



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**LE FUNZIONALITÀ DEL PACEMAKER ARTIFICIALE E LE SUE
MODALITÀ DI UTILIZZO BASATE SULLE ESIGENZE DEL PAZIENTE**

Relatore: Prof. Gaudenzio Meneghesso

Laureanda: Laura Ferrari

ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022

Data di laurea: 22/07/2022

Abstract

Ogni anno vengono impiantati circa un milione di pacemaker in tutto il mondo, di cui 45000 in Italia, per far fronte ad aritmie cardiache. I pacemaker cardiaci artificiali sono piccoli dispositivi elettronici, composti da una batteria, un generatore di impulsi e uno o più elettrocateri, che hanno il ruolo di percepire il ritmo cardiaco e trasmettere impulsi elettrici, se necessario, per stimolare il cuore e sopperire all'inefficienza del pacemaker naturale. Il primo pacemaker completamente impiantabile fu impiantato dai fisici svedesi Ake Senning e Rune Elmqvist, nel 1958, e durò soltanto qualche ora. Decine di anni di studi nell'ambito dei pacemaker hanno portato, ad oggi, ad ottenere dei dispositivi più piccoli, più leggeri e significativamente più duraturi (in quanto alimentati con batterie a litio-iodio capaci di far funzionare il pacemaker per circa dieci anni). Inoltre, i pacemaker moderni possiedono elettrocateri composti da materiali più adatti per il loro scopo, un generatore di impulsi che presenta anche dei circuiti per rilevare l'attività intrinseca del cuore, dei software per il monitoraggio del pacemaker stesso e per comunicare a distanza e in maniera continuativa con l'ospedale e degli appositi sensori, che consentono al pacemaker di essere rate-responsive, ossia di stimolare il cuore a seconda della richiesta emodinamica.

Indice

Introduzione.....	7
1 L'attività cardiaca e le sue possibili alterazioni.....	9
1.1 Conduzione degli impulsi cardiaci e contrazione di atri e ventricoli.....	9
1.2 Disfunzioni del pacemaker naturale.....	10
1.3 Misurazione dell'attività cardiaca: l'ECG.....	13
2 Il pacemaker cardiaco artificiale.....	17
2.1 L'evoluzione dei pacemaker artificiali.....	17
2.2 Il generatore di impulsi.....	23
2.3 Gli elettrocateretri.....	31
2.4 La batteria.....	34
2.5 Modalità di stimolazione cardiaca dei pacemaker.....	37
3 Pacemaker rate-responsive.....	43
3.1 Sensori tradizionali.....	46
3.2 Sensori emodinamici.....	49
Conclusioni.....	55
Bibliografia.....	57

Introduzione

L'esigenza di sviluppare dei pacemaker cardiaci artificiali nasce dalla necessità di far fronte alle aritmie, ovvero le alterazioni del fisiologico ritmo del cuore. Le aritmie cardiache riducono l'efficienza del sistema cardiocircolatorio, con possibili conseguenze anche sul resto dell'organismo, e, dunque, possono limitare significativamente la qualità della vita di un paziente che ne è affetto, fino a comprometterla. Il pacemaker ha il ruolo di generare uno stimolo elettrico che, sfruttando l'eccitabilità elettrica del tessuto cardiaco, provoca la contrazione coordinata degli atri e dei ventricoli. I primi modelli di pacemaker risalgono agli anni '50, ed erano dispositivi ingombranti e non completamente impiantabili, da allora sono avvenuti sostanziali progressi nell'ambito della stimolazione cardiaca artificiale. I pacemaker cardiaci comprendono un generatore di impulsi e uno o più elettrocateri. Il generatore di impulsi contiene la batteria, la memoria (ROM o RAM) per registrare dati a scopo diagnostico e i componenti elettronici che rilevano il ritmo cardiaco (tramite circuiti di sensing) e, quando il battito è inadeguato alle necessità dell'individuo, provocano l'impulso elettrico (tramite circuiti di output). [1]

La presente tesi ha l'obiettivo di illustrare lo stato dell'arte degli attuali pacemaker, soffermandosi sugli elementi che li compongono ed evidenziando gli sviluppi che sono avvenuti nel corso degli anni. Inoltre, verranno sottolineati i limiti da cui tutt'oggi sono affetti i pacemaker in commercio e ciò che tali limiti comportano in termini di salute del paziente ed efficienza del pacemaker.

1. L'attività cardiaca e le sue possibili alterazioni

1.1 Conduzione degli impulsi cardiaci e contrazione di atri e ventricoli

Il cuore è composto dal miocardio, formato dai muscoli degli atri e dei ventricoli, e da fibre specializzate per la conduzione e l'eccitazione cardiaca. Il sistema di conduzione ed eccitazione è responsabile del regolare battito cardiaco ed è composto dal nodo senoatriale (SA), le vie internodali, il fascio di Bachmann, il nodo atrioventricolare (AV), il fascio di His, il fascio che si divide in branca sinistra e branca destra, e le fibre di Purkinje (figura 1.1).

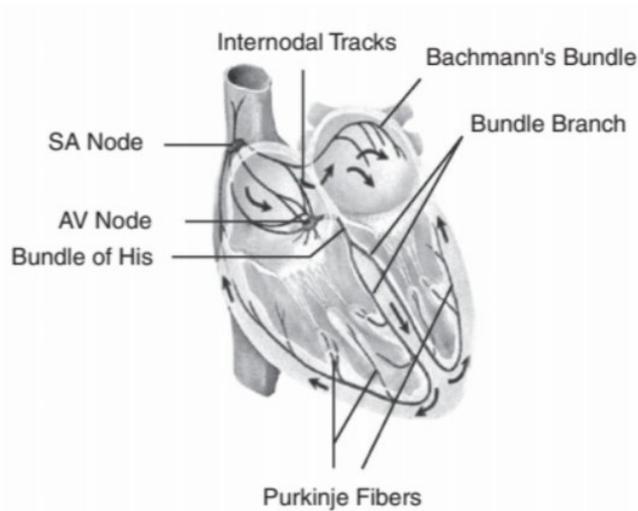


Figura 1.1: Il sistema di conduzione del cuore

Le cellule cardiache sono in grado di depolarizzare a determinate velocità, a seconda del tipo di cellula. In condizioni fisiologiche il cuore è controllato dalle cellule pacemaker del nodo SA, le quali danno inizio ad ogni battito cardiaco tramite la depolarizzazione spontanea delle loro membrane, e producono un ritmo di 60-100 battiti per minuto (bpm) a seconda della richiesta emodinamica. Tuttavia, in caso di condizioni patologiche che compromettano il normale funzionamento del nodo SA o del sistema di conduzione, il ritmo cardiaco può essere dettato dalle cellule pacemaker del nodo AV, o, addirittura, da quelle delle fibre di Purkinje: per quanto riguarda il nodo AV, il suo ritmo intrinseco è di 50 bpm, invece, le fibre di Purkinje depolarizzano ad una velocità massima di 40 bpm. Il battito cardiaco ha inizio, ed è regolato, dal rilascio degli ioni calcio (Ca^{2+}) da parte del reticolo sarcoplasmatico, che costituisce la maggiore riserva di calcio delle cellule del nodo senoatriale. L'attivazione del rilascio di Ca^{2+} è indipendente dalla depolarizzazione della membrana ed è dovuta ad alti livelli dello stato basale di fosforilazione delle proteine del ciclo del calcio. Durante la fase finale della depolarizzazione diastolica, il Ca^{2+}

rilasciato dal reticolo sarcoplasmatico si accumula sotto la membrana della cellula provocando l'attivazione dello scambiatore sodio calcio, che causa una conseguente corrente entrante, la quale dà luogo al potenziale d'azione. La velocità a cui operano i cicli del calcio nel reticolo sarcoplasmatico dipende dalla fosforilazione, e ciò costituisce il meccanismo fondamentale che regola il ritmo cardiaco. [2] L'attivazione del nodo SA viene trasmessa agli atri attraverso le vie internodali dell'atrio destro e il fascio di Bachmann, iniziando, così, una contrazione coordinata delle pareti degli atri. Nel mentre, l'impulso raggiunge il nodo AV, che rappresenta l'unica connessione elettrica tra atri e ventricoli. Il nodo AV provoca un breve ritardo nella conduzione, di circa 0.2 secondi, per consentire il completamento della contrazione degli atri, prima che avvenga la contrazione dei ventricoli. Grazie a questo ritardo, gli atri riescono a riempirsi di sangue in maniera ottimale. Dopodiché, l'impulso elettrico si propaga attraverso il sistema His-Purkinje, che comprende il fascio di His, la branca destra e sinistra e le fibre del Purkinje. Una volta che il fascio di His è attivato, l'impulso si divide nella branca sinistra del fascio, che porta al ventricolo sinistro, e nella branca destra del fascio, che porta al ventricolo destro. Le fibre di Purkinje sono responsabili di diffondere l'eccitazione attraverso i due ventricoli, in modo da consentire la loro contrazione.[3]

1.2 Disfunzioni del pacemaker naturale

Il ritmo cardiaco dipende dal fisiologico funzionamento delle cellule del nodo seno-atriale, che fungono da pacemaker. In condizioni patologiche può accadere che il pacemaker naturale o che il sistema di conduzione funzionino in maniera inadeguata, compromettendo, così, il fisiologico ritmo cardiaco. In questi casi, può essere necessario l'utilizzo di un pacemaker, il quale ha il compito di fornire un'opportuna stimolazione elettrica al cuore. I pacemaker possono essere esterni o impiantabili, e l'utilizzo dell'uno o dell'altro dipende dal tipo di condizione patologica in cui si trova il paziente. Infatti, i pacemaker esterni sono indicati nel caso in cui si ritenga necessaria la stimolazione artificiale del cuore solo per periodi limitati di tempo, ad esempio, quando è necessario ristabilire il normale ritmo del cuore in seguito ad un arresto cardiaco. Spesso i pacemaker esterni sono utilizzati per correggere temporanee disfunzioni del cuore dovute ad interventi di chirurgia cardiaca. I pacemaker interni, invece, sono utilizzati in caso di un danno permanente al cuore, e sono completamente impiantabili. Tali pacemaker sono necessari in caso di disfunzioni permanenti alle cellule che fungono da pacemaker naturale, o al sistema di conduzione

dell'impulso. Il meccanismo che governa il funzionamento del pacemaker artificiale si basa sul portare i miociti alla soglia che consente la loro depolarizzazione, tramite un piccolo stimolo elettrico artificiale che, appunto, proviene dal pacemaker. Ciò è consentito dall'eccitabilità elettrica del tessuto cardiaco, infatti, una volta arrivato lo stimolo elettrico, i miociti depolarizzano e provocano la depolarizzazione dei miociti adiacenti, portando, così, alla propagazione dello stimolo e alla conseguente contrazione cardiaca, dovuta all'accoppiamento eccitazione-contrazione.

Le indicazioni all'impianto di un pacemaker vengono suddivise in tre classi:

1. Classe I: condizioni per le quali vi è accordo generale sull'efficacia e l'utilità del trattamento;
2. Classe II: condizioni per le quali vi è divergenza di opinioni e/o discordanza di dati sull'efficacia o sull'utilità di pacemaker permanente;
3. Classe III: condizioni per le quali vi è un accordo generale sull'inutilità o l'inefficacia o sull'eventuale dannosità di un pacemaker permanente. [4]

Le disfunzioni cardiache si manifestano tramite aritmie che comportano un ritmo cardiaco anormale ed, inoltre, riducono le capacità emodinamiche. Le aritmie possono essere dovute a disfunzioni nel pacemaker naturale, il quale, dunque, genererà un ritmo cardiaco inadeguato, o ad interruzioni nelle vie di conduzione dell'impulso, che indurranno altre parti del cuore, come ad esempio il nodo AV o le fibre di Purkinje, a prendere il controllo del ritmo cardiaco. Un'aritmia può riguardare un eccessivo aumento del ritmo (tachicardia: >100 bpm) o un'eccessiva diminuzione (bradicardia: <60 bpm), oppure può essere caratterizzata da un ritmo cardiaco irregolare, ad esempio dovuto ad un'asincronia delle camere cardiache. Un pacemaker artificiale può ripristinare la sincronia tra atri e ventricoli. [3]

1.2.1 La malattia del nodo del seno atriale

La malattia del nodo del seno atriale (Sick Sinus Syndrome, SSS) è una condizione patologica che coinvolge il pacemaker naturale, ovvero le cellule del nodo SA, rendendolo incapace di generare un ritmo cardiaco appropriato. I possibili problemi derivanti da questa patologia sono:

- bradicardia sinusale: il nodo SA produce gli impulsi elettrici ad un ritmo inferiore rispetto al ritmo fisiologico, generalmente ad una frequenza inferiore a 60 bpm;

- arresto sinusale: consiste nella mancata formazione dell'impulso elettrico nel nodo SA, che comporta l'assenza di depolarizzazione degli atri e dei ventricoli, e, dunque, porta a periodi di asistolia ventricolare;
- blocco senoatriale: il nodo SA dà luogo agli impulsi elettrici, ma, essi vengono rallentati o bloccati, causando delle pause nella conduzione dell'impulso o facendo saltare dei battiti;
- sindrome brady-tachy: condizione nella quale delle bradicardie persistenti, che si contraddistinguono per una bassa frequenza cardiaca, fino ai 40 bpm, si alternano ad episodi parossistici di tachiaritmie sopraventricolari, caratterizzate da elevate frequenze cardiache, che possono raggiungere i 130 bpm;
- incompetenza cronotropa: il ritmo cardiaco è normale a riposo, ma non aumenta durante l'attività fisica. [5]

1.2.2 Il blocco atrio-ventricolare

Il blocco atrio-ventricolare (BAV) consiste in un'interruzione della conduzione dell'impulso dovuta ad un danno del tessuto miocardico preposto a questa funzione. Il BAV può essere transitorio o permanente e può portare a diversi tipi di complicazioni:

- BAV di I grado: la conduzione dell'impulso tra atri e ventricoli è rallentata, ma senza che vengano saltati dei battiti;
- BAV di II grado: ne esistono due tipi, il Mobitz di tipo I e di tipo II. Il Mobitz di tipo I consiste in un progressivo rallentamento nella conduzione dell'impulso tra atri e ventricoli fino ad arrivare ad un blocco completo della conduzione. Nel Mobitz di tipo II, l'impulso viene bloccato in maniera intermittente;
- BAV di III grado: la conduzione dell'impulso tra atri e ventricoli non avviene.

