent safety profile. These findings support a broader role for PSGB as a sympathetic neuromodulatory intervention in therapeutic algorithms for ES.

Generalità sullo storm aritmico

Definizione

Nelle ultime linee guida ESC 2022 la tempesta aritmica o electrical storm (ES) viene definita come comparsa di 3 o più episodi di aritmie ventricolari entro 24h separate da almeno 5 minuti le une dalle altre. (1) Nella definizione di aritmie ventricolari sono comprese la tachicardia ventricolare VT, sia essa sostenuta (quindi di durata superiore ai 30secondi) o non sostenuta, e la fibrillazione ventricolare VF.

Lo storm aritmico si è dimostrato essere un significativo fattore di rischio per mortalità, indipendentemente da altri parametri o fattori prognostici considerati come per esempio la frazione di eiezione ventricolare sinistra. Tale rischio si è rilevato essere maggiore nei 3 mesi successivi l'episodio andando progressivamente a diminuire nel corso del tempo.(2,3) Nel dettaglio la mortalità nei pazienti che vanno incontro a ES risulta 2,5 volte più elevata rispetto a pazienti con episodi sporadici di VT e 3,3 volte più elevata rispetto a pazienti senza aritmie ventricolari sostenute. (4)

Oltre che all'incremento della mortalità l'ES rappresenta un fattore di rischio anche per insufficienza cardiaca severa o shock cardiogeno fino alla necessità di trapianto cardiaco (rischio aumentato di 3,39 volte). L'80% dei pazienti con ES inoltre va incontro a ospedalizzazione con un tasso che aumenta a ogni shock erogato dal defibrillatore arrivando al 100% in caso di 3 o più shock consecutivi.(5) Il rischio di complicanze cardiovascolari in generale risulta aumentato di 1,8 volte.(4)

Aritmie associate a storm aritmico

Le aritmie responsabili di tempesta aritmica sono nella maggior parte dei casi tachicardia ventricolare monomorfa sostenuta (MSVT) (86–97%), (6) seguita da fibrillazione ventricolare (VF) (1–21%), MSVT/VF combinate (3–14%) e tachicardia ventricolare polimorfa (PVT) (2–8%). (1) Le modalità di insorgenza e il tipo di aritmia ventricolare (AV) più comune dipendono dal substrato aritmico presente a livello miocardico. Quando esiste un substrato che favorisce la

formazione di circuiti di rientro, come ad esempio aree di fibrosi in pazienti con pregresso infarto miocardico o con cardiomiopatia aritmogena, l'aritmia iniziale più frequente è la tachicardia ventricolare (TV) monomorfa.

Al contrario, durante un episodio di ischemia miocardica acuta, è molto più probabile l'insorgenza immediata di fibrillazione ventricolare (FV). Questa spesso viene innescata da un'extrasistole ventricolare precoce che si verifica poco prima del picco dell'onda T, fenomeno noto come "R su T".

Nei pazienti affetti da scompenso cardiaco, l'aritmia ventricolare più frequente è la tachicardia ventricolare polimorfa, che tende a evolvere rapidamente in fibrillazione ventricolare.

Nei soggetti con patologie come la sindrome del QT lungo, sia congenita sia acquisita, l'aritmia tipica è la tachicardia ventricolare tipo torsione di punta, che può successivamente degenerare in fibrillazione ventricolare.

Infine, in rari casi, la fibrillazione ventricolare può essere scatenata da una fibrillazione atriale che viene condotta ai ventricoli attraverso un fascio accessorio caratterizzato da un periodo refrattario estremamente breve. (4)

Fattori di rischio

Fattori di rischio dimostrati nello sviluppo di ES risultano essere i farmaci anti aritmici (AAD) di classe I, (6) insufficienza renale cronica (7) e una storia di VT come aritmia iniziale (7).

Squilibri elettrolitici come ipokaliemia e ipomagnesemia possono innescare una VA o Torsioni di Punta TdP e, al di là di meccanismi squisitamente proaritmici, rapide elevazioni della concentrazione di potassio extracellulare possono portare ad asistolia. (1)

Nonostante la prevalenza del ES sembri essere maggiore in soggetti di età avanzata e di genere maschile, tale correlazione risulta non essere statisticamente significativa. (6) Si sa però che l'età avanzata è legata a una prognosi peggiore in seguito allo sviluppo di ES (8), mentre in generale il sesso maschile rimane associato a un rischio aumentato di morte improvvisa anche dopo aggiustamento dei fattori di rischio per malattia coronarica (1).

Molteplici fattori quali bradicardia, ischemia, spasmo coronarico, trombosi, febbre e infezioni, ipertiroidismo, stato di deprivazione acuta e dieta possono favorire lo sviluppo di VA ed essendo fattori reversibili individuati in circa il 50% dei soggetti in arresto cardiaco la loro correzione e prevenzione è raccomandata. (1,9)

La stessa tempesta aritmica può inoltre indurre o aggravare una sottostante ischemia cardiaca, portando a shock cardiogeno che spesso si correla a insufficienza renale con acidosi metabolica e disturbi elettrolitici, condizioni che favoriscono ulteriormente l'instabilità elettrica nell'ambito di un circolo vizioso che se non interrotto si autoalimenta. (1)

Apparentemente i soggetti affetti da diabete e pazienti che assumono farmaci ipocolesterolemizzanti sembrano essere invece meno soggetti allo sviluppo di ES. (7,9)

Le aritmie ventricolari e la ES sono comuni nei pazienti con dispositivo di assistenza ventricolare sinistra (LVAD), con incidenze riportate rispettivamente del 20–50% e del 9%.

Le aritmie ventricolari nei pazienti con LVAD sono generalmente ben tollerate, soprattutto in quelli con LVAD a flusso continuo. Tuttavia, è stato riportato che la mortalità a breve termine dopo una ES è elevata, e le scariche ricorrenti dell'ICD mentre il paziente è cosciente rappresentano un motivo di preoccupazione. (4)

La letteratura presenta risultati contrastanti riguardo alla possibile associazione tra ES e la variazione nella frazione di eiezione. Alcuni studi hanno rilevato che l'alterazione della frazione di eiezione è un fattore di rischio indipendente per ES (2,7), mentre altre evidenze mostrano una frazione di eiezione maggiore in pazienti con ES (10,11). Nel complesso però in una metanalisi pubblicata dell'European Society of Cardiology (6) si dimostra come in media la frazione di eiezione sia ridotta in pazienti con ES con una percentuale assoluta del 3%, anche se si sottolinea come tali dati possano risentire di un certo bias. Quest'ultimo è dovuto a due cause: la misurazione stessa della FE viene eseguita tramite Ecocardiografia, una metodica che risente di variabilità intraoperatore e interoperatore da una parte; dall'altra i

risultati potrebbero essere stati inficiati da episodi recenti di TV e FV con un possibile effetto negativo di riduzione della FE essi stessi.(6)

Evidenze certe però dimostrano come ES e EF condividano simili tassi di mortalità cardiaca, morte per tutte le cause e riospedalizzazione. (12)

Tra i fattori protettivi per tempesta aritmica si cita la Cardiac Resynchronization Therapy CRT. Nello studio OBSERVO-ICD (13) si è dimostrata una riduzione del rischio del 45% rispetto ai portatori del solo ICD. Questo è dovuto al fatto che si pensa che l'ES possa essere la manifestazione del peggioramento dell'insufficienza cardiaca piuttosto che un evento indipendente in paziente con HF secondario a problemi strutturali e ICD. In questo contesto quindi il CRT potrebbe prevenire episodi di ES attraverso il miglioramento della sincronia atrioventricolare e della funzione ventricolare sinistra, nel rimodellamento ventricolare favorevole riducendo il rigurgito mitralico e la discinesia del setto e quindi più in generale migliorando l'emodinamica del paziente.(13)

Epidemiologia

L'incidenza di ES dipende dalla definizione stessa che nel corso dei decenni è stata associata a questo termine, così come dalla popolazione studiata e dal periodo di osservazione.

Nei pazienti sottoposti a impianto di ICD in prevenzione secondaria, l'incidenza dello storm aritmico è compresa in una percentuale tra 10% e 30% e si sviluppa generalmente tra i 133 e i 268 giorni dopo l'impianto di ICD, suggerendo come lo storm non sia legato a fattori chirurgici come irritazione meccanica o processi di infiammazione.(10)

L'incidenza è minore in pazienti che subiscono un impianto di defibrillatore in prevenzione primaria, con una stima del 4-7% in un follow up con una mediana di circa 21 mesi dopo l'impianto, (2,3) senza significative variazioni tra malattie croniche delle arterie coronarie (cCAD) e cardiomiopatie non ischemiche (NICM) nel follow up a lungo termine. (14,15)

Questa differenza di incidenza dimostrata con lo studio di Stauber et al (15) può essere motivata attraverso due possibili spiegazioni: in primo luogo l'ICD è in

grado di rilevare episodi di aritmia ventricolare alla base di episodi di vertigine, sincope o arresti cardiaci abortiti rendendo possibile la diagnosi di eventi aritmici anche se questi sono clinicamente poco evidenti.(6) In secondo luogo, l'ICD in prevenzione secondaria viene impiantato in pazienti che hanno già sperimentato un arresto cardiaco resuscitato e che quindi presentano con probabilità maggiore un substrato proaritmico.(6)

I dati sulla ES nei pazienti con PED (Primary Electrical Disease) sono limitati e si basano su casi clinici o su piccole casistiche. Sebbene l'incidenza di ES tra i pazienti con PED sembri essere bassa, l'aumento dell'uso dei ICD e il miglioramento della sopravvivenza probabilmente porteranno a un incremento del tasso di ES in questo gruppo.(4)

Fisiopatologia

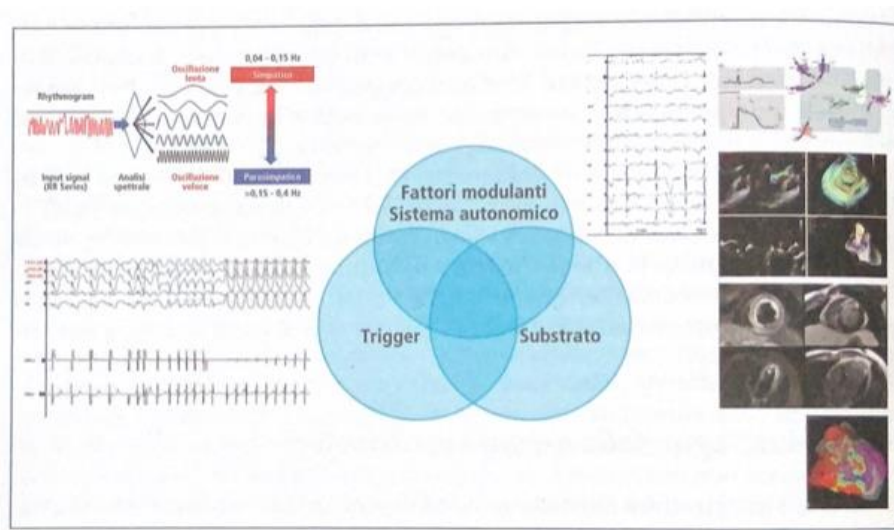


Figura 1: Triangolo di Coumel. L'interazione dei fattori modulanti, dei fattori scatenanti e del substrato è alla base della fisiopatologia delle aritmie ventricolari. Fonte (16)

I meccanismi fisiopatologici che conducono alla ES sono complessi da studiare in vivo e possono differire in base alla presenza di malattie strutturali o elettriche sottostanti, che però non sono sufficienti. Perché una manifestazione aritmica avvenga è necessario che siano presenti, oltre alla cardiopatia (substrato), anche un trigger (elemento scatenante), e un fattore modulante, componenti queste del cosiddetto "Triangolo di Coumel" (Fig.1).

Nello specifico:

- “vulnerable heart”: il substrato

La presenza di una cardiopatia rappresenta la conditio sine qua non per il determinarsi di una ES dal momento che crea il substrato elettrico o anatomico necessario per lo sviluppo dell'aritmia ventricolare. Tipicamente le lesioni sono aree di eterogena fibrosi che si possono osservare nei pazienti con ischemia cardiaca per occlusione di una o più delle coronarie o cardiomiopatie con diversi fenotipi come la cardiomiopatia aritmogena (ARVC), la cardiomiopatia dilatativa (DCM) e la cardiomiopatia ipertrofica (HCM). (17) La cicatrice fibrosa a livello dell'organo altera le vie di propagazione elettrica miocardica creando il substrato per tachicardie da rientro. A differenza della SHD Structural Heart Disease, nelle PED Primary Electrical Disease l'aritmia è provocata da alterazioni dei canali ionici e da problematiche di conduzione degli impulsi elettrici. (4)

- fattori precipitanti esterni o triggers

Fattori che destabilizzano l'omeostasi cardiaca e agiscono su un substrato preesistente. Tra i fattori esterni e reversibili che possono provocare ES sono inclusi infarto miocardico acuto, squilibri elettrolitici (es: ipokaliemia), febbre (es: sdr di Brugada), ipotermia (es: ERS Early Repolarization Syndrome), fattori ormonali (ipertiroidismo), sepsi, digiuno prolungato (starvation), HF decompensata, sforzo fisico o stress emotivo, non aderenza alle indicazioni mediche o alle terapie farmacologiche (4) o infine extrasistolie ventricolari frequenti (16). Risulta necessario sottolineare il fatto che nonostante indagini approfondite spesso non è possibile individuare un trigger specifico suggerendo il fatto che seppur spesso importante la sua componente può non essere necessaria per l'innescò dell'ES. Questo testimonia che la patologia cardiaca sottostante di substrato e la presenza dei fattori modulanti del sistema nervoso autonomo può essere sufficiente a innescare lo storm. (4)

- fattori modulanti (squilibrio autonomico)

Il sistema nervoso autonomo gioca un ruolo centrale nella modulazione della aritmogenesi. La trattazione di tale influenza viene spiegata nel capitolo dedicato.

Presentazione clinica

I pazienti con tempesta aritmica (ES) hanno presentazioni cliniche estremamente eterogenee che vanno dalla totale assenza di sintomi a quadri di arresto cardiaco refrattario. I sintomi possono variare a seconda della presenza o meno della compromissione emodinamica. Se l'aritmia è emodinamicamente ben tollerata, il paziente può percepire cardiopalmo dovuto spesso a episodi di tachicardia ventricolare (VT) la quale spesso ha una lunghezza del ciclo (CL) al di sotto della soglia di rilevazione dell'ICD (se ne è portatore). All'accorciarsi del ciclo dell'aritmia ventricolare nei portatori di ICD questo interverrà dapprima, se programmato in tal senso, con stimolazione anti-tachicardica (ATP) e poi in caso di persistenza o di degenerazione in fibrillazione ventricolare mediante shock. In caso di inefficacia delle terapie erogate dall'ICD o in assenza di esso si dovrà procedere alle manovre rianimatorie secondo ACLS.

È importante notare che, anche nei pazienti con ICD e buono stato funzionale, episodi frequenti di VT lenta, acutamente ben tollerata e correttamente terminata, possono peggiorare la disfunzione ventricolare, aumentare la classe funzionale secondo la New York Heart Association (NYHA) e la mortalità cardiaca.

In più della metà dei pazienti con tempesta aritmica, gli intervalli tra gli episodi di VT/VF sono inferiori a 1 ora.

Il quadro clinico può essere influenzato da molteplici fattori, tra cui il substrato di cardiopatia, dalla funzionalità dei ventricoli, dal tipo e dalla lunghezza del ciclo dell'aritmia ventricolare e dal tempo e dalla modalità di terminazione dell'aritmia.

I pazienti portatori di ICD, nei quali l'episodio di aritmia ventricolare viene terminato rapidamente mediante ATP (anti tachycardia pacing), tendono a migliorare più precocemente rispetto ai pazienti con episodi prolungati di VT terminati da shock dell'ICD dopo fallimento dell'ATP. (4)

Tra i sintomi, devono quindi essere valutati recenti cambiamenti dello stato clinico, come dolore toracico, dispnea, nuovi segni di scompenso cardiaco, infezioni o

palpitazioni, oppure sintomi non cardiaci, tra cui vomito, diarrea e disidratazione, che possono contribuire allo sviluppo di alterazioni elettrolitiche e fare quindi da trigger. (4)

Anatomia del sistema nervoso autonomo cardiaco

Il cuore riceve fibre efferenti o visceromotorie sia dal sistema simpatico sia da quello parasimpatico, fibre che forniscono input che regolano la frequenza cardiaca, il ritmo e la contrattilità mirando a mantenere l'omeostasi cardiaca di fronte a perturbazioni interne ed esterne, garantendo risposte adeguate agli stimoli.

Allo stesso tempo, il cuore presenta una innervazione sensitiva che gli permette di mandare segnali afferenti che vengono analizzati all'interno di circuiti a feedback periferici e centrali che garantiscono il controllo autonomo del cuore.(16)

Nonostante il suo ruolo di equilibrio e regolazione, evidenze sempre crescenti mostrano come il SNA giochi un ruolo come trigger e fattore predisponente nella patogenesi delle aritmie, rendendolo un potenziale target terapeutico per il trattamento delle aritmie cardiache.

Il neurasse cardiaco o sistema nervoso autonomo cardiaco è composto da un sistema intracardiaco o intrinseco e da un sistema extracardiaco o estrinseco, entrambi contenenti sia fibre afferenti che efferenti.(16)

Sistema nervoso cardiaco intrinseco o intracardiaco ICNS

Il sistema nervoso cardiaco intrinseco (ICNS) è costituito da una rete di gangli e nervi interconnessi localizzata in più plessi gangliari (GP) nei cuscinetti adiposi epicardici.(16) L'ICNS è anche chiamato il “piccolo cervello” del cuore in quanto si tratta della prima, indipendente, stazione del SNA cardiaco. L'ICNS consente il controllo del riflesso locale, battito per battito, di tutte le funzioni e risposte cardiache, nonché l'integrazione e la coordinazione con i centri superiori per i riflessi a medio e lungo termine.

Ciò è possibile grazie alla presenza al suo interno di neuroni afferenti sensoriali, di motoneuroni efferenti, di neuroni del circuito locale (neuroni che proiettano assoni solo ai neuroni adiacenti) e di interneuroni (neuroni che proiettano assoni ad altri gangli). La maggior parte dei neuroni efferenti nell'ICNS è colinergica e risponde

al controllo pregangliare delle fibre efferenti del nervo vago. I neuroni colinergici e adrenergici contenuti in ciascun plesso ganglionato atriale e ventricolare controllano regioni diverse del cuore. Negli esseri umani la più alta densità di neuroni dell'ICNS si trova sulla superficie posteriore degli atri.(16)

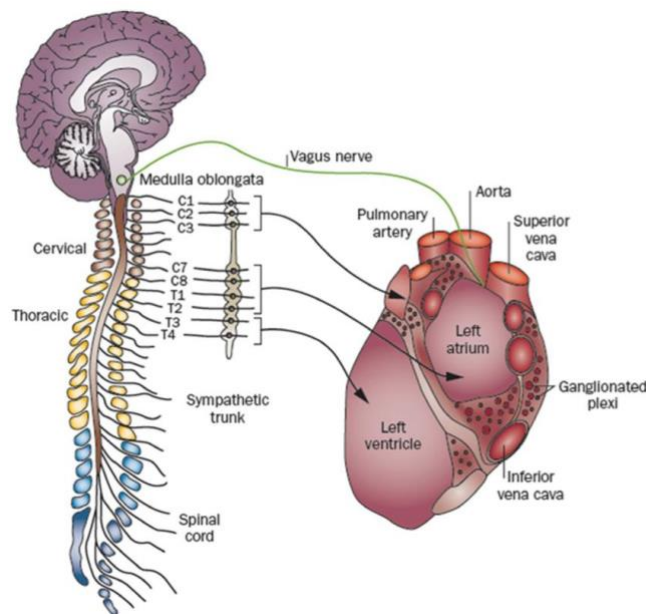


Figura 2: schema dell'innervazione del sistema nervoso autonomo cardiaco, fonte (18)

Sistema nervoso cardiaco estrinseco o extracardiaco

Il sistema nervoso extracardiaco comprende il plesso mediastinico, i gangli cervico-toracici, i gangli nodosi, i gangli delle radici dorsali (dorsal root ganglia, DRG), il midollo spinale ed il tronco cerebrale. (16) Esso comprende una componente efferente e una afferente, a sua volta suddivise in componente simpatica e parasimpatica.

Neuroni simpatici efferenti

Il SNA simpatico cardiaco segue un decorso tipico nella maggior parte dei soggetti, sebbene sia possibile osservare delle varianti. I neuroni pregangliari simpatici efferenti hanno il loro soma localizzato nella colonna intermediolaterale della sostanza grigia del midollo spinale nella catena simpatica paravertebrale e contraggono sinapsi con neuroni postgangliari situati nell'ultimo dei gangli simpatici cervicali paravertebrali e nei primi toracici. Il ganglio cervicale più basso (C8) e il ganglio toracico più alto (T1) sono generalmente fusi bilateralmente per

costituire i gangli stellati sinistro e destro (indicati anche come gangli cervicotoracici). In meno del 3% delle catene simpatiche umane, anche il secondo ganglio toracico (T2) è fuso, costituendo un ganglio stellato trilobato (C8-T1-12). Dai gangli stellati origina una quantità consistente di fibre simpatiche postgangliari cardiache. Il resto è fornito principalmente dai gangli paravertebrali T2-4, benché alcuni studi suggeriscano un contributo anche dei gangli cervicali medi e, in maniera molto modesta, anche di T5. Gli assoni derivanti da questi gangli raggiungono il cuore attraverso i nervi cardiopolmonari. In aggiunta a ciò, un piccolo contingente di neuroni postgangliari simpatici cardiaci si trova in ciascuno dei principali gangli dell'ICNS. (16)

Neuroni parasimpatici efferenti

Il soma dei neuroni pregangliari parasimpatici efferenti si trova principalmente nella regione laterale ventrale del nucleo ambiguo, situato nel nucleo motore del vago nella sostanza grigia del midollo allungato o bulbo, porzione inferiore del tronco encefalico, dando origine al nervo vago nella periferia. Il tronco vagale è un nervo misto, composto per circa l'80% da fibre afferenti di tipo A α e C e per circa il 20% da fibre efferenti di tipo B. Le fibre cardiomotorie proiettano sui neuroni parasimpatici dei gangli dell'ICNS. I rami vagali cardiaci, insieme con i nervi cardiopolmonari (simpatici), costituiscono il plesso mediastinico. (16)

Neuroni afferenti simpatici e parasimpatici

I corpi nervosi dei neuroni afferenti cardiaci sono localizzati nei gangli nodosi, nei gangli delle radici dorsali del midollo spinale da C7 a T4 nonché nei gangli cardiaci intrinseci dell'ICNS, fornendo così le basi anatomiche per un controllo nervoso a multipli livelli (intracardiaco, spinale e centrale). (16)

Nella componente parasimpatica, il segnale dai gangli tramite la branca centrale proietta le informazioni al nucleo del tratto solitario, che integra le informazioni viscerali e le trasmette ai nuclei motori dorsali del vago, all'ipotalamo e al sistema limbico, determinando risposte autonome e viscerali (come bradicardia o reazioni emozionali quali angoscia e paura durante ischemia miocardica).

La componente simpatica invece attraverso i nervi cardiaci simpatici si dirige ai gangli delle radici dorsali dei segmenti T1-T5 e poi proietta tramite i tratti

spinotalamico e spinoreticolare fino a talamo, ipotalamo, corteccia somatosensoriale e sistema limbico.

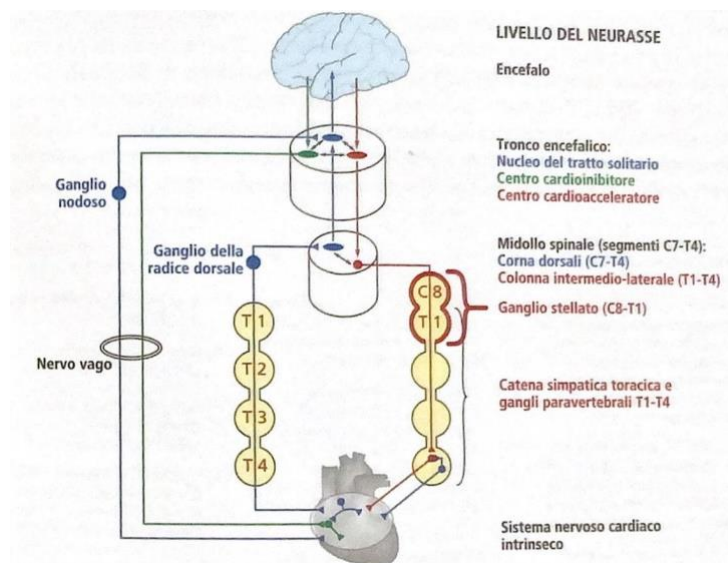


Figura 3: Organizzazione del sistema nervoso cardiaco. Azzurro: sistema nervoso afferente con i gangli nodosi e gangli della radice dorsale (DRG) da C7 a T4. Verde: sistema efferente parasimpatico. Rosso: sistema nervoso efferente simpatico. Tutte le strutture afferenti ed efferenti al di fuori del sistema nervoso centrale sono bilaterali, sebbene per la maggior parte siano rappresentate come unilaterali per semplicità. Tutte le strutture afferenti cardiache che viaggiano attraverso i gangli simpatici paravertebrali (di solito denominate fibre afferenti cardiache) raggiungono direttamente i DRG senza contrarre sinapsi. Queste fibre mediano riflessi spinali simpatico-eccitatori cardio-cardiaci che aumentano significativamente l'attività simpatica efferente diretta al cuore.

Effetti del SNA sul cuore

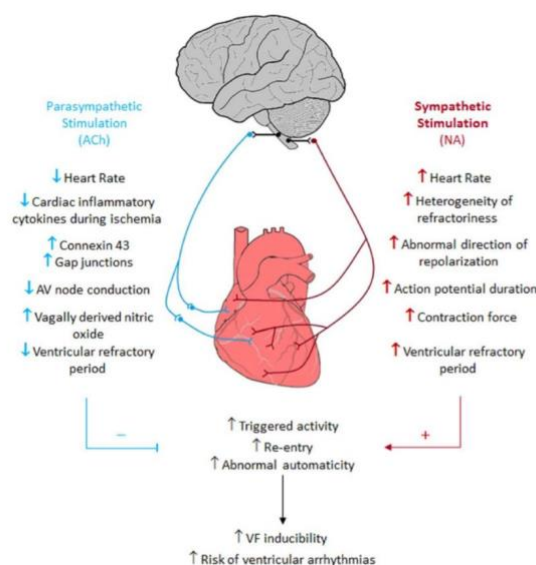


Figura 4: Effetto aritmogeno del sistema nervoso simpatico e parasimpatico del cuore, fonte (19)

Gli effetti del sistema simpatico sono mediati principalmente dall'azione del neurotrasmettitore norepinefrina (noradrenalina) sui recettori adrenergici alfa e beta, insieme a co-trasmettitori tra cui il neuropeptide Y e la galanina. Una stimolazione simpatica aumentata incrementa la frequenza di scarica del nodo senoatriale (SAN) e potenzia la conduzione del nodo atrioventricolare (AVN), determinando un aumento della frequenza cardiaca e della contrattilità.