1.2.3 Le tachicardie sopraventricolari

La tachicardia sopraventricolare è contraddistinta da una frequenza atriale superiore ai 100 bpm. La frequenza ventricolare, invece, può essere inferiore nel caso in cui la conduzione AV sia incompleta. Le tachicardie sopraventricolari possono essere suddivise in tre categorie:

- tachicardia da rientro del nodo AV: è il tipo più comune di tachicardia sopraventricolare in maschi e femmine di ogni età, ma è maggiormente diffusa nelle giovani donne;
- tachicardia reciprocamente atrioventricolare: è la seconda tachicardia sopraventricolare per incidenza, ed è diffusa in misura maggiore tra le persone giovani;
- tachicardia atriale: non coinvolge il nodo AV. È più comunemente diffusa tra le persone che hanno malattie cardiache. [6]

1.3 Misurazione dell'attività cardiaca: l'ECG

Al fine di valutare l'attività elettrica del cuore ed, eventualmente, individuare un'aritmia cardiaca, risulta fondamentale riuscire ad ottenere una rappresentazione grafica dell'attività cardiaca. I potenziali cardiaci non restano confinati all'interno del miocardio poiché il tessuto che lo circonda è conduttivo; di conseguenza, tali potenziali sono presenti e rilevabili anche sulla superficie esterna del corpo. L'elettrocardiogramma (ECG) si svolge tramite 12 elettrodi che vengono posti in posizioni specifiche sulla cute del torace, dette derivazioni, ed è la registrazione dei potenziali elettrici generati dall'attività cardiaca. Tali potenziali, prima di essere rappresentati graficamente, necessitano di essere amplificati ed elaborati. Il primo ECG venne registrato dal cardiologo Augustus Desiré Waller nel 1899, ma fu Willem Einthoven, nel 1903, ad introdurre il metodo elettrofisiologico ancora oggi in uso per la misurazione dell'attività elettrica del cuore. Inoltre, Einthoven introdusse anche una dicitura per i vari segmenti che compongono l'ECG (figura 1.2). Un tracciato elettrocardiografico è il susseguirsi di onde e segmenti, ciascuno rappresentativo di una specifica fase dell'eccitazione cardiaca. In condizioni fisiologiche un ECG ha le seguenti caratteristiche. La prima onda in un tracciato elettrocardiografico di un ciclo cardiaco è l'onda P. L'onda P è un'onda lenta, di piccola ampiezza, circa 0.1-0.2 mV, e di durata 60-80 ms, e rappresenta la fase di depolarizzazione degli atri. A seguire, compare un segmento isoelettrico, detto intervallo PQ, il quale è dovuto al ritardo nella conduzione cardiaca, di circa 0.2 s, introdotto dal nodo AV. Una volta che l'impulso è arrivato ai ventricoli, si può osservare una rapida deflessione nel tracciato ECG, che corrisponde alla depolarizzazione dei ventricoli, tale segmento prende il nome di complesso QRS o onda R. Il successivo tratto è un altro segmento isoelettrico, detto intervallo ST, il quale rappresenta la durata della depolarizzazione dopo che è avvenuta la contrazione di tutte le cellule dei ventricoli, e si protrae per 0.24-0.35 secondi. A seguire troviamo

l'onda lenta T, che rappresenta la fase di ripolarizzazione dei ventricoli ed ha un'ampiezza di 0.1-0.3 mV e una durata di 120-160 ms. Infine, l'ultimo tratto è il segmento isoelettrico TP. Il motivo per il quale la variazione di potenziale nei segmenti ST e TP è pressoché nulla è l'assenza di una significativa variazione di voltaggio nelle cellule miocardiche ventricolari, durante queste due fasi. Inoltre, in certi casi, è possibile notare nel tracciato elettrocardiografico la presenza di un'ulteriore onda, che compare dopo l'onda T, e prende il nome di onda U. L'onda U è il risultato di un fenomeno elettromeccanico ed è caratterizzata da una piccola ampiezza e da una bassa frequenza. La presenza o meno dell'onda U dipende anche dalla frequenza cardiaca, infatti, è raramente presente quando il ritmo cardiaco supera i 95 bpm, e, invece, è presente nel 90% dei casi quando la frequenza cardiaca è inferiore ai 65 bpm.[7] Si noti che la ripolarizzazione degli atri non è evidenziabile nell'ECG perché coincide temporalmente con il complesso QRS. Un ECG, in condizioni fisiologiche e a riposo, ha, mediamente, un periodo di 800 ms, che corrisponde ad una frequenza di 75 bpm.

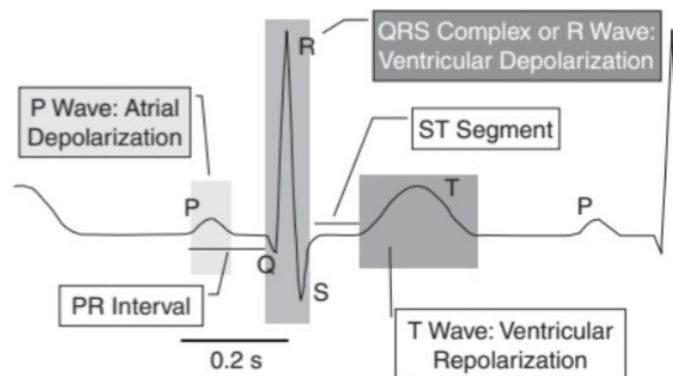


Figura 1.2: Tipico tracciato ECG

Delle alterazioni nell'attività elettrica del cuore si traducono in un tracciato elettrocardiografico diverso da quello registrato in condizioni fisiologiche. Ad esempio, in caso di bradicardia sinusale si ha una dilatazione dell'intervallo R-R, ovvero la distanza tra i picchi di due complessi QRS consecutivi; se, invece, è in corso un arresto sinusale, allora non si ha la formazione dell'onda P e, di conseguenza, di nessun'altra onda successiva; nel caso di BAV di I grado si ha un intervallo PQ lungo; i BAV di II grado di tipo Mobitz I comportano una progressiva dilatazione dell'intervallo PQ fino ad arrivare ad un'onda P che non viene seguita da un complesso QRS, nel tipo Mobitz II, invece, le onde P non vengono seguite dal complesso QRS in modo intermittente; in caso di BAV di III grado le onde P e i complessi QRS vengono generati in maniera scorrelata tra loro. [3] Le

anormalità del segmento ST e dell'onda T, che sono il risultato di variazioni nelle modalità e/o nella durata della fase di ripolarizzazione del potenziale d'azione e avvengono in assenza di variazioni nella fase di depolarizzazione, sono dette anormalità primarie di ripolarizzazione, e possono essere locali o diffuse. Le cause di questo tipo di anormalità possono essere ischemie, miocarditi, tossine, droghe, alterazioni dei livelli di elettroliti (in particolare di calcio e potassio), ma anche brusche variazioni del ritmo cardiaco, iperventilazione, variazioni nella posizione corporea, stimolazione simpatica o variazioni della temperatura. Invece, sono dette anormalità secondarie di ripolarizzazione quelle anormalità del segmento ST e dell'onda T che sono una diretta conseguenza di variazioni nella fase di depolarizzazione ventricolare (le alterazioni nella depolarizzazione ventricolare si manifestano nel tracciato elettrocardiografico con delle alterazioni nella forma e/o nella durata del complesso QRS). Degli esempi delle anormalità secondarie di ripolarizzazione possono essere delle variazioni del segmento ST e dell'onda T associate a un blocco nella conduzione nella branca destra e sinistra e la pre-eccitazione ventricolare. [7]

2. Il pacemaker cardiaco artificiale

Il pacemaker artificiale è un dispositivo utilizzato in pazienti che presentano un'aritmia cardiaca, ed ha lo scopo di inviare al cuore degli stimoli elettrici controllati. Tali stimoli provocano la contrazione del miocardio, al fine di mantenere un ritmo cardiaco adeguato per lunghi periodi di tempo, assicurando una buona capacità emodinamica. Il pacemaker è costituito da tre componenti principali: la batteria, il generatore di impulsi e gli elettrocateteri (figura 2.1). La batteria fornisce l'energia necessaria al generatore di impulsi per produrre un segnale di uscita, che arriva al miocardio tramite uno o più elettrocateteri. Il numero di elettrocateteri dipende dalla tipologia di pacemaker che viene impiantato. Esistono tre tipologie di pacemaker: il pacemaker monocamerale, che è dotato di un solo elettrocatetere che viene collegato all'atrio destro o al ventricolo destro, a seconda della camera cardiaca che si ha la necessità di stimolare; il pacemaker bicamerale, che è dotato di due elettrocateteri posti uno nell'atrio destro e uno nel ventricolo destro; e il pacemaker biventricolare che possiede tre elettrocateteri, di cui uno è collegato all'atrio destro, uno al ventricolo destro e uno al ventricolo sinistro. Quest'ultima tipologia di pacemaker prende il nome di CRT, che è l'acronimo di Cardiac Resynchronization Therapy, proprio perché è la tipologia di pacemaker indicata per compiere la terapia di risincronizzazione cardiaca.

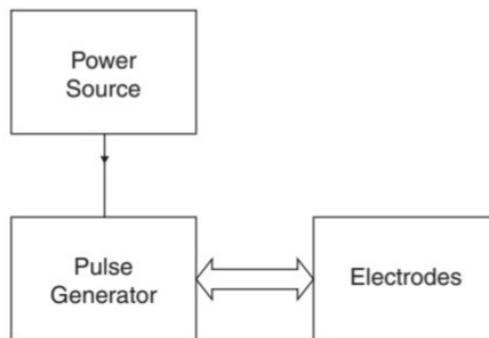


Figura 2.1: Schema a blocchi di un pacemaker

2.1 L'evoluzione dei pacemaker cardiaci

L'elettrostimolazione del cuore si è sviluppata a partire da ingombranti dispositivi, esterni e alimentati a corrente alternata, i quali, in seguito, si sono evoluti in dispositivi "indossabili" alimentati con batterie transistor. Successivi studi hanno portato alla realizzazione del primo

pacemaker completamente impiantabile che fu progettato dall'ingegnere svedese Rune Elmqvist, tra il 1956 e il 1958, e, nel 1958, è stato impiantato da Ake Senning, un chirurgo di Stoccolma; tale



Figura 2.2: L'evoluzione dei pacemaker nel corso degli anni

pacemaker durò poche ore ed era alimentato da una batteria ricaricabile di nickel-cadmio. [4] Quel momento segnò una svolta nella storia dei pacemaker e gli studi in merito proseguirono negli Stati Uniti, dove l'ingegnere Wilson Greatbatch, negli anni '60, realizzò un pacemaker impiantabile con una batteria a zinco-mercurio; la batteria di questo dispositivo durò 18 mesi nel primo paziente a cui fu impiantato e, più in generale, anche nei successivi pazienti garantì una durata di almeno 15 mesi. Il pacemaker di Greatbatch costituì un importante progresso in termini di durata della batteria; tuttavia, la procedura per l'impianto di questo pacemaker era molto invasiva e richiedeva un intervento chirurgico a torace aperto, motivo per il quale Greatbatch collaborò, durante il suo lavoro di progettazione del pacemaker, con William Chardack, un chirurgo specializzato in interventi cardiotoracici. [5,8] I pacemaker impiantabili hanno mantenuto una struttura simile, dai loro primi modelli ad oggi, che si compone di un generatore di impulsi da cui si dipartono uno o più elettrocateri; tuttavia, sono stati fatti numerosi passi avanti per quanto riguarda l'ottimizzazione di tali dispositivi, al fine di massimizzarne la durata e l'efficienza, e minimizzare i possibili rischi. Uno dei primi progressi significativi è stato il passaggio alle batterie di mercurio-zinco: i primi modelli che possedevano questo tipo di batteria avevano un diametro di 6 cm e uno spessore di 1.5 cm e il peso totale del pacemaker era di circa 180 g. Il circuito del pacemaker rilasciava impulsi che avevano una durata di 1 ms, un'ampiezza di 10 mA e una frequenza di 60 bpm. Il consumo medio di corrente, in queste condizioni, era di circa $12\mu\text{A}$, che, con un'alimentazione da una batteria di mercurio-zinco, conferiva al pacemaker un'autonomia, in termini di durata della batteria, dai 2 ai 5 anni. [1,3] Inoltre, con il tempo, i pacemaker sono diventati più piccoli e più leggeri, passando da un peso di oltre 180 g ad un peso di circa 25 g e

questa riduzione del peso è avvenuta anche grazie all'utilizzo di batterie ad alta densità di energia. Uno dei maggiori limiti dei primi pacemaker elettronici era la durata della batteria e, per sopperire a ciò, vennero introdotte le batterie nucleari, in particolare, quelle costituite da un isotopo di plutonio, le quali avevano una durata di oltre 30 anni, tuttavia, tali batterie vennero ben presto accantonate perché risultavano tossiche per l'organismo. Dunque, verso la metà degli anni '70, vennero introdotte le batterie a litio, il quale ha un'alta energia specifica, tanto che la durata di un pacemaker è significativamente aumentata da allora e può arrivare a superare i 10 anni. [1,5] Un'ulteriore diminuzione del consumo di energia è stata ottenuta abbassando la soglia di stimolazione necessaria, ovvero lo stimolo minimo capace di provocare una depolarizzazione delle cellule cardiache; ciò è stato possibile grazie a delle modifiche negli elettrocateri. In particolare, è stato determinante l'impiego di nuovi materiali per la realizzazione degli elettrodi. Inoltre, anni di studi da parte di numerosi ingegneri ed industrie hanno portato ad un importante progresso, che ha migliorato sensibilmente le prestazioni dei pacemaker: si tratta dell'introduzione di un circuito di sensing, posto all'interno del generatore di impulsi, che ha il ruolo di rilevare l'attività cardiaca spontanea. Infatti, i primi pacemaker, privi di circuito di sensing, inviavano impulsi elettrici al cuore a velocità costante e senza tenere conto del regolare ritmo cardiaco, comportando, così, non solo un maggiore consumo di energia, ma anche competizione tra il battito spontaneo e quello indotto dalla stimolazione artificiale, portando, in certi casi, ad aritmie o a fibrillazione ventricolare; tali pacemaker sono chiamati asincroni o 'fixed rate'. Gli attuali pacemaker, denominati 'demand pacemaker', invece, sono dotati del circuito di sensing, che consente loro di rilevare il ritmo cardiaco, in modo tale che la stimolazione elettrica del cuore avvenga solo nel caso in cui la frequenza cardiaca sia inadeguata, comportando, così, un miglioramento in termini di efficienza del pacemaker e vantaggi in termini di durata della batteria, in quanto, minore è il numero di stimoli elettrici che vengono inviati al cuore e minore è il consumo di energia. I primi pacemaker che furono dotati di circuito di sensing avevano la capacità di rilevare il battito cardiaco spontaneo o in un atrio o in un ventricolo e, perciò, hanno preso il nome di pacemaker monocamerale; successivamente, nel 1970, vennero introdotti anche i pacemaker bicamerale, capaci di rilevare l'attività cardiaca nell'atrio e/o nel ventricolo e, se necessario, stimolare una o entrambe le camere cardiache e, pertanto, questi pacemaker possiedono due elettrocateri. Inoltre, un ulteriore passo avanti è stato fatto a partire dal 1980, quando vennero introdotti i pacemaker rate-responsive. Tali dispositivi sono in grado di regolare la loro frequenza di stimolazione in base alle esigenze del

paziente, misurate tramite un sensore, che possono variare a seconda delle necessità metaboliche o dell'attività fisica che si sta svolgendo. I pacemaker moderni includono una parte analogica e una digitale. La parte analogica comprende il circuito di sensing, che rileva l'attività cardiaca spontanea, il circuito di timing control, che ha il ruolo di inibire o provocare l'impulso in uscita, a seconda del battito spontaneo rilevato, e il circuito di output, che genera l'impulso elettrico (figura 2.3).

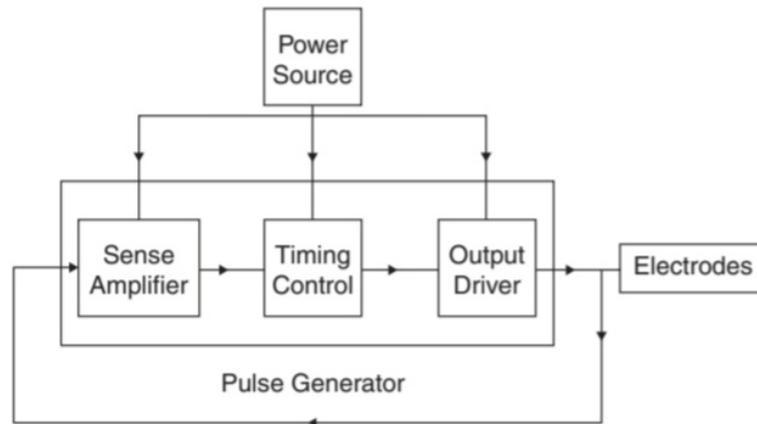


Figura 2.3: Schema blocchi di un generatore di impulsi

La parte digitale è costituita da un microprocessore e dalla memoria. [3] Gli attuali pacemaker sono composti dalla batteria e da un generatore di impulsi extravascolare - che contiene la memoria, i circuiti elettronici e un microprocessore - da cui si dipartono uno o più elettrocateri transvenosi (figura 2.4), i quali entrano in contatto con il miocardio per rilevare l'attività cardiaca e rilasciare gli impulsi elettrici. I primi elettrocateri erano, sostanzialmente, dei fili per la conduzione dello stimolo elettrico, ma la loro struttura li portava molto spesso a danneggiarsi a causa dello stress meccanico a cui erano sottoposti, dovuto al continuo movimento cardiaco. Nei primi anni '60 vennero introdotti i conduttori con una conformazione a bobine, i quali, grazie alla loro struttura, aumentarono considerevolmente la resistenza degli elettrocateri. Inoltre, vennero introdotti nuovi materiali con una migliore resistenza alla fatica e alla corrosione, infatti, l'acciaio inossidabile venne sostituito con leghe multicomponenti, ad esempio Elgiloy o MP35N. Anche isolare elettricamente gli elettrocateri contribuì a migliorarne la resistenza meccanica. I numerosi progressi nella struttura e nella tecnologia del pacemaker non erano sufficienti finché l'intervento chirurgico di impianto rimaneva invasivo e, di conseguenza, poco indicato in pazienti anziani o ad uno stadio avanzato della loro malattia cardiaca. Venne, dunque, introdotto un metodo meno

invasivo per l'impianto. Questo metodo prevede di operare un'incisione nella parte superiore del torace, sotto la clavicola,



Figura 2.4: Pacemaker cardiaco artificiale con elettrocateteri

per raggiungere una vena; dopodiché l'elettrocatetere viene inserito nella vena fino a raggiungere la camera cardiaca desiderata; infine, viene inserito il pacemaker, che è posto tra lo strato di tessuto subcutaneo e il muscolo, vicino al punto di incisione. Questo nuovo metodo ha numerosi vantaggi, non solo è meno invasivo, ma, inoltre, richiede soltanto un'anestesia locale (e non più totale), l'intervento dura meno di un'ora e non è necessario che venga effettuato da un chirurgo toracico, ma può essere svolto anche da un cardiologo. [8] L'operazione di impianto, dunque, risulta più sicura e quindi più praticabile anche nei pazienti più fragili. Ciò nonostante, chi riceve un pacemaker è soggetto, comunque, ad alcune possibili complicazioni dovute all'impianto. Il generatore di impulsi, infatti, viene collocato in uno spazio extravascolare e può risultare un ambiente favorevole per le infezioni batteriche che, in presenza di elettrocateteri, entrerebbero in circolo poiché gli elettrocateteri sono dispositivi transvenosi. Inoltre, ci sono anche altri svantaggi provocati dagli elettrocateteri, i quali possono avere effetti trombogenici, fino a provocare, nei casi peggiori, una trombosi venosa profonda. Oltre a ciò, può verificarsi la necessità di sostituire gli elettrocateteri in quanto sono costantemente soggetti al movimento cardiaco e della spalla e, dunque, potrebbero danneggiarsi a causa dello stress meccanico. [5] Il numero di elettrocateteri varia in base alla tipologia di pacemaker (monocamerale, bicamerale e biventricolare). Il pacemaker monocamerale è stato il primo dei tre ad essere introdotto; tale pacemaker conta un unico elettrocatetere che può essere collegato all'atrio destro o al ventricolo destro. Il pacemaker bicamerale, invece, è stato inventato alla fine degli anni '60, ma in quegli anni risultava molto difficile impiantare due elettrocateteri, uno nell'atrio destro e uno nel ventricolo destro, di conseguenza l'interesse nei pacemaker bicamerale prese piede solo all'inizio degli anni '80, quando, grazie allo sviluppo tecnologico, le dimensioni del dispositivo si erano ridotte a sufficienza

da facilitarne l’impianto. Con l’introduzione dei dispositivi bicamerali la complessità del design dei pacemaker è aumentata e, conseguentemente, i progettisti hanno cambiato l’elettronica alla base dei pacemaker, passando da circuiti elettronici ibridi a circuiti basati su un microprocessore che, dunque, consentivano una maggiore programmabilità del dispositivo. Infine, vennero introdotti i pacemaker biventricolari, dotati di un elettrocattetero nell’atrio destro (per stimolarlo o anche solo per rilevare l’attività), un elettrocattetero nel ventricolo destro e uno nel ventricolo sinistro. Questa tipologia di pacemaker è usata nei pazienti che presentano un’insufficienza cardiaca dovuta ad una desincronizzazione tra cuore destro e cuore sinistro. Questi pacemaker sono anche detti CRT e consentono di stimolare anche il ventricolo sinistro al fine di ristabilire la sincronia tra cuore destro e sinistro. [8] Recentemente sono stati progettati dei pacemaker senza elettrocatteteri, con lo scopo di limitare le possibili complicazioni dovute all’impianto di un pacemaker. In particolare, sono stati elaborati due modelli di pacemaker senza elettrocatteteri: uno a singolo componente e uno multicomponente, di questi solo il primo è disponibile sul commercio e viene utilizzato per curare i pazienti. Il dispositivo a singolo componente (figura 2.5) consiste di un’unica unità contenente la batteria, i circuiti elettronici e gli elettrodi; è facilmente impiantabile ed è efficiente in termini di energia. Le limitazioni di questo dispositivo sono che risulta difficile da rimuovere nel caso ci siano infezioni o nel momento in cui si esaurisca la batteria, e, inoltre, il dispositivo ad oggi disponibile può essere utilizzato solo per la stimolazione di una singola camera ventricolare, limitando così le sue applicazioni. [9] Infatti, il pacemaker senza elettrocatteteri, potendo stimolare solo un ventricolo, risulta inadatto per curare patologie quali la sindrome del nodo del seno che, preferibilmente, richiederebbe la stimolazione atriale, oppure patologie in cui è richiesta la sincronia atrio-ventricolare, ad esempio in caso di blocco AV cronico. [5]



Figura 2.5: Pacemaker cardiaco artificiale senza elettrocatteteri

2.2 Il generatore di impulsi

Il generatore di impulsi ha il compito di rilevare il battito cardiaco e fornire uno stimolo elettrico qualora il battito cardiaco spontaneo sia inadeguato alla richiesta fisiologica. Infatti, malgrado siano gli elettrocatereteri a garantire la connessione elettrica tra il cuore e il generatore di impulsi, è quest'ultimo a contenere i circuiti in grado di analizzare il battito cardiaco e, eventualmente, a generare gli impulsi elettrici. Affinché avvenga un'efficace stimolazione del cuore, l'impulso elettrico prodotto dal generatore di impulsi deve avere un'ampiezza adeguata e deve essere sufficientemente intenso da provocare la depolarizzazione delle cellule in contatto con gli elettrodi. Gli impulsi elettrici usati per stimolare il cuore possono essere monofasici o bifasici. La corrente monofasica viaggia in una direzione tra i due elettrodi, invece, nei dispositivi bifasici la corrente inverte la direzione a metà dell'onda di shock; inoltre, l'uso di correnti bifasiche richiede una minore energia.

I primi pacemaker erano dotati di un generatore di impulsi che non possedeva il circuito di sensing e, di conseguenza, nemmeno la capacità di rilevare il battito cardiaco intrinseco. Lo schematico in figura 2.6 raffigura un pacemaker senza la capacità di rilevazione ed elaborazione del segnale cardiaco. Tale dispositivo è costituito da un oscillatore per la formazione di impulsi rettangolari e un amplificatore. Questo pacemaker include un blocco oscillatore, che è un particolare tipo di generatore d'onda usato per produrre impulsi stretti. Il blocco oscillatore è molto simile al più comune circuito a doppio transistor, con l'unica eccezione un solo stadio di amplificazione, ossia

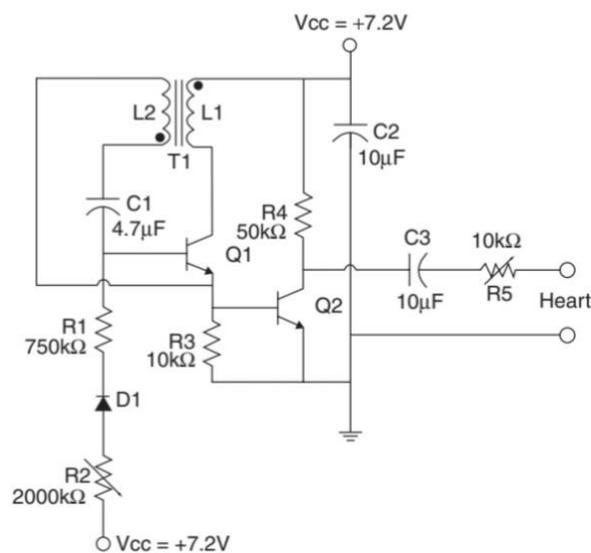


Figura 2.6: Schematico del primo pacemaker impiantabile

un solo transistor. L'altro transistor è sostituito da un trasformatore di impulsi che fornisce un feedback positivo. Il transistor del blocco oscillatore conduce solo durante il lasso di tempo in cui l'impulso viene generato. Il funzionamento del blocco oscillatore durante un singolo ciclo può essere diviso in tre parti: la fase turn-on, la fase dell'impulso e la fase di rilassamento (ossia l'intervallo di tempo tra due impulsi adiacenti). La fase turn-on si verifica quando la tensione V_{cc} viene applicata al circuito, R_1 e R_2 forniscono una corrente di bias e il transistor Q_1 conduce corrente. La corrente fluisce attraverso Q_1 e L_1 induce una tensione in L_2 . La tensione positiva di L_2 è associata alla base del transistor tramite C_1 . Ciò produce tanta più corrente del collettore quanto più è la corrente che attraversa L_1 . Una tensione sufficiente è rapidamente applicata per saturare la base di Q_1 . Una volta che Q_1 è in saturazione il circuito può essere definito come una serie RL (resistenza-induttanza) l'aumento di corrente in L_1 è determinato dalla costante di tempo di L_1 e dalla resistenza totale della serie. Durante la fase dell'impulso la tensione attraverso L_1 è approssimativamente costante mentre l'aumento di corrente attraverso L_1 ha un andamento lineare. La larghezza dell'impulso dipende principalmente dalla costante di tempo $\tau=L/R$, dove R è la resistenza equivalente della serie. Dopo tale tempo L_1 va in saturazione. Dopodiché C_1 , che è stato caricato durante la fase dell'impulso, scaricherà su R_1 . Durante la fase di rilassamento il collettore di corrente si interrompe e la tensione attraverso L_1 ritorna a 0. Il transistor Q_2 opera da amplificatore.

I generatori di impulsi moderni, invece, sono in grado di rilevare in tempo reale il segnale cardiaco e, perciò, sono detti 'demand pacemaker' (figura 2.7), in quanto inviano impulsi al cuore soltanto

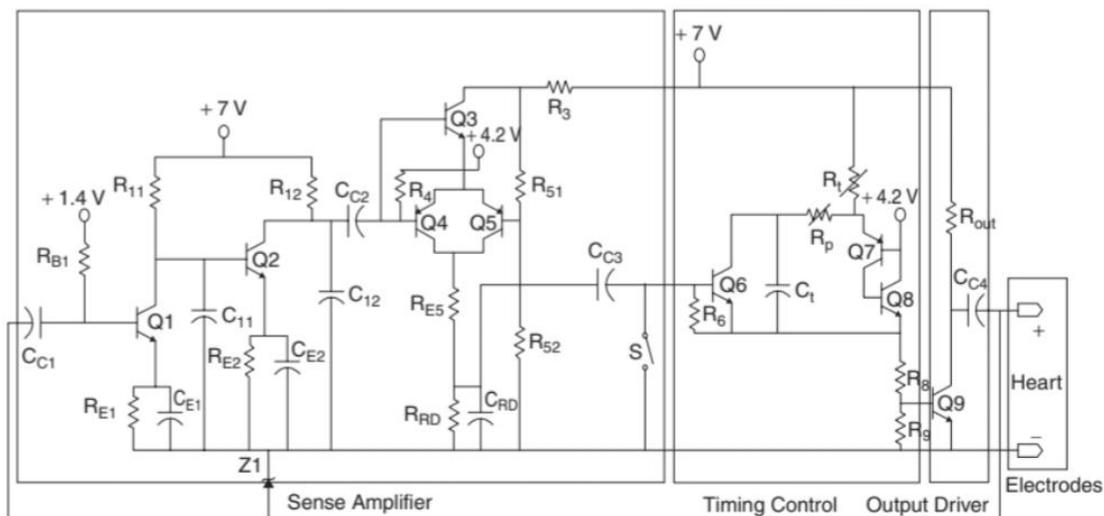


Figura 2.7: Schematico del generatore di impulsi del primo modello di demand pacemaker

in assenza del naturale battito cardiaco. Dunque, gli elettrodi dei demand pacemaker hanno due funzioni: percepire il battito cardiaco e stimolare il cuore. Il generatore di impulsi è composto da un sistema di telemetria, dal circuito analogico di sensing, da un circuito analogico di output, dalla memoria e da un microprocessore che funge da controllore. [3]