Gli effetti del sistema parasimpatico sono mediati principalmente dall'acetilcolina attraverso l'attivazione dei recettori muscarinici e dei recettori nicotinici pregangliari, con conseguente riduzione della frequenza cardiaca e della contrattilità.(19)

Un'aumentata influenza parasimpatica sul cuore è pertanto generalmente antiaritmica mentre un'aumentata attività simpatica è generalmente pro-aritmica. (19)

Distribuzione dell'innervazione simpatica e parasimpatica (19)

La distribuzione dell'innervazione simpatica e parasimpatica all'interno del cuore varia. Esiste un gradiente di innervazione simpatica dagli atri ai ventricoli e dalla base all'apice del cuore. Gli atri sono più densamente innervati rispetto ai ventricoli, ma anche i ventricoli sono dotati di una rete simpatica molto fitta alla base. I neuroni parasimpatici sono distribuiti in modo molto più eterogeneo nel cuore, con una densa innervazione del nodo senoatriale e del nodo atrioventricolare, e in misura minore degli atri. Inoltre, il ventricolo destro è più densamente innervato rispetto al ventricolo sinistro e l'endocardio del ventricolo sinistro è più densamente innervato rispetto all'endocardio del ventricolo destro. (20)

Ruolo del SNA simpatico nella aritmogenesi

Il substrato nervoso ha un ruolo fondamentale nella genesi delle aritmie. L'innervazione cardiaca è plastica sia a livello centrale che periferico. Il rimodellamento neuronale è innescato da alterazioni strutturali, dal rimodellamento

muscolare e dalla fibrosi cardiaca: le cardiopatie strutturali sono infatti associate a uno squilibrio tra il sistema nervoso simpatico e quello parasimpatico.

Alterazioni strutturali: processo di denervazione

La prima causa di alterazioni strutturali è la cardiopatia ischemica. L'infarto miocardico causa la morte delle fibre simpatiche all'interno della cicatrice con un processo di denervazione. Il danno cardiaco determina la formazione di una cicatrice a livello dell'organo e altera allo stesso tempo la regolazione integrata del cuore. Le modificazioni a livello d'organo comportano un rallentamento e un'alterazione dei percorsi di propagazione elettrica miocardica, creando così il substrato per aritmie da rientro.⁽¹⁷⁾

Lo studio di Inoue and al (21) analizza quanto rapidamente e con quali modalità si perde l'innervazione nervosa efferente simpatica e vagale nel cuore dopo un'occlusione coronarica che provoca infarto miocardico nel cane, concentrandosi soprattutto sulle aree di miocardio ancora vitali, ma situate a valle (apicali) rispetto alla zona infartuata.

Le conclusioni principali sono che la denervazione non è un fenomeno tardivo, ma inizia molto precocemente già entro 5–20 minuti dall'occlusione coronarica con perdita di risposta sia delle fibre simpatiche sia di quelle vagali in alcune regioni. Questo processo non è uniforme, ma eterogeneo: alcune aree perdono completamente la risposta nervosa, altre la perdono solo parzialmente o più lentamente. Nel corso delle ore successive (fino a circa 3 ore), la denervazione tende a estendersi e a diventare più completa in un numero crescente di siti miocardici. Per quanto riguarda il sistema simpatico, la perdita di innervazione riguarda soprattutto il miocardio apicale non infartuato nei casi di infarto transmurale, mentre non si osserva nei casi di infarto non transmurale. Inoltre, non emerge una "ipersensibilità" precoce alla noradrenalina nelle prime ore, suggerendo che la perdita funzionale del segnale nervoso precede eventuali adattamenti recettoriali. Anche la denervazione vagale segue un andamento simile: compare precocemente, è disomogenea e progredisce nel tempo. A differenza del simpatico, però, può verificarsi anche in infarti non transmurali. In alcuni casi si osserva persino una

temporanea perdita e successivo recupero della risposta vagale in specifici siti, indicando che il fenomeno può essere dinamico nelle fasi iniziali.

Ancora una volta viene evidenziata una possibile implicazione clinica, in quanto la perdita disomogenea e precoce dell'innervazione autonoma potrebbe contribuire alla comparsa di aritmie ventricolari nelle fasi acute dell'infarto, proprio perché crea un ambiente elettrico instabile nel miocardio ancora vitale.

Alterazioni elettrofisiologiche: ARI e DOR

Nell'articolo di Vaseghi et al (22) è stato fatto uno studio su un campione di soggetti con cardiomiopatia post infarto e pazienti sani. Su questi pazienti sono stati studiati due tipi di stimolazione simpatica, la prima diretta con infusione di isoproterenolo (agonista β_1 adrenergico) e la seconda indiretta con nitroprussiato, vasodilatatore che abbassa la pressione arteriosa e attiva il riflesso simpatico. In seguito, veniva eseguita una registrazione intracardiaca e un calcolo dell'ARI (activation recovery interval). Quest'ultimo è un parametro elettrofisiologico che rappresenta la durata del potenziale d'azione locale, un ARI più lungo è associato a una ripolarizzazione più lenta. Esso rappresenta la differenza temporale tra Activation Time (AT), ovvero l'inizio della depolarizzazione cellulare, e il Recovery Time (RT), ovvero il momento del termine della ripolarizzazione, in cui la cellula torna al suo stato di riposo. Le misure sono state confrontate in tre tipi di tessuto miocardico: miocardio vitale, zona di cicatrice (scar) e zona di bordo della cicatrice o border zone. Quello che si è osservato è che la stimolazione con isoproterenolo ha provocato una riduzione dell'ARI (accorciamento della ripolarizzazione) che si è rilevato non essere uniforme nelle varie aree: un accorciamento più evidente si è rilevato a livello della border zone, seguito dalla zona cicatriziale e infine dal miocardio vitale, zona dove la riduzione dell'ARI era inferiore. Tale eterogeneità spaziale è quindi sinonimo di un aumento della dispersione di ripolarizzazione (DOR), con zone di innervazione estremamente eterogenee e soprattutto fenomeni di sprouting con iperinnervazione soprattutto nella border zone. Sia l'accorciamento disomogeneo dell'ARI che l'aumento della dispersione della ripolarizzazione globale del miocardio sono indice di una maggiore facilità di induzione delle aritmie.

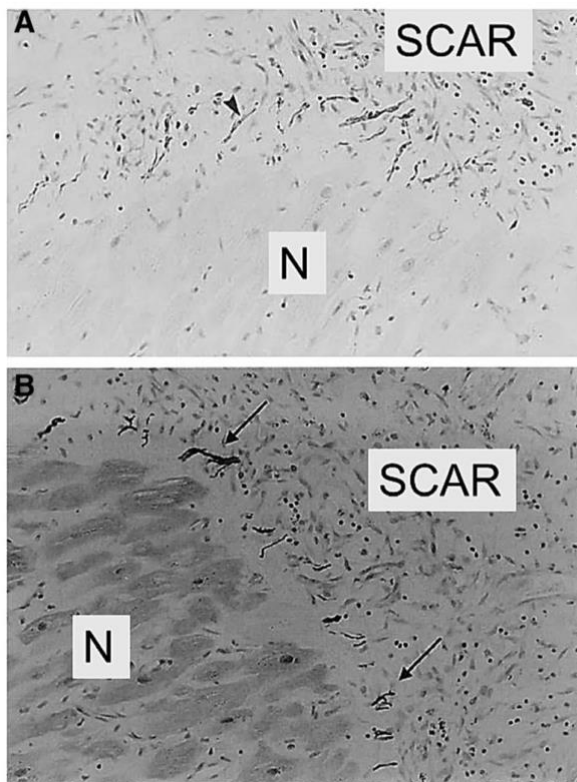


Figura 5: Sprouting delle fibre nervose simpatiche. A, Iperinnervazione cardiaca regionale in pazienti con cardiomiopatia e tachiaritmie ventricolari, come dimostrato dalla colorazione positiva per S100 (punte di freccia). I fasci nervosi S100-positivi sono distribuiti con un pattern a “sciame” nella zona di giunzione tra il tessuto necrotico (cicatrice) e il miocardio normale (N). B, Un altro esempio che mostra piccoli rami nervosi tra le aree cicatriziali e il miocardio normale in un cuore umano. Fonte (18)

Per quanto concerne il fenomeno di reinnervazione (nerve sprouting) e di iperinnervazione disomogenea, si è osservato che il danno ai nervi periferici, che provoca degenerazione walleriana, induce un aumento del fattore di crescita nervoso (nerve growth factor, NGF).

L'aumentata espressione del fattore di crescita nervoso (NGF) è in grado di indurre la crescita di nuove fibre nervose e di favorire la morte cardiaca improvvisa (SCD). Il NGF è un membro prototipico della famiglia delle neurotrofine, molecole essenziali per la differenziazione, la sopravvivenza e l'attività sinaptica dei sistemi nervosi simpatico e sensoriale periferici. Il livello di espressione del NGF nei tessuti innervati è approssimativamente proporzionale alla densità di innervazione. Studi precedenti hanno mostrato che l'espressione di NGF aumenta durante lo sviluppo ed è alterata nei cuori malati. In modelli animali, è stato dimostrato che dopo un infarto miocardico il NGF viene sovraespresso, favorendo la rigenerazione delle fibre nervose simpatiche e determinando un'innervazione eterogenea del cuore.

Un aumento del NGF è stato osservato anche nell'ipertrofia cardiaca, dove porta a iperinnervazione simpatica. Inoltre, è stato dimostrato che l'infusione di NGF dopo infarto miocardico potenzia lo sprouting nervoso nel miocardio, con un marcato aumento della morte cardiaca improvvisa e un'elevata incidenza di tachiaritmie ventricolari.

La reinnervazione interessa soprattutto le aree peri-cicatriziali e peri-vascolari e avviene in modo irregolare. Questa distribuzione non uniforme favorisce la dispersione elettrica nel miocardio, con conseguente aumento del rischio di tachicardia ventricolare (TV) e fibrillazione ventricolare (FV). (16) La deplezione di noradrenalina nella cicatrice è infatti accompagnata da un aumento della produzione di quest'ultima nelle aree pericicatriziali non infartuate per il processo di sprouting. Questa iperinnervazione porta con sé un fenomeno di ipersensibilità da denervazione definita come una risposta esagerata all'infusione di noradrenalina e una risposta elettrofisiologica disomogenea agli stimoli del sistema simpatico.(22) Al contrario, la sovraespressione di sema3A nella zona di confine dell'infarto può ridurre la suscettibilità alle aritmie ventricolari, diminuendo l'iperinnervazione simpatica post-infartuale. Sema3a, una semaforina secreta di classe 3, agisce come potente chemorepellente neuronale, regolando la crescita di assoni e dendriti e la migrazione neuronale. È interessante che Sema3a sia fortemente espressa nel cuore in sviluppo e che la sua espressione diminuisca progressivamente con lo sviluppo. Sema3a è considerata un regolatore negativo dell'innervazione simpatica cardiaca, svolgendo un ruolo nel pattern di innervazione inibendo la crescita neuronale.

L'infarto miocardico trasmurale e l'insufficienza cardiaca non si limitano quindi a modificare il substrato miocardico che favorisce la comparsa di aritmie, ma possono anche modificare l'innervazione delle aree di miocardio che rimangono vitali dal punto di vista istologico. Tali alterazioni contribuiscono quindi alla formazione di un terreno favorevole allo sviluppo di aritmie ventricolari, sia nella fase acuta sia in quella cronica dell'infarto miocardico.

Sindromi aritmiche ereditarie (19)

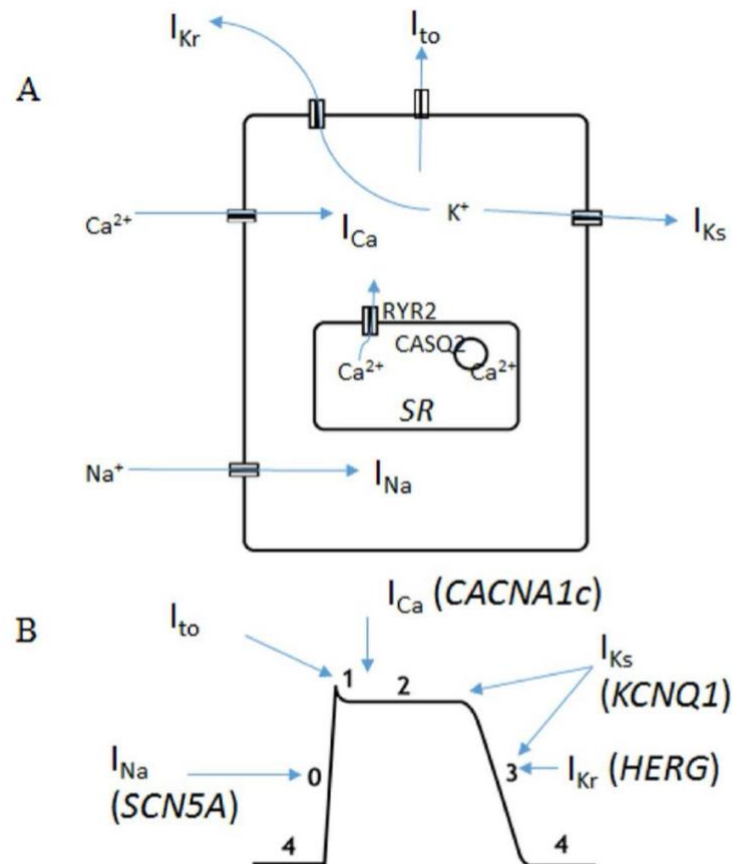


Figura 6: A) Il cardiomiocita cardiaco e i canali ionici che regolano l'ingresso di Na^{2+} e Ca^{2+} e l'efflusso di K^{+} . Si noti il recettore della rianodina (RyR2), che facilita l'uscita del calcio dal reticolo sarcoplasmatico (SR), e la proteina legante il calcio, la calsequestrina (CASQ2), che immagazzina il calcio nel SR, coinvolte nella patogenesi della CPVT, sono localizzate all'interno del SR.

B) Il potenziale d'azione cardiaco è costituito da cinque fasi:

0 = fase di salita (upstroke), dovuta principalmente all'ingresso di sodio (I_{Na});

1 = ripolarizzazione precoce attribuita alla corrente transitoria uscente di K^{+} (I_{to});

2 = plateau dovuto alla corrente entrante di calcio (I_{Ca}), seguita dalla corrente rettificante ritardata, (I_{Ks});

3 = ripolarizzazione finale dovuta a I_{Ks} e al canale del potassio rettificante ritardato (I_{Kr});

4 = potenziale di riposo, mediato in gran parte dal canale del potassio rettificante entrante $IK1$ (non mostrato).

Si noti che i geni indicati tra parentesi sono implicati nelle canalopatie ioniche. (19)

Le sindromi aritmiche ereditarie, spesso definite canalopatie cardiache, rappresentano un gruppo di sindromi causate da specifiche anomalie genetiche, in particolare nei canali ionici del cuore. Uno schema che mostra i canali ionici coinvolti in alcune delle più comuni canalopatie e il loro impatto relativo sul potenziale d'azione ventricolare è riportato in Fig. 6. Molte di queste sindromi condividono presentazioni cliniche simili, tra cui aritmie potenzialmente letali e

morte cardiaca improvvisa in assenza di difetti strutturali. Esse rappresentano una quota significativa delle morti inattese in individui giovani e apparentemente sani. Nonostante i notevoli progressi nella comprensione di questi difetti, rimane poco chiaro perché individui con la stessa mutazione genetica manifestino la malattia in modo diverso; è possibile che il contesto autonomico in cui si manifesta il difetto rappresenti un fattore influente. Infatti, farmaci simpaticomimetici o parasimpaticomimetici per via endovenosa sono comunemente utilizzati per evidenziare il fenotipo all'ECG e per precipitare aritmie. Ciò indica che le influenze neurali possono favorire fortemente l'insorgenza di aritmie nelle sindromi aritmiche ereditarie e rappresentano una componente importante nella stratificazione del rischio.

Sindrome del QT lungo

La sindrome del QT lungo è caratterizzata da un prolungamento dell'intervallo QT (QT corretto o QTc) e dal rischio di sviluppare tachicardia ventricolare polimorfa con conseguente morte cardiaca improvvisa. Nei soggetti normali, la stimolazione simpatica accorcia il potenziale d'azione ventricolare e quindi l'intervallo QT. Al contrario, nella LQT di tipo 1 (LQT1), mutazioni del gene *KCNQ1* determinano una riduzione del 50% della corrente *IKs* sensibile all'attività adrenergica, fondamentale per la ripolarizzazione durante l'aumento della frequenza cardiaca (23). La corrente *IKs* è sotto il controllo del sistema nervoso simpatico e, quando il canale *KCNQ1* è alterato, la regolazione risulta compromessa, causando uno squilibrio nel controllo del potenziale d'azione ventricolare, con conseguente prolungamento e aumento del rischio aritmico. (24) I pazienti LQT1 presentano un QT prolungato e sono ad alto rischio di eventi cardiaci durante esercizio fisico o aumento dell'attività simpatica. In uno studio su dati Holter (23), i portatori asintomatici di mutazione LQT1 mostravano un maggiore controllo simpatico rispetto ai sintomatici, suggerendo una maggiore capacità di adattare il QT ai cambiamenti rapidi della frequenza cardiaca.

Nella LQT di tipo 2 (LQT2), mutazioni nel gene *HERG* determinano difetti nella corrente *IKr* (24). Questi pazienti presentano QT prolungato e rischio di eventi durante esercizio, stress o stimoli improvvisi. La LQT di tipo 3 (LQT3) è invece dovuta a mutazioni del gene *SCN5A* che alterano il canale del sodio (*INa*) (24), con

riapertura patologica dei canali (gain-of-function), aumento della corrente entrante e prolungamento della ripolarizzazione. I pazienti con mutazioni SCN5A sono più a rischio durante il riposo (bradicardia), quando l'attività simpatica è bassa (24). Questi dati indicano che la suscettibilità autonoma alle aritmie varia tra le diverse forme di LQT ed è legata al tipo di canale ionico coinvolto.

Sindrome di Brugada

I pazienti con sindrome di Brugada possono presentare mutazioni del gene SCN5A che causano una perdita di funzione del canale del sodio. Queste mutazioni sono trasmesse con modalità autosomica dominante a penetranza incompleta e possono causare tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e morte improvvisa. Gli eventi aritmici si verificano più frequentemente durante il sonno o di notte (25). Oltre alla riduzione della corrente I_{Na} , condizioni tipiche del sonno, come bassa attività simpatica, elevata attività parasimpatica e bradicardia, aumentano la corrente I_{to} , aggravando il difetto nella fase iniziale del potenziale d'azione e favorendo le aritmie (26). I pazienti con Brugada mostrano un'innervazione simpatica cardiaca eterogenea (27) e livelli significativamente ridotti di norepinefrina nelle biopsie cardiache, con possibile squilibrio simpato-vagale e sviluppo di aritmie (28).

CPVT

La CPVT è una rara sindrome aritmica ereditaria, più comunemente dovuta a mutazioni gain-of-function del recettore rianodinico RyR2. Una forma autosomica recessiva più rara è causata da mutazioni loss-of-function del gene CASQ2. In entrambi i casi si verifica un aumento anomalo del calcio intracellulare, soprattutto durante stimolazione simpatica, che amplifica ulteriormente l'attività del RyR2 e l'accumulo di calcio nel reticolo sarcoplasmatico. La CPVT è caratterizzata da ECG a riposo normale, con tachicardia ventricolare bidirezionale o polimorfa che si manifesta durante stress o esercizio, in assenza di anomalie strutturali cardiache. Se non trattata, può portare a post-depolarizzazioni tardive, aritmie ventricolari, sincope e morte improvvisa. Il trattamento di prima linea è rappresentato dai beta-bloccanti, ma molti pazienti richiedono ulteriori terapie, come flecainide, che blocca I_{Na} e RyR2 (29), defibrillatori impiantabili (ICD) e denervazione simpatica

cardiaca sinistra (LCSD) (30,31). Un elevato tono simpatico è probabilmente alla base della CPVT, ma è stata anche descritta disfunzione del nodo senoatriale(32). In questo contesto, la stimolazione atriale può rappresentare una strategia terapeutica utile per prevenire aritmie durante l'esercizio fisico. (33)

Gestione in acuto dello storm aritmico (4)

La tempesta aritmica è una vera e propria emergenza medica che necessita di un trattamento rapido e appropriato e di un approccio multidisciplinare che contempli i possibili trattamenti sia farmacologici che non farmacologici.

1. Valutazione esterna dei fattori precipitanti e delle cause reversibili

La valutazione dei segni vitali e dello stato emodinamico (livello di coscienza, temperatura corporea, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria e pressione arteriosa), seguita da monitoraggio continuo del ritmo cardiaco e dello stato emodinamico, è obbligatoria nei pazienti che si presentano con tempesta aritmica (ES).

2. Anamnesi

La raccolta di tutte le informazioni anamnestiche sulla cardiopatia sottostante, sullo stato funzionale del paziente, sui farmaci assunti e sulle comorbidità è essenziale; pertanto, in condizioni di incoscienza del paziente, si deve provvedere a domandare a familiari o ai presenti durante l'episodio.

Un'accurata anamnesi familiare, inclusa la presenza di morte cardiaca improvvisa o di malattie elettriche primitive (PED) diagnosticate, ha un ruolo fondamentale, soprattutto nei pazienti giovani alla prima manifestazione clinica.

3. Elettrocardiogramma a 12 derivazioni

La registrazione di un elettrocardiogramma (ECG) a 12 derivazioni è obbligatoria dopo il termine dell'aritmia ventricolare (VA), durante gli episodi di VA e va ripetuta nel tempo per monitorare l'evoluzione della aritmia.

L'ECG può essere diagnostico per infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), ma può anche mostrare segni di ischemia secondari all'aritmia ventricolare.

L'ECG registrato dopo il termine della VA può inoltre indicare fattori precipitanti, come intervallo QT prolungato, pattern di Brugada o segni di ipokaliemia, ma può anche suggerire una cardiopatia sottostante non ancora diagnosticata.

4. Documentazione dell'aritmia ventricolare e interrogazione immediata dell'ICD

La valutazione della appropriatezza, necessità ed efficacia della stimolazione antitachicardica (ATP) e degli shock dell'ICD è richiesta in tutti i pazienti portatori di ICD.

La raccolta di tutte le informazioni disponibili riguardanti l'inizio degli episodi di aritmia ventricolare e la modalità di terminazione possono provenire da ECG a 12 derivazioni, dispositivi indossabili, strisce di ritmo di monitor cardiaci, tracciati registrati da defibrillatori automatici esterni e da elettrogrammi intracardiaci ottenuti dall'interrogazione dell'ICD e sono fondamentali per la gestione acuta e cronica della tempesta aritmica (ES).

Se è probabile una fibrillazione ventricolare indotta da extrasistoli ventricolari (PVC), la registrazione continua dell'ECG a 12 derivazioni è utile per identificare la morfologia delle PVC e determinare il probabile sito di origine in caso di PVC unifocali identificando i siti da considerare durante uno studio elettrofisiologico per un'eventuale ablazione.

5. Esami del sangue

Come esami di base si inseriscono la valutazione dei livelli sierici degli elettroliti come sodio (Na^+), potassio (K^+), magnesio (Mg^{2+}), calcio (Ca^{2+}), TSH (ormone tireostimolante) per escludere ipotiroidismo o ipertiroidismo, test di funzionalità renale e epatica (poiché una loro compromissione può portare a tossicità farmacologica), esami ematici per infezione e infiammazione.

Gli esami di laboratorio iniziali dovrebbero includere anche la troponina sierica che dovrà essere monitorata nel tempo e interpretata nel contesto dei sintomi e delle

alterazioni dell'ECG, per identificare e trattare una eventuale sindrome coronarica acuta (ACS), sebbene dopo una tempesta aritmica la capacità diagnostica dei marcatori di danno miocardico da soli sia limitata in quanto le aritmie ventricolari, soprattutto se emodinamicamente mal tollerate, possono causare danno miocardico e determinare un aumento di questi marcatori.

In casi selezionati può essere appropriato eseguire anche uno screening tossicologico per cocaina, alcol e altre droghe poiché l'abuso di queste sostanze può provocare aritmie ventricolari e persino morte cardiaca improvvisa.

6. Angiografia coronarica, imaging cardiaco e ulteriori studi diagnostici

L'ecocardiografia transtoracica (TTE) dovrebbe essere eseguita precocemente per valutare la funzione cardiaca, la dimensioni delle camere cardiache e la progressione della malattia nei pazienti con cardiopatia nota, e per identificare una cardiopatia strutturale (SHD) nei pazienti senza una precedente storia di malattia cardiaca.

L'angiografia coronarica urgente (CAG) è essenziale in caso di infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) o di instabilità elettrica con sospetto di ischemia miocardica in atto.

Trattamento

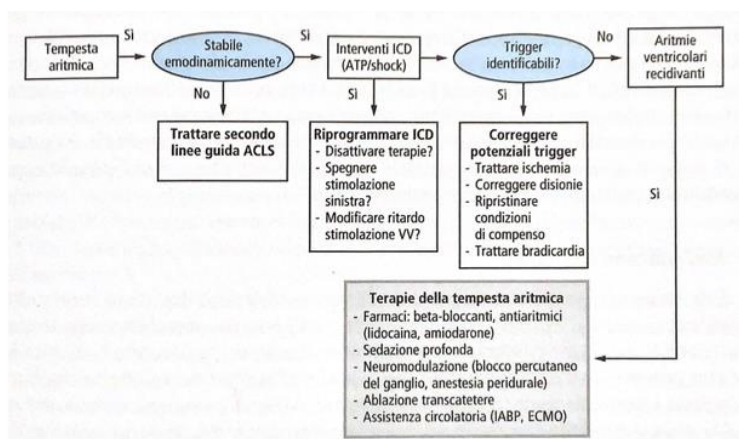


Figura 7: flow chart del trattamento della tempesta aritmica, fonte (16)

Tempesta aritmica con instabilità emodinamica: ACLS

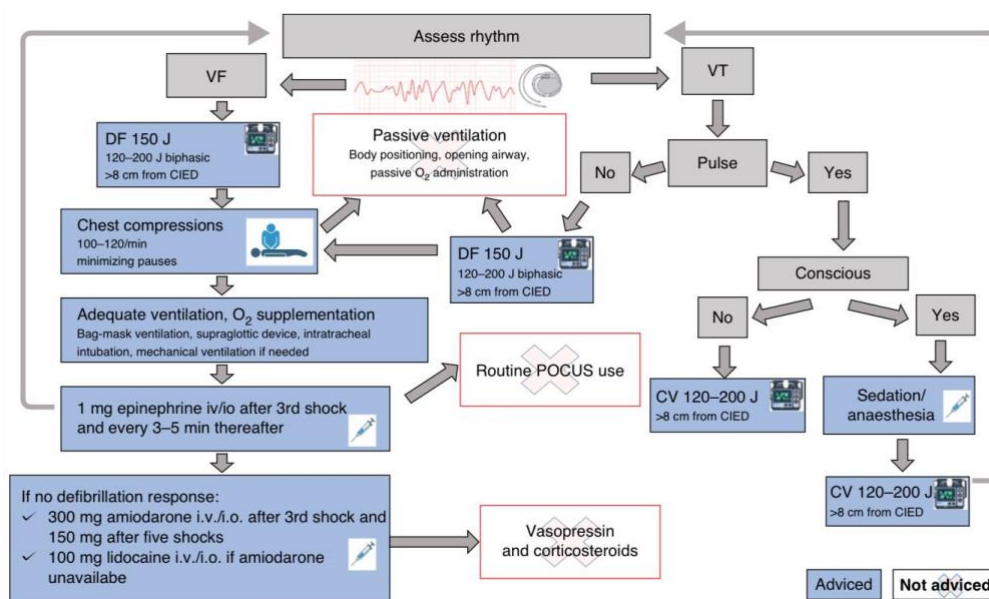


Figura 8: ACLS nello storm aritmico. (4)

In caso di instabilità emodinamica, è indicato l'avvio immediato del supporto cardiovascolare avanzato (ACLS).

I pazienti possono essere emodinamicamente instabili a causa di episodi frequenti di aritmia ventricolare o in caso di aritmie sostenute con compromissione emodinamica. L'instabilità emodinamica può persistere anche dopo il termine della VA a causa di recupero emodinamico ritardato dopo episodi prolungati o per numerosi shock dell'ICD o cardioversioni soprattutto nei pazienti con funzione cardiaca compromessa.

Sono raccomandate tecniche di gestione di base delle vie aeree con un approccio graduale, che include ventilazione con pallone e maschera, dispositivo sovraglottico, intubazione intratracheale e ventilazione meccanica fino al raggiungimento di una ventilazione adeguata.

Le compressioni toraciche di alta qualità, con interruzioni minime, e la defibrillazione precoce rimangono prioritarie.

Una defibrillazione (DF) o cardioversione (CV) rapida può essere erogata tramite ICD e defibrillatore esterno. In caso di utilizzo di defibrillatore esterno in paziente portatore di ICD, le patches per erogare la scarica dovrebbero essere posizionate ad almeno 8 cm dall'ICD e se possibile in sede antero-posteriore.

Le linee guida raccomandano, nei pazienti con tachicardia ventricolare e polso palpabile 120–150 Joule come energia iniziale per la cardioversione. Se il primo shock fallisce, l'energia può essere aumentata.(4)

Farmaci durante ACLS(4)

Nei pazienti con ritmo non defibrillabile deve essere somministrata adrenalina 1 mg EV/IO immediatamente e ripetuta ogni 3–5 minuti durante ACLS.

Nei ritmi defibrillabili, l'adrenalina deve essere somministrata dopo la terza defibrillazione/cardioversione e ripetuta ogni 3–5 minuti in caso di aritmia persistente.

Per VF o tachicardia ventricolare polimorfa (PVT):

- amiodarone 300 mg EV/IO è raccomandato dopo tre shock;
- seguito da 150 mg EV/IO dopo cinque shock.

Se l'amiodarone non è disponibile, può essere utilizzata lidocaina:

- 100 mg EV/IO dopo tre shock;
- 50 mg EV/IO dopo cinque defibrillazioni.

Nei pazienti coscienti è necessaria sedazione profonda o anestesia prima della cardioversione sincronizzata.

Trattamento farmacologico

La sedazione profonda e la ventilazione meccanica

Nei pazienti coscienti con shock ICD ricorrenti o tachicardie ventricolari sintomatiche, una sedazione da lieve a moderata è essenziale per il comfort del paziente e per ridurre sia il tono simpatico che ha un ruolo determinante nell'insorgenza e nel mantenimento della tempesta aritmica che lo stress psicologico. (1)

La sedazione profonda e la ventilazione meccanica hanno dimostrato di poter controllare con successo tempeste aritmiche refrattarie ai farmaci antiaritmici. Una risposta acuta, definita come la cessazione della tempesta aritmica entro 15 minuti senza recidive nelle 24 ore successive, è stata osservata nel 47% di una coorte mista di 116 pazienti con tempesta aritmica refrattaria ai farmaci antiaritmici. (34)

La risposta alla sedazione profonda è risultata un predittore indipendente di sopravvivenza intraospedaliera.

I farmaci utilizzati sono i seguenti.

- Benzodiazepine. Farmaci a breve durata d'azione come il midazolam sono comunemente utilizzati nei pazienti con tempesta aritmica. Non avendo effetti inotropi negativi, le benzodiazepine sono considerate farmaci di prima linea per la sedazione, spesso utilizzati per una sedazione iniziale lieve.
- Propofol. Il propofol è un potente agente ipnotico endovenoso utilizzato per la sedazione profonda nel contesto della tempesta aritmica. Può inibire significativamente l'attività del sistema nervoso simpatico; ha un rapido inizio d'azione entro 2–3 minuti, una breve emivita di 1–3 ore e un buon effetto amnesico. Deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con cardiopatia strutturale a causa del suo effetto inotropo negativo. L'ipotensione è stato l'effetto collaterale più comune, gestito principalmente con infusione di norepinefrina. Un caso di necrosi del cieco è stato attribuito alle complicanze della norepinefrina. Complicanze meno comuni includono ipertrigliceridemia, pancreatite, reazioni allergiche e la sindrome da infusione di propofol, una complicanza spesso fatale delle infusioni ad alte dosi, caratterizzata da grave acidosi metabolica, bradiaritmie, insufficienza renale acuta, rabdomiolisi e iperkaliemia. Il propofol può occasionalmente prolungare significativamente l'intervallo QT.
- Oppioidi. Gli oppioidi a breve durata d'azione sono anch'essi considerati trattamento di prima linea per i loro effetti analgesici potenti e il lieve effetto inotropo negativo. Fentanil/remifentanil sono utilizzati per l'induzione dell'anestesia generale. Il fentanil ha un inizio d'azione inferiore a 2 minuti, con un picco tra 2 e 5 minuti dopo la somministrazione. L'emivita è di circa 90 minuti e la durata d'azione di 30–60 minuti. Il remifentanil ha un'emivita di distribuzione di 2–4 minuti e un'emivita di eliminazione di 10–20 minuti. La cessazione dell'effetto (3–5 minuti) non è influenzata dalla durata dell'infusione vista l'assenza di accumulo anche con somministrazioni

ripetute e prolungate e la sua farmacocinetica non è influenzata da insufficienza renale o epatica.

- Dexmedetomidina. La dexmedetomidina è un agonista altamente selettivo dei recettori α_2 -adrenergici con breve emivita (6 minuti), che riduce l'attività simpatica aumentando il tono vagale centrale e inibendo il rilascio presinaptico di catecolamine. Fornisce sia sedazione sia analgesia senza depressione respiratoria ed è stata associata a una riduzione dell'incidenza di tachicardia ventricolare nei pazienti critici. Tuttavia, deve essere utilizzata con cautela poiché può causare grave ipotensione e bradicardia.

Terapia farmacologica per la gestione acuta della tempesta aritmica

Il trattamento specifico dipende dal tipo di aritmia ventricolare, dall'eziologia sottostante, dalle caratteristiche del paziente, incluse le comorbidità e le controindicazioni individuali, e dalla disponibilità dei farmaci.

Beta bloccanti

Nei pazienti con cardiopatia strutturale, la soppressione del tono simpatico con beta-bloccanti, preferibilmente non selettivi (ad esempio propranololo), rappresenta il trattamento di prima linea salvo controindicazioni. I beta bloccanti non selettivi possono infatti causare un peggioramento delle condizioni emodinamiche nei pazienti con grave disfunzione del ventricolo sinistro e/o destro e nei pazienti in scompenso cardiaco. In questi casi, l'uso di un beta bloccante selettivo a breve emivita, come esmololo o il landiololo può essere preso in considerazione. (16) In uno studio randomizzato controllato, la combinazione di amiodarone endovena e propranololo orale è risultata sicura, efficace e superiore alla combinazione di amiodarone endovena e metoprololo orale, ovvero un farmaco β_1 selettivo nella gestione della tempesta aritmica nei pazienti con ICD, a sottolineare l'importanza di un blocco non selettivo del sistema nervoso simpatico nell'interrompere il circolo vizioso dell'aritmogenesi.(35)

Amiodarone

L'amiodarone endovena (5 mg/kg in 20 minuti) è frequentemente utilizzato nei pazienti con cardiopatia strutturale che presentano tempesta aritmica grazie al suo modesto effetto inotropo negativo. Questo farmaco possiede una potente azione

antiaritmica dovuta ai suoi meccanismi di azione di farmaco di classe III con capacità bloccante dei canali del Na^+ e Ca^{++} e azione beta bloccante che agisce riducendo la dispersione del potenziale ventricolare. (16) Gli effetti del carico orale rispetto a quello endovenoso possono differire; una combinazione di carico endovenoso e orale può ridurre il tempo necessario al controllo dell'aritmia e diminuire la dose cumulativa necessaria rispetto al solo carico orale. I pazienti già in terapia con amiodarone possono beneficiare di una ricarica acuta con questo farmaco. (4) Lo studio OPTIC ha randomizzato una popolazione di pazienti portatori di defibrillatore a terapia beta-bloccante vs associazione beta-bloccante + amiodarone vs sotalolo e si è osservato che l'incidenza di shock dell'ICD è risultata significativamente inferiore nei pazienti trattati con associazione amiodarone+ betabloccante. (36)

Lidocaina, mexiletina, procainamide e chinidina

I farmaci bloccanti dei canali del sodio sono utilizzati nel trattamento della tempesta aritmica con risultati incerti. La lidocaina blocca la corrente rapida del sodio con un meccanismo di voltaggio e uso-dipendenza diretta (si legano al canale, bloccandolo, durante la depolarizzazione e si dissociano da esso durante la diastole elettrica). Per questo motivo tale farmaco può essere utile prevalentemente nel contesto di una tempesta aritmica precipitata da ischemia miocardica acuta, dato l'aumentato legame del farmaco con il canale del Na^{2+} in tale contesto. Meno efficace si è dimostrata invece nel trattamento del paziente con cardiopatia ischemica cronica. (16) Poiché effetti inotropi negativi della lidocaina sono stati dimostrati in studi animali, il farmaco deve essere usato con cautela nei pazienti con funzione ventricolare compromessa. (4)

La mexiletina quando utilizzata in aggiunta all'amiodarone, si è dimostrata efficace nel ridurre l'incidenza di interventi dell'ICD pur se il suo utilizzo ha determinato una tendenza all'incremento della mortalità nei pazienti trattati. Lidocaina e mexiletina, considerato il loro scarso effetto inotropo negativo, possono essere utilizzate con relativa tranquillità nel paziente con cardiopatia strutturale, anche avanzata, e nel paziente con scompenso cardiaco cronico.

La procainamide, che analogamente agisce bloccando la corrente rapida del sodio, ha un maggiore effetto inotropo negativo e deve essere utilizzata con estrema

cautela nel paziente con scompenso cardiaco e disfunzione ventricolare avanzata. Nello studio PROCAMIO, (34) la procainamide è risultata superiore all'amiodarone nel terminare tachicardie ventricolari emodinamicamente tollerate di eziologia sconosciuta, con meno eventi avversi maggiori.

La chinidina, oltre ad avere un'azione bloccante la corrente rapida del Na^+ è un bloccante delle correnti del potassio I_{Kr} e I_{to} . La particolare azione su I_{to} , la cui alterazione è considerata alla base della dispersione della ripolarizzazione osservata nella sindrome di Brugada, rende ragione dell'efficacia di questo farmaco nel ridurre l'incidenza di aritmie maligne in alcune canalopatie, quali la sindrome di Brugada, la sindrome da ripolarizzazione precoce, la fibrillazione ventricolare (FV) idiopatica e la sindrome del QT corto. La chinidina ha un modesto effetto inotropo negativo e pertanto può essere presa in considerazione anche nel trattamento del paziente con cardiopatia strutturale. (16) Nei pazienti con tachicardia ventricolare polimorfa ricorrente nella fase precoce post-infarto (ma anche dopo bypass aortocoronarico o angioplastica coronarica), la chinidina si è dimostrata efficace dopo fallimento di beta-bloccanti e amiodarone.(4)

Isoproterenolo

In alcuni casi di marcata bradicardia possono innescarsi fenomeni di TV anche sotto forma di tempesta aritmica. Il meccanismo prevalente è la torsione di punta per fenomeni di post-depolarizzazioni precoci favorite dalla bradicardia e/o dal prolungamento acquisito dell'intervallo QT. In tali situazioni il trattamento farmacologico della tempesta aritmica consiste nella rapida rimozione delle cause che possono aver scatenato la bradicardia, quali alterazioni elettrolitiche e sovradosaggio di farmaci. In alcuni casi l'infusione di un farmaco cronotropo positivo come l'isoproterenolo può rendersi necessaria. L'uso dell'isoproterenolo nella tempesta aritmica trova specifica indicazione nella sindrome di Brugada, dove episodi di FV recidivanti sono spesso favoriti dall'ipertono vagale.(16)

Ranolazina

La ranolazina, un farmaco antianginoso e anti-ischemico, possiede anche proprietà antiaritmiche, probabilmente legate all'inibizione della corrente tardiva del sodio e della corrente del potassio rettificante ritardata. In uno studio randomizzato in doppio cieco su 1012 pazienti con ICD e cardiopatia strutturale (54% con

coronaropatia cronica), la ranolazina ha ridotto significativamente il rischio di recidiva di tachicardia ventricolare o fibrillazione ventricolare richiedente terapia ICD, senza influenzare la mortalità durante un follow-up medio di 28 ± 16 mesi. (37) L'uso di altri farmaci antiaritmici dipende dall'eziologia sottostante e dal tipo di aritmia ventricolare.(4)

Terapia non farmacologica

Riprogrammazione dell'ICD

Nei pazienti portatori di ICD vi è anche la possibilità che avvengano interventi inappropriati che, seppur di rado, portano a diagnosi inizialmente errate di storm aritmico; per tale motivo in questi pazienti il primo e imprescindibile step diagnostico è di interrogare il dispositivo e valutare la presenza e l'appropriatezza delle terapie. Le terapie inappropriate dell'ICD possono essere dovute a tachicardie sopraventricolari o fibrillazione atriale con risposta ventricolare rapida. Possono inoltre derivare da oversensing cardiaco o extracardiaco o da difetti degli elettrocateri. In questi casi, le terapie dell'ICD devono essere interrotte e prevenute disabilitando e riprogrammando il dispositivo. Se non vi è accesso immediato a un programmatore e si sospetta un malfunzionamento dell'ICD o un trattamento inappropriato sulla base del monitoraggio o dell'ECG, la terapia dell'ICD può essere temporaneamente disattivata posizionando un magnete sul dispositivo, sebbene questa funzione dipenda dal modello e possa essere programmabile. Anche in caso di terapie appropriate può essere utile riprogrammare il device, per esempio, prolungando i tempi di riconoscimento e riducendo l'aggressività degli algoritmi di intervento. Numerosi studi hanno dimostrato che una finestra di riconoscimento superiore a 6-12 secondi o ≥ 30 intervalli è associata a una significativa riduzione degli interventi inappropriati e dello sviluppo di storm aritmico. Infatti, nelle linee guida ESC del 2022 (1), viene raccomandato con classe I A un intervallo di rilevamento lungo di 6-12 secondi o in alternativa 30 intervalli. In pazienti con impianto di defibrillatore in prevenzione primaria si raccomanda in classe IA un rilevamento della tachicardia prolungata ad una soglia ventricolare maggiore di 188bpm.

Inoltre, gli shock ripetuti, anche se giustificati, sono eventi stressanti e dolorosi, che attivano una risposta adrenergica acuta in grado di promuovere ulteriori aritmie.

È da preferire la programmazione di burst di ATP rispetto all'ATP con rampa in considerazione della maggiore efficacia nel terminare gli episodi di tachicardia.

Shock ICD appropriati e ricorrenti possono essere dovuti non solo a inefficacia dell'ATP o della cardioversione/defibrillazione e all'accelerazione della tachicardia ventricolare indotta dall'ATP (ad esempio con protocollo con sequenza di rampa impostato come prima modalità), ma anche a soglie di rilevazione della fibrillazione ventricolare troppo basse, in particolare se l'ATP durante la carica non è disponibile o è disattivato.

Gli shock ICD ricorrenti sono eventi traumatici associati a un aumento della mortalità e lo stato iperadrenergico correlato può innescare episodi ricorrenti oltre che provocare dolore per via dello shock.

Inoltre, a seconda della modalità di innesco dell'aritmia ventricolare, l'aumento della frequenza minima di pacing per evitare bradicardia e sequenze short-long-short innescate da extrasistoli ventricolari può prevenire episodi aritmici. Sebbene una stimolazione ventricolare sinistra o biventricolare adeguata nella terapia di resincronizzazione cardiaca sia desiderabile, una stimolazione ventricolare sinistra efficace recentemente iniziata può essere aritmogena e, in alcuni casi, la sua disattivazione può interrompere o attenuare la tempesta aritmica. (4)

Supporto circolatorio meccanico

In caso di fallimento, o di impraticabilità delle opzioni terapeutiche sopra descritte sul ICD, l'utilizzo di una circolazione extracorporea (ECMO) può essere a volte necessario nella tempesta aritmica come soluzione ponte ad altri trattamenti. L'ECMO migliora la perfusione miocardica, può ridurre l'attivazione simpatica e può permettere l'utilizzo di farmaci ad azione inotropica negativa. Tutti questi effetti possono contribuire al ripristino del ritmo sinusale.(16)

Il supporto circolatorio meccanico temporaneo può essere utile nel trattamento di aritmie ventricolari pericolose per la vita, refrattarie e non emodinamicamente tollerate, garantendo il mantenimento della perfusione d'organo mentre si tratta l'aritmia scatenante. Tuttavia, il supporto circolatorio meccanico è associato a tassi

non trascurabili di complicanze (legate all'accesso vascolare, sanguinamento, ecc.), complessità logistica e procedurale, disponibilità limitata e costi elevati.

Le attuali modalità temporanee di supporto circolatorio meccanico includono il contropulsatore aortico (IABP), i dispositivi Impella, il bypass atrio sinistro–femorale TandemHeart, l'ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) e il bypass cardiopolmonare periferico. La scelta del dispositivo dipende dalle caratteristiche del paziente, dal livello di supporto richiesto, dall'esperienza locale e dagli aspetti logistici. È importante sottolineare che l'utilizzo di questi dispositivi è altamente complesso e deve essere effettuato solo da team multidisciplinari esperti in centri specializzati.

La mancanza di evidenze solide sul suo utilizzo nel contesto della tempesta aritmica rende difficile trarre conclusioni definitive sul suo ruolo, ma può essere utile nei seguenti scenari:

- Terapia di salvataggio nella compromissione emodinamica acuta dovuta ad aritmie ventricolari refrattarie e non tollerate emodinamicamente;
- Terapia di salvataggio nella compromissione emodinamica acuta peri-procedurale dovuta ad aritmie ventricolari instabili e refrattarie in pazienti sottoposti ad ablazione della tachicardia ventricolare;

I tassi di mortalità a breve termine rimangono elevati, variando dal 38% al 76%, nonostante un'ablazione tecnicamente riuscita. È importante notare che l'uso di supporto circolatorio meccanico come terapia di salvataggio durante l'ablazione è associato a una mortalità più elevata rispetto all'uso profilattico o all'assenza di supporto.

- Impianto profilattico di supporto circolatorio meccanico prima dell'ablazione della tachicardia ventricolare nei pazienti ad alto rischio di instabilità emodinamica.(4)

Le evidenze cliniche sono limitate, nonostante le basi teoriche a favore di questa strategia. La selezione dei pazienti è cruciale. Il punteggio **PAINESD** può aiutare a stimare il rischio di compromissione emodinamica peri-procedurale nei pazienti con tachicardie ventricolari correlate a cicatrice che necessitano di ablazione. Esso prende in considerazione: broncopneumopatia cronica ostruttiva, età > 60 anni, cardiopatia ischemica, classe NYHA III o IV, frazione di eiezione ridotta (<25%),

presenza di ES e diabete mellito. Il rischio può essere influenzato anche dalla strategia di mappaggio, soprattutto se è necessaria l'induzione ripetuta della tachicardia o il mappaggio durante tachicardia. Nei pazienti con punteggio PAINESD elevato (≥ 15), il supporto circolatorio profilattico può ridurre la mortalità. Una metanalisi su 2465 pazienti con tempesta aritmica o punteggi PAINESD elevati ha mostrato un beneficio in termini di sopravvivenza. Tuttavia, l'uso dell'ECMO come supporto all'ablazione è associato a un maggiore rischio di complicanze e a una maggiore durata procedurale ed esposizione a fluoroscopia. Prima della procedura devono essere considerati la strategia di accesso vascolare, la necessità di decompressione del ventricolo sinistro e la durata prevista del supporto. (38)

Ablazione transcatetere in fase acuta acuta

L'ablazione transcatetere rappresenta il trattamento di scelta per la tachicardia ventricolare monomorfa refrattaria alla terapia farmacologica nella fase acuta ed è raccomandata in tutti i pazienti eleggibili per ridurre le recidive di tempesta aritmica dimostrandosi ad oggi la terapia più efficace nella prevenzione delle recidive sul medio periodo. Il successo dell'ablazione transcatetere si è inoltre tradotto in un significativo miglioramento della prognosi nel paziente con tempesta aritmica. (16) Nei pazienti emodinamicamente stabili, un'ablazione precoce può essere appropriata se le strategie non invasive non consentono un rapido controllo del ritmo o nei pazienti con aritmie incessanti o episodi ricorrenti indotti da extrasistoli ventricolari, emodinamicamente significativi nonostante terapia farmacologica e sedazione profonda. L'ablazione mira a sopprimere le aritmie ventricolari e a prevenire uno stato prolungato di bassa portata che può portare a insufficienza multiorgano.(4)

Il momento ideale per l'ablazione non è chiaramente definito. Tuttavia, la stabilizzazione del paziente mediante supporto circolatorio meccanico elettivo prima dell'ablazione può essere vantaggiosa rispetto all'uso urgente del supporto circolatorio meccanico o all'assenza di supporto. Le ablazioni rescue effettuate entro le prime 24 ore dall'inizio della tempesta aritmica in presenza di shock cardiogeno sono associate a un maggiore rischio di fallimento e di recidiva. Evidenze suggeriscono inoltre che l'ablazione eseguita dopo le prime 48 ore dal

ricovero sia associata a una minore mortalità a 30 giorni rispetto alla terapia conservativa o all'ablazione molto precoce. Pertanto, quando possibile, si dovrebbe tentare una stabilizzazione emodinamica e il controllo dell'aritmia prima di procedere all'ablazione, anche se ciò non è sempre realizzabile. (4)

L'ablazione transcateretere nei pazienti che si presentano con tempesta aritmica e tachicardia ventricolare polimorfa/fibrillazione ventricolare può essere complessa. Inizialmente l'ablazione transcateretere veniva considerata un'opzione praticabile solo per i pazienti con TV monomorfa stabile, in cui il mappaggio ventricolare può essere effettuato in tachicardia, o in quei casi sporadici in cui è evidente un'extrasistolia ripetitiva capace di innescare la FV. Più recentemente, lo sviluppo di tecniche di mappaggio elettroanatomico e ablazione del substrato in ritmo sinusale ha permesso di espandere la possibilità di trattamento mediante ablazione transcateretere anche ai pazienti con aritmie ventricolari emodinamicamente mal tollerate e/o con multiple forme di tachicardia.(16)

L'eliminazione dei trigger rappresenta una strategia efficace per ottenere il controllo della tempesta aritmica a breve e a lungo termine nei pazienti post-infarto con fibrillazione ventricolare scatenata focalmente. Un approccio epicardico può essere necessario nei casi refrattari nelle cardiomiopatie non ischemiche, ma anche nei pazienti con coronaropatia cronica.

Il trapianto cardiaco urgente può rappresentare un'opzione per pazienti selezionati con tempesta aritmica ventricolare refrattaria alla terapia. (4)

Radioterapia – stereotactic body radiation therapy

In tempi recenti una nuova modalità di trattamento delle aritmie ventricolari è stata proposta per quei pazienti refrattari alle terapie convenzionali o per i quali l'ablazione transcateretere non possa essere presa in considerazione per la presenza di controindicazioni o per l'eccessiva instabilità clinica. L'ablazione stereotassica con radioterapia consiste nell'irradiare con fasci di radioterapia la zona del cuore ritenuta responsabile delle aritmie. I primi studi hanno riportato risultati incoraggianti, con una riduzione significativa delle recidive di aritmie ventricolari nei pazienti trattati ed un buon profilo di sicurezza.

In uno studio recente, in pazienti con tempesta aritmica, è stata osservata una riduzione di circa il 70% degli episodi di aritmie ventricolari dopo trattamento con

radioterapia stereotassica. La quasi totalità delle esperienze cliniche ad oggi disponibili sull'uso della radioterapia per il trattamento delle aritmie è stata effettuata con l'utilizzo di una singola dose (25 Gy) di fasci di fotoni.

La radioterapia rappresenta dunque una nuova possibilità non invasiva per il trattamento delle aritmie, ma nonostante questa opzione si presenti come molto promettente e affascinante, l'efficacia e la sicurezza del trattamento a lungo termine necessitano di conferme in studi controllati con una più ampia numerosità. (16)

Overdrive pacing

L'overdrive pacing può sopprimere l'automatismo ventricolare anomalo sovrastimolando il focus ectopico, permettendo di catturarlo e inibirlo. Può inoltre determinare un blocco di uscita dal focus ectopico. Nella tachicardia da rientro, una stimolazione rapida può interrompere il circuito modificando la conduzione, il percorso di eccitazione e riducendo la dispersione dei periodi refrattari, favorendo una ripolarizzazione più uniforme. Riducendo il periodo refrattario ventricolare, può anche diminuire la suscettibilità al fenomeno "R su T". Questi effetti possono essere potenziati dall'uso di farmaci antiaritmici.