2.2.1 Il circuito di sensing

Il circuito di sensing, anche detto ‘sense amplifier’, ha il ruolo di amplificare e normalizzare il segnale cardiaco. Inoltre, tale circuito filtra il segnale cardiaco in modo tale da rimuovere le componenti indesiderate del segnale. Alcune componenti che vengono eliminate con il filtraggio sono le onde P e T, dato che, generalmente, si vuole individuare il complesso QRS; inoltre, vengono eliminate anche le interferenze elettromagnetiche (EMI) e l’interferenza di rete a 50 Hz o a 60 Hz. Per evitare danni al circuito dovuti a segnali ad alta tensione viene posto un diodo zener tra i terminali dell’elettrodo. Gli elettrogrammi percepiti da un elettrodo endocardico hanno un’ampiezza di 0.5-7 mV per gli atri e di 3-20 mV nei ventricoli. La distribuzione spettrale di potenza del complesso QRS è compresa nella banda 10-30 Hz. L’onda T è una componente lenta del segnale con una ridotta quantità di potenza compresa in una banda che non supera i 10 Hz. Il circuito integrato, o chip, è composto da un convertitore tensione-corrente (V-I), un filtro passa banda, un circuito che opera il valore assoluto, un circuito convertitore RMS-DC e un comparatore. Inoltre, al di fuori del chip, è posto un filtro EMI, per eliminare le interferenze elettromagnetiche (figura 2.8). Tale filtro è un passabanda del secondo ordine che rimuove la corrente continua e i segnali al di sopra di 1 kHz. Il segnale di uscita del filtro EMI è una tensione differenziale dell’ordine di qualche millivolt, e il segnale d’ingresso del filtro passabanda è una corrente unidirezionale. Dunque, è necessaria una trasformazione da tensione differenziale a corrente unidirezionale che viene realizzata dal convertitore V-I. Il filtro passabanda ha una frequenza centrale di 25 Hz ed è utilizzato per selezionare dei segnali intracardiaci, in particolare il complesso QRS (o onda R) e minimizzare l’effetto della sovrapposizione di interferenze miocardiche e di artefatti a bassa frequenza dovuti alla respirazione. Inoltre, elimina anche i disturbi di rete a 50 Hz o 60 Hz. Per raggiungere una sufficiente selettività del filtro passabanda intorno ai 25 Hz, il filtro è implementato da due sezioni di filtri biquadratici passabanda in cascata. Dopo il filtro passabanda, il segnale viene ulteriormente elaborato da un circuito che realizza il valore assoluto; tale circuito

è utilizzato perché non è nota a priori la polarità del segnale in ingresso al circuito di sensing. Il circuito valore assoluto, ai fini pratici della misurazione, rende il segnale elaborato indipendente dalla posizione degli elettrodi nel cuore. La componente successiva del circuito di sensing è un circuito convertitore RMS-DC. Tale circuito riceve in ingresso una forma d'onda ed ha il ruolo di produrre in uscita un segnale di corrente approssimativamente continua basandosi sul valore quadratico medio del segnale di input. Il convertitore RMS-DC è composto da un divisore quadrato e da un filtro passabasso. L'ultimo componente dello schema a blocchi è il comparatore che fornisce in uscita un valore binario (1 o 0) sulla base di un valore di soglia (Thr), dato dalla seguente relazione:

$$\text{Thr} = \text{Abs} - \left[\left(\frac{3}{4} \right) \times \text{Rms} + \text{const_threshold} \right]$$

dove Thr è il livello di soglia adattiva, Abs è il segnale di uscita del circuito valore assoluto, Rms è l'uscita del convertitore RMS-DC e const_threshold è una costante che può essere ricavata dai valori tipici del segnale di input.

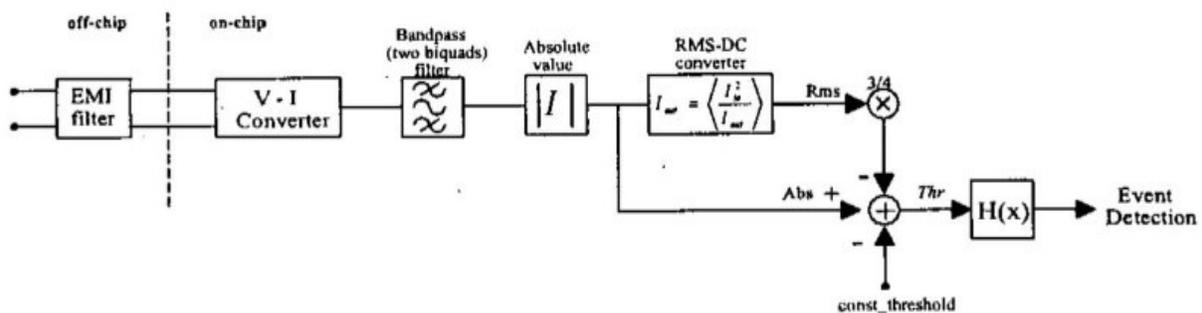


Figura 2.8: Diagramma a blocchi di un circuito di sensing

La figura 2.9a mostra un tipico segnale intracardiaco, misurato nel ventricolo, che costituisce l'ingresso del circuito di sensing. Tale segnale differisce da un segnale ECG. Infatti, l'ECG rileva le onde di depolarizzazione dell'intero tessuto cardiaco, invece l'elettrogramma (EGM) le rileva solo nella porzione di muscolo adiacente all'elettrodo.

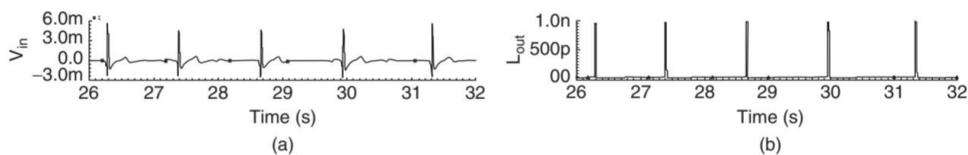


Figura 2.9: (a) tensione in ingresso al circuito di sensing, (b) corrente in uscita dal circuito di sensing

La figura 2.9b mostra l'uscita del circuito. Dall'immagine si evince che il sistema è capace di individuare l'onda R, che è proprio l'evento cardiaco che il circuito ha lo scopo di riconoscere.[3,10]

2.2.2 Il circuito di output

Il circuito di output, mediato da un microprocessore che funge da controllore, genera un segnale di uscita destinato alla stimolazione del tessuto cardiaco. Questo circuito è formato da un generatore moltiplicatore ad alta tensione e da un generatore ad alta tensione dell'impulso di uscita. Tale impulso arriva al cuore tramite gli elettrocateteri.

Il moltiplicatore risulta necessario in quanto il segnale di output, generalmente, ha un'ampiezza di 5-7.5 V ma, poiché la batteria tipicamente usata eroga 2.8 V, è necessaria la presenza di un generatore di alta tensione nel sistema. Il generatore utilizzato per questi circuiti è un moltiplicatore di tensione capacitivo, il quale è contraddistinto da una notevole efficienza nel minimizzare le perdite di energia e massimizzare la longevità del pacemaker. Il circuito si avvale di un clock a due fasi non sovrapposte e tre condensatori (figura 2.10). Il funzionamento del moltiplicatore di tensione si compone di due fasi: nella prima fase i condensatori C1 e C2 sono collegati in parallelo alla tensione della batteria (Vdd); durante la seconda fase, C1 e C2 sono collegati in serie con la tensione della batteria, in modo da fornire una tensione tre volte più grande di quella della batteria e, allo stesso tempo, questa tensione aumentata di tre volte è collegata ad un terzo condensatore, il quale è incaricato di immagazzinare e mantenere stabile tale tensione, per poterla poi usare in altri circuiti.

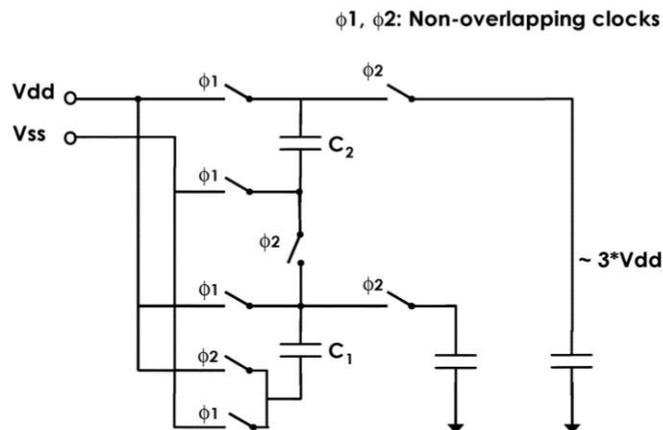


Figura 2.10: Generatore di alta tensione: moltiplicatore 3X di tensione capacitivo

L'efficienza del circuito appena descritto è molto elevata, tuttavia, ci sono perdite dovute all'impedenza dell'interruttore e all'energia richiesta per aprire e chiudere gli interruttori. La corrente di esercizio, misurata sperimentalmente, è di circa 250 nA.

La seconda parte del circuito di output è il generatore del segnale di output, necessario per inviare un segnale di uscita programmabile al muscolo cardiaco: tale circuito è un DAC output ad alta tensione. L'ampiezza e la larghezza dell'impulso possono essere programmate in maniera personalizzata per ogni paziente. Il DAC invia impulsi rettangolari (figura 2.11) di cui si può programmare la tensione e la larghezza dell'impulso. Il DAC utilizzato è capacitivo. Durante la fase di pre-carica tutti gli interruttori Φ_{pre} sono chiusi e posti alla tensione di riferimento V_{ref} e la tensione di offset dell'amplificatore operazionale è immagazzinata nel condensatore C_1 . Durante la fase di output, tutti gli interruttori Φ_{out} sono chiusi a formare un sistema di feedback e l'output è $V_{out} = V_{ref} \times (C_2/C_1)$ (figura 2.12). [11]

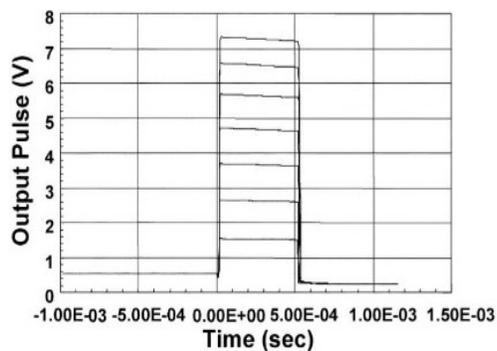


Figura 2.11: Segnale rettangolare di output

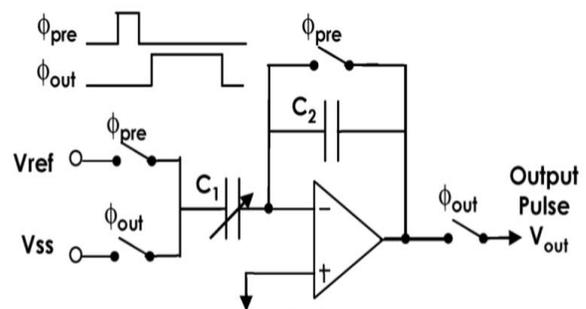


Figura 2.12: DAC ad alta tensione

2.2.3 Il sistema di telemetria

L'introduzione di un sistema di telemetria nel pacemaker trova le sue origini a partire dall'utilizzo delle batterie al litio per alimentare i pacemaker. Infatti, con l'avvento di tali batterie, la durata del pacemaker aumentò, diventando circa di 10 anni. L'aumento della durata della batteria richiese anche lo sviluppo di una tecnologia che consentisse al pacemaker di adattarsi all'invecchiamento del paziente e a variazioni nel suo stato di salute. Degli appositi circuiti integrati permisero la flessibilità richiesta. I pacemaker programmabili vennero sviluppati ed entrarono in commercio a metà degli anni '70. La principale caratteristica a cui i pacemaker programmabili devono adempiere è permettere la variazione dei parametri di stimolazione elettrica in maniera non invasiva. Uno dei

primi modelli di pacemaker programmabili consentiva di scegliere tra sei diverse frequenze di stimolazione e tra quattro possibili ampiezze dell'impulso. Un palmare per programmare il pacemaker, tenuto sopra il pacemaker impiantato, consentiva di riprogrammare il dispositivo tramite l'invio di impulsi magnetici che venivano rilevati dal circuito impiantato e cambiavano i parametri di uscita del pacemaker con un nuovo valore. Alla fine degli anni '70 venne aggiunto un terzo parametro che potesse essere riprogrammato: la durata dell'impulso. Il motivo principale per cui è richiesta la riprogrammazione è la variazione della soglia di eccitazione del tessuto cardiaco. Lo stadio successivo nello sviluppo della tecnologia dei pacemaker è stato un sistema di comunicazione a doppio senso: non solo era possibile riprogrammare il pacemaker ma, il pacemaker, poteva anche inviare informazioni sullo stato del dispositivo, della batteria e del cuore del paziente. La tecnologia che permette questo tipo di comunicazione è il sistema di telemetria.[8] La comunicazione tra il pacemaker e la clinica avviene tramite l'uso di onde elettromagnetiche a radio frequenze che vengono ricevute e trasmesse da una bobina che costituisce l'antenna telemetrica. Oscillatori del cristallo nel programmatore e nel generatore di impulsi controllano la frequenza di scambio dati. Ogni dato bit è trasmesso approssimativamente nel tempo di 1 ms. Le informazioni che si ottengono a seguito dell'interrogazione del pacemaker sono generalmente tre: parametri programmati, parametri misurati, informazioni diagnostiche. In un pacemaker i principali parametri programmabili sono la frequenza, la durata e l'ampiezza dell'impulso, il periodo refrattario e i codici di verifica. I parametri misurati sono l'impedenza dell'elettrocattetero (utilizzata come indice dell'integrità dell'elettrocattetero) e l'impedenza della batteria (indice dello stato di carica della batteria). Le informazioni diagnostiche di maggior rilievo sono il segnale endocavitario istante per istante, i grafici della soglia di stimolazione, il conteggio dei battiti stimolati e dei battiti rilevati. I pacemaker moderni presentano un sistema di monitoraggio da remoto (remote monitoring, RM) e un sistema di interrogazione del pacemaker da remoto (remote interrogation, RI). La presenza di tali sistemi consente di diminuire il carico sugli ospedali riducendo il numero di visite di controllo a cui ciascun paziente a cui sia stato impiantato un pacemaker deve sottoporsi, inoltre, fornisce dati sul paziente in tempo reale, consentendo di intervenire tempestivamente in caso di anomalie. In particolare, il monitoraggio tramite RI è un controllo di routine che richiede un coordinamento tra il paziente e il medico, ed è l'equivalente di una visita di checkup. Invece, il RM è una trasmissione automatica di dati che non richiede alcuna azione da parte del paziente. A partire dal 1970 circa, è stato in uso, per un certo periodo, un sistema

di monitoraggio transtelefonico (TTM), che richiedeva che il paziente avesse un elettrodo a contatto con la pelle, ad esempio indossando un apposito braccialetto. Tale elettrodo aveva il compito di registrare il segnale ECG da una singola derivazione e trasmetterlo attraverso un telefono analogico alla clinica. Osservando l'ECG si poteva dedurre lo stato del dispositivo e il funzionamento della batteria. Tuttavia, siccome questo tipo di monitoraggio risultava complesso per il paziente e per la clinica, e a causa di una minor efficacia rispetto al RM è al RI, gli attuali pacemaker non si avvalgono più del TTM. Il sistema RI tipicamente usa la trasmissione induttiva. Il paziente tiene una bacchetta che funge da trasmettitore induttivo sopra il pacemaker, per garantire una corretta e completa analisi. Il trasmettitore si connette tramite una rete fissa o una connessione cellulare ad un server, che invia la completa analisi del dispositivo alla clinica. Tale analisi è la stessa che avverrebbe durante una visita in presenza del paziente, col vantaggio che può essere effettuata a distanza. L'analisi include: lo stato della batteria, l'integrità degli elettrocateteri, le funzioni di rilevamento e stimolazione degli elettrodi, la frequenza di stimolazione e memorizza eventuali eventi aritmici. L'RM funziona grazie ad un trasmettitore a radiofrequenza che si connette automaticamente al pacemaker, senza che sia richiesta nessuna azione da parte del paziente. Tipicamente il trasmettitore viene posto sul comodino, per consentire giornalmente di trasmettere alla clinica eventuali anomalie del dispositivo o del ritmo cardiaco. Il paziente può anche trasmettere forzatamente i dati, tramite un apposito pulsante sul trasmettitore. Al contrario della RI è della TTM, l'RM controlla lo stato del pacemaker e del paziente quotidianamente (la RI, generalmente, viene svolta ogni tre mesi), è completamente automatico ed è possibile verificare che la trasmissione sia avvenuta correttamente; in caso di mancata trasmissione, viene generato un segnale di allerta. Questo tipo di monitoraggio è capace di individuare le eventuali anomalie al più presto. [12]

2.2.4 La memoria

Il pacemaker è in grado di rilevare dei dati, relativi alle caratteristiche dell'ECG del paziente, che sono utili a scopo diagnostico e utili a programmare il pacemaker in maniera ottimale per il paziente. Per memorizzare questi dati, il pacemaker necessita di una memoria. In particolare, il pacemaker moderno possiede una memoria RAM (Random Access Memory) e una memoria ROM (Read Only Memory). La RAM è una memoria sia di lettura che di scrittura. Infatti, le istruzioni

del software sono memorizzate nella RAM ed hanno impostazioni programmabili e modificabili come la frequenza di stimolo, l'ampiezza dell'impulso e la larghezza dell'impulso. Anche altri dati, come il numero di serie, l'identificazione del paziente e informazioni diagnostiche sono memorizzate nella RAM. La ROM è una memoria di sola lettura che, nei pacemaker, viene utilizzata per verificare che l'informazione sia priva di errori, condurre auto-test di routine durante ogni operazione di pacing e passare ad un sistema di stimolazione di backup se sono rilevati degli errori, riducendo così le possibilità di errori di software, che causano comportamenti anomali di pacing. Il backup pacing controller e l'oscillatore RC appartengono al sistema di backup. Il primo testa l'integrità del catetere bipolare e, qualora rilevasse anomalie, il pacemaker adotta la stimolazione unipolare. L'oscillatore fornisce un supporto di base di stimolazione nel caso di guasto al microprocessore, errori del software o guasti all'oscillatore di cristallo.

2.3 Gli elettrocateri

La connessione elettrica tra il generatore di impulsi e il miocardio è garantita dagli elettrocateri, i quali hanno il ruolo di rilevare il ritmo cardiaco intrinseco e condurre gli stimoli prodotti dal generatore di impulsi fino al miocardio. A seconda della patologia cardiaca da cui è affetto il paziente, la stimolazione cardiaca sarà effettuata a livello dell'atrio o del ventricolo o di entrambe le camere cardiache. In caso di blocco atrioventricolare, ad esempio, è necessaria la stimolazione del ventricolo, in quanto questa patologia comporta un malfunzionamento del nodo AV o del sistema His-Purkinje. Se, invece, il paziente è affetto dalla sindrome del nodo del seno sarà necessaria la stimolazione dell'atrio destro. La connessione tra il generatore di impulsi e il cuore può avvenire in due modi: tramite un sistema di elettrocateri unipolare o bipolare. Il sistema unipolare ha un solo conduttore isolato, con un elettrodo alla sua estremità, in tale sistema la distanza tra anodo e catodo è tipicamente maggiore di 10 cm. Infatti, il catodo si trova in corrispondenza dell'estremità dell'elettrocateri, mentre, l'anodo si trova nella regione del petto in cui alloggia il generatore di impulsi. Il sistema bipolare è composto da due conduttori separati e isolati, connessi a due elettrodi, che corrispondono all'anodo e al catodo, posti a non più di 12 mm l'uno dall'altro. Nel sistema bipolare, il catodo si riferisce all'elettrodo che costituisce il polo negativo per l'invio dell'impulso e l'anodo si riferisce all'elettrodo che costituisce il polo positivo.

Il sistema bipolare ha delle proprietà di rilevazione migliori rispetto al sistema unipolare, in quanto fornisce un segnale che è affetto in misura minore da interferenze. In particolar modo, quando si tratta di rilevare l'attivazione degli atri, il sistema bipolare è soggetto a minori alterazioni da parte dei potenziali generati dai ventricoli. Inoltre, il sistema bipolare è meno sensibile alle interferenze elettromagnetiche ed ai potenziali generati dal muscolo scheletrico. [3] Gli elettrocaterteri sono isolati elettricamente e, siccome il materiale isolante è in contatto con i fluidi biologici, deve essere un materiale biocompatibile. I primi materiali isolanti che vennero impiegati furono Teflon e polietilene che, successivamente, vennero sostituiti da gomma di silicone. [8] I fili che costituiscono gli elettrocaterteri hanno due possibili configurazioni: coassiale, ovvero formando dei tubi concentrici, o coradiale, ovvero l'uno accanto all'altro a formare delle bobine (figura 2.13). Gli elettrocaterteri possono essere fissati al cuore in maniera attiva o passiva.

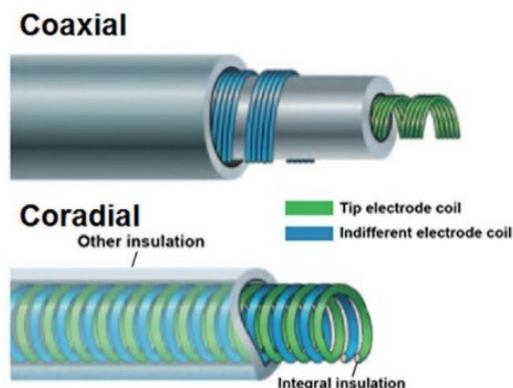


Figura 2.13: Elettrocaterteri con struttura coassiale e coradiale

Il fissaggio attivo prevede che all'estremità dell'elettrocatertere ci sia una vite, con una certa attività elettrica, che penetri nel muscolo cardiaco, in modo tale da ottenere una buona stabilità meccanica. Gli elettrocaterteri fissati in maniera passiva, invece, sono ancorati alle trabecolazioni del miocardio tramite dei denti elettricamente inerti (figura 2.14). La stimolazione del cuore avviene quando una differenza di potenziale è applicata tra anodo e catodo. La minima quantità di energia richiesta per stimolare il miocardio è chiamata stimolazione di soglia. Lo stimolo è descritto da due caratteristiche: l'ampiezza (misurata in volt) e la durata (misurata in millisecondi). L'energia richiesta per stimolare il miocardio dipende dalla larghezza prestabilita dell'impulso e dalla differenza di potenziale tra gli elettrodi. C'è una relazione esponenziale tra la stimolazione di soglia e le caratteristiche dell'impulso (ampiezza e durata). Ciò è clinicamente rilevante poiché l'ottimizzazione dell'ampiezza e della durata può far significativamente variare la corrente

rilasciata e la longevità della batteria. Inoltre, è necessario programmare tali parametri affinché il voltaggio non sia eccessivo, al fine di non provocare la stimolazione di cellule extracardiache, e l'estensione dell'impulso sia sufficiente per garantire che avvenga la stimolazione cardiaca. I pacemaker che vengono impiantati hanno tipicamente dei valori di soglia al di sotto di 1.5 V e un'estensione dell'impulso di 0.5 ms, ma questi valori possono variare; ad esempio, sono accettabili dei valori più alti nel caso in cui l'elettrocattetero in questione vada a stimolare il seno coronarico, che costituisce la via di approccio alla parete del ventricolo sinistro. La relazione tra la tensione, la corrente e la resistenza è descritta dalla legge di Ohm: $V = RI$ (dove V è la tensione, I la corrente e R la resistenza). Teoricamente, la legge di Ohm utilizza l'impedenza, che include gli effetti dell'induttanza e della capacità nell'opporci al moto. Tuttavia, questi contributi sono trascurabili per gli scopi clinici e, dunque, viene considerata la sola resistenza. Gli elettrocatteteri sono progettati in maniera tale da avere una bassa resistenza interna e minimizzare le perdite di

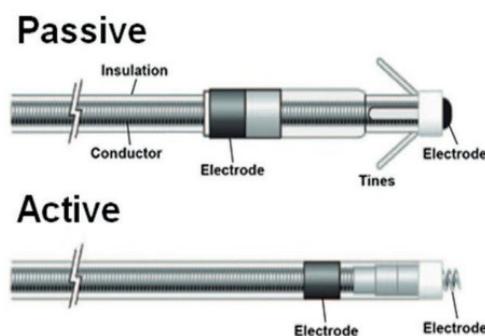


Figura 2.14: Topologia degli elettrocatteteri destinati al fissaggio passivo e attivo

energia sotto forma di calore. Dato che i pacemaker permanenti generano una tensione costante, allora, tanto più è alta la resistenza al passaggio di corrente attraverso i tessuti, e tanto è minore l'assorbimento di corrente e, dunque, è minore anche il consumo di batteria per ogni impulso generato dal pacemaker. Di conseguenza, l'elettrodo che si trova nell'estremità dell'elettrocattetero che entra in contatto con il miocardio, è dotato di resistenza relativamente alta, dai 400 ai 1200 Ohm. La resistenza è influenzata da numerosi fattori, tra cui l'interfaccia tra elettrocattetero e tessuto e la posizione corporea; tuttavia, brusche variazioni (>30%) possono suggerire un possibile malfunzionamento dell'elettrocattetero. La rottura di parti del sistema di conduzione degli elettrocatteteri provoca un'impedenza elevata, in caso di lesionamento del componente conduttore, o una bassa impedenza, dovuta ad un cortocircuito causato dal danneggiamento del materiale isolante. [4]

2.4 La batteria

La durata della batteria di un pacemaker è influenzata da molti fattori, ad esempio, l'ampiezza e la durata dell'impulso generato dal dispositivo e la frequenza di stimolazione. Idealmente, la batteria di un pacemaker deve avere un'alta densità di energia, un basso tasso di consumo energetico ed una sufficiente riserva di energia da quando insorgono i primi segni di esaurimento della batteria a quando avviene il completo esaurimento, per garantire il tempo necessario per sostituire il dispositivo. La batteria nei dispositivi impiantabili non può essere sostituita. Infatti, essa è cablata al momento della produzione, prima di essere sigillata ermeticamente. In generale, la batteria dei dispositivi impiantabili ha una durata predicibile, che a sua volta determina la durata dell'intero dispositivo. La batteria dei pacemaker serve a generare energia elettrica a partire da energia chimica. I fattori critici per selezionare la tecnologia che sta dietro alla batteria di un pacemaker sono: tensione minima e massima, corrente di scarica, intensità e durata degli impulsi, un'alta energia specifica e potenza specifica e buone performance in diverse condizioni (ad esempio a diverse temperature). I primi generatori di impulsi erano alimentati da batterie mercurio-zinco cablate in serie: dalle tre alle sei celle in serie fornivano 4-8 V. Tali batterie erano ampiamente usate negli anni '60. Le batterie zinco-mercurio venivano avvolte da una resina epossidica porosa che, proprio grazie alla sua porosità, permetteva di dissipare l'idrogeno prodotto durante il consumo della batteria. Il rilascio di idrogeno comportava che la batteria necessitasse ventilazione e non potesse essere ermeticamente sigillata. Ciò, talvolta, comportava delle perdite di liquidi all'interno del pacemaker, compromettendo la funzionalità del dispositivo e causando un guasto prematuro del pacemaker. La caratteristica di decadimento della tensione della batteria zinco-mercurio è tale che il normale esaurimento della batteria avvenga inizialmente tramite piccole variazioni di tensione per poi avere una brusca caduta di tensione quando avviene il completo esaurimento della batteria. Ciò rendeva difficile prevedere quando la batteria si sarebbe esaurita. A questa batteria vennero apportate delle modifiche per renderla più efficiente, ma, nonostante ciò, la durata non superava i due anni e l'esaurimento della batteria si manifestava improvvisamente con un brusco calo della tensione. Infatti, non sono più in uso i pacemaker con la batteria zinco-mercurio. Successivamente, vennero sperimentate delle batterie biologiche, che avevano l'obiettivo di sfruttare l'energia proveniente dal corpo umano, ma la sperimentazione non ebbe successo. In seguito, vennero utilizzate batterie nucleari per un certo periodo, ad esempio batterie che utilizzavano plutonio (^{238}Pu). La durata di questo tipo di batteria era sufficiente a far sì che il

paziente non richiedesse interventi di sostituzione nel corso della vita, tuttavia, il plutonio è altamente tossico, al punto che 1 μg nel flusso sanguigno può essere fatale. Le batterie nucleari diventarono obsolete con l'avvento delle batterie al litio. Il litio ha un'energia specifica molto alta, ma è stato possibile realizzare delle batterie con questo componente solo a partire dalla metà degli anni '70. Siccome il litio reagisce violentemente con l'acqua è necessario utilizzare elettroliti non acquatici. Tipicamente vengono usati solventi organici, come acetonitrile e carbonato di propilene, e inorganici, quali il cloruro di tionile (SOCl_2), accoppiati con soluti compatibili in modo tale da fornire conduttività elettrica. Molti materiali come, ad esempio, tionile di zolfo, cloruro di zolfo, diossido di manganese, monofluoruro di carbone vengono usati come materiali catodico attivi. L'introduzione delle batterie litio-iodio ha esteso significativamente la durata della batteria del pacemaker, rispetto alla batteria zinco-mercurio. Infatti, la batteria litio-iodio ha una durata che arriva anche a superare i 10 anni in certi modelli. Le celle di litio hanno un tasso di perdita di energia del 10% in cinque anni, invece, per le celle alcaline, si ha la stessa perdita in solo un anno. Le celle alcaline si conservano meglio grazie alla reazione passivante che avviene tra la superficie metallica di litio e gli elettroliti. I sistemi al litio sono termodinamicamente instabili, ma cineticamente stabili. Inoltre, non producono gas e, quindi, possono essere sigillati ermeticamente. La caratteristica della caduta di tensione ai terminali diminuisce abbastanza lentamente da rendere prevedibile e poter anticipare durante i controlli di routine il momento di fine vita della batteria (che in inglese è detto end-of-life, EOL). Le batterie al litio si suddividono in tre tipologie: celle a catodo liquido, celle a catodo solido e celle a elettroliti solidi. La tipologia prediletta per realizzare i pacemaker cardiaci è quella a celle a elettroliti solidi. Molti solidi, come lo iodio di litio, sono isolanti elettrici, ma buoni conduttori ionici e possono essere usati come elettroliti nelle batterie a elettroliti solidi. Queste batterie sono caratterizzate da un tempo di utilizzo molto elevato e da un basso rilascio di corrente, anche ad alte temperature. La batteria litio iodio-polivinilpiridina (PVP) è la batteria che è stata principalmente utilizzata per alimentare i pacemaker. L'impedenza interna (la resistenza esercitata da una cella attraversata da corrente alternata ad una determinata frequenza) delle celle litio-iodio è un fattore importante per stabilire le prestazioni della batteria. Più è elevata l'impedenza e più è reso difficile il passaggio di corrente attraverso la cella. Aumentare l'impedenza della cella corrisponde, quindi, a diminuire la fonte di energia ai terminali della cella. Il range di impedenza di inizio vita (beginning-of-life, BOL) è tra i 50 e i 100 Ohm. L'impedenza aumenta durante l'utilizzo della batteria fino a valori dai 20000 ai 30000 Ohm. La batteria litio