L'overdrive pacing può essere effettuato tramite pacemaker o defibrillatori impiantabili oppure mediante elettrodi temporanei nel ventricolo destro, con una frequenza di stimolazione superiore di 10–20 battiti al minuto rispetto a quella spontanea. È stato osservato che strategie con decremento progressivo degli intervalli di stimolazione sono più efficaci rispetto a stimolazioni a intervallo fisso nell'interrompere la tachicardia. L'uso temporaneo di pacing atriale o ventricolare ha dimostrato efficacia in alcuni casi di aritmie ventricolari resistenti ai farmaci, soprattutto nel contesto di ischemia miocardica acuta o recente. Inoltre, la stimolazione in caso di bradicardia può essere utile in alcune forme di tachicardia ventricolare polimorfa mediate dalla bradicardia.(4)

Neuromodulazione

La modulazione del sistema nervoso autonomo svolge un ruolo importante nella genesi delle tachicardie ventricolari (VT) e della fibrillazione ventricolare (VF). La terapia con beta-bloccanti può ridurre il rischio di morte cardiaca improvvisa. Va notato che gli effetti dell'attivazione simpatica vanno oltre quelli influenzati dalla

terapia con beta-bloccanti: l'aumento del tono simpatico porta anche al rilascio di cotrasmettitori come il neuropeptide Y, che probabilmente riducono la durata del potenziale d'azione e del periodo refrattario influenzando l'aritmogenesi.

Oltre ad aumentare il tono simpatico efferente, anche l'attivazione delle vie afferenti simpatiche può contribuire, inibendo il tono vagale. Pertanto, le terapie di neuromodulazione simpatica, come il blocco del ganglio stellato, l'anestesia epidurale toracica, la denervazione cardiaca simpatica e la denervazione renale, modificando la segnalazione simpatica efferente e afferente del cuore (afferente renale ed efferente cardiaca nel caso della denervazione renale) e agendo su meccanismi che vanno oltre il semplice blocco dei recettori beta-adrenergici.(4)

Anestesia peridurale toracica

L'anestesia epidurale toracica determina una più ampia simpaticolisi: la somministrazione di anestetico nello spazio epidurale tra C7 e T4 blocca l'attività simpatica a livello dei gangli stellati e toracici bilateralmente. La procedura viene eseguita sotto guida fluoroscopica. Tra le controindicazioni vi sono infezioni attive, terapia antiaggregante doppia e necessità di anticoagulazione non interrompibile. Come il blocco del ganglio stellato, anche questa tecnica ha dimostrato in piccole casistiche una riduzione del carico di VT pari o superiore all'80% nei pazienti con tempesta elettrica o VT refrattaria, ma mancano studi prospettici randomizzati. Entrambe le strategie rappresentano generalmente misure temporanee, utilizzate come ponte verso trattamenti definitivi come l'ablazione con catetere, la denervazione simpatica cardiaca o, in alcuni casi, il trapianto cardiaco.

Denervazione simpatica cardiaca

La denervazione simpatica cardiaca chirurgica è un metodo permanente per interrompere la stimolazione simpatica del cuore. Viene generalmente eseguita mediante toracosopia video-assistita e comporta la resezione della metà inferiore dei gangli stellati e dei gangli paravertebrali toracici dal secondo al quarto, bloccando sia la trasmissione nervosa cardiaca efferente sia quella afferente.(39)

La denervazione simpatica cardiaca chirurgica o toroscopica è stata studiata nei pazienti con sindrome del QT lungo e tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica, oltre che nei pazienti con tempesta aritmica refrattaria e cardiopatia strutturale. La denervazione sinistra riduce efficacemente il carico di

aritmie nei pazienti con queste sindromi ed è utilizzata quando i beta-bloccanti sono inefficaci o non tollerati. In una serie di pazienti ad alto rischio con sindrome del QT lungo, il numero medio annuo di eventi cardiaci si è ridotto del 91% dopo la procedura. La denervazione bilaterale ha mostrato risultati migliori nei pazienti con cardiopatia strutturale: in una grande casistica multicentrica è stata associata a una sopravvivenza libera da shock del defibrillatore o trapianto del 58% a un anno e a una riduzione superiore al 90% degli shock rispetto all'anno precedente. In altri studi, una quota significativa di pazienti è risultata libera da recidive di aritmie durante il follow-up. Nei pazienti con cardiopatia strutturale, la procedura può essere efficace sia nelle tachicardie ventricolari monomorfe sia nelle forme polimorfe o nella fibrillazione ventricolare, e un utilizzo precoce potrebbe migliorare gli esiti.

Denervazione renale.

La denervazione renale consiste nell'ablazione dei nervi renali intorno alle arterie renali ed è eseguita con guida fluoroscopica e sistemi di mappaggio elettroanatomico. In diverse casistiche di pazienti con cardiomiopatia, inclusa la cardiomiopatia dilatativa e quella di Chagas, questa procedura, da sola o associata ad ablazione della VT, ha ridotto il carico aritmico. Una metanalisi ha mostrato una riduzione degli shock del defibrillatore impiantabile e degli episodi trattati con pacing antitachicardico. Tuttavia, le principali criticità includono l'assenza di endpoint procedurali ben definiti e la variabilità anatomica delle strutture perivascolari, che può influenzare l'efficacia dell'ablazione. Mancano dati prospettici randomizzati. (4)

Stimolazione del nervo vago(19)

Diversi studi hanno riportato il potenziale antiaritmico della stimolazione del nervo vago (VNS). Un aumento dell'attività parasimpatica, associato all'antagonismo della stimolazione simpatica del cuore, porta a una riduzione della frequenza cardiaca e a un prolungamento della durata del potenziale d'azione (17). Il rallentamento della frequenza del nodo del seno indotto dalla VNS dipende dall'intensità della stimolazione; un'intensità moderata è considerata rientrare nell'intervallo terapeutico. (40) È stato riportato che la VNS a basso livello riduce gli episodi aritmici ventricolari, comprese le extrasistoli ventricolari (PVC) e la

tachicardia/fibrillazione ventricolare spontanea (TV/FV), e limita la dimensione dell'infarto durante ischemia-riperfusion dopo infarto miocardico (41).

Oltre alla riduzione della frequenza cardiaca e alla normalizzazione degli input simpatici al cuore, la VNS sopprime le citochine pro-infiammatorie, preserva le proteine connexina (42) durante l'ischemia, inibisce l'apertura del poro di transizione della permeabilità mitocondriale, normalizza le vie di segnalazione dell'ossido nitrico e riduce lo stress ossidativo e l'apoptosi cellulare (40–42). Questi dati indicano che la VNS può modificare la fisiopatologia alla base delle malattie cardiache.

Sono stati condotti diversi studi clinici per valutare la sicurezza e l'efficacia della stimolazione del nervo vago nel trattamento dello scompenso cardiaco (42). Uno studio sulla stimolazione vagale sinistra per il trattamento dello scompenso cardiaco, in cui i pazienti erano dotati di un sistema di neurostimolazione vagale (CardioFit System), ha mostrato miglioramenti nella qualità della vita, nella capacità di esercizio, nella frazione di eiezione ventricolare sinistra e nei volumi sistolici del ventricolo sinistro fino a un anno dopo il trattamento.

Lo studio *Autonomic Regulation Therapy for the Improvement of Left Ventricular Function and Heart Failure Symptoms* (Anthem-HF trial)(43) ha valutato la terapia di regolazione autonoma (ART) confrontando la stimolazione del nervo vago destro rispetto a quella sinistra. I risultati hanno indicato una modesta tendenza verso una maggiore efficacia della stimolazione destra, con benefici persistenti fino a un anno. Al contrario, nello studio *Neural Cardiac Therapy for Heart Failure Study*(NECTAR-HF) (44) non sono stati osservati benefici significativi; la mancanza di efficacia è stata attribuita a una selezione inappropriata dei pazienti e ai parametri di stimolazione utilizzati.

Stimolazione del seno carotideo (19)

Il baroriflesso carotideo svolge un ruolo fondamentale nella regolazione della pressione arteriosa attraverso la modulazione del tono simpatico. Il principio alla base della terapia di stimolazione del seno carotideo (CSS) è che la stimolazione del seno carotideo induca un'attivazione afferente del baroriflesso verso il nucleo del tratto solitario, che viene interpretata come un aumento della pressione arteriosa. Questo determina una riduzione riflessa della stimolazione simpatica, con un

corrispondente aumento riflesso dell'attività parasimpatica, associato a una diminuzione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca.

In condizioni di ischemia, una stimolazione a basso livello del seno carotideo ha portato a una riduzione delle extrasistoli ventricolari (PVC) e della tachicardia/fibrillazione ventricolare (TV/FV) (45,46). I possibili meccanismi attraverso cui la CSS a basso livello esercita effetti protettivi contro le aritmie ventricolari includono la riduzione del tono simpatico, l'aumento dell'attività vagale e l'inibizione dello stress ossidativo infiammatorio e dell'apoptosi (45,46). Sono stati condotti diversi studi clinici per valutare la sicurezza e l'efficacia della stimolazione del seno carotideo nel trattamento dell'ipertensione resistente ai farmaci e dello scompenso cardiaco. Nei pazienti con ipertensione resistente trattati con un dispositivo di stimolazione del seno carotideo (Rheos system), si sono osservate riduzioni sostenute della pressione arteriosa fino a quattro anni dopo il trattamento, oltre a una regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra. (19)

Nel complesso, i risultati clinici indicano che la stimolazione del seno carotideo è una strategia sicura ed efficace per il trattamento delle malattie cardiovascolari.

Blocco del ganglio stellato

Per la trattazione di tale procedura si rimanda al capitolo dedicato.

Anatomia del ganglio stellato (16,47)

Il ganglio stellato è parte della catena del simpatico, un cordone nervoso che scende simmetricamente da ciascun lato della colonna vertebrale, estendendosi dal cranio fino alla regione coccigea, suddiviso in regione cervicale, toracica e lombare.

Il ganglio stellato è così chiamato per la caratteristica forma poligonale irregolare con i suoi numerosi rami nervosi che gli forniscono una forma simile a una stella. Esso è costituito nell'80% delle persone dalla fusione del ganglio cervicale inferiore C8 e del primo ganglio toracico T1, prendendo così anche il nome di "cervicotoracico". In alcuni soggetti, il secondo e terzo ganglio toracico possono contribuire alla sua formazione. Ha una lunghezza di circa 1-3 cm, larghezza 1 cm ed uno spessore di 0,5 cm e generalmente ha dimensioni maggiori nel sesso maschile ed a sinistra.

Il ganglio stellato si trova all'altezza della 7^a vertebra cervicale (C7) e davanti all'ottavo paio di nervi apinali cervicali, anteriormente al processo trasverso e anterolateralmente al muscolo lungo del collo (*longus colli*, EC). Il ganglio è ricoperto anteriormente dalla fascia profonda del collo (*lamina prevertebrale*), la quale origina dalla base dell'occipite e inferiormente si apre nel mediastino, ed è circondato da tessuto adiposo.

La posizione di questa struttura nervosa è anatomicamente molto complessa in quanto vede il ganglio in rapporto inferiormente con l'arteria succlavia, da cui emerge l'arteria vertebrale che può improntare il ganglio stellato anteriormente, a livello di C7, prima di entrare nel forame trasversario all'altezza di C6. La stessa arteria vertebrale può inoltre presentare delle varianti anatomiche che in rari casi la vedono anche attraversare il ganglio stesso. Il ganglio risulta inoltre circondato da strutture importanti e delicate come la cupola pleurica inferiormente, il fascio vascolonervoso del collo anterolateralmente (*carotide comune*, *vena giugulare interna* e *nervo vago*), l'esofago medialmente e la tiroide, con i vasi tiroidei inferiori e il nervo ricorrente anteromedialmente. L'irrorazione sanguigna del ganglio è fornita dalla arteria intercostale superiore che è situata immediatamente lateralmente davanti al collo della prima costa.

Nonostante la posizione del ganglio all'altezza di C7, un intervento a questo livello risulterebbe complesso considerando la possibile interferenza con l'arteria vertebrale e la mancanza di chiari reperi anatomici per l'identificazione. Per tale ragione viene invece preferito un intervento a livello di C6, altezza alla quale l'arteria vertebrale è entrata nel forame trasversario e dove contemporaneamente si è più lontani anche dall'arteria succlavia. Inoltre, un approccio più alto consente di ridurre il rischio di pneumotorace e di avere spazi più ampi di gestione.

Se l'iniezione di anestetico viene correttamente effettuata oltre la fascia prevertebrale, in volume idoneo, bagnerà prioritariamente il ganglio cervicale medio e diffonderà rapidamente al ganglio stellato, senza colare lungo il fascio vascolo nervoso (il quale invece è contenuto in uno scollamento della fascia cervicale media del collo) e riducendo quindi il rischio di un blocco temporaneo di nervi e strutture non interessate (*frenico*, *ricorrente*, ecc.).

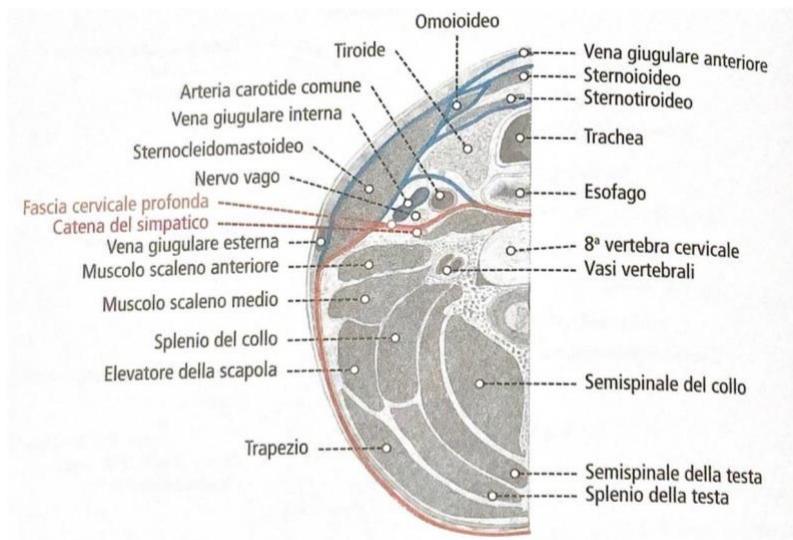


Figura 9: posizione della catena del simpatico e fascia cervicale profonda. Rapporti anatomici del ganglio stellato. Fonte (16)

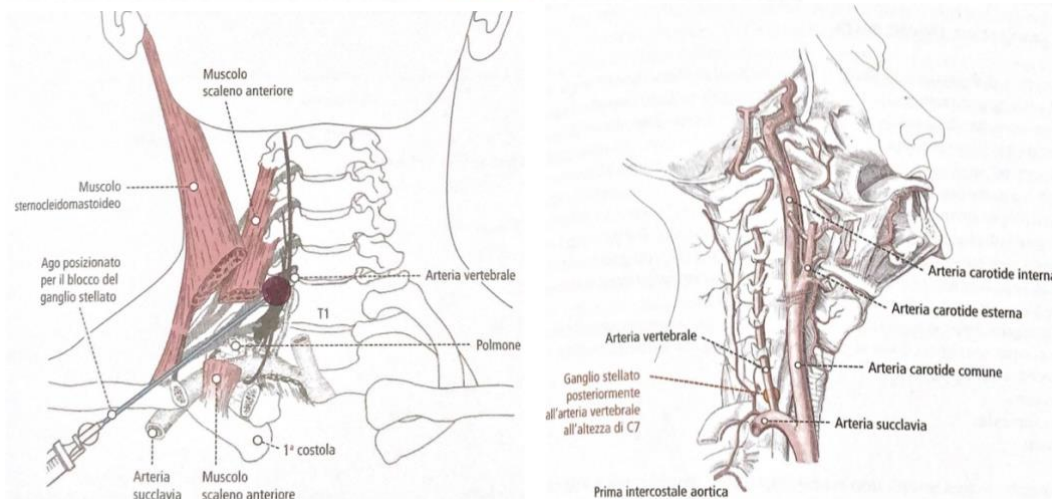


Figure 10 e 11: rapporti anatomici del ganglio stellato. Fonte (16)

Tecniche di approccio

Storia degli approcci per il blocco del ganglio stellato

Dagli inizi del 1900, si sono studiate una serie di tecniche atte all'utilizzo del blocco del ganglio stellato a scopi antalgici. Esse si possono raggruppare principalmente in tre categorie in base all'approccio, ovvero posteriore, anterolaterale e anteriore. A quei tempi, non erano disponibili strumenti di imaging per guidare le procedure per cui si trattava di sole tecniche basate su reperi anatomici, evoluzioni tecniche e considerazioni sulla sicurezza.

Il primo approccio nella storia fu quello posteriore descritto da Labat nel 1930 e perfezionato da White nel 1940. (48) L'ago veniva inserito dorsalmente e fatto

avanzare anteriormente passando tra i processi trasversi delle vertebre sino a raggiungere la zona di interesse, ossia il piano paravertebrale anteriore. Il tragitto che l'ago doveva compiere era lungo, tanto che spesso non si riusciva a percorrerlo interamente, e il rischio di interazioni con strutture vascolari e nervose era molto alto.

Tale approccio venne presto superato a causa della maggiore complessità tecnica e delle maggiori complicanze rispetto all'approccio detto anteriore, anche se di fatto era anterolaterale, proposto da Leriche e Fontaine. (49) Essi descrissero un approccio anteriore con accesso a livello della vertebra C7-T1, subito al di sopra della clavicola in direzione della colonna. Questo approccio permetteva di evitare il posizionamento del paziente in decubito laterale, ma non era comunque libero da complicanze, tra le quali si ricorda lo pneumotorace vista la vicinanza della traiettoria dell'ago con la cupola pleurica. Anche i danni all'arteria vertebrale non erano infrequenti in quanto nel suo primo tratto, dopo l'origine dall'arteria succlavia, il decorso dell'arteria vertebrale non è protetto dai processi trasversi delle vertebre cervicali.

Questo approccio venne perfezionato da Murphey (50) prevedendo sempre un approccio anterolaterale, ma non più a livello della faccia superiore della clavicola, bensì a livello della cartilagine cricoidea. In questo modo ci si allontanava dal polmone, nonostante il percorso dell'ago non fosse breve e potesse comunque incontrare diverse strutture vascolari. A tale approccio venne in seguito preferito un approccio realmente anteriore paratracheale, oggetto del paragrafo che segue.

L'approccio anterolaterale descritto da Murphey verrà, invece, ripreso con la tecnica eco-guidata che, grazie anche alla visualizzazione diretta dell'ago, permette di ridurre le complicanze rispetto alla tecnica originale.

Approccio anteriore mediante reperi anatomici

Nel 1954 Moore (51) descrisse la tecnica di approccio anteriore paratracheale.

Tale tecnica, mediante reperi anatomici, prevedeva il posizionamento del paziente in posizione supina, orizzontale, senza cuscino, con il capo in completa iperestensione. L'iperestensione del capo veniva suggerita in modo da far collabire l'esofago, rendendo tuttavia meno efficace la protezione dell'arteria vertebrale ad

opera dei processi trasversi delle vertebre cervicali. È infatti ben noto come l'estensione del collo porti i processi trasversi delle vertebrali ad allontanarsi, al contrario di quanto accade con la flessione. Per tale motivo, negli ultimi anni, si è preferito non iperestendere il capo, ma mantenerlo in posizione neutra, ritenendo che il rischio di interferire con l'arteria vertebrale fosse nettamente superiore rispetto a quello di interferire con l'esofago.

Prendendo come repere la base del collo, salendo di due dita e spostandosi lateralmente di altre due dita, ci si trova all'altezza della cartilagine cricoidea, nel solco delimitato lateralmente dal capo sternale del muscolo sternocleidomastoideo e medialmente dalla laringe e dalla trachea. Approfondendo le dita in questo solco è possibile arrivare a palpare il tubercolo di Chassaignac, ossia il tubercolo anteriore dell'apofisi trasversa della sesta vertebra cervicale.

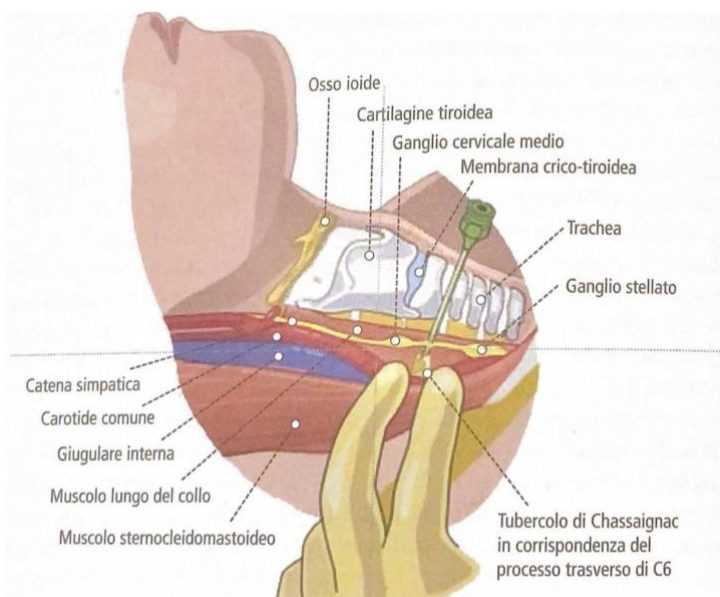


Figura 12: dislocazione delle strutture vascolari nell'approccio anteriore anatomico.

Come si vede nella figura 12, il segreto di questo approccio è quello di dislocare lateralmente le strutture vascolari allontanandole dal sito di puntura. In questo modo si riduce, sino quasi ad azzerarla,

la possibilità di creare complicanze vascolari. Una volta identificato il tubercolo di Chassaignac ed allontanato il capo sternale dello sternocleidomastoideo dalla linea mediana, si procederà all'inserimento dell'ago in maniera perpendicolare al piano orizzontale su cui giace il paziente fino al raggiungimento del piano osseo. Una volta raggiunto l'osso occorrerà retrarre l'ago di qualche millimetro al fine di evitare un'iniezione nel periostio e, dopo un test di aspirazione per escludere di essere all'interno di un vaso, si procederà all'iniezione dell'anestetico. Come prima accennato, il ganglio stellato si trova leggermente più caudale rispetto al sito di

puntura, ma, nonostante questa distanza, l'anestetico somministrato riesce ad arrivare a raggiungere le fibre nervose target grazie proprio al volume iniettato ed all'innalzamento della testa dopo l'esecuzione della procedura (se consentito ovviamente dalle condizioni del paziente) per permettere la discesa lungo la fascia dell'anestetico.

Tale tecnica permette di fare l'iniezione in modo sicuro in quanto, allontanando le strutture vascolari e palpando il tubercolo con la punta delle dita, il percorso che l'ago deve compiere è limitato, essendo presente solo qualche millimetro di tessuto sottocutaneo tra le dita dell'operatore e la struttura ossea target. Per questo motivo, si raccomanda di non inserire l'ago per più di 1-1,5 cm nel caso non si riuscisse a raggiungere il piano osseo. In tal caso si suggerisce di estrarre l'ago, cercare nuovamente il punto di repere ed eseguire una nuova puntura.

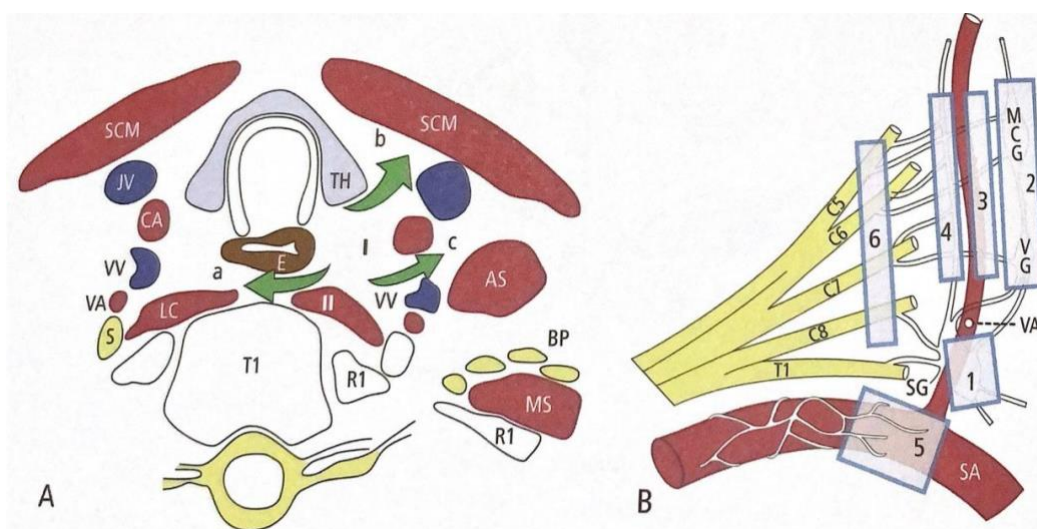


Figura 13: schematizzazione della diffusione e delle zone d'azione dell'anestetico dopo iniezione con approccio anteriore paratracheale. Nell'immagine A le frecce verdi indicano la prima via di diffusione (I) in cui è previsto contemporaneamente uno spandimento anteriore b posteriore controlaterale a e laterale c. La seconda via di diffusione (II) è intramuscolare a livello del muscolo lungo del collo.

Nell'immagine B vengono invece mostrate le sei zone in cui può agire l'anestetico: 1 ganglio stellato, 2 ganglio cervicale medio MCG e ventrale VG; 3 rami comunicanti, 4 plesso vertebrale; 5 plesso sull'arteria succlavia; 6 plesso brachiale. Fonte (16,52)

Un elegante studio con risonanza magnetica (52) ha descritto le possibili vie di diffusione e le sedi dove l'anestetico, iniettato con approccio anteriore paratracheale, può andare ad esercitare il suo effetto. Come si nota nella figura 13,

l'approccio anteriore paratracheale offre due vie di diffusione (I e II) ed il fattore determinante sulla via di diffusione che l'anestetico seguirà è rappresentato dall'attraversamento della fascia prevertebrale. Se non si oltrepassa la fascia prevertebrale l'anestetico viene iniettato al di sopra della fascia stessa e pertanto tenderà a seguire le tre vie di diffusione indicate con la modalità I: anteriore, laterale e posteriore controlaterale. Interessante è infatti notare anche la possibilità di diffusione controlaterale, più frequente in caso di infusione di grandi volumi o di blocchi ripetuti, e comunque potenzialmente utile per ottenere un blocco bilaterale del ganglio stellato. Inoltre, la diffusione bilaterale potrebbe spiegare, in alcuni casi, l'assenza dell'anisocoria per la comparsa di miosi bilaterale. In caso contrario, se l'ago oltrepassa la fascia prevertebrale, l'anestetico seguirà la modalità di diffusione II e verrà iniettato nel muscolo lungo del collo o comunque nello spazio prevertebrale delimitato dalla fascia prevertebrale profonda e dai corpi vertebrali. Honma e collaboratori, (53) in uno studio su cadavere, hanno dimostrato come, mediante approccio anteriore paratracheale, l'iniezione avvenisse nello spazio prevertebrale (quindi prima dell'attraversamento della fascia) nell'86% dei casi. Ciò non deve destare preoccupazione in quanto in questi casi, per diffusione attraverso la fascia prevertebrale, il ganglio veniva comunque raggiunto dalla soluzione iniettata nell'87% dei casi. Dal punto di vista pratico ci si aspetta che la somministrazione al di sopra della fascia prevertebrale offra una minor resistenza, data dal più facile scollamento delle strutture a differenza di quanto possa accadere nel caso di un'iniezione intramuscolare. Il consiglio pratico che ne deriva potrebbe essere quello di retrarre l'ago qualche millimetro in più nel caso si percepisca una certa resistenza durante l'iniezione.