iodio-polivinilpiridina, impiantata per la prima volta nel 1972, è diventata la fonte di energia scelta per i pacemaker cardiaci. Da quel momento sono avvenuti miglioramenti per quanto riguarda la chimica e il design e la performance delle celle. Ad oggi le celle hanno una densità di energia circa 3-4 volte maggiore di quella delle celle prodotte nel 1972. Le batterie litio-iodio hanno due caratteristiche che le rendono eccellenti fonti di energia per i pacemaker. Il tasso di scaricamento è molto basso, il che comporta una lunga durata della batteria. La tensione è stabile per gran parte della durata della batteria, dopodiché comincia a diminuire gradualmente e in maniera prevedibile. Il catodo è formato da iodio e poli-2-vinilpiridina (P2VP) che, in condizioni normali, non conducono elettricità, ma, se vengono mescolati e riscaldati a 149 °C per tre giorni, reagiscono e diventano un fluido nero viscoso capace di condurre energia. Questo fluido viene messo nella batteria e raffreddato per formare un solido. Quando questo fluido entra in contatto con il litio metallico si forma uno strato monomolecolare cristallino di litio-iodio. Tale strato è semiconduttore e fa passare gli ioni di litio, permettendo il flusso di corrente, ma non fa passare le molecole di iodio. Nella batteria la corrente fluisce dall'anodo negativo al catodo positivo. L'ossidazione del metallo avviene all'anodo ($\text{Li} \rightarrow \text{Li}^+ + \text{e}^-$) e la reazione di riduzione degli alogeni avviene al catodo ($\text{I}_2 + 2\text{e}^- \rightarrow 2\text{I}^-$). La reazione combinata è: $2\text{Li} + \text{I}_2 \rightarrow 2\text{LiI}$. In questa reazione il litio reagisce con lo iodio formando ioduro di litio che ha un volume e una resistenza maggiore. Per quanto concerne la realizzazione delle batterie, il litio può facilmente formare lamine che possono essere tagliate alla grandezza richiesta. L'anodo del litio viene rivestito tre volte con una soluzione di polivinilpiridina. Il solvente evapora e lascia uno strato continuo di polivinilpiridina puro sulla superficie dell'anodo. La superficie dell'anodo è ondulata per aumentare l'area e diminuire l'impedenza della batteria. Per ottenere una minore impedenza i nuovi modelli usano materiali attivi più concentrati e una maggiore superficie dell'anodo. [1] Nei pacemaker lo stato della batteria va accuratamente monitorato per assicurare al medico e al paziente un tempo sufficiente per la sostituzione del pacemaker prima che la batteria si esaurisca. Spesso è usata una batteria da 2.8 V con una durata tipica di dieci anni. Solitamente lo stato della batteria viene determinato misurando la tensione di output. Tuttavia, potrebbe non essere del tutto affidabile perché la tensione di output potrebbe diminuire rapidamente quando la batteria si sta per esaurire.[11] La batteria fornisce l'energia richiesta dai circuiti del pacemaker, che includono i circuiti sensing e i circuiti per la generazione dell'impulso elettrico. La longevità della batteria può essere determinata conoscendo la capacità (misurata in Ampere ora, Ah) e la corrente rilasciata

(microampere). La corrente rilasciata dipende dal tipo di elettrodo, dai circuiti e dal tipo di generatore di impulsi del pacemaker. [1] Il 50% della corrente proveniente dalla batteria è utilizzato per stimolare elettricamente il cuore, l'altra metà, invece, è usata per rilevare l'attività cardiaca spontanea e per algoritmi e memorizzazione di dati. [4]

2.5 Modalità di stimolazione cardiaca dei pacemaker

I pacemaker vengono denominati in base al tipo di stimolazione che sono in grado di fornire al cuore. In risposta al segnale intracardiaco rilevato il pacemaker può inibire o stimolare l'impulso o stimolare una camera cardiaca piuttosto che un'altra. Queste funzioni sono governate dalla modalità di stimolazione programmata. Le modalità di stimolazione sono descritte da un codice di 4 o 5 lettere (ed esempio DDDR). La prima lettera identifica la camera cardiaca stimolata: si usa la lettera A (atrium) nel caso venga stimolato l'atrio, la V (ventricle) quando viene stimolato il ventricolo e la D (dual) nel caso vengano stimolate entrambe le camere cardiache. La seconda lettera indica dove avviene la rilevazione del battito spontaneo. La terza lettera denota la risposta del dispositivo all'evento rilevato: viene utilizzata la lettera I (inhibit) se la risposta è quella di inibire lo stimolo, la lettera T (trigger) se la risposta è quella di provocare lo stimolo o la lettera D (dual) se le risposte possibili sono entrambe le precedenti. La quarta lettera indica se il rate-response è attivo, nel qual caso è presente la lettera R. La quinta lettera, quando è presente, indica se è utilizzata la stimolazione multi-site nell'atrio (A), nel ventricolo (V) o in entrambi (D). Per quanto riguarda la terza lettera del codice, nel caso sia presente la lettera I, allora il funzionamento del pacemaker è il seguente: se viene rilevato un evento, allora la stimolazione viene inibita e ha inizio un nuovo ciclo di temporizzazione, se durante tale ciclo non viene rilevato nessun evento, allora avviene la stimolazione elettrica da parte del pacemaker. Questo tipo di risposta è usato prevalente nei dispositivi monocamerale, come ad esempio VVIR (detti anche 'demand pacing'); la presenza di una depolarizzazione intrinseca che superi il ritmo di stimolazione inibisce la stimolazione. Invece, se il ritmo spontaneo è inferiore al ritmo programmato, avviene la stimolazione. Nei pacemaker rate-response viene rilevata l'attività fisica dell'individuo, ad esempio, in caso di esercizio fisico viene innalzata la frequenza di stimolazione minima programmata, con conseguente diminuzione della durata del ciclo di temporizzazione. Quando la terza lettera del codice è la T, allora il pacemaker è in modalità trigger, dunque, nel caso in cui

venga rilevato un evento, viene stimolato il cuore. La stimolazione può avvenire nella stessa camera cardiaca in cui viene rilevato l'evento, o nell'altra camera, in questo ultimo caso, tipicamente, viene introdotto un ritardo programmato tra rilevazione e stimolazione. Tuttavia, la modalità trigger è raramente utilizzata da sola. Infatti, è più diffusa la modalità doppia (che corrisponde al codice contenente la lettera D in terza posizione), che utilizza sia l'inibizione che l'attivazione dello stimolo. In questa modalità l'inibizione dello stimolo nell'atrio avviene quando il ritmo intrinseco dell'atrio è maggiore della frequenza minima di stimolazione programmata. Dopodiché, viene rilevata l'attività del ventricolo e, se non viene rilevato nessun evento, allora avviene la stimolazione del ventricolo; invece, in caso di rilevazione di un evento, la stimolazione del ventricolo viene inibita. Qualsiasi sia la modalità di stimolazione del cuore viene definito un ritmo minimo che indica la frequenza sotto la quale avviene la stimolazione cardiaca, sebbene determinate caratteristiche e algoritmi possano consentire delle eccezioni programmate. Inoltre, viene anche definito un ritmo massimo che indica la massima frequenza a cui il pacemaker può stimolare il cuore.

Di seguito sono elencate alcune diffuse modalità di stimolazione e la loro utilità clinica:

- DDD: prevede la stimolazione bicamerale standard e viene utilizzato quando il nodo del seno è intatto, ma la conduzione atrio-ventricolare è alterata. Viene rilevata l'attività del nodo del seno ed eventualmente, dopo un ritardo atrio-ventricolare programmato, viene stimolato il ventricolo. Questa modalità di stimolazione è anche detta P-synchronous pacing;
- DDDR: quando si è in presenza di un'alterazione non solo del nodo AV ma anche del nodo del seno, allora è necessario che il pacemaker sia rate-responsive. La caratteristica di rate-responsive rende possibile una risposta cronotropa. Molti dispositivi moderni usano sensori per determinare la velocità di risposta alle richieste fisiologiche;
- VVI e VVIR: queste modalità stimolano solo il ventricolo e, pertanto, sono utilizzate in pazienti con fibrillazione atriale cronica, o con pause infrequenti o affetti da bradicardia. In queste modalità non c'è la possibilità di rilevare aritmie atriali. La modalità VVIR porta l'aggiunta del rate-response che fornisce un supporto cronotropo, quando è necessario. Queste modalità possono essere utilizzate quando si è in presenza di un pacemaker monocamerale con elettrocatteter nel ventricolo;

- AAIR: questa modalità è usata in caso di disfunzioni del nodo del seno, con conduzione AV inalterata. Tale modalità evita la stimolazione ventricolare e, quando è utilizzata in un pacemaker monocamerale, elimina la necessità di un elettrocatteter che attraversi la valvola tricuspide;
- VOO o DOO: le modalità asincrone sono programmate per evitare che vengano riconosciuti eventi a causa dell'attività elettrica non cardiaca, come ad esempio attività elettrica di elettrocauterizzazione, o di interferenze elettromagnetiche (EMI). Queste modalità prevencono la rilevazione dell'attività elettrica estrinseca, che può essere erroneamente interpretata come un evento cardiaco nativo, portando a inibire la stimolazione o a stimolare il ventricolo con una frequenza anche superiore al limite massimo, nel caso in cui la rilevazione avvenga nell'elettrocatteter atriale. Nelle pratiche cliniche attualmente in uso queste modalità sono usate solo temporaneamente per prevenire la rilevazione di eventi extra-cardiaci.

Molte caratteristiche programmabili sono importanti nella gestione delle aritmie. In dispositivi bicamerale una tachiaritmia atriale rilevata nella modalità DDD può portare alla stimolazione del ventricolo ad una frequenza superiore al limite massimo del ritmo di stimolazione, poiché la stimolazione del ventricolo avviene in base agli eventi rilevati nell'atrio. In casi come questo, si rende necessaria la possibilità di cambiare modalità. Degli appositi algoritmi per il cambio di modalità identificano la presenza di una tachiaritmia e modificano la modalità DDD in una modalità VVI, DVI, o DDI, con o senza il rate-response. Sebbene l'algoritmo specifico sia variabile, la presenza di un numero di eventi atriali maggiore del numero di eventi ventricolari ed un ritmo superiore al limite massimo programmato comporta la variazione della modalità. In seguito a questo cambio di modalità, il ritmo di stimolazione viene portato al limite minimo programmato. Il cambio di modalità è seguito da una continua rilevazione dell'attività atriale, in modo tale da ritornare alla modalità di stimolazione di partenza una volta che l'aritmia è terminata. Il cambio di modalità genera un segnale di allerta che viene inviato alla clinica tramite una connessione internet e, inoltre, il cambio di modalità è anche visibile quando il dispositivo viene interrogato durante un RI. I casi in cui avviene un cambio di modalità indicano la presenza di un'aritmia atriale e una potenziale necessità di anticoagulanti. È possibile che avvengano dei cambi di modalità anche quando non necessari a causa di una rilevazione non appropriata del segnale. Un altro fattore di cui tenere conto nella scelta della modalità di stimolazione è dato dal fatto che la

stimolazione isolata del ventricolo destro attiva il setto interventricolare prima della parete laterale del ventricolo sinistro, e ciò risulta, nel tracciato elettrocardiografico, come un blocco della branca sinistra del fascio di conduzione dovuto alla propagazione dell'onda elettrica lontano dallo sterno. Ciò risulta in una dissincronia del ventricolo sinistro e un tempo di contrazione non corrispondente tra le pareti delle camere ventricolari, con effetti deleteri nelle funzionalità del ventricolo sinistro e conseguenze clinicamente avverse, fino ad arrivare ad insufficienza cardiaca ed alla morte. Molti studi hanno constatato che la stimolazione del ventricolo destro induce un rischio di cardiomiopatia fino al 20%. Dei fattori che aumentano il rischio di cardiomiopatia dovuta alla stimolazione del ventricolo destro sono: sesso maschile, un ampio complesso QRS spontaneo e una frequente stimolazione del ventricolo destro (>20%). Per tali ragioni, sono stati sviluppati degli algoritmi per evitare o minimizzare la stimolazione del ventricolo destro nei pacemaker bicamerale. Il concetto fondamentale alla base di questi algoritmi è la regolazione dell'intervallo di tempo che deve intercorrere tra l'invio di uno stimolo e l'altro all'atrio, quando tali stimoli sono necessari, tenendo conto di dover aumentare l'intervallo AV quanto più possibile al fine di permettere la conduzione intrinseca dello stimolo attraverso il nodo AV ai ventricoli, e quindi eliminare la necessità di stimolare anche il ventricolo. L'implementazione di questi algoritmi include l'uso di una modalità di stimolazione atriale (AAI), con la possibilità di una variazione automatica ad una modalità di stimolazione ventricolare (DDD) nel caso in cui la conduzione atrio-ventricolare fallisca e l'intervallo atrio-ventricolare si prolunghi al di sopra dei valori fisiologici. Tali algoritmi diminuiscono la percentuale di stimolazione ventricolare nei pazienti senza un completo blocco AV permanente. I benefici dati dagli algoritmi volti a evitare la stimolazione del ventricolo destro si traducono in un minor rischio di insorgenza di fibrillazione atriale, insufficienza cardiaca e mortalità. Una problematica causata dall'uso di questi algoritmi è che ritardi atrio-ventricolari molto lunghi (>400 ms) comportano che la contrazione atriale avvenga durante l'inizio della fase diastolica, con conseguenti anomalie dal punto di vista emodinamico, denominate "Sindrome da pseudopacemaker". Gli algoritmi per evitare la stimolazione del ventricolo destro possono anche comportare una stimolazione cardiaca al di sotto della soglia minima programmata. Diversa è la prospettiva per quanto riguarda i pacemaker biventricolari che, al contrario dei pacemaker bicamerale standard, hanno lo scopo di massimizzare la stimolazione ventricolare per attuare la terapia di risincronizzazione cardiaca nel modo più efficace possibile. [4]

Per quanto concerne i pacemaker senza elettrocatereteri, questi hanno la sola possibilità di rilevare l'attività del ventricolo e stimolare, di conseguenza, il ventricolo, ossia possiedono solo la modalità VVI o VVIR. Pertanto, l'utilizzo di tali dispositivi è limitato ai pazienti affetti da una lenta risposta ventricolare agli impulsi o da un blocco AV parossistico e raro; e, al contrario, è controindicato nei pazienti affetti da malattia del nodo del seno o da un blocco AV completo e cronico. [9]

3. Pacemaker rate-responsive

I primi modelli di pacemaker cardiaci erano progettati per stimolare il cuore ad una frequenza fissa prestabilita. Questi pacemaker non tenevano conto della necessità di modulare la stimolazione in base al battito intrinseco e alla variazione della richiesta emodinamica. Inizialmente venne risolto il problema della sovrapposizione tra la stimolazione del pacemaker e l'attività intrinseca del cuore con l'introduzione dei demand pacemaker. Successivamente, negli anni '80, vennero introdotti sensori artificiali per sopperire alle problematiche causate dall'incompetenza cronotropa; questa nuova tecnologia conferì al pacemaker la capacità di essere rate-responsive. Inizialmente, i pacemaker impiantabili possedevano una tecnologia tale da produrre stimoli elettrici da inviare al cuore in modo indipendente dall'effettiva richiesta emodinamica, che può aumentare o diminuire a seconda dell'attività fisica e dello stress emotivo. Infatti, questi dispositivi non possedevano la tecnologia necessaria ad adattare la frequenza di stimolazione a seconda delle necessità dell'individuo e ciò limitava la qualità della vita di un paziente a cui era stato impiantato il pacemaker. Questi modelli di pacemaker sono detti non rate-responsive, proprio perché non possiedono la tecnologia rate-response che consente al pacemaker di stimolare il cuore in base alle effettive necessità e non indistintamente nel tempo. I dispositivi rate-responsive, invece, sono in grado di fornire una stimolazione cardiaca più appropriata, a seconda dall'attività che sta svolgendo il paziente e della conseguente richiesta di ossigeno.