Sia nel caso in cui l'anestetico resti al di sopra della fascia prevertebrale sia che la superi, è logico immaginarsi che una quota venga assorbita e vada in circolo, essendo il collo una regione molto vascolarizzata. Di tale complicità si parlerà più approfonditamente nella sezione apposita.

In conclusione, l'approccio anteriore paratracheale è divenuto l'approccio standard per reperi anatomici per eseguire il blocco percutaneo del ganglio stellato, in quanto rappresenta l'evoluzione di tecniche precedenti con un miglioramento della

sicurezza e della fattibilità con un ottimo compromesso tra semplicità di esecuzione e sicurezza.

Approccio laterale eco-guidato

L'ecografia, per le sue caratteristiche di rapidità, portabilità, assenza di radiazioni e bassi costi, è sicuramente un valido supporto per l'esecuzione del blocco del ganglio stellato. L'approccio laterale, inoltre, non interferisce con le strutture nervose e vascolari del collo (vasi vertebrali, vasi e ghiandola tiroidei, esofago e radici nervose), ma piuttosto ne permette la visualizzazione tramite l'ecografia contribuendo ad evitare eventuali complicanze dovute a danni alle strutture circostanti e garantendo l'iniezione e la diffusione dell'anestetico all'interno della fascia prevertebrale. (54)

Durante la procedura, il paziente viene posto in posizione supina con il collo ruotato verso il lato opposto a quello di puntura. Poiché abbiamo bisogno di visualizzare strutture superficiali a pochi centimetri dalla cute, la sonda deve essere di tipo lineare ad alta frequenza (8-12 MHz). Dopo disinfezione del collo e della sonda, viene messo il trasduttore in posizione obliqua ad un livello compreso tra C6 e C7. Il primo obiettivo sarà quello di ottenere un'immagine che si avvicini il più possibile all'immagine ideale, ovvero un'immagine che contenga il muscolo sternocleidomastoideo nella parte prossimale della sonda, il muscolo anteriore scaleno nel lato corrispondente a quello di entrata dell'ago, la vena giugulare e l'arteria carotide nel lato opposto a quello di puntura, il muscolo lungo del collo (spesso poco visibile ecograficamente) ed il piano vertebrale in profondità (figure 14 e 15).

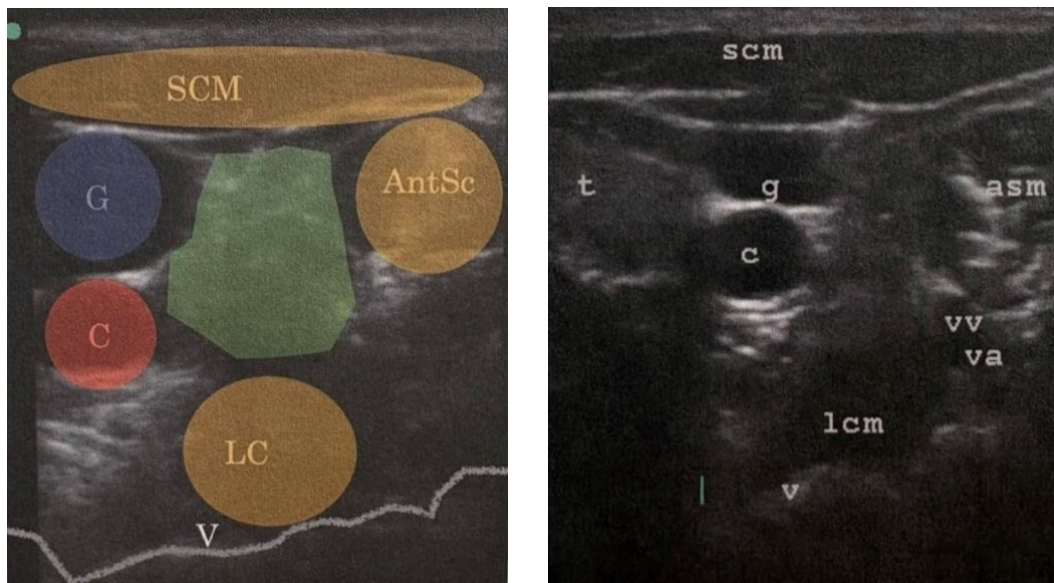


Figura 14-15: Immagine a sinistra 14: in giallo, i muscoli sternocleidomastoideo (SCM), anteriore scaleno (AntSc), e lungo del collo (LC). In blu la vena giugulare (G), in rosso l'arteria carotide (C), in bianco il piano vertebrale (V). In verde la zona di puntura. Immagine a destra 15: t: tiroide; vv: vena vertebrale; va: arteria vertebrale; lcm: muscolo lungo del collo; asm: muscolo scaleno anteriore; scm: muscolo sterno cleido mastoideo; v: piano vertebrale.

Queste strutture delimitano un'area all'interno della quale possiamo in sicurezza e con un buon margine di successo iniettare l'anestetico locale proprio in direzione del muscolo lungo del collo sulla cui superficie si trovano il tronco simpatico cervicale e il ganglio stellato. A seconda poi del taglio e del piano intercettato è possibile anche visualizzare la tiroide e i vasi vertebrali (figura 15).

L'utilizzo del color-Doppler in una scansione preliminare può essere d'aiuto nell'individuare eventuali vasi anomali o importanti alterazioni anatomiche lungo il decorso dell'ago. L'ago, meglio se di lunghezza tra i 5 e gli 8 cm, dovrebbe essere scelto tra quelli che offrono un grado di riflettanza maggiore, tale da essere ben visibile lungo il suo decorso. Mantenendo quindi la visualizzazione con tecnica in-plane (asse lungo) inseriamo l'ago posteriormente in modo tale che, penetrando il muscolo anteriore scaleno e quindi oltrepassando la fascia prevertebrale, si diriga in prossimità del muscolo lungo del collo senza però pungerlo.

A questo punto possiamo iniettare l'anestetico locale. Se la zona di iniezione è corretta (intrafasciale, ma esterna al muscolo lungo del collo) un volume di 10 ml di anestetico può essere considerato sufficiente per raggiungere il ganglio stellato e ottenere così il blocco.

Tramite l'ecografia è così possibile ridurre l'incidenza di numerose complicanze. (16) Tra queste si ricordano gli ematomi retrolaringei da puntura della tiroide o dell'arteria vertebrale, vaso che presenta in un 10% della popolazione delle varianti anatomiche nelle quali entra nel forame del processo trasverso al di sopra di C6 e risulta quindi più vulnerabile.

Anche l'esofago, che in circa il 50% dei casi decorre lateralmente anziché posteriormente alla cricoide e alla trachea, può essere identificato con l'ecografia in modo da prevenirne la puntura accidentale con il conseguente rischio di iniezione mediastinica e/o di enfisema.

Un'altra complicanza che può essere evitata con l'utilizzo degli ultrasuoni è il blocco del nervo laringeo ricorrente perché l'approccio ecoguidato mantiene l'ago ad una distanza adeguata dal nervo.

L'approccio laterale eco-guidato permette, inoltre, con l'attraversamento e il superamento del muscolo anteriore scaleno, di posizionare l'ago in una zona extramuscolare, ma ancora intrafasciale rendendo meno probabile una puntura del muscolo lungo del collo.

Complicanze procedurali

Il blocco percutaneo del ganglio stellato (PSGB), come qualsiasi procedura invasiva, non è privo di possibili complicanze; tuttavia, quando viene eseguito da personale adeguatamente formato, gli eventi avversi risultano nella maggior parte dei casi lievi e raramente influenzano in modo significativo il decorso clinico del paziente.

Va inoltre considerato che la letteratura disponibile sulle complicanze del PSGB deriva quasi esclusivamente da studi condotti nell'ambito della terapia del dolore, dove la procedura viene effettuata in regime ambulatoriale e con finalità antalgiche. Questo scenario differisce sostanzialmente dal contesto in cui il PSGB viene utilizzato per il trattamento delle aritmie ventricolari maligne. In pazienti ambulatoriali, anche effetti collaterali modesti possono rappresentare un problema clinico rilevante ed essere percepiti come meno accettabili sia dal paziente sia dal curante. Diversamente, nei pazienti con tempesta aritmica o altre condizioni a elevato rischio di morte improvvisa, il potenziale beneficio della procedura assume

un peso decisamente maggiore, rendendo più tollerabile l'eventuale comparsa di complicanze minori.(16)

Il tasso di complicanze legate a questa tecnica appare essere molto basso e può essere stimato in circa 1,7 su 1000 blocchi effettuati, come già evidenziato da Moore negli anni '50 prendendo in esame 2000 PSGB effettuati a scopo antalgico (51) e come più recentemente confermato da uno studio basato su questionari somministrati a medici che eseguivano tale tecnica prendendo in esame circa 45.000 PSGB (55). È stato inoltre evidenziato come il tasso di complicanze legate all'esecuzione del blocco sia comparabile per quanto riguarda la tecnica con approccio anteriore per reperi anatomici e la tecnica con approccio laterale eco-guidato. (55)

Tali complicanze possono essere classificate secondo la loro localizzazione in locali e sistemiche, (55) a seconda che abbiano effetti limitati al collo o al sito di puntura oppure sistemici.

Complicanze locali (16,55)

Per quanto riguarda le complicanze locali, si riportano:

- Comparsa di un ematoma e l'aspirazione di sangue appaiono essere quelle più frequentemente riportate in letteratura, anche se con una frequenza davvero modesta. Solitamente si tratta di interferenze con strutture vascolari minori e di piccolo calibro, mentre è estremamente improbabile che si vada a interferire con l'arteria carotide, in quanto essa viene dislocata durante la procedura per reperi anatomici ed è invece ben identificabile ecograficamente durante la procedura eco-guidata. La maggior parte di questo tipo di complicanze ha portato ad ematomi di piccole dimensioni con rapida risoluzione, mentre solo in sporadici casi gli ematomi hanno necessitato di un trattamento che ha richiesto il ricovero ospedaliero (si ricordi che si trattava di pazienti che eseguivano il PSGB ambulatorialmente a scopo antalgico).

Per quanto riguarda il rischio emorragico, alcuni autori (56) considerano il blocco percutaneo del ganglio stellato controindicato nei pazienti in terapia anticoagulante. Tuttavia, il PSGB viene spesso utilizzato in un contesto di

urgenza/emergenza, diverso da quello della terapia del dolore, in cui molti pazienti cardiopatici assumono già terapie antiaggreganti o anticoagulanti. In questo scenario, il rapporto rischio-beneficio rende spesso necessario superare tale controindicazione. Inoltre, alcuni dati di letteratura suggeriscono che il PSGB possa essere eseguito in sicurezza anche in pazienti fortemente anticoagulati o antiaggregati, come quelli sottoposti a ECMO o angioplastica coronarica percutanea (PCI), come riportato negli studi di Sevastano et al. (57,58)

- Comparsa di raucedine, anche questa tra quelle più frequentemente riportate. Essa è dovuta all'anestesia del nervo laringeo ricorrente. Tale situazione appare più probabile in caso di infusione di importanti volumi di anestetico, come nel caso di blocco percutaneo in continuo, ma appare essere di carattere transitorio e a regressione spontanea una volta che l'infusione viene terminata. Per questa ragione, e considerando anche il fatto che si tratta di una paralisi monolaterale di tale nervo, non rappresenta un problema clinico tale da giustificare l'interruzione precoce del PSGB in continuo o la non ripetizione di ulteriori blocchi in bolo.
- Comparsa di tosse e quella di disfagia sono state riportate come possibili complicanze e riconoscono il medesimo meccanismo di paralisi temporanea del nervo laringeo ricorrente.
- Paralisi del plesso brachiale, per la possibilità che l'anestetico locale possa raggiungere le fibre nervose di tale plesso. Tale complicanza, transitoria come le precedenti e priva di impatto quoad vitam o quoad valitudinem, si presenta con anestesia e ipostenia o paralisi del braccio omolaterale.
- Paralisi del nervo frenico, descritta in rarissimi casi. Nonostante la rarità, tale complicanza potrebbe divenire di interesse sistemico qualora avvenisse bilateralmente, in quanto provocherebbe una grave compromissione della funzione del diaframma con difficoltà respiratoria. Per questa ragione alcuni autori (59) hanno proposto il PSGB bilaterale solo in pazienti intubati, ma altri gruppi di ricerca (60) affermano di non aver descritto complicanze di questo tipo in blocchi bilaterali in pazienti in respiro spontaneo.
- Infezioni nel sito di iniezione, di estrema rarità.

- Pneumotorace, in casi aneddotici e in personale poco esperto della procedura.
- Sindrome di Horner (ptosi, miosi, anidrosi), data dal blocco delle fibre nervose oculari simpatiche omolaterali (il sistema nervoso simpatico normalmente provoca midriasi, sudorazione e contribuisce alla elevazione della palpebra). A seguito delle modifiche del diametro pupillare dal lato interessato dal blocco, può comparire anisocoria, una condizione che, analogamente alle altre complicanze della procedura, risulta generalmente transitoria.

Complicanze sistemiche(16,55)

Per quanto riguarda le complicanze sistemiche, si riportano:

- Comparsa di capogiri riferiti dal paziente, complicanza più comune.
- Ipertensione arteriosa, in sporadici casi. Essa si può verificare dopo l'esecuzione del blocco, a causa verosimilmente della diffusione dell'anestetico locale lungo la guaina carotidea con conseguente blocco vagale.
- Coinvolgimento del sistema nervoso centrale, con comparsa di convulsioni, blocchi subdurali o intraspinali ed anche casi di "sindrome locked-in" transitoria. Queste eventualità risultano perlopiù aneddotiche e appaiono essere legate all'iniezione accidentale di anestetico nell'arteria vertebrale o all'interno dello spazio subdurale o subaracnoideo.
- Effetti da tossicità sistemica da assorbimento dell'anestetico locale (LAST Local Anesthetics Systemic Toxicity). Questa complicanza risulta essere molto rara, ma non è possibile escluderla soprattutto in caso si scelga di eseguire un blocco percutaneo del ganglio stellato con catetere a permanenza. Inoltre, l'assorbimento sistemico dell'anestetico locale può dipendere da fattori quali la dose somministrata, la sede di iniezione, il legame tra farmaco e tessuti, la presenza di sostanze vasocostrittrici e le proprietà chimico-fisiche e farmacologiche del farmaco. L'assorbimento del farmaco, pur essendo poco prevedibile, solitamente non è tale da destare preoccupazioni. Pochi studi hanno valutato quale fosse la concentrazione

circolante di anestetico dopo blocco percutaneo del ganglio, ma nella casistica di Hardy e colleghi (61), la concentrazione plasmatica di bupivacaina è risultata sempre di gran lunga inferiore rispetto al limite di tossicità (1,5-2 pg/ml, da loro utilizzato), mentre in quella di Wulf e colleghi (62) solo il 2% circa dei pazienti mostrava una concentrazione plasmatica di bupivacaina superiore al limite tossico (2 pg/ml, da loro utilizzato).

Gli effetti soggettivi dell'assorbimento di anestetico sono caratterizzati da eccitazione del sistema nervoso centrale (agitazione, cambiamenti uditivi, gusto metallico o improvvisa comparsa di sintomi psichiatrici), seguita da convulsioni e poi da depressione del sistema nervoso centrale (sonnolenza, coma o arresto respiratorio); tali sintomi possono essere accompagnati anche a segni di tossicità cardiaca (ipertensione, tachicardia, aritmie) o di depressione cardiaca (bradicardia, riduzione della contrattilità, ipotensione). Il trattamento di tale situazione si basa, oltre che sulla eventuale protezione delle vie aeree con intubazione oro-tracheale, sulla somministrazione di emulsione di lipidi al 20% da iniziare immediatamente dopo la gestione delle vie aeree. È bene ricordare che la tempestività della somministrazione dell'emulsione lipidica è più importante dell'ordine della modalità di somministrazione (bolo versus infusione). È inoltre possibile considerare un nuovo bolo o aumentare la dose dell'infusione se la stabilità circolatoria non viene raggiunta. L'infusione dev'essere continuata per almeno 10 minuti dopo l'ottenimento di stabilità del paziente.

Complessivamente, in tutti i casi riportati di effetti sistemici, questi sono stati transitori, con scomparsa nell'arco di poche decine di minuti o poche ore, a seconda del tipo di anestetico utilizzato, con completo recupero neurologico del paziente e senza effetti a medio-lungo termine. Si noti inoltre che queste complicanze sembrano essere più frequenti con l'approccio anteriore per reperi anatomici secondo la tecnica di Moore e sembrano essere legate all'esposizione dell'arteria vertebrale e dello spazio epidurale che avviene con l'iperestensione del capo suggerita in passato da Moore stesso, ma oggi non più utilizzata. In tal modo, l'arteria vertebrale e lo spazio epidurale risultano protetti dai processi vertebrali. Più in generale, è possibile affermare che gli effetti avversi legati alla procedura

appaiano essere legati soprattutto alla possibilità di interferenza con alcune strutture vascolari e all'iniezione dell'anestetico in uno spazio anatomico errato, tutti rischi che è possibile ridurre al minimo seguendo passaggio per passaggio le tecniche procedurali descritte in precedenza.

Tutte le complicanze, inoltre, appaiono avere un rischio nettamente inferiore rispetto al potenziale beneficio di questa tecnica eseguita a scopo antiaritmico in pazienti con aritmie ventricolari potenzialmente letali, che non hanno risposto al trattamento medico standard e che quindi hanno un rischio di morte elevato.

Per quanto riguarda la gestione delle possibili complicanze, le evidenze e le raccomandazioni disponibili suggeriscono, per i pazienti che eseguono questa procedura ambulatorialmente, di monitorare il paziente, posizionare un accesso venoso ed avere a disposizione i materiali necessari per trattare un'urgenza medica. Considerato il setting in cui viene eseguito il PSGB per gli scopi antiaritmici, è evidente come tutti i pazienti sottoposti a questa procedura abbiano già in essere tutte le precauzioni raccomandate.

Materiali e protocolli (16)

Per l'esecuzione del BPGS in bolo sono necessari una siringa da 10 o 20 mL e un ago (18 Gauge per l'approccio anteriore anatomico; 22 Gauge per l'approccio laterale eco-guidato).

Nel caso di somministrazione continua, è necessario un kit per blocco epidurale o peridurale, che consente l'inserimento di un catetere sottocutaneo mediante ago dedicato. Il catetere deve essere orientato con il becco di flauto in direzione caudale e successivamente fissato alla cute tramite medicazione sterile, garantendo stabilità e sicurezza durante la somministrazione prolungata. Per la somministrazione in bolo, si raccomanda l'impiego combinato di lidocaina 200 mg (anestetico a breve durata d'azione) e bupivacaina 50 mg oppure ropivacaina 75 mg (anestetici a lunga durata). Questa associazione consente di ottenere un rapido onset d'azione (2–5 minuti grazie alla lidocaina), insieme a un effetto prolungato (fino a 6–9 ore garantito dal secondo anestetico). Nei pazienti in arresto cardiaco, per motivi di

rapidità d'azione e semplicità di preparazione, si suggerisce l'utilizzo esclusivo di lidocaina.

Per la somministrazione in infusione continua, è indicata lidocaina 200 mg ogni 2 ore, diluita in 50 mL di soluzione fisiologica. L'infusione iniziale avviene a 25 mL/h. La velocità può essere successivamente ridotta, in assenza di recidive aritmiche, al fine di minimizzare gli effetti collaterali sistemici e prolungare la sicurezza del trattamento.

L'anestesia locale blocca l'afferenza sensoriale da un'area locale dell'organismo al sistema nervoso centrale (SNC) determinando il blocco della conduzione nervosa dell'impulso e inducendo la perdita di sensibilità (anestesia) in un particolare distretto corporeo. I farmaci anestetici locali, a differenza degli anestetici generali, non comportano una perdita di coscienza, ma la loro azione rimane circoscritta a livello regionale, limitatamente alla sede di applicazione. La teoria del recettore specifico, oggi maggiormente condivisa, afferma che gli anestetici locali agiscono direttamente legandosi a siti di legame specifici presenti sui canali del Na^+ voltaggio-dipendenti (Na_v) espressi sulla membrana neuronale. Una volta che l'anestetico locale ha accesso a questo sito, la permeabilità agli ioni sodio è diminuita o eliminata. Questo blocco causa una riduzione dell'ingresso di ioni prevenendo la normale depolarizzazione della membrana neuronale e impedendo, quindi, la generazione e la propagazione del potenziale d'azione elettrico e, dunque, la conduzione dell'impulso nervoso.

Molti anestetici locali esercitano proprietà di blocco "dipendentemente dall'uso" dei canali del Na^+ , ossia l'intensità del blocco del canale aumenta all'aumentare della frequenza dei potenziali d'azione. Ne conseguono un aumento della soglia di eccitazione, il rallentamento della velocità di conduzione dell'impulso, la riduzione dell'ampiezza del potenziale d'azione e l'arresto della propagazione dei potenziali d'azione lungo la fibra nervosa. L'uso-dipendenza può avere una particolare importanza nel contesto del blocco del ganglio stellato in quanto lo storm aritmico è notoriamente una condizione che comporta un'attivazione del sistema nervoso simpatico e dunque un aumento del numero di impulsi lungo le fibre nervose.

Diversi tipi di fibre nervose vengono bloccati in tempi diversi rispetto al tempo di somministrazione dell'anestetico locale dipendentemente dal gradiente di concentrazione dell'anestetico all'interno del nervo e dalle caratteristiche della fibra nervosa, quali diametro, mielinizzazione e localizzazione anatomica della fibra. La durata d'azione degli anestetici locali è proporzionale al tempo di permanenza a contatto con il nervo.

Nella pratica clinica all'anestetico locale spesso si associa la somministrazione di un vasocostrittore, in genere l'adrenalina, per ridurre il flusso ematico locale al fine di prolungare la permanenza dell'anestetico nel sito target (e dunque l'effetto anestetico) e sincronizzare la velocità con cui il farmaco viene metabolizzato con la velocità di assorbimento nel circolo sanguigno, riducendo in tal modo la tossicità sistemica. Ragionevolmente, gli anestetici a più lunga durata d'azione, quali bupivacaina e ropivacaina, sono meno dipendenti dalla contemporanea somministrazione di vasocostrittori. Nel caso specifico della procedura del PSGB, invece, l'associazione di un anestetico locale con un vasocostrittore non viene praticata in quanto non trova ad oggi un razionale scientifico a supporto di un potenziale beneficio per il paziente. Al contrario, in primo luogo, la vasocostrizione locale indotta potrebbe comportare uno stato locale di necrosi e ischemia tissutale aumentando così il rischio di complicanze locali. In secondo luogo, nel malaugurato caso di iniezione intravascolare o assorbimento tissutale (si ricorda che l'adrenalina può anche essere somministrata per via intramuscolare in alcune situazioni cliniche) potrebbe verificarsi un peggioramento del quadro aritmico del paziente, al quale si stava invece tentando di porre rimedio tramite il PSGB.

Il razionale del blocco del ganglio stellato

Nei soggetti con aritmie ventricolari subentranti, sia che si configuri il quadro di arresto cardiocircolatorio sia che questo non sia presente, è importante ridurre quanto prima lo storm aritmico. Molto spesso questi pazienti sono portatori di defibrillatori automatici impiantabili (ICD) e, nonostante questi dispositivi intervengano entro pochi secondi dall'insorgere della aritmia con una elevata efficacia e comportando un limitato periodo di tempo in ipoperfusione, è stato

dimostrato che all'aumentare del numero degli shock effettuati diminuisca la sopravvivenza a causa di un danno cumulativo. (63,64) Il trattamento con pacing antitachicardico ATP, infatti, non prevedendo l'erogazione di una scarica elettrica causa minori effetti sulla riduzione della sopravvivenza. (65) Esso presenta solo una fase di stimolazione a frequenza superiore rispetto alla tachicardia del paziente quindi non vi è il passaggio di scarica elettrica in grado di danneggiare il cuore. Purtroppo, come evidenziato dallo studio (65), ATP sembra avere una efficacia in circa il 50% dei casi in pazienti con storm aritmico. Per ridurre il numero di eventi aritmici bisogna invece intervenire sul loro innesco e nel loro mantenimento, alla cui base come spiegato nei capitoli precedenti, troviamo il sistema nervoso autonomo.

Durante la tempesta elettrica, si instaura un circolo vizioso che porta l'aritmia ad autoalimentarsi. Ogni episodio aritmico, a seconda della durata del ciclo e della funzione cardiaca sottostante, può causare una riduzione variabile sia della gittata cardiaca sia della pressione arteriosa. La conseguente attivazione del baroriflesso stimola ulteriormente i riflessi simpatici, determinando un massiccio rilascio miocardico di norepinefrina che aumenta la probabilità di recidiva aritmica. Questo circolo può essere sostenuto anche dai riflessi afferenti simpatici cardiaci spinali a feedback positivo, attivati da un aumento dell'attività nervosa afferente, con conseguente attivazione intensa e continua del ganglio stellato. Con il PSGB possiamo interrompere efficacemente questo circolo vizioso e ristabilire un ritmo stabile che può persistere anche oltre la durata dell'effetto anestetico. (66)

Questa teoria trova conferma nella pratica clinica osservando che il blocco percutaneo del ganglio stellato, nonostante abbia un effetto per sua natura temporaneo e dipendente dalla durata d'azione dell'anestetico impiegato, riesce spesso a interrompere la tempesta aritmica già dopo una singola procedura. Teoricamente, infatti, ci si potrebbe aspettare la ricomparsa delle aritmie una volta terminato l'effetto del blocco anestetico; tuttavia, nella maggior parte dei pazienti, lo storm aritmico non si ripresenta grazie all'interruzione del circolo vizioso neuro-simpatico che ne sostiene il mantenimento. Questo fenomeno risulta invece meno probabile nei casi in cui persistano fattori precipitanti a lenta risoluzione anche dopo

l'esaurimento dell'effetto dell'anestetico locale, come ad esempio condizioni settiche o stati di ipertiroidismo.(16)

D'altra parte, interrompere questo circolo vizioso a livello farmacologico non è sempre semplice. I farmaci disponibili per il trattamento dello storm aritmico non sono molti e non sono sempre prontamente efficaci ed alcuni possono provocare ipotensione, come la formulazione iniettabile dell'amiodarone, (67–69) o riduzione della contrattilità cardiaca, come alcuni farmaci antiaritmici (70) o beta-bloccanti, questi ultimi specie se utilizzati ad alta dose, contribuendo così all'attivazione simpatica. L'amiodarone e la lidocaina sono i farmaci più utilizzati, soprattutto nei pazienti con cardiopatia strutturale, seguiti dalla procainamide e dal sotalolo. L'amiodarone è sicuramente il farmaco più impiegato per trattare le aritmie ventricolari e, da una piccola casistica americana, sembra essere anche quello leggermente più efficace nel trattare la tachicardia ventricolare incessante, ma comunque la sua efficacia si attesta intorno al 50%. (71) Un ulteriore svantaggio dell'amiodarone è la lenta insorgenza d'azione: evidenze riportano come, nelle prime due ore dopo la somministrazione, l'efficacia sia solo del 20%. (72)

Per questi motivi, il blocco percutaneo del ganglio stellato di sinistra appare essere una procedura utile da mettere in atto nei pazienti con aritmie ventricolari che configurano un quadro di storm aritmico.