Quando cominciarono le ricerche sui pacemaker bicamerali, gli ingegneri e i fisici si impegnarono per mettere a punto degli algoritmi per migliorare le funzioni di stimolazione cardiaca. Tali algoritmi avevano lo scopo di migliorare le prestazioni dei pacemaker, sulla base di informazioni aggiuntive rilevate tramite sensori inseriti nel pacemaker. Questi sensori possono rilevare l'attività fisica del paziente e adattare di conseguenza il ritmo di stimolazione. L'intenzione era quella di sostituire, laddove il paziente ne necessitasse, la spontanea regolazione del ritmo cardiaco ad opera del sistema nervoso, con una regolazione ad opera del processore del pacemaker, che avviene sulla base delle informazioni elaborate. [8]

I pacemaker rate-responsive controllano la frequenza del battito cardiaco basandosi sulla rilevazione, tramite dei sensori, di alcuni segnali, fisiologici o non fisiologici, oltre che sulla base della frequenza atriale intrinseca. Al fine di riprodurre quanto più possibile l'attività del nodo del seno, i sensori devono avere alcune caratteristiche precise:

- l'output cronotropo deve rispondere tanto tempestivamente quanto il nodo del seno;
- il sensore deve compiere una rilevazione ad alta specificità e alta sensibilità della necessità di aumentare la frequenza del battito cardiaco;
- l'aumento della stimolazione cardiaca deve anche essere proporzionale alla richiesta metabolica;
- l'abbassamento della frequenza cardiaca durante il recupero dopo un certo tempo di esercizio fisico deve essere proporzionale alla richiesta metabolica (rapido abbassamento dopo un tempo di esercizio breve e lento abbassamento sia dopo un esercizio prolungato e intenso, per rispondere al debito di ossigeno, sia in caso di insufficienza cardiaca);
- idealmente, il sensore dovrebbe operare in sistemi a circuito chiuso, rendendo, così, l'adattamento del ritmo cardiaco indipendente da segnali di ingresso non relazionati al cuore;
- un sensore specifico limita i rischi di sovrastimolazione indesiderata e richiede una programmazione meno complessa.

Per la regolazione della frequenza di stimolazione del pacemaker sono stati valutati molti parametri: saturazione di ossigeno, pH venoso, intervallo QT, movimenti corporei, ritmo respiratorio, gittata sistolica, ventilazione polmonare, accelerazione di picco endocardica e variazioni dell'impedenza del ventricolo destro durante il ciclo cardiaco. Gli studi clinici hanno sottolineato, per ogni parametro, i relativi vantaggi. Le difficoltà di impianto e programmazione e l'instabilità dovuta ad interferenze esterne hanno fatto sì che alcuni dei parametri appena citati non fossero idonei ad essere utilizzati; infatti, solo alcuni degli indicatori sono tuttora in uso, con una tecnologia a singolo o a doppio sensore. [13]

Uno dei primi modelli di pacemaker rate-responsive usava come parametro per determinare la frequenza di stimolazione appropriata l'intervallo QT, che è un parametro fisiologico dipendente dalle catecolamine nel circolo sanguigno. Nel 1981 venne introdotta una nuova tipologia di pacemaker rate-responsive che utilizzava dei sensori piezoelettrici. Inizialmente, veniva utilizzato un singolo sensore piezoelettrico per misurare parametri quali vibrazioni e suoni dovuti all'attività fisica.

Negli anni successivi, vennero sperimentati pacemaker a doppio sensore, ossia con due diversi tipi di sensori piezoelettrici, che andavano a misurare diversi parametri, con l'obiettivo di trovare la

miglior combinazione per riuscire ad adattare nella maniera più efficiente possibile il ritmo di stimolazione del pacemaker alle necessità fisiologiche di un paziente attivo. Esistono molte possibili tipologie di sensore che sono state sperimentate negli studi condotti nel corso degli anni: l'accelerometro per la rilevazione dell'attività fisica, microfoni e strumenti di misura a bioimpedenza per la misura della frequenza respiratoria, sensori che misurano la temperatura del sangue, che è usata come indice dell'attività corporea e del livello di saturazione di ossigeno e molti altri. Impiantare questi sensori fisiologici nei pacemaker dà la possibilità ai fisici di ottimizzare i parametri di stimolazione in maniera personalizzata per ciascun individuo. I pacemaker possono anche essere dotati, oltre ai due sensori che misurano parametri fisiologici diversi tra loro, anche di un sensore di cross-checking e di algoritmi che tengano conto di tutti i dati misurati per ottimizzare la performance del pacemaker. [8]

Il rate-response (anche detto rate adaptive pacing) è, dunque, la capacità di un pacemaker di adattare la frequenza di stimolazione alle esigenze fisiologiche dovute all'attività fisica, mentale ed emotiva. Sebbene l'impiego di un pacemaker rate-responsive sia, in certi casi, molto vantaggioso, ad esempio nei pazienti affetti da incompetenza cronotropa, talvolta, il rate-response può comportare l'aumento della frequenza di stimolazione anche quando non è necessario (ad esempio, quando un paziente è connesso ai monitor per l'ECG, questi possono provocare piccole correnti all'interno del corpo, causando un errore di rilevazione che provoca un'eccessiva stimolazione). [3]

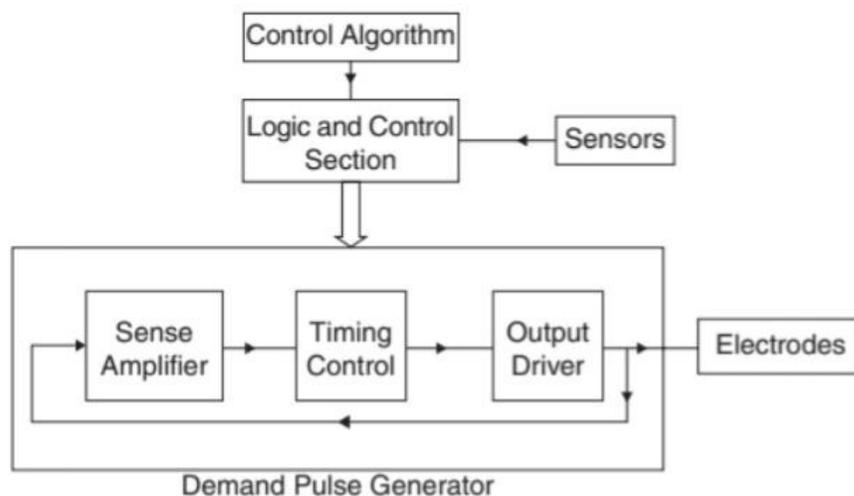


Figura 3.1: Diagramma a blocchi di un pacemaker rate-responsive

3.1 Sensori tradizionali

Idealmente, i sensori che hanno lo scopo di rendere il pacemaker rate-responsive dovrebbero essere capaci di mimare le funzioni del nodo senoatriale per garantire un'appropriate risposta cardiaca in base allo stress fisico e psicologico a cui è sottoposto il paziente, e dovrebbero far sì che il ritmo cardiaco sia adeguato alle necessità metaboliche. Nel corso degli anni sono state studiate molte tipologie di pacemaker rate-responsive. A metà degli anni '70 fu introdotto il primo dispositivo impiantabile capace di rilevare il pH a livello venoso centrale. Questo dispositivo prevedeva che la frequenza di stimolazione cardiaca aumentasse al diminuire del pH venoso poiché, svolgendo attività fisica, il pH diminuisce. Tuttavia, questo sensore non era stabile a lungo termine e dunque tale tecnologia venne abbandonata. [14]

I sensori di attività sono i primi ad essere stati introdotti e anche quelli tuttora più diffusi. Il funzionamento di questi sensori si basa sulla relazione tra l'attività e il ritmo cardiaco. L'attività può essere rilevata sia tramite un sensore a cristallo piezoelettrico che riconosce le onde di pressione muscolare, dovute all'attività fisica, e le converte in un segnale elettrico che invia al pacemaker, sia tramite un accelerometro che identifica le variazioni posturali e i movimenti corporei dovuti all'attività fisica (figura 3.2). I sensori di attività offrono una risposta rapida all'esercizio valutando le vibrazioni corporee o i movimenti. Un adattamento rapido del ritmo cardiaco gioca un ruolo importante nella risposta ad un esercizio fisico intenso. I punti di forza del sensore di attività sono sia la tempestività della risposta, sia una tecnologia semplice alla base del sensore che consente, ad esempio, di personalizzare la caratteristica rate-responsive del pacemaker al singolo paziente. Tuttavia, dopo un'attività fisica prolungata il debito di ossigeno può richiedere un aumento consistente della frequenza che non viene fornito dai sensori di attività durante il

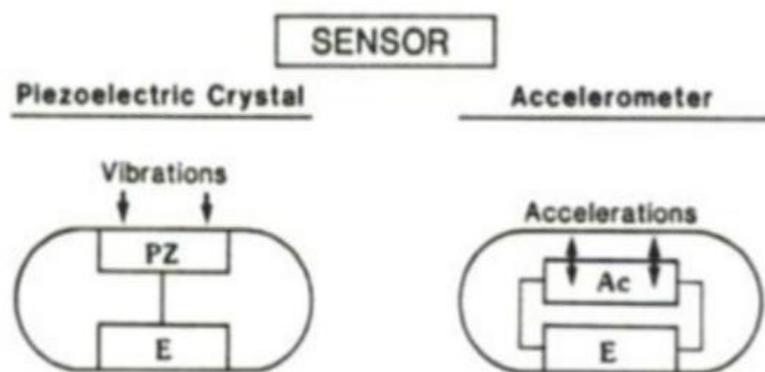


Figura 3.2: Sensori di attività: cristallo piezoelettrico e accelerometro

recupero, poiché questi sensori non sono in grado di rilevare il debito di ossigeno. La principale limitazione di questa tipologia di sensori è che l'adattamento della frequenza potrebbe non essere proporzionale alle richieste metaboliche. Ad esempio, i sensori di attività potrebbero rispondere debolmente ad attività che provochino movimenti toracici minimi (quali esercizi di isometria o stress emotivo), oppure potrebbero aumentare eccessivamente la frequenza cardiaca (in caso, ad esempio, di risata o di tosse). [13]

I sensori metabolici, basati sull'intervallo QT, sulla saturazione di ossigeno del sangue e sul volume corrente polmonare (minute ventilation, MV) forniscono un ritmo di stimolazione cardiaca più specifico e adeguato alle esigenze dovute allo stress fisico e psicologico.

Un parametro che è stato studiato con successo come indicatore della frequenza di stimolazione appropriata è la variazione del contenuto di ossigeno del sangue venoso, misurata tramite la saturazione di ossigeno al ventricolo destro. La principale problematica derivante dall'utilizzo di questo biosensore è che il segnale ricevuto dal sensore di ossigeno mostra fluttuazioni dinamiche che dipendono da numerosi fattori: variazioni nelle condizioni di riflessione della luce intorno al sensore, il movimento di eritrociti con diversi livelli di saturazione di ossigeno, miscelazione incompleta del sangue, la posizione del sensore all'interno della cavità del ventricolo destro e la direzione del fascio di luce emesso.

Un altro indice che è stato valutato per controllare la frequenza di stimolazione è l'intervallo QT, ovvero l'intervallo che intercorre tra lo stimolo e il picco dell'onda T. Questo intervallo varia in seguito ad attività fisica o al rilascio di catecolamine in circolo. Infatti, l'aumento dell'attività fisica e delle catecolamine provoca una diminuzione dell'intervallo QT. Dunque, non solo l'attività fisica, ma anche le catecolamine costituiscono un indicatore fisiologico per adattare la frequenza di stimolazione in risposta all'aumento dell'attività del sistema simpatico, che è dovuta all'esercizio fisico o a particolari stati emotivi. Dunque, questi sensori sono molto specifici. Tuttavia, l'intervallo QT può risultare inaffidabile quando l'onda lenta T non viene rilevata e, inoltre, è affetto ad alterazioni nel caso venga fatto uso di droghe, o in caso di variazioni nei livelli di elettroliti, o in caso di alti livelli di catecolamine in circolo (condizione che si verifica, ad esempio, in caso di insufficienza cardiaca congestiva); oltretutto, siccome richiede la stimolazione ventricolare, il QT non può essere utilizzato come indicatore nei dispositivi con modalità di funzionamento AAIR.

È stata usata anche la respirazione come parametro di interesse per il ripristino del ritmo fisiologico del cuore nei pacemaker respiro-dipendenti. La rilevazione della frequenza respiratoria viene misurata tramite variazioni di impedenza misurate tra il generatore di impulsi e un elettrocatetere ausiliario subcutaneo. È stato dimostrato che usare la variabilità respiratoria come parametro di riferimento rende molto più flessibile la tolleranza all'attività fisica rispetto ad un pacemaker a frequenza costante. Un altro approccio, che ha dato ottimi risultati per la misurazione di questo indice, consente di misurare la ventilazione tramite il calcolo dell'impedenza tra l'elettrocatetere bipolare del pacemaker e il generatore di impulsi. Il pacemaker respiratorio varia il ritmo di stimolazione cardiaca sulla base sia della frequenza respiratoria sia del volume corrente polmonare, entrambi fattori correlati alla ventilazione. Infatti, la ventilazione si è rivelata un indice rappresentativo dell'attività fisica svolta dall'individuo. Le limitazioni dei pacemaker respiro-dipendenti sono una bassa affidabilità nei pazienti con malattie polmonari ostruttive, falsi positivi in caso di iperventilazione e interferenze dovute alla postura. [13,14]

Far operare un unico sensore potrebbe non rendere ottimale la caratteristica rate-responsive del pacemaker; infatti, secondo quanto appena descritto, nessun sensore può riprodurre il comportamento del nodo del seno durante tutte le attività della vita quotidiana. Di conseguenza, l'uso di due sensori che hanno funzioni diverse, ma che forniscono informazioni complementari è vantaggioso. A tale scopo la modulazione del ritmo cardiaco deve essere considerata a tre diversi livelli:

1. risposta a breve termine in caso di sforzi o particolari stati emotivi;
2. modulazione a medio termine per rispondere alle variazioni del ritmo cardiaco durante il giorno e la notte dovute al ciclo circadiano;
3. regolazione a lungo termine per ottenere diverse variazioni di stimolazione in base ai periodi di attività e di riposo.