Evidenze cliniche a supporto del blocco del ganglio stellato percutaneo e linee guida ESC

Nel 1976 Schwartz et al 11 dimostrarono in cani anestetizzati che le aritmie ventricolari associate ad ischemia miocardica acuta erano aumentate dal blocco del ganglio stellato destro e diminuite dal blocco del ganglio stellato di sinistra. Questo effetto protettivo del blocco del ganglio sinistro è stato confermato poi in uno studio dello stesso autore del 1984 su modelli canini coscienti. (23)

Lo stesso autore ha inoltre dimostrato come la stellectomia sinistra alzasse la soglia di fibrillazione ventricolare, un indicatore affidabile e quantitativo della stabilità elettrica ventricolare. (73)

I primi report che riferiscono l'utilizzo del blocco del ganglio stellato nella ES sono risalenti al 2000 con gli studi di Nademanee et al (74) e Grossman et al (75). Nonostante ciò, vi sono stati limitati progressi nello sviluppo di solide evidenze scientifiche a supporto del suo impiego nella ES. Una revisione sistemica e metanalisi pubblicata nel 2017 da Meng (76) aveva raccolto piccole serie di casi clinici isolati e case report per un totale di 38 pazienti provenienti da 23 studi. Gli autori riportarono una riduzione da $10 \pm 9,1$ a $0,05 \pm 0,22$ episodi di VA trattati al giorno prima e dopo il SGB rispettivamente, con 24 dei 38 pazienti che ottennero una completa risoluzione.

Nella matanalisi più recente del 2024 di Motazedian et al (77), si è osservato che il blocco del ganglio stellato (SGB) è stato associato a una riduzione significativa degli episodi di aritmie ventricolari (VA). Il 70% dei pazienti ha avuto una completa risoluzione delle aritmie ventricolari, il 19% ha mostrato un miglioramento parziale e solo il 9% non ha avuto alcun miglioramento. Nonostante la riduzione delle aritmie, però, i pazienti presentavano comunque elevata mortalità a breve termine (~22–27% durante il ricovero o entro 30 giorni) e frequente necessità di terapie di escalation come supporto circolatorio meccanico (MCS), sedazione profonda con ventilazione meccanica o trapianto cardiaco. Le evidenze suggeriscono quindi che il SGB possa essere efficace nel sopprimere le aritmie nei pazienti con stormo aritmico refrattario (electrical storm, ES), ma non è chiaro se migliori la sopravvivenza in quanto i pazienti trattati con SGB sono generalmente molto gravi, spesso con severa disfunzione sistolica, cardiopatia ischemica, shock cardiogeno o insufficienza cardiaca. Pertanto, la riduzione del carico aritmico non si traduce necessariamente in una riduzione della mortalità. I limiti principali esposti in questa metanalisi riguardanti gli studi sull'utilizzo del PSGB sono stati diversi. Prima di tutto, viene sottolineata la significativa eterogeneità metodologica dovuta alla variabilità delle tecniche di PSGB a causa del quale non è possibile definire l'iniettato ideale, il miglior sito o metodo di somministrazione, né l'impatto della cardiopatia sottostante. Inoltre, tutti gli studi inclusi erano osservazionali, senza trial randomizzati controllati (RCT) con presenza di gruppi di controllo. Ultimo, ma non meno importante, il confronto prima e dopo la procedura rendeva difficile

distinguere l'effetto del PSGB dall'effetto dato dalla somministrazione di farmaci antiaritmici, sedazione precedente o altri trattamenti concomitanti.

Il trial GANGSTER-VT (GANGLion STellate Block for Treatment of Electric stoRm) rappresenta il primo RCT multicentrico internazionale progettato per valutare l'efficacia del PSGB rispetto alla terapia standard. Lo studio prevede l'arruolamento di circa 200 pazienti con ES refrattario, randomizzati a PSGB e terapia standard o placebo e terapia standard. I risultati di questo studio, attesi nei prossimi anni, potrebbero rappresentare un cambio nella gestione dello storm aritmico, sancendo il passaggio del PSGB da terapia di "salvataggio" a intervento cardine, precoce e strutturato, nei percorsi terapeutici.

Il principale corpo di evidenze a sostegno dell'impiego clinico del PSGB attualmente pubblicato proviene dal registro multicentrico internazionale STAR (STellate ganglion block for Arrhythmic stoRm),(66) studio prospettico e osservazionale condotto in 19 centri tra il 2017 e il 2023. In questa analisi, 131 pazienti affetti da ES refrattario alla terapia standard sono stati sottoposti complessivamente a 184 procedure di PSGB, eseguite con approccio anatomico anteriore o eco-guidato laterale da operatori formati secondo un protocollo standardizzato. Il blocco stellato ha determinato una riduzione $\geq 50\%$ degli episodi aritmici nelle 12 ore successive alla procedura nel 92% dei pazienti. In termini assoluti, gli episodi trattati sono passati da 6 (IQR 3–15,8) a 0 (0–1) per paziente ($P < 0,001$), mentre in analisi per-procedura gli eventi nell'ora successiva al blocco sono scesi da 2 (0– 6) a 0 (0–0) ($P < 0,001$), dimostrando un effetto antiaritmico rapido e clinicamente rilevante. Il profilo di sicurezza è risultato favorevole, segnalando una sola complicanza maggiore (0,5%) di depressione respiratoria risolta senza esiti ed eventi minori transitori (disfonia, ipotensione, paralisi del plesso brachiale) con incidenza molto bassa. Degno di nota, circa due terzi delle procedure sono state eseguite in pazienti in terapia anticoagulante o antiaggregante, scenario nel quale procedure alternative come l'anestesia epidurale toracica sono spesso controindicate. L'efficacia è risultata consistente tra i centri di alto e basso volume e indipendente dalla comparsa di anisocoria, mentre entrambe le tecniche di esecuzione (anatomica ed eco-guidata) hanno ottenuto risultati sovrapponibili. Inoltre, l'aggiunta di un'infusione continua di anestetico locale si è associata a un

prolungamento del tempo libero da recidive (360 vs 105 minuti), suggerendone l'utilità nei casi in cui la rimozione dei trigger richieda più tempo.

Una successiva subanalisi del registro STAR (78) ha esplorato il possibile ruolo predittivo del tipo di aritmia e del cycle length pre-procedurale sull'efficacia del PSGB. Su 139 procedure eseguite in 112 pazienti, il blocco ha determinato una riduzione significativa del numero di episodi trattati in tutti i gruppi analizzati (VF; VT "fast" <375 ms; VT "slow" ≥ 375 ms). L'efficacia è risultata massima nei pazienti con VF, coerentemente con il ruolo predominante dell'attivazione simpatica nell'innescare di forme aritmiche più instabili.

Un'ulteriore analisi del registro STAR (79) ha valutato l'efficacia del PSGB eseguito precocemente, cioè prima della somministrazione di farmaci antiaritmici endovenosi diversi dai beta-bloccanti. In questa coorte (180 pazienti, 26 con PSGB precoce), la procedura ha determinato una riduzione immediata e marcata degli episodi aritmici con risultati sovrapponibili a quelli osservati nei pazienti trattati dopo antiaritmici endovena. La proporzione di pazienti liberi da aritmie nelle prime 12 ore è risultata simile nei due gruppi. Questi dati suggeriscono che il PSGB possa essere impiegato in fase precoce, soprattutto nei pazienti più instabili o con controindicazioni ai farmaci EV, riducendo rapidamente il numero di defibrillazioni e prevenendo l'evoluzione verso forme refrattarie.

Le attuali linee guida ESC sulle aritmie ventricolari e la prevenzione della morte cardiaca improvvisa del 2022, (1) raccomandano che, in presenza di ES non controllato con le misure convenzionali, quali la somministrazione di β -bloccanti, antiaritmici endovenosi, la sedazione profonda, la correzione dei fattori precipitanti e l'ottimizzazione dei parametri dell'ICD (quindi nei pazienti considerati per definizione refrattari), si possa considerare l'impiego della neuromodulazione simpatica come trattamento aggiuntivo per stabilizzare il ritmo ventricolare. Tale indicazione riceve una classe di raccomandazione IIb e un livello di evidenza C, riflettendo un consenso clinico basato prevalentemente su studi osservazionali e case series, ma ancora privo di trial randomizzati.

Nel documento ESC, il PSGB non è ancora distinto come voce autonoma, ma è esplicitamente citato tra le tecniche neuromodulatorie utilizzabili al letto del

paziente (anestesia epidurale toracica, denervazione simpatica cardiaca sinistra e il blocco del ganglio stellato eseguito anche per via percutanea). Questa posizione è stata confermata e ulteriormente sviluppata nel consensus statement EHRA 2024 (4), che ribadisce il ruolo della neuromodulazione simpatica come parte integrante del trattamento multimodale dell'ES refrattario. L'aspettativa è che i risultati dei futuri studi randomizzati, come il trial GANGSTER-VT, possano rafforzare il livello di evidenza e portare a un innalzamento della classe di raccomandazione nelle prossime edizioni delle linee guida internazionali.

Sudio di analisi prospettica e retrospettiva sull'efficacia e sicurezza del Blocco Percutaneo del Ganglio Stellato (PSGB) nel trattamento dello storm aritmico (ES) refrattario

Scopo dello studio

Lo studio è un'analisi prospettica e retrospettiva di dati raccolti presso il nostro centro a Padova, nel periodo tra Aprile 2023 e Aprile 2026. Il nostro è uno dei centri partecipanti allo studio multicentrico internazionale longitudinale prospettico e retrospettivo STAR, coordinato dalla "Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia". Scopo dello studio è stato valutare l'efficacia e la sicurezza del blocco percutaneo del ganglio stellato (PSGB) come terapia dello storm aritmico (ES) refrattario al trattamento standard.

Materiali e metodi

Popolazione

Il numero dei pazienti arruolati è pari a 27, con il medesimo numero di procedure eseguite. Lo storm aritmico è stato definito in accordo con le ultime linee guida europee come la presenza di 3 o più episodi di tachicardia ventricolare (TV) o fibrillazione ventricolare (FV) nelle 12 ore precedenti ed è stato definito

«refrattario» in caso di recidive aritmiche nonostante il trattamento farmacologico ottimale (antiaritmici, beta-bloccanti, sedazione), l'opportuna ottimizzazione della programmazione dell'ICD, la gestione delle cause reversibili (squilibri elettrolitici, ischemia, infezione) e l'adeguata analgesia. Sono stati esclusi i pazienti di età inferiore a 18 anni, quelli con pregressa denervazione cardiaca o trapianto di cuore, i soggetti con anatomia del collo sfavorevole alla procedura e i casi con dati clinici incompleti.

Raccolta dei dati

I dati raccolti sono stati inseriti sulla piattaforma elettronica REDCap, nell'ambito del registro multicentrico internazionale STAR (STellate ganglion block for Arrhythmic stoRm). In tale piattaforma i dati sono stati suddivisi in tre parti: caratteristiche del paziente, dettagli del PSGB e outcome del paziente. Qualora il paziente fosse stato sottoposto a più procedure, la piattaforma permetteva di duplicare la sezione dedicata ai dettagli del PSGB.

Tecnica utilizzata per il PSGB

La decisione della tecnica del PSGB (approccio anatomico anteriore o laterale ecoguidato) è stata affidata agli operatori in base alle loro competenze e preferenze. In relazione alla composizione farmacologica della siringa era presente lidocaina oppure lidocaina associata a bupivacaina o ropivacaina. Prima dell'iniezione è stato eseguito un controllo di aspirazione. La procedura è stata eseguita indipendentemente da qualsiasi terapia anticoagulante o antiaggregante in corso, data la natura emergenziale del contesto. Tutte le procedure sono state eseguite sul lato sinistro; il lato destro sarebbe stato considerato esclusivamente in caso di recidiva dopo due iniezioni.

Definizione degli outcome

L'endpoint primario era rappresentato dall'efficacia clinica del PSGB, definita come una riduzione $\geq 50\%$ del burden aritmico ventricolare nelle 12 ore successive alla procedura rispetto alle 12 ore immediatamente precedenti. Il burden aritmico è stato quantificato come numero complessivo di terapie antitachicardiche (ATP), shock

da defibrillatore impiantabile (ICD) e cardioversioni elettriche esterne registrate dal dispositivo o documentate clinicamente.

Gli endpoint secondari comprendevano: (1) la sicurezza procedurale, valutata come incidenza di complicanze clinicamente rilevanti, classificate come maggiori o minori, in base alla severità e alla necessità di interventi terapeutici specifici; (2) il confronto di efficacia tra le tecniche procedurali (ecoguidata o anatomica); (3) il confronto di efficacia in relazione alle caratteristiche elettrofisiologiche dell'aritmia, distinguendo tra TV rapide (ciclo <375 ms) e TV lente (ciclo ≥ 375 ms). Il cut-off di 375 ms è stato adottato in analogia con lo studio STAR, in quanto corrispondente alla mediana dei cicli delle TV nella popolazione di riferimento.

Analisi statistica

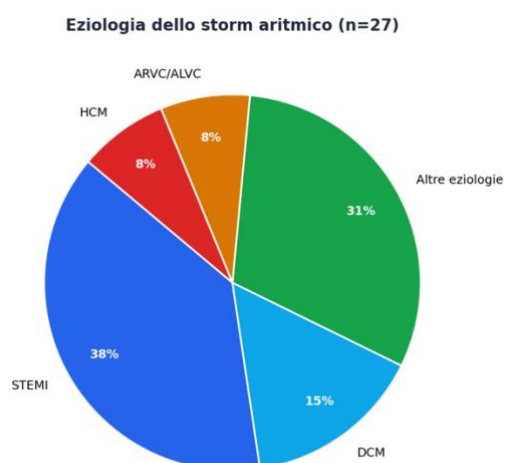
Il confronto tra il numero di eventi aritmici pre e post-PSGB è stato effettuato mediante test di Wilcoxon per dati appaiati a una coda, data la natura non normale della distribuzione. Per quantificare l'efficacia clinica sono state calcolate quattro misure complementari: (1) la differenza appaiata mediana, ovvero la variazione assoluta del numero di eventi per paziente, ottenuta sottraendo gli eventi post-procedura da quelli pre-procedura; (2) la riduzione percentuale mediana con 25° percentile (Q1) e 75° percentile (Q3), mediana, espressa come percentuale di diminuzione degli eventi aritmici rispetto al valore basale; (3) la riduzione percentuale media con deviazione standard e IC95%, adottata come misura complementare data la distribuzione asimmetrica; (4) il rate ratio aggregato post/pre con IC95% stimato mediante metodo bootstrap (5.000 ricampionamenti), calcolato come rapporto tra il numero totale di eventi osservati dopo la procedura e quello osservato prima.

L'incidenza delle complicanze è stata espressa con IC95% calcolato secondo il metodo esatto binomiale di Clopper-Pearson. I confronti tra sottogruppi sono stati effettuati con il test di Mann-Whitney U a due code. Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo. Tutte le analisi sono state eseguite con Jamovi (versione 2.3).

Risultati

Caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione di studio

La popolazione totale comprende 27 pazienti sottoposti a PSGB per storm aritmico refrattario. L'età mediana era di 62 anni (IQR 55–70) e la maggioranza era di sesso maschile (77,8%). Tutti i pazienti presentavano una cardiopatia strutturale, con una LVEF severamente depressa (media $31 \pm 9\%$).



Le principali eziologie comprendevano: STEMI in 10 pazienti (37,0%), cardiomiopatia dilatativa in 4 (14,8%), cardiomiopatia aritmogena in 2 (7,4%), cardiomiopatia ipertrofica in 2 (7,4%) e altre eziologie in 7 (25,9%), tra cui miocardite acuta, cardiopatia ischemica cronica end-stage e shock cardiogeno su stenosi valvolare aortica severa.

Figura 16: Distribuzione eziologica dello storm aritmico nella popolazione in studio (n = 27).

Grafico a torta che illustra la distribuzione delle eziologie responsabili dello storm aritmico. La causa più frequente è stata il STEMI (37%), seguito da altre eziologie (25,9%) e dalla cardiomiopatia dilatativa (DCM, 14,8%). In tutti i pazienti era presente una cardiopatia strutturale sottostante.

STEMI: infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST; DCM: cardiomiopatia dilatativa; HCM: cardiomiopatia ipertrofica; ARVC: cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro.

Tra le comorbidità più frequenti si registravano diabete mellito (25,9%), insufficienza renale cronica (14,8%) e BPCO (Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva) (22,2%).

Durante la fase acuta pre-procedurale, il 33,3% dei pazienti si trovava in supporto meccanico (ECMO, Impella o IABP), il 37,0% era intubato e il 44,4% riceveva beta-bloccanti in infusione endovenosa. Il 63,0% era portatore di ICD con interventi appropriati documentati in tutti i casi. Le caratteristiche complete sono riportate in Tabella 17.

VARIABILE	VALORE
<i>Dati demografici</i>	
Età, anni, mediana [IQR]	62 [55–70]
Sesso maschile, n (%)	21 (77,8%)
<i>Funzione ventricolare</i>	
LVEF%, media $\pm$ DS	31 $\pm$ 9%
<i>Eziologia dello storm aritmico, n (%)</i>	
STEMI	10 (37,0%)
Cardiomiopatia dilatativa	4 (14,8%)
Cardiomiopatia aritmogena/biventricolare	2 (7,4%)
Cardiomiopatia ipertrofica	2 (7,4%)
Altre eziologie	7 (25,9%)
<i>Comorbidità, n (%)</i>	
Diabete mellito	7 (25,9%)
Insufficienza renale cronica	4 (14,8%)
BPCO	6 (22,2%)
<i>Supporto pre-PSGB, n (%)</i>	
Intubazione	10 (37,0%)
ECMO	4 (14,8%)

IABP	2 (7,4%)
Impella	3 (11,1%)
Beta-bloccanti IV, n (%)	12 (44,4%)
Portatori di ICD, n (%)	17 (63,0%)

Figura 17: Tabella delle caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti (n = 27).

La tabella riporta le principali caratteristiche basali della popolazione in studio. L'età mediana era di 62 anni (IQR 55–70), con netta prevalenza del sesso maschile (77,8%). Tutti i pazienti presentavano cardiopatia strutturale con funzione sistolica severamente ridotta (LVEF media $31 \pm 9\%$). L'eziologia più frequente era il STEMI (37,0%), seguita dalla cardiomiopatia dilatativa (14,8%). Il 37,0% dei pazienti era intubato, il 44,4% in trattamento con beta-bloccanti endovena, il 14,8% in supporto con ECMO e l'11,1% con Impella.

IQR: intervallo interquartile; LVEF: left ventricular ejection fraction; BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva; ICD: defibrillatore cardiovertitore impiantabile.

Caratteristiche del PSGB

Tutti i 27 pazienti sono stati sottoposti a PSGB sinistro. In 4 pazienti non è stato possibile risalire all'approccio utilizzato ma dei 23 casi analizzati il 44,4% (n=12) è stato trattato con approccio anatomico anteriore, il 40,7% (n=11) con approccio laterale ecoguidato. In tutti i casi è stata impiegata la modalità di bolo singolo. La scelta del metodo utilizzato è avvenuta a discrezione dell'operatore.

L'anestetico più frequentemente impiegato è stata la combinazione lidocaina + bupivacaina (37,0%). Prima dell'iniezione è stato eseguito in tutti i casi un controllo di aspirazione. Un solo paziente (3,7%; IC95%: 0,1–19,0%) ha presentato una complicanza minore (disfonia transitoria), risoltasi spontaneamente entro 48 ore. Non sono state osservate complicanze maggiori. Le caratteristiche procedurali sono riportate in Tabella 2.

VARIABILE	VALORE
<i>Approccio</i>	

Anatomico anteriore, n (%)	12 (44,4%)
Ecoguidato laterale, n (%)	11 (40,7%)
Lato sinistro, n (%)	27 (100%)
Modalità: bolo singolo, n (%)	27 (100%)
Anestetico utilizzato, n (%)	
Lidocaina	8 (29,6%)
Lidocaina + bupivacaina	10 (37,0%)
Lidocaina + ropivacaina	2 (7,4%)
Non specificato / altro	7 (25,9%)
Complicanze post-PSGB, n (%)	
Maggiori	0 (0%)
Minori (disfonia, anisocoria)	1 (3,7%) [IC95%: 0,1–19,0%]

Figura 18: Tabella delle caratteristiche procedurali del blocco percutaneo del ganglio stellato (n = 27).

La tabella riassume i dettagli tecnici delle procedure eseguite. Nel 44,4% dei casi è stato adottato l'approccio anatomico anteriore, nel 40,7% l'approccio ecoguidato laterale.

In tutti i pazienti la procedura è stata eseguita sul lato sinistro, in modalità di bolo singolo, indipendentemente dalla terapia anticoagulante o antiaggregante in corso. L'anestetico più frequentemente impiegato è stata la combinazione lidocaina + bupivacaina (37,0%). Si è verificata un'unica complicanza minore (disfonia transitoria, 3,7%; IC95%: 0,1–19,0%), risoltasi spontaneamente entro 48 ore. IC95%: intervallo di confidenza al 95% (metodo di Clopper-Pearson).

Outcome dei pazienti

Tra i 27 pazienti inclusi nello studio si sono verificati alcuni decessi intraospedalieri attribuibili alle condizioni cliniche di base. Una quota dei pazienti è stata successivamente sottoposta ad ablazione transcateretere, con documentazione di non

inducibilità al termine della procedura nella maggior parte dei casi. Alcuni pazienti sono stati avviati a impianto di LVAD o trapianto cardiaco come terapia definitiva.

Analisi degli outcome

Outcome primario

Nei 27 pazienti, il numero totale di eventi aritmici ventricolari si è ridotto da 193 a 42 nelle 12 ore successive alla procedura rispetto alle 12 ore precedenti, con riduzione assoluta del 78,2%. L'outcome primario (riduzione $\geq 50\%$) è stato raggiunto nell'88,9% dei pazienti (24/27) (Figura 20).

La differenza appaiata mediana è risultata pari a -4 eventi per paziente ($Q1=-8,0$; $Q3=-2,0$; $IQR=6,0$) (Figura 21). La riduzione percentuale mediana è stata del 90,9% ($Q1=57,1\%$, $Q3=100\%$, $IQR=42,9\%$) (Figura 22). Data la distribuzione asimmetrica dei dati, è stata calcolata anche la media come misura complementare: $78,6\% \pm 25,4\%$ (IC95%: 69,1–88,2%) (Figura 24).

Il rate ratio aggregato post/pre è stato 0,22 (IC95% bootstrap: 0,12–0,33), indicando che il numero di eventi osservati dopo il PSGB è stato circa il 22% di quello registrato prima dell'intervento. La riduzione è risultata altamente significativa ($p < 0,0001$, test di Wilcoxon a una coda), indicando che la probabilità che tali risultati siano attribuibili al caso è estremamente bassa.

I risultati complessivi sono riportati nella Tabella 19.

PARAMETRO	RISULTATO	p-value
<i>Outcome Primario</i>		
Totale eventi PRE-PSGB (12h)	193	
Totale eventi POST-PSGB (12h)	42	
Riduzione assoluta totale	78,2%	
Pazienti con riduzione $\geq 50\%$	24/27 (88,9%)	

Riduzione % mediana [Q1–Q3] IQR	90,9% [57,1–100%] IQR=42,9%	
Riduzione % media $\pm$ DS [IC95%]	78,6% $\pm$ 25,4% [69,1– 88,2%]	
Differenza appaiata mediana [Q1;Q3]	–4 [–8,0; –2,0]	
Rate ratio aggregato [IC95%]	0,22 [0,12–0,33]	
Test di Wilcoxon (one-tailed)	—	p < 0,0001
<i>Approccio: Anatomico vs Ecoguidato</i>		
Anatomico (n=12): mediana [Q1–Q3] IQR	100,0% [80,0–100%] IQR=20,0%	
Ecoguidato (n=11): mediana [Q1–Q3] IQR	66,7% [41,7–100%] IQR=58,3%	
Mann-Whitney U	—	p = 0,173
<i>VT Rapide vs VT Lente</i>		
VT Rapide <375ms (n=13): mediana [Q1–Q3] IQR	100,0% [78,6–100%] IQR=21,4%	
VT Lente $\geq$ 375ms (n=4): mediana [Q1–Q3] IQR	66,7% [33,3–100%] IQR=66,7%	
Mann-Whitney U	—	p = 0,581
<i>Recidive entro 48 ore</i>		
Pazienti con recidiva, n (%)	17/27 (63,0%)	
Pazienti liberi da eventi a 48h, n (%)	10/27 (37,0%)	

Figura 19: Tabella di analisi degli outcome primario e secondari (n = 27).

La tabella riporta i risultati dell'analisi statistica. Il numero totale di eventi si è ridotto da 193 a 42 (riduzione assoluta 78,2%). L'outcome primario (riduzione $\geq$ 50%) è stato raggiunto nell'88,9% dei pazienti (24/27). La riduzione percentuale mediana è stata del 90,9%

($Q1=57,1\%$, $Q3=100\%$, $IQR=42,9\%$); la media è stata del $78,6\% \pm 25,4\%$ (IC95%: 69,1–88,2%). La differenza appaiata mediana è stata di -4 eventi per paziente ($Q1=-8,0$; $Q3=-2,0$). Il rate ratio aggregato è stato 0,22 (IC95% bootstrap: 0,12–0,33). La riduzione è risultata altamente significativa (Wilcoxon, $p < 0,0001$). Non sono emerse differenze statisticamente significative tra i due approcci procedurali ($p = 0,173$) né tra VT rapide e lente ($p = 0,581$). Su 27 pazienti con dati disponibili, 17 (63,0%) hanno presentato recidiva aritmica entro 48 ore.

$Q1$: 25° percentile; $Q3$: 75° percentile; IQR : $Q3-Q1$; IC95%: intervallo di confidenza al 95%.

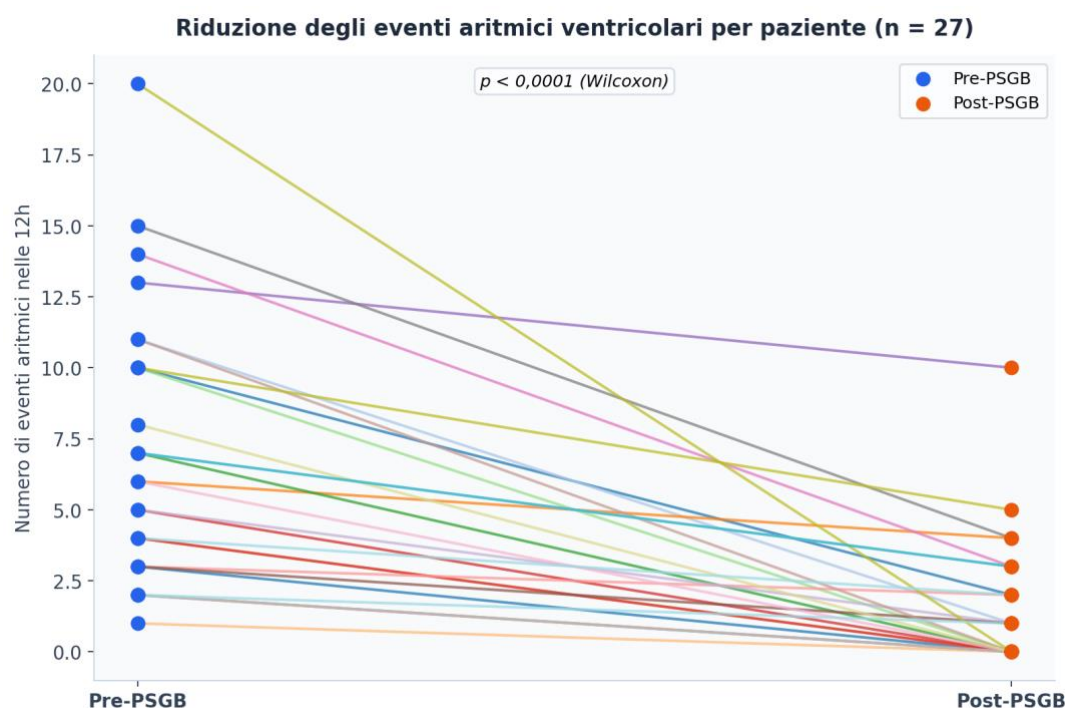


Figura 20: Riduzione degli eventi aritmici ventricolari per paziente nelle 12 ore pre e post PSGB (n = 27).

Grafico paired plot in cui ciascuna linea rappresenta l'andamento individuale di un paziente. Ogni punto a sinistra indica il numero di eventi aritmici ventricolari (shock da ICD, cardioversioni esterne, terapie ATP) nelle 12 ore precedenti la procedura; ogni punto a destra il numero nelle 12 ore successive. Il numero totale di eventi è passato da 193 a 42, con riduzione assoluta del 78,2%. La riduzione è risultata altamente significativa ($p < 0,0001$, test di Wilcoxon a una coda). L'andamento discendente delle linee indica la riduzione degli episodi dopo PSGB.

PSGB: blocco percutaneo del ganglio stellato.

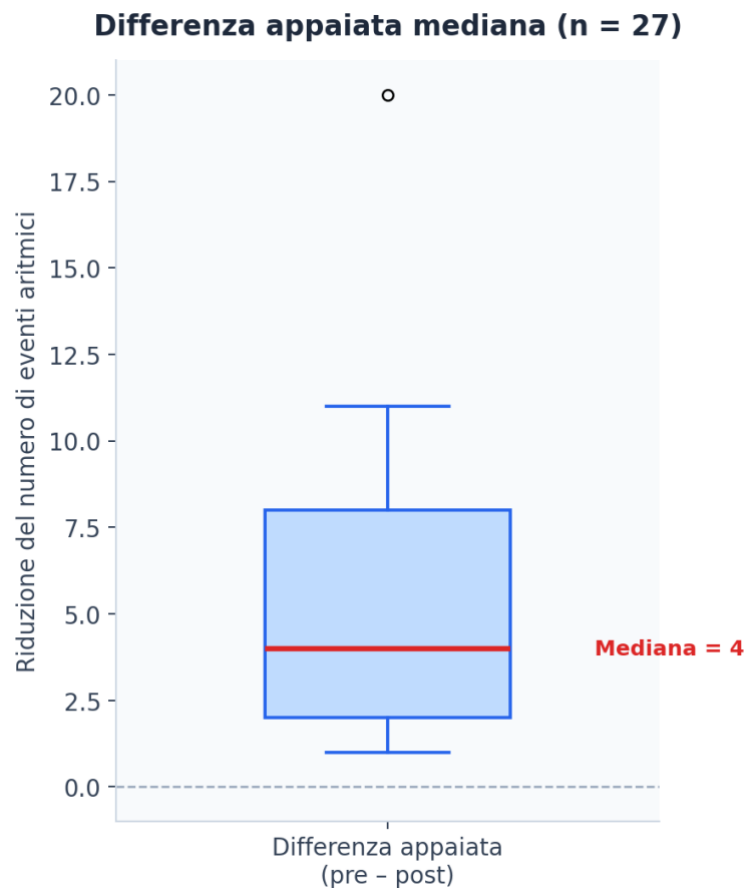


Figura 21: Differenza appaiata mediana nel numero di eventi aritmici ventricolari pre e post PSGB.

Boxplot delle differenze appaiate (pre – post) per ciascun paziente. La linea rossa orizzontale indica la mediana, pari a -4 eventi per paziente ($Q1 = -8,0$; $Q3 = -2,0$; $IQR = 6,0$). Valori positivi indicano riduzione netta degli episodi aritmici. La distribuzione conferma che la grande maggioranza dei pazienti ha beneficiato della procedura con una riduzione clinicamente rilevante del carico aritmico. $Q1$: 25° percentile; $Q3$: 75° percentile; IQR : intervallo interquartile.

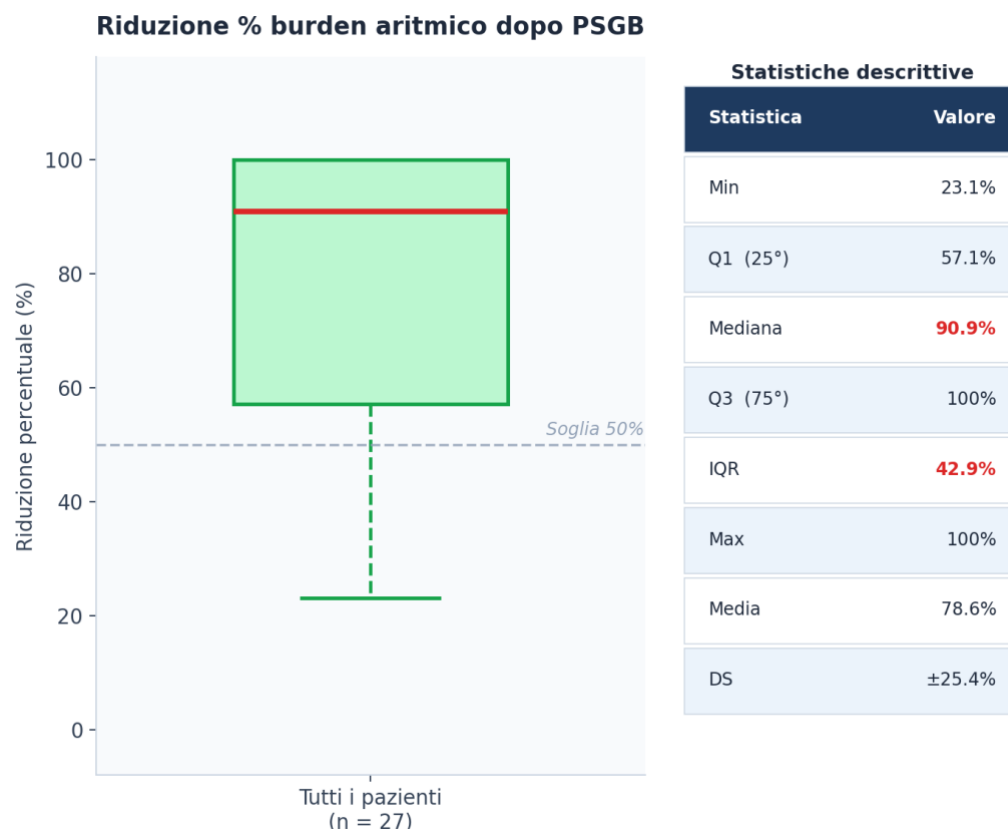


Figura 22: Riduzione percentuale del burden aritmico ventricolare dopo PSGB (n = 27).

Il pannello sinistro (boxplot) mostra la distribuzione della riduzione percentuale degli episodi aritmici per paziente. La linea rossa indica la mediana (90,9%). Il pannello destro riporta le statistiche descrittive complete: $Q1=57,1\%$, $Q3=100\%$, $IQR=42,9\%$, $media=78,6\%$, $DS=\pm 25,4\%$. La linea tratteggiata nel boxplot indica la soglia del 50% (outcome primario). La distribuzione asimmetrica — con la maggioranza dei pazienti nella classe di riduzione massima — giustifica il riportare entrambe mediana e media come misure complementari.

PSGB: blocco percutaneo del ganglio stellato; $Q1$: 25° percentile; $Q3$: 75° percentile; IQR : $Q3-Q1$.

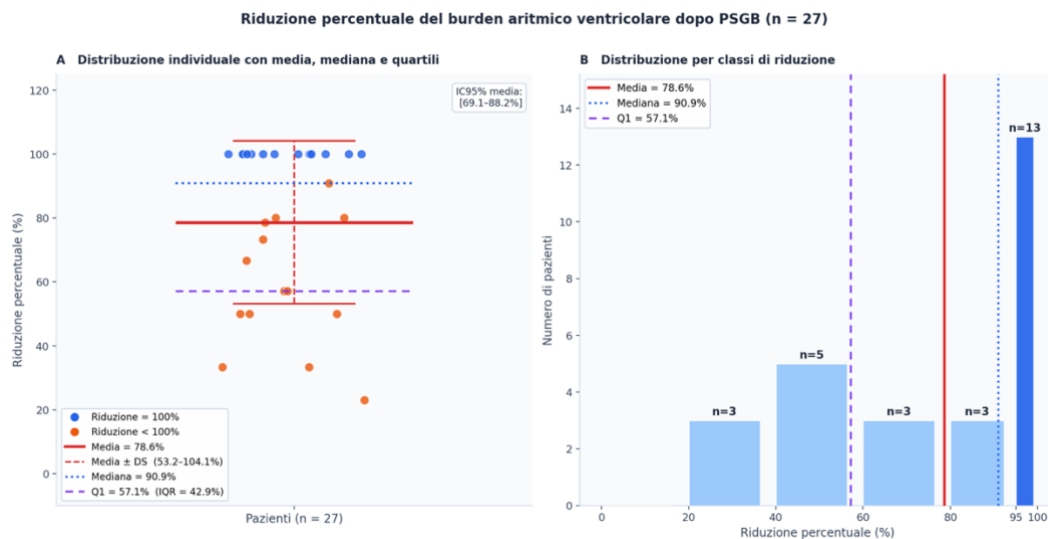


Figura 23: Riduzione percentuale del burden aritmico — distribuzione individuale e per classi (n = 27).

Pannello A: ogni punto rappresenta la riduzione percentuale di un singolo paziente; i punti blu indicano i pazienti con soppressione completa (100%), i punti arancioni quelli con riduzione parziale. Dei pazienti con riduzione parziale solo 3 non hanno rispettato l'endpoint primario di riduzione del 50%. La linea rossa indica la media (78,6% ± 25,4%; IC95%: 69,1–88,2%); la linea punteggiata blu la mediana (90,9%); la linea viola tratteggiata Q1 (57,1%, IQR=42,9%). Pannello B: distribuzione dei pazienti per classi di riduzione percentuale, con le linee verticali di media, mediana e Q1.

Q1: 25° percentile; Q3: 75° percentile; IQR: Q3–Q1; DS: deviazione standard; IC95%: intervallo di confidenza al 95%.

Tempo libero da recidiva aritmica dopo PSGB

Su 27 pazienti con dati disponibili, 17 (63,0%) hanno presentato una recidiva aritmica entro 48 ore dalla PSGB, mentre 10 pazienti (37,0%) sono rimasti liberi da eventi per l'intero periodo di osservazione.

La distribuzione temporale delle recidive ha mostrato l'incremento più significativo nelle prime 12 ore dalla procedura (Figura 24).

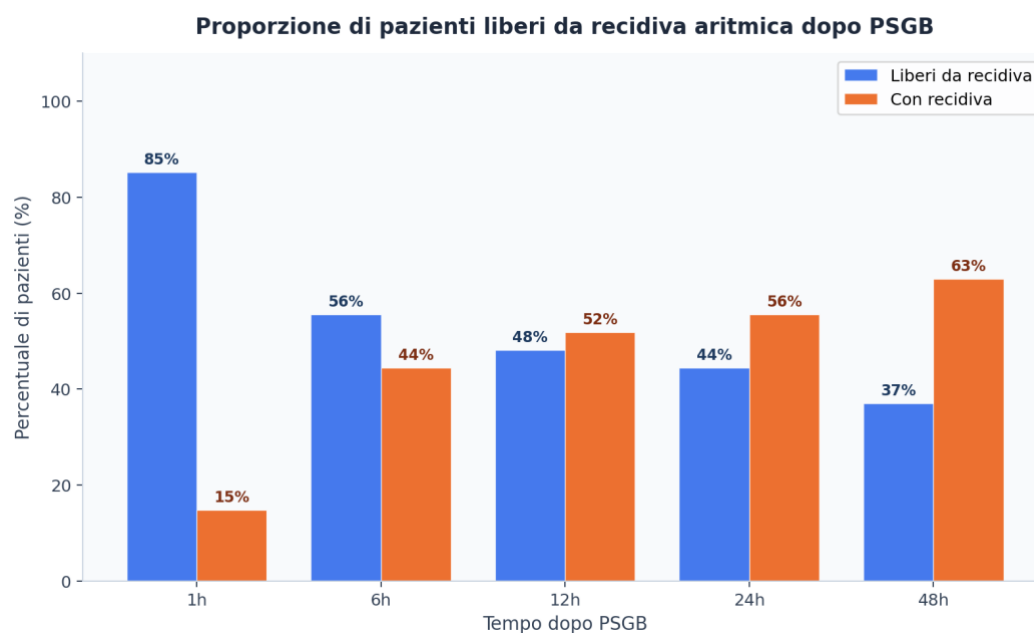


Figura 24: Proporzione di pazienti liberi da recidiva aritmica dopo PSGB nel tempo (1, 6, 12, 24 e 48 ore).

Grafico a barre che mostra la proporzione di pazienti rimasti liberi da recidiva (in blu) e quelli con recidiva (in arancione) ai diversi timepoint di osservazione ($n=27$). Su 27 pazienti, 17 (63,0%) hanno presentato almeno una recidiva aritmica, mentre 10 (37,0%) sono rimasti liberi da eventi per l'intero periodo di osservazione. PSGB: blocco percutaneo del ganglio stellato.

Outcome secondari

Complicanze procedurali

Un solo paziente (3,7%; IC95%: 0,1–19,0%) ha presentato una complicanza minore (disfonia transitoria), risoltasi spontaneamente entro 48 ore. Non sono state osservate complicanze maggiori né eventi avversi a lungo termine.

Confronto dell'efficacia tra approccio anatomico e approccio ecoguidato

Dodici pazienti sono stati trattati con approccio anatomico e 11 con approccio ecoguidato. L'approccio anatomico ha mostrato una riduzione mediana del 100,0% (Q1=80,0%, Q3=100%, IQR=20,0%), mentre l'approccio ecoguidato ha mostrato una riduzione mediana del 66,7% (Q1=41,7%, Q3=100%, IQR=58,3%). Non sono emerse differenze statisticamente significative tra le due tecniche (Mann-Whitney U, $p=0,173$) (Figura 25).

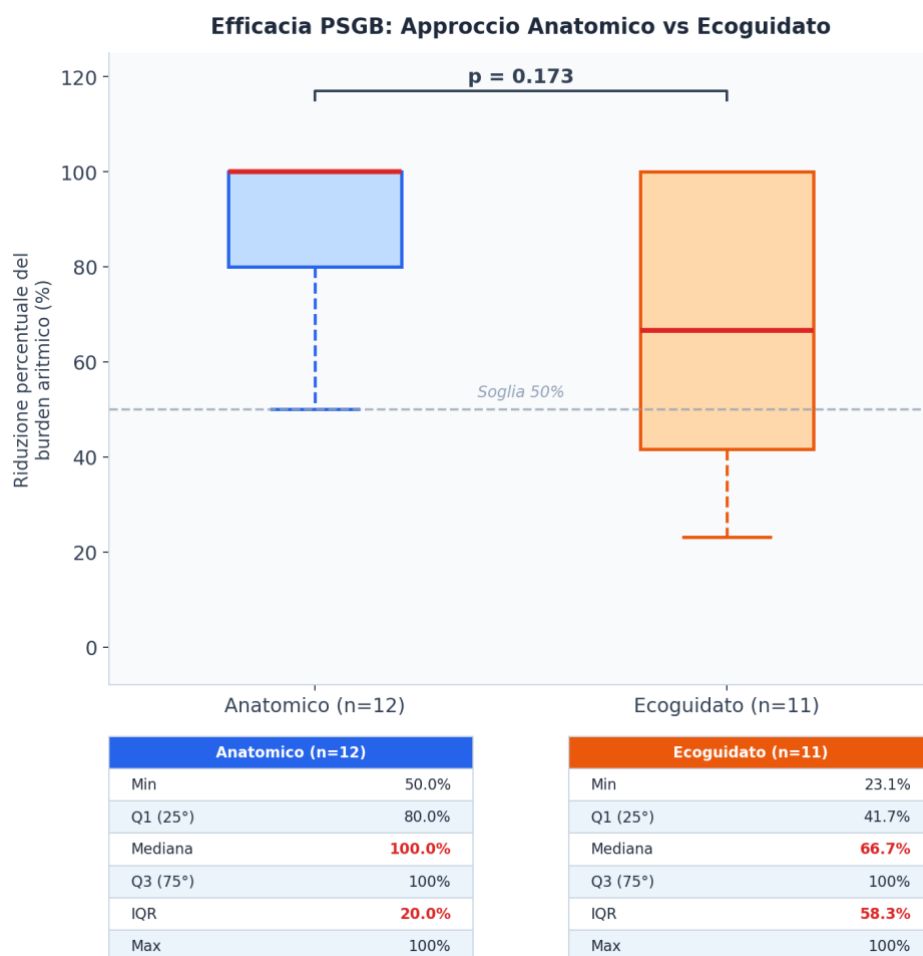


Figura 25: Confronto dell'efficacia del PSGB tra approccio anatomico anteriore e approccio ecoguidato laterale.

Boxplot della riduzione percentuale del burden aritmico stratificata per modalità procedurale, con le statistiche descrittive riportate nelle tabelle inferiori. Approccio anatomico (n=12): mediana=100,0% [Q1=80,0%–Q3=100%], IQR=20,0%. Approccio ecoguidato (n=11): mediana=66,7% [Q1=41,7%–Q3=100%], IQR=58,3%. Non sono emerse differenze statisticamente significative (Mann-Whitney U, $p=0,173$). Q1: 25° percentile; Q3: 75° percentile; IQR: Q3–Q1.

Confronto dell'efficacia nelle tachicardie ventricolari rapide e lente

Tra i pazienti con ciclo della TV documentato, 13 presentavano VT rapide (ciclo <375 ms) e 4 VT lente (ciclo ≥375 ms). Le VT rapide hanno mostrato una riduzione mediana del 100,0% (Q1=78,6%, Q3=100%, IQR=21,4%), mentre le VT lente una riduzione mediana del 66,7% (Q1=33,3%, Q3=100%, IQR=66,7%). Non sono

emerse differenze statisticamente significative (Mann-Whitney U, $p=0,581$) (Figura 26).

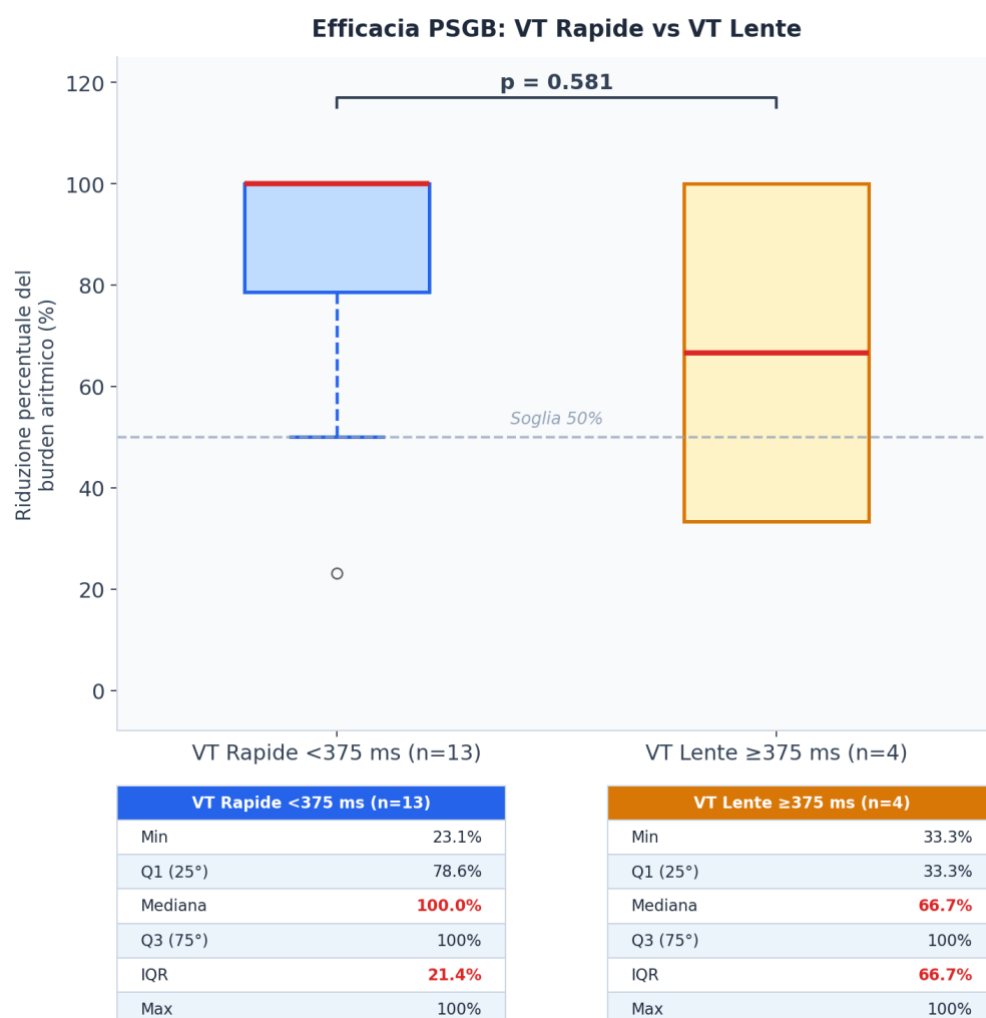


Figura 26: Confronto dell'efficacia del PSGB nelle tachicardie ventricolari rapide (<375 ms) e lente (≥375 ms).

Boxplot della riduzione percentuale del burden aritmico in base al ciclo della TV, con le statistiche descrittive nelle tabelle inferiori. VT Rapide <375ms (n=13): mediana=100,0% [Q1=78,6%–Q3=100%], IQR=21,4%. VT Lente ≥375ms (n=4): mediana=66,7% [Q1=33,3%–Q3=100%], IQR=66,7%. Nessuna differenza statisticamente significativa (Mann-Whitney U, $p=0,581$). Q1: 25° percentile; Q3: 75° percentile; IQR: Q3–Q1; TV: tachicardia ventricolare; ms: millisecondi.

Discussione

Il presente studio prospettico conferma l'efficacia e la sicurezza del blocco percutaneo del ganglio stellato (PSGB) nei pazienti con storm aritmico refrattario alle terapie standard, rafforzando il ruolo della neuromodulazione simpatica nella gestione delle aritmie ventricolari refrattarie. L'interconnessione tra sistema nervoso autonomo e aritmie ventricolari è ben nota: l'attivazione simpatica riduce la soglia di fibrillazione, aumenta la dispersione della ripolarizzazione e favorisce l'insorgenza e il mantenimento delle aritmie. Durante lo storm aritmico si instaura inoltre un circolo vizioso di iperattivazione simpatica e rilascio catecolaminergico che alimenta ulteriormente l'instabilità elettrica. Il PSGB interrompe efficacemente questo meccanismo patologico, stabilizzando il ritmo anche oltre la durata dell'effetto anestetico.

Nella nostra serie di 27 pazienti consecutivi con storm aritmico refrattario, il PSGB ha determinato una riduzione del numero totale di eventi aritmici da 193 a 42 nelle 12 ore successive alla procedura, corrispondente a una riduzione assoluta del 78,2%. L'outcome primario — riduzione $\geq 50\%$ del burden aritmico — è stato raggiunto nell'88,9% dei pazienti (24/27). La riduzione percentuale mediana è stata del 90,9% (Q1=57,1%, Q3=100%, IQR=42,9%), con una media dell'78,6% $\pm$ 25,4%. La distribuzione asimmetrica dei dati, con la maggioranza dei pazienti che ha raggiunto una soppressione quasi completa degli eventi, è stata descritta mediante entrambe le misure. La differenza appaiata mediana è risultata pari a -4 eventi per paziente (Q1=-8,0; Q3=-2,0). Il rate ratio aggregato di 0,22 (IC95%: 0,12-0,33) indica che il carico aritmico post-PSGB corrisponde a meno di un quarto di quello pre-procedurale. La riduzione è risultata altamente significativa al test di Wilcoxon ($p < 0,0001$).

Questi risultati sono in linea con quelli riportati dal registro multicentrico STAR, che ha documentato una riduzione $\geq 50\%$ degli episodi aritmici nel 92% dei pazienti trattati, con una riduzione mediana del burden del 100%. La lieve differenza rispetto ai nostri dati può essere attribuita alla diversa composizione della casistica, alla maggiore eterogeneità eziologica della nostra popolazione e al fatto che il registro STAR includeva una quota di pazienti con aritmie meno severe. È importante

sottolineare che la nostra serie comprende una quota rilevante di pazienti in condizioni critiche: il 37,0% era in supporto meccanico, il 37,0% era intubato e tutti presentavano cardiopatia strutturale con LVEF severamente ridotta (media $31 \pm 9\%$).

Per quanto riguarda il confronto tra le tecniche procedurali, l'approccio anatomico ha mostrato una riduzione mediana del 100,0% (IQR=20,0%), mentre l'approccio ecoguidato ha mostrato una riduzione mediana del 66,7% (IQR=58,3%), senza differenze statisticamente significative ($p=0,173$). È tuttavia degno di nota come l'approccio ecoguidato mostri una maggiore dispersione dei risultati (IQR più ampio), verosimilmente attribuibile alla curva di apprendimento associata a questa tecnica e alla variabilità operatore-dipendente. Studi comparativi nell'ambito del registro STAR hanno documentato risultati sovrapponibili tra le due tecniche, supportando la validità di entrambi gli approcci nella pratica clinica quotidiana.

L'analisi per sottogruppi in base al ciclo della TV ha mostrato che le VT rapide (ciclo <375 ms) hanno ottenuto una riduzione mediana del 100,0% (IQR=21,4%), mentre le VT lente (ciclo ≥ 375 ms) una riduzione mediana del 66,7% (IQR=66,7%), senza differenze statisticamente significative ($p=0,581$). Sebbene la limitata numerosità del sottogruppo delle VT lente ($n=4$) renda difficile trarre conclusioni definitive, questi dati suggeriscono che l'efficacia del PSGB non sia strettamente dipendente dal ciclo dell'aritmia ventricolare, confermando quanto osservato nella subanalisi del registro STAR.

Per quanto concerne la sicurezza, il profilo del PSGB nella nostra casistica si è confermato eccellente. Si è verificata un'unica complicanza minore (disfonia transitoria, 3,7%; IC95%: 0,1–19,0%), risoltasi spontaneamente entro 48 ore, senza complicanze maggiori né eventi avversi a lungo termine. Questo risultato è particolarmente rilevante considerando che tutte le procedure sono state eseguite indipendentemente dalla terapia anticoagulante o antiaggregante in corso, in un contesto di emergenza in cui la rapidità di intervento è prioritaria rispetto alla possibilità di sospendere tali terapie.

Sul versante delle recidive aritmiche, 17 pazienti su 27 (63,0%) hanno presentato almeno un episodio nelle 48 ore successive alla procedura, con la maggior parte

delle recidive verificatesi nelle prime 12 ore. Questo dato, apparentemente in contrasto con l'elevata efficacia procedurale, va interpretato alla luce della gravità della popolazione trattata e del fatto che il PSGB in bolo singolo determina un effetto anestetico transitorio. L'aggiunta di un'infusione continua di anestetico locale, come documentato nell'analisi del registro STAR, si è associata a un prolungamento del tempo libero da recidive, suggerendone l'utilità nei casi più refrattari. In nessun caso nella nostra serie è stata eseguita infusione continua, il che può aver contribuito all'elevata percentuale di recidive osservata.

Il PSGB si inserisce in un algoritmo terapeutico multimodale per lo storm aritmico refrattario, complementare alle terapie farmacologiche, alla sedazione profonda e all'ablazione transcateretere. Nella nostra casistica, 6 pazienti (22,2%) sono stati successivamente sottoposti ad ablazione transcateretere, con documentazione di non inducibilità nella maggior parte dei casi, a conferma del ruolo del PSGB come ponte verso terapie definitive. Le linee guida ESC 2022 assegnano alla neuromodulazione simpatica una raccomandazione di classe IIb con livello di evidenza C nei pazienti con ES refrattario alle terapie convenzionali in cui l'ablazione transcateretere non sia possibile o abbia fallito. I risultati del presente studio e quelli del registro STAR supportano l'ipotesi che tale raccomandazione possa essere rafforzata nelle future edizioni delle linee guida, sulla base di dati osservazionali sempre più solidi. Il trial randomizzato GANGSTER-VT, attualmente in fase di arruolamento, fornirà le prove definitive per elevare il livello di raccomandazione.

Tra le limitazioni principali del presente studio vi sono la natura osservazionale e monocentrica del disegno, la numerosità relativamente limitata del campione, l'assenza di un gruppo di controllo, la non standardizzazione della composizione farmacologica della siringa e della tecnica procedurale, e l'utilizzo esclusivo del bolo singolo senza infusione continua. La valutazione delle recidive a 48 ore rappresenta inoltre una finestra temporale limitata per la valutazione dell'efficacia a lungo termine, che richiederà follow-up più prolungati in studi futuri.

Conclusioni

Il blocco percutaneo del ganglio stellato rappresenta un'opzione terapeutica efficace, sicura e immediatamente disponibile nella gestione dello storm elettrico

refrattaria. La neuromodulazione simpatica consente una rapida riduzione del burden aritmico e presenta un eccellente profilo di sicurezza anche in contesti clinici complessi. Questi risultati supportano un ruolo più esteso del PSGB negli algoritmi terapeutici futuri e giustificano la realizzazione di studi clinici randomizzati su larga scala.

Bibliografia

1. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 21 ottobre 2022;43(40):3997–4126. doi:10.1093/eurheartj/ehac262 PubMed PMID: 36017572.
2. Exner DV, Pinski SL, Wyse DG, Renfroe EG, Follmann D, Gold M, et al. Electrical Storm Presages Nonsudden Death: The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Trial. *Circulation*. 24 aprile 2001;103(16):2066–71. doi:10.1161/01.CIR.103.16.2066
3. Sesselberg HW, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Daubert JP, Andrews ML, et al. Ventricular arrhythmia storms in postinfarction patients with implantable defibrillators for primary prevention indications: A MADIT-II substudy. *Heart Rhythm*. novembre 2007;4(11):1395–402. doi:10.1016/j.hrthm.2007.07.013
4. Lenarczyk R, Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, Heinzel FR, Deneke T, Ene E, et al. Management of patients with an electrical storm or clustered ventricular arrhythmias: a clinical consensus statement of the European Heart Rhythm Association of the ESC—endorsed by the Asia-Pacific Heart Rhythm Society, Heart Rhythm Society, and Latin-American Heart Rhythm Society. *Europace*. 30 marzo 2024;26(4):euae049. doi:10.1093/europace/euae049
5. Bänsch D, Böcker D, Brunn J, Weber M, Breithardt G, Block M. Clusters of ventricular tachycardias signify impaired survival in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and implantable cardioverter defibrillators. *J Am Coll Cardiol*. agosto 2000;36(2):566–73. doi:10.1016/S0735-1097(00)00726-9
6. Guerra F, Shkoba M, Scappini L, Flori M, Capucci A. Role of electrical storm as a mortality and morbidity risk factor and its clinical predictors: a meta-analysis. *Europace*. 1 marzo 2014;16(3):347–53. doi:10.1093/europace/eut304

7. Brigadeau F, Kouakam C, Klug D, Marquié C, Duhamel A, Mizon-Gérard F, et al. Clinical predictors and prognostic significance of electrical storm in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Eur Heart J*. 1 marzo 2006;27(6):700–7. doi:10.1093/eurheartj/ehi726
8. Weidner K, Schupp T, Rusnak J, Mueller J, Taton G, Reiser L, et al. Prognostic impact of age and gender on patients with electrical storm. *Cardiol J*. 17 aprile 2023;30(2):204–13. doi:10.5603/CJ.a2023.0003
9. Eifling M, Razavi M, Massumi A. The evaluation and management of electrical storm. *Tex Heart Inst J*. 2011;38(2):111–21. PubMed PMID: 21494516; PubMed Central PMCID: PMC3066819.
10. Credner SC, Klingenheben T, Mauss O, Sticherling C, Hohnloser SH. Electrical storm in patients with transvenous implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol*. dicembre 1998;32(7):1909–15. doi:10.1016/S0735-1097(98)00495-1
11. Hohnloser SH, Al-Khalidi HR, Pratt CM, Brum JM, Tatla DS, Tchou P, et al. Electrical storm in patients with an implantable defibrillator: incidence, features, and preventive therapy: insights from a randomized trial. *Eur Heart J*. 7 aprile 2006;27(24):3027–32. doi:10.1093/eurheartj/ehl276
12. Guerra F, Flori M, Bonelli P, Patani F, Capucci A. Electrical storm and heart failure worsening in implantable cardiac defibrillator patients. *Europace*. 1 febbraio 2015;17(2):247–54. doi:10.1093/europace/euu298
13. Guerra F, Palmisano P, Dell’Era G, Ziacchi M, Ammendola E, Pongetti G, et al. Cardiac resynchronization therapy and electrical storm: results of the OBSERVational registry on long-term outcome of ICD patients (OBSERVO-ICD). *EP Eur*. 1 giugno 2018;20(6):979–85. doi:10.1093/europace/eux166
14. Streitner F, Kuschyk J, Dietrich C, Mahl E, Streitner I, Doesch C, et al. Comparison of Ventricular Tachyarrhythmia Characteristics in Patients With Idiopathic Dilated or Ischemic Cardiomyopathy and Defibrillators Implanted for

- Primary Prevention. Clin Cardiol. ottobre 2011;34(10):604–9. doi:10.1002/clc.20949
15. Stuber T, Eigenmann C, Delacrétaz E. Characteristics and Relevance of Clustering Ventricular Arrhythmias in Defibrillator Recipients. Pacing Clin Electrophysiol. luglio 2005;28(7):702–7. doi:10.1111/j.1540-8159.2005.00153.x
 16. Savastano S. Il blocco percutaneo del ganglio stellato a scopo antiaritmico: una guida pratica. Roma: Il Pensiero scientifico; 2022.
 17. Fukuda K, Kanazawa H, Aizawa Y, Ardell JL, Shivkumar K. Cardiac Innervation and Sudden Cardiac Death. Circ Res. 5 giugno 2015;116(12):2005–19. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.304679
 18. Shen MJ, Zipes DP. Role of the Autonomic Nervous System in Modulating Cardiac Arrhythmias. Circ Res. 14 marzo 2014;114(6):1004–21. doi:10.1161/CIRCRESAHA.113.302549
 19. Franciosi S, Perry FKG, Roston TM, Armstrong KR, Claydon VE, Sanatani S. The role of the autonomic nervous system in arrhythmias and sudden cardiac death. Auton Neurosci. luglio 2017;205:1–11. doi:10.1016/j.autneu.2017.03.005
 20. Kimura K, Ieda M, Kanazawa H, Yagi T, Tsunoda M, Ninomiya S ichi, et al. Cardiac Sympathetic Rejuvenation: A Link Between Nerve Function and Cardiac Hypertrophy. Circ Res. 22 giugno 2007;100(12):1755–64. doi:10.1161/01.RES.0000269828.62250.ab
 21. Inoue H, Zipes DP. Time course of denervation of efferent sympathetic and vagal nerves after occlusion of the coronary artery in the canine heart. Circ Res. giugno 1988;62(6):1111–20. doi:10.1161/01.RES.62.6.1111
 22. Vaseghi M, Lux RL, Mahajan A, Shivkumar K. Sympathetic stimulation increases dispersion of repolarization in humans with myocardial infarction. Am J Physiol-Heart Circ Physiol. 1 maggio 2012;302(9):H1838–46. doi:10.1152/ajpheart.01106.2011

23. Porta A, Girardengo G, Bari V, George AL, Brink PA, Goosen A, et al. Autonomic Control of Heart Rate and QT Interval Variability Influences Arrhythmic Risk in Long QT Syndrome Type 1. *J Am Coll Cardiol.* febbraio 2015;65(4):367–74. doi:10.1016/j.jacc.2014.11.015
24. Moss AJ. Long QT syndrome: from channels to cardiac arrhythmias. *J Clin Invest.* 1 agosto 2005;115(8):2018–24. doi:10.1172/JCI25537
25. Matsuo K. The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J.* marzo 1999;20(6):465–70. doi:10.1053/euhj.1998.1332
26. Morita H, Zipes DP, Wu J. Brugada syndrome: Insights of ST elevation, arrhythmogenicity, and risk stratification from experimental observations. *Heart Rhythm.* novembre 2009;6(11):S34–43. doi:10.1016/j.hrthm.2009.07.018
27. Kostopoulou A, Koutelou M, Theodorakis G, Theodorakos A, Livanis E, Maounis T, et al. Disorders of the Autonomic Nervous System in Patients With Brugada Syndrome: A Pilot Study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* luglio 2010;21(7):773–80. doi:10.1111/j.1540-8167.2009.01702.x
28. Paul M, Meyborg M, Boknik P, Gergs U, Schmitz W, Breithardt G, et al. Autonomic Dysfunction in Patients with Brugada Syndrome: Further Biochemical Evidence of Altered Signaling Pathways. *Pacing Clin Electrophysiol.* settembre 2011;34(9):1147–53. doi:10.1111/j.1540-8159.2011.03127.x
29. Watanabe H, Chopra N, Laver D, Hwang HS, Davies SS, Roach DE, et al. Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans. *Nat Med.* aprile 2009;15(4):380–3. doi:10.1038/nm.1942
30. Roston TM, Vinocur JM, Maginot KR, Mohammed S, Salerno JC, Etheridge SP, et al. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia in Children: Analysis of Therapeutic Strategies and Outcomes From an International

- Multicenter Registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* giugno 2015;8(3):633–42. doi:10.1161/CIRCEP.114.002217
31. Van Der Werf C, Zwinderman AH, Wilde AAM. Therapeutic approach for patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: state of the art and future developments. *Europace.* 1 febbraio 2012;14(2):175–83. doi:10.1093/europace/eur277
 32. Glukhov AV, Kalyanasundaram A, Lou Q, Hage LT, Hansen BJ, Belevych AE, et al. Calsequestrin 2 deletion causes sinoatrial node dysfunction and atrial arrhythmias associated with altered sarcoplasmic reticulum calcium cycling and degenerative fibrosis within the mouse atrial pacemaker complex1. *Eur Heart J.* 14 marzo 2015;36(11):686–97. doi:10.1093/eurheartj/eh452
 33. Faggioni M, Hwang HS, Van Der Werf C, Nederend I, Kannankeril PJ, Wilde AAM, et al. Accelerated Sinus Rhythm Prevents Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia in Mice and in Patients. *Circ Res.* 15 febbraio 2013;112(4):689–97. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.300076
 34. Martins RP, Urien JM, Barbarot N, Rieul G, Sellal JM, Borella L, et al. Effectiveness of Deep Sedation for Patients With Intractable Electrical Storm Refractory to Antiarrhythmic Drugs. *Circulation.* 20 ottobre 2020;142(16):1599–601. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047468
 35. Chatzidou S, Kontogiannis C, Tsilimigras DI, Georgiopoulos G, Kosmopoulos M, Papadopoulou E, et al. Propranolol Versus Metoprolol for Treatment of Electrical Storm in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillator. *J Am Coll Cardiol.* maggio 2018;71(17):1897–906. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.056
 36. Connolly SJ. Comparison of β -Blockers, Amiodarone Plus β -Blockers, or Sotalol for Prevention of Shocks From Implantable Cardioverter DefibrillatorsThe OPTIC Study: A Randomized Trial. *JAMA.* 11 gennaio 2006;295(2):165. doi:10.1001/jama.295.2.165

37. Zareba W, Daubert JP, Beck CA, Huang DT, Alexis JD, Brown MW, et al. Ranolazine in High-Risk Patients With Implanted Cardioverter-Defibrillators. *J Am Coll Cardiol.* agosto 2018;72(6):636–45. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.086
38. Mariani S, Napp LC, Lo Coco V, Delnoij TSR, Luermans JGLM, Ter Bekke RMA, et al. Mechanical circulatory support for life-threatening arrhythmia: A systematic review. *Int J Cardiol.* giugno 2020;308:42–9. doi:10.1016/j.ijcard.2020.03.045
39. Elsokkari I, Sapp JL. Electrical storm: Prognosis and management. *Prog Cardiovasc Dis.* maggio 2021;66:70–9. doi:10.1016/j.pcad.2021.06.007
40. Zhang Y, Mazgalev TN. Arrhythmias and vagus nerve stimulation. *Heart Fail Rev.* marzo 2011;16(2):147–61. doi:10.1007/s10741-010-9178-2
41. De Ferrari GM, Schwartz PJ. Vagus nerve stimulation: from pre-clinical to clinical application: challenges and future directions. *Heart Fail Rev.* marzo 2011;16(2):195–203. doi:10.1007/s10741-010-9216-0
42. Ardell JL, Andresen MC, Armour JA, Billman GE, Chen P -S., Foreman RD, et al. Translational neurocardiology: preclinical models and cardioneural integrative aspects. *J Physiol.* 15 luglio 2016;594(14):3877–909. doi:10.1113/JP271869
43. Dicarlo L, Libbus I, Amurthur B, Kenknight BH, Anand IS. Autonomic Regulation Therapy for the Improvement of Left Ventricular Function and Heart Failure Symptoms: The ANTHEM-HF Study. *J Card Fail.* settembre 2013;19(9):655–60. doi:10.1016/j.cardfail.2013.07.002
44. De Ferrari GM, Stolen C, Tuinenburg AE, Wright DJ, Brugada J, Butter C, et al. Long-term vagal stimulation for heart failure: Eighteen month results from the NEural Cardiac TherApy foR Heart Failure (NECTAR-HF) trial. *Int J Cardiol.* ottobre 2017;244:229–34. doi:10.1016/j.ijcard.2017.06.036
45. Liao K, Yu L, Yang K, Saren G, Wang S, Huang B, et al. Low-Level Carotid Baroreceptor Stimulation Suppresses Ventricular Arrhythmias during Acute

- Ischemia. Barbosa Moraes Resstel L, curatore. PLoS ONE. 6 ottobre 2014;9(10):e109313. doi:10.1371/journal.pone.0109313
46. Sheng X, Chen M, Huang B, Liu J, Zhou L, Bao M, et al. Cardioprotective effects of low-level carotid baroreceptor stimulation against myocardial ischemia-reperfusion injury in canine model. *J Interv Card Electrophysiol.* marzo 2016;45(2):131–40. doi:10.1007/s10840-015-0094-1
 47. Walls WKJ. THE ANATOMICAL APPROACH IN STELLATE GANGLION INJECTION. *Br J Anaesth.* dicembre 1955;27(12):616–21. doi:10.1093/bja/27.12.616
 48. Mixter WJ, White JC. ALCOHOL INJECTION IN ANGINA PECTORIS: *Ann Surg.* febbraio 1929;89(2):199–202. doi:10.1097/00000658-192902000-00005
 49. Pereira ADS. BLOCKING OF THE MIDDLE CERVICAL AND STELLATE GANGLIONS WITH DESCENDING INFILTRATION ANESTHESIA: TECHNIC, ACCIDENTS AND THERAPEUTIC INDICATIONS. *Arch Surg.* 1 marzo 1945;50(3):152. doi:10.1001/archsurg.1945.01230030158005
 50. R. Murphey MD. STELLATE GANGLION BLOCK A NEW ANTERIOR APPROACH: *Ann Surg.* novembre 1944;120(5):759–63. doi:10.1097/00000658-194411000-00008
 51. Moore DC. THE ANTERIOR APPROACH TO THE STELLATE GANGLION: USE WITHOUT A SERIOUS COMPLICATION IN TWO THOUSAND BLOCKS. *J Am Med Assoc.* 21 gennaio 1956;160(3):158. doi:10.1001/jama.1956.02960380006003
 52. Hogan QH, Erickson SJ, Haddox JD, Abram SE. The spread of solutions during stellate ganglion block. *Reg Anesth.* 1992;17(2):78–83. PubMed PMID: 1581263.

53. Honma M. Spread of injectate during C6 stellate ganglion block and fascial arrangement in the prevertebral region: An experimental study using donated cadavers. *Reg Anesth Pain Med.* novembre 2000;25(6):573–83. doi:10.1053/rapm.2000.8935
54. Ghai A, Kaushik T, Kundu ZS, Wadhera S, Wadhera R. Evaluation of new approach to ultrasound guided stellate ganglion block. *Saudi J Anaesth.* aprile 2016;10(2):161–7. doi:10.4103/1658-354X.168815
55. Goel V, Patwardhan AM, Ibrahim M, Howe CL, Schultz DM, Shankar H. Complications associated with stellate ganglion nerve block: a systematic review. *Reg Anesth Pain Med.* giugno 2019;44(6):669–78. doi:10.1136/rapm-2018-100127
56. Elias M. Cervical sympathetic and stellate ganglion blocks. *Pain Physician.* luglio 2000;3(3):294–304. PubMed PMID: 16906187.
57. Savastano S, Baldi E, Camporotondo R, Belliato M, Marinoni B, De Ferrari GM. Percutaneous stellate ganglion block and extracorporeal cardiopulmonary resuscitation: an effective and safe combination for refractory ventricular fibrillation. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 1 gennaio 2020;22(1):148. doi:10.1093/europace/euz180 PubMed PMID: 31257420.
58. Savastano S, Dusi V, Baldi E, Rordorf R, Sanzo A, Camporotondo R, et al. Anatomical-based percutaneous left stellate ganglion block in patients with drug-refractory electrical storm and structural heart disease: a single-centre case series. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 6 aprile 2021;23(4):581–6. doi:10.1093/europace/euaa319 PubMed PMID: 33190159.
59. Tian Y, Wittwer ED, Kapa S, McLeod CJ, Xiao P, Noseworthy PA, et al. Effective Use of Percutaneous Stellate Ganglion Blockade in Patients With Electrical Storm. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* settembre 2019;12(9):e007118. doi:10.1161/CIRCEP.118.007118 PubMed PMID: 31514529.

60. Fudim M, Boortz-Marx R, Ganesh A, Waldron NH, Qadri YJ, Patel CB, et al. Stellate ganglion blockade for the treatment of refractory ventricular arrhythmias: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* dicembre 2017;28(12):1460–7. doi:10.1111/jce.13324 PubMed PMID: 28833780.
61. Hardy PA, Williams NE. Plasma concentrations of bupivacaine after stellate ganglion block using two volumes of 0.25% bupivacaine plain solution. *Br J Anaesth.* agosto 1990;65(2):243–4. doi:10.1093/bja/65.2.243 PubMed PMID: 2223345.
62. Wulf H, Maier C, Schele HA, Wabbel W. Plasma concentration of bupivacaine after stellate ganglion blockade. *Anesth Analg.* aprile 1991;72(4):546–8. doi:10.1213/00000539-199104000-00022 PubMed PMID: 2006745.
63. Pacifico A, Ferlic LL, Cedillo-Salazar FR, Nasir N, Doyle TK, Henry PD. Shocks as predictors of survival in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol.* luglio 1999;34(1):204–10. doi:10.1016/S0735-1097(99)00142-4
64. MacIntyre CJ, Sapp JL, Abdelwahab A, Al-Harbi M, Doucette S, Gray C, et al. The Effect of Shock Burden on Heart Failure and Mortality. *CJC Open.* luglio 2019;1(4):161–7. doi:10.1016/j.cjco.2019.04.003
65. Schwartz PJ, Stone HL, Brown AM. Effects of unilateral stellate ganglion blockade on the arrhythmias associated with coronary occlusion. *Am Heart J.* novembre 1976;92(5):589–99. doi:10.1016/S0002-8703(76)80078-6
66. Savastano S, Baldi E, Compagnoni S, Rordorf R, Sanzo A, Gentile FR, et al. Electrical storm treatment by percutaneous stellate ganglion block: the STAR study. *Eur Heart J.* 7 marzo 2024;45(10):823–33. doi:10.1093/eurheartj/ehae021 PubMed PMID: 38289867; PubMed Central PMCID: PMC10919918.

67. Kowey PR, Marinchak RA, Rials SJ, Filart RA. Intravenous amiodarone. *J Am Coll Cardiol.* maggio 1997;29(6):1190–8. doi:10.1016/s0735-1097(97)00069-7 PubMed PMID: 9137212.
68. Cushing DJ, Cooper WD, Gralinski MR, Lipicky RJ. The hypotensive effect of intravenous amiodarone is sustained throughout the maintenance infusion period. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* marzo 2010;37(3):358–61. doi:10.1111/j.1440-1681.2009.05303.x PubMed PMID: 19793107.
69. Doshi D, Jayawardana R. Amiodarone-Induced Life-Threatening Refractory Hypotension. *Am J Case Rep.* 14 settembre 2015;16:617–20. doi:10.12659/AJCR.893920 PubMed PMID: 26366832; PubMed Central PMCID: PMC4574515.
70. Schlepper M. Cardiodepressive effects of antiarrhythmic drugs. *Eur Heart J.* 2 settembre 1989;10(suppl E):73–80. doi:10.1093/eurheartj/10.suppl_E.73
71. Somberg JC, Bailin SJ, Haffajee CI, Paladino WP, Kerin NZ, Bridges D, et al. Intravenous lidocaine versus intravenous amiodarone (in a new aqueous formulation) for incessant ventricular tachycardia. *Am J Cardiol.* ottobre 2002;90(8):853–9. doi:10.1016/S0002-9149(02)02707-8
72. Levine JH, Massumi A, Scheinman MM, Winkle RA, Platia EV, Chilson DA, et al. Intravenous amiodarone for recurrent sustained hypotensive ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* gennaio 1996;27(1):67–75. doi:10.1016/0735-1097(95)00427-0
73. Schwartz PJ, Snebold NG, Brown AM. Effects of unilateral cardiac sympathetic denervation on the ventricular fibrillation threshold. *Am J Cardiol.* giugno 1976;37(7):1034–40. doi:10.1016/0002-9149(76)90420-3
74. Nademanee K, Taylor R, Bailey WE, Rieders DE, Kosar EM. Treating Electrical Storm: Sympathetic Blockade Versus Advanced Cardiac Life Support–Guided Therapy. *Circulation.* 15 agosto 2000;102(7):742–7. doi:10.1161/01.CIR.102.7.742

75. Grossman MA. Cardiac arrhythmias in acute central nervous system disease. Successful management with stellate ganglion block. *Arch Intern Med.* febbraio 1976;136(2):203–7. PubMed PMID: 1247352.
76. Meng L, Tseng CH, Shivkumar K, Ajijola O. Efficacy of Stellate Ganglion Blockade in Managing Electrical Storm. *JACC Clin Electrophysiol.* settembre 2017;3(9):942–9. doi:10.1016/j.jacep.2017.06.006
77. Motazedian P, Quinn N, Wells GA, Beauregard N, Lam E, Mathieu ME, et al. Efficacy of stellate ganglion block in treatment of electrical storm: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 21 ottobre 2024;14(1):24719. doi:10.1038/s41598-024-76663-9 PubMed PMID: 39433834; PubMed Central PMCID: PMC11494072.
78. Baldi E, Rordorf R, Compagnoni S, Dusi V, Sanzo A, Gentile FR, et al. Efficacy of percutaneous stellate ganglion block according to ventricular arrhythmia cycle length: A post hoc subanalysis of the STAR study. *Heart Rhythm.* ottobre 2025;22(10):2477–85. doi:10.1016/j.hrthm.2024.11.015
79. Baldi E, Dusi V, Rordorf R, Currao A, Compagnoni S, Sanzo A, et al. Efficacy of early use of percutaneous stellate ganglion block for electrical storms. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 3 dicembre 2024;13(11):757–65. doi:10.1093/ehjacc/zuae109