La combinazione di sensori più utilizzata prevede un sensore di attività, per una risposta rapida in caso di attività fisica leggera o di breve durata e un sensore metabolico (ad esempio, un sensore respiro-dipendente o un sensore dell'intervallo QT), che fornisce un incremento dell'attività cardiaca meno tempestivamente, ma in maniera proporzionale e stabile durante l'attività fisica e decelera la stimolazione altrettanto proporzionalmente durante il recupero, inoltre, il sensore metabolico provvede ad aumentare il battito cardiaco anche in caso di stress emotivo. La

combinazione di un sensore metabolico e uno di attività può anche essere sfruttata per ottenere una variazione del ritmo cardiaco compatibile con il ciclo circadiano e, nello specifico, con due frequenze di stimolazione diverse a seconda che sia giorno o notte. Quando il sensore di attività è stimolato costantemente viene utilizzata la frequenza di stimolazione prevista per il giorno. Al contrario, quando il sensore rileva un basso livello di segnale per un periodo consistente di tempo, viene utilizzata la frequenza di stimolazione prevista per la notte. In questo caso, il sensore metabolico ha il ruolo di modulare, sul lungo termine, l'algoritmo che stabilisce il passaggio dall'una all'altra frequenza di stimolazione. Tuttavia, potrebbero insorgere complicazioni dovute ad interazioni anomale tra i due sensori. [13]

Uno studio ha comparato i benefici dovuti all'associazione di due sensori, un accelerometro e un sensore della ventilazione, e all'uso di un singolo sensore, un accelerometro, dimostrando che l'uso di un pacemaker a doppio sensore ripristina la risposta cronotropa e consente un significativo miglioramento della capacità di esercizio rispetto all'utilizzo di un unico sensore. Questo risultato è ancor più accentuato nei pazienti con una forte incompetenza cronotropa.

Le caratteristiche di un sensore, che sia usato singolarmente o in coppia, sono spesso dovute a delle impostazioni di default. Ma, tramite alcuni studi, si è cercato di capire quanto un'ottimizzazione individuale dei sensori potesse migliorare la qualità della vita e la capacità di esercizio. Un recente studio ha dimostrato che dopo un mese di adattamento delle specifiche del sensore al singolo individuo la capacità di esercizio risulta migliorata e la massima frequenza di stimolazione aumenta, benché la qualità della vita rimanga invariata. Oltretutto, uno studio condotto tramite un trial randomizzato controllato in singolo cieco, che ha comparato la stimolazione di un pacemaker bicamerale a quella di un pacemaker bicamerale con una modulazione individuale della frequenza in pazienti con una disfunzione del nodo del seno, ha fallito nel dimostrare l'efficacia della modulazione nel miglioramento della qualità della vita. [14]

3.2 Sensori emodinamici

I sensori emodinamici rilevano cambiamenti nelle performance emodinamiche del cuore che dipendono, in parte, dalla regolazione inotropa delle fibre miocardiche indotta dal sistema nervoso autonomo. In condizioni fisiologiche, le proprietà inotropa e cronotropa sono controllate in modo

tale da modulare con sinergia il ritmo cardiaco in base alla domanda metabolica. Una volta che la compensazione emodinamica è raggiunta il sistema è regolato. Grazie a questo sistema di feedback negativo, in caso di incompetenza cronotropa, la modulazione della contrattilità cardiaca può consentire un tempestivo adattamento del ritmo cardiaco, riducendo così il rischio di sovrastimolazione. Sono stati progettati specifici sensori per misurare le diverse espressioni della forza di contrazione cardiaca.

I principali sensori intracardiaci che ad oggi sembrano essere i migliori per misurare i parametri emodinamici sono quelli che misurano il picco di accelerazione endocardiaca (PEA), l'impedenza ventricolare dovuta ad una stimolazione a circuito chiuso (CLS, dall'inglese Closed Loop Stimulation) e l'impedenza transvalvolare (TVI). [14]

3.2.1 Picco di accelerazione endocardiaca (PEA)

Lo stato di contrattilità del cuore può essere definito in termini di meccanica ventricolare tramite la massima velocità di accorciamento degli elementi contrattili del miocardio. Oltre vent'anni fa, fu sperimentato un pacemaker rate-responsive che basava la modulazione della stimolazione cardiaca sulla rilevazione del picco dp/dt del ventricolo destro. È stato dimostrato che il picco dp/dt del ventricolo destro riflette sufficientemente bene l'attività contrattile dell'intero cuore; tuttavia, la problematica principale risulta essere la misurazione a lungo termine della grandezza dp/dt a causa della pressione del muscolo ventricolare sulla membrana del trasduttore e dell'incapsulamento da parte dei tessuti di parte del sensore.

La misurazione delle vibrazioni endocardiche tramite l'impiego di un accelerometro nel ventricolo destro durante la sola fase isovolumetrica consente di valutare un parametro che dà informazioni sulla contrattilità cardiaca: il picco dell'accelerazione sistolica isovolumetrica, chiamato picco di accelerazione endocardiaca (PEA, Peak Endocardial Acceleration). Il PEA è registrato tramite un accelerometro collocato all'estremità di un apposito elettrocatteter, il quale è sensibile alle vibrazioni della parete del ventricolo destro, generate dall'attività meccanica del cuore. È interessante notare che nonostante il sensore si trovi nel ventricolo destro, l'ampiezza del PEA è determinata dalla forza delle contrazioni nel ventricolo sinistro, dove vengono generate le contrazioni miocardiche sistoliche. Il monitoraggio dinamico del PEA garantisce una risposta

rapida in termini di modulazione della frequenza di stimolazione cardiaca. Il sensore del PEA fornisce buone prestazioni a lungo termine anche nei pazienti con insufficienza cardiaca.

Più di recente è stata introdotta un'altra applicazione dell'accelerometro intracardiaco: oltre al primo PEA (PEA I), misurato durante la sistole isovolumetrica e corrispondente al primo suono cardiaco, il sensore può anche misurare il PEA II (figura 3.3). Il PEA II viene misurato durante il rilassamento isovolumetrico e corrisponde al secondo suono cardiaco. Studi sperimentali mostrano che l'ampiezza del PEA II riflette la velocità con cui aumenta il gradiente di pressione attraverso la valvola aortica nel momento in cui la valvola si chiude; questa velocità dipende dalla velocità di riduzione della pressione ventricolare (dp/dt , che avrà segno negativo) e, inoltre, si ipotizza che possa dipendere anche dal postcarico, ossia la tensione ventricolare durante la sistole, sebbene non sia ancora confermato.

Inoltre, il segnale PEA può essere misurato in diversi punti del cuore; infatti, è stato recentemente dimostrato che il PEA misurato nell'atrio è affidabile e proporzionale al PEA misurato nel ventricolo. La principale complicanza derivante dalla misurazione del PEA è la necessità di utilizzare un apposito elettrocattetero dotato di accelerometro, il che limita il bacino dei pazienti che possano beneficiare di questo sensore. [14]

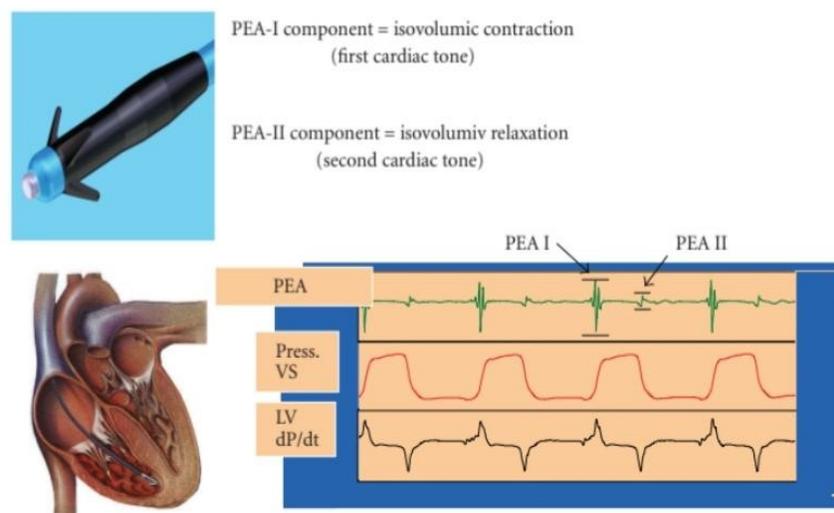


Figura 3.3: Il sensore del PEA misura il PEA I durante la fase di contrazione isovolumetrica e il PEA II durante la fase di rilassamento isovolumetrico

Il sensore del PEA è spesso usato in combinazione con un sensore di attività; tuttavia, data la sua rapida risposta e la sua appropriata modulazione del ritmo cardiaco in diverse condizioni, talvolta può anche essere considerata la possibilità di usarlo come singolo sensore. [13]

3.2.2 Impedenza ventricolare intracardiaca

Una metodica interessante per ottenere un pacemaker che funzioni in maniera quanto più fisiologica è l'integrazione del dispositivo di stimolazione nel naturale sistema cardiocircolatorio. Questo concetto è stato realizzato con l'impiego della stimolazione a circuito chiuso (Closed Loop Stimulation, CLS), che converte informazioni riguardanti la circolazione, misurate nel ventricolo destro, in una frequenza cardiaca appropriata. Anche in condizioni patologiche, la dinamica della contrazione miocardica riflette le informazioni provenienti dalla circolazione. La regolazione inotropica modifica la contrattilità del miocardio, che, conseguentemente, fornisce informazioni riguardanti lo stato emodinamico. Sulla base di questa correlazione i pacemaker CLS rilevano cambiamenti nella dinamica di contrazione miocardica, per mezzo di una misurazione intracardiaca, e li associano ad una specifica frequenza di stimolazione. In questi pacemaker, la variazione della contrattilità miocardica riflette variazioni dell'impedenza intracardiaca unipolare, misurata tra l'elettrodo ventricolare del catetere bipolare convenzionale e il generatore di impulsi. Durante la contrazione miocardica, la proporzione del sangue e del miocardio variano nelle vicinanze dell'elettrodo. Finché la resistenza specifica del sangue differisce significativamente da quella del miocardio, la dinamica della contrazione miocardica può essere facilmente individuata

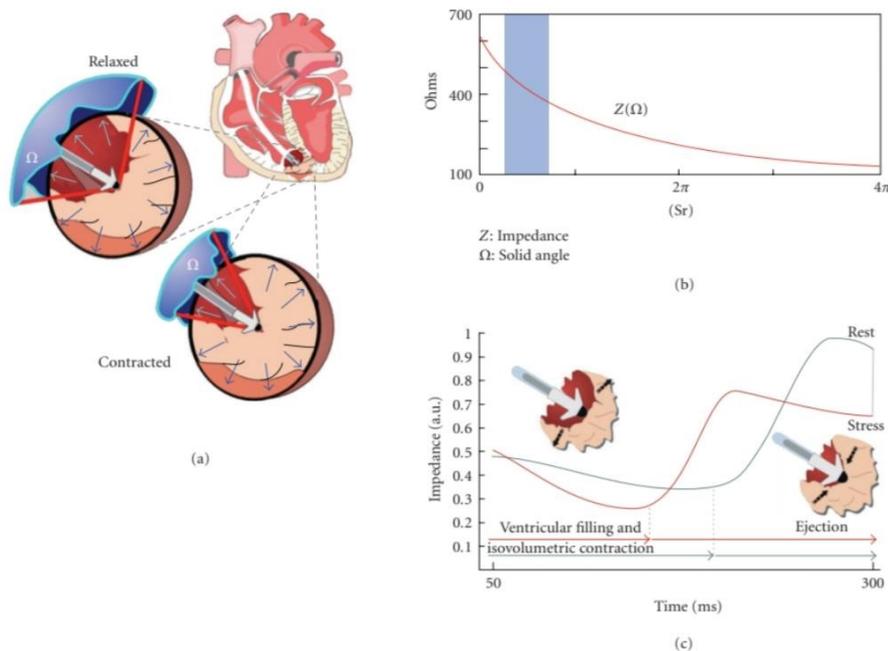


Figura 3.4: (a) Variazioni di proporzione tra sangue e miocardio, (b) L'aumento del volume di sangue provoca la diminuzione dell'impedenza intracardiaca, (c) L'aumento della contrattilità cardiaca causa l'aumento dell'impedenza.

dall'andamento nel tempo della curva di impedenza. Perciò, misurando l'impedenza intracardiaca unipolare, si possono misurare in maniera affidabile i cambiamenti nella contrattilità miocardica (figura 3.4).

In uno studio è stato dimostrato che i pacemaker CLS, nei pazienti con incompetenza cronotropa, consentono una risposta cardiovascolare globale durante l'esercizio fisico paragonabile a quella di un individuo sano. Inoltre, i pacemaker CLS sono indicati anche per i pazienti affetti da sindrome vasovagale refrattaria e ricorrente.

Attualmente i pacemaker CLS sono in grado di agire sia sul battito rilevato sia sul battito stimolato, superando così uno dei maggiori limiti dei pacemaker CLS precedenti, i quali richiedevano necessariamente una stimolazione ventricolare permanente. [14]

3.2.3 Impedenza transvalvolare (TVI)

L'impedenza cardiaca può essere utilizzata per rilevare cambiamenti nel volume diastolico finale ventricolare o variazioni tra il volume diastolico e il volume finale diastolico. È usata l'impedenza assoluta, invece, nelle variazioni da picco a picco. Ciò è possibile se vengono esaminati dei segnali di impedenza ad alta qualità, stabili e privi di rumore. Questo obiettivo è stato raggiunto grazie al recente sviluppo di metodi di registrazione dei segnali, che registrano l'impedenza tra l'atrio destro e il ventricolo destro, chiamata impedenza transvalvolare (TVI). TVI è un'onda regolare periodica con un valore minimo durante la sistole atriale (precisamente in corrispondenza della fine della fase diastolica) e un massimo alla fine dell'intervallo QT (precisamente in corrispondenza della fine della fase sistolica). Il minimo nel segnale TVI viene registrato in prossimità del massimo riempimento ventricolare ed è un indicatore di tutte le grandezze che modificano il precarico. Il valore massimo del TVI, che viene registrato al termine della sistole ventricolare, ossia in corrispondenza del volume ventricolare minimo, fornisce informazioni in merito alle variazioni nella contrattilità cardiaca (figura 3.5). Le variazioni relative della gittata sistolica e della frazione di eiezione del ventricolo sinistro forniscono un indice cardiaco inotropo, completamente indipendente dagli effetti del precarico. Nonostante i dati del TVI facciano riferimento al ventricolo destro, le informazioni principali che si possono trarre, riguardanti l'emodinamica, sono estendibili

all'intero sistema cardiocircolatorio e la stessa cosa vale, sotto determinate condizioni, anche per la gittata cardiaca, che risulta la stessa nell'arteria polmonare e nell'aorta. [14]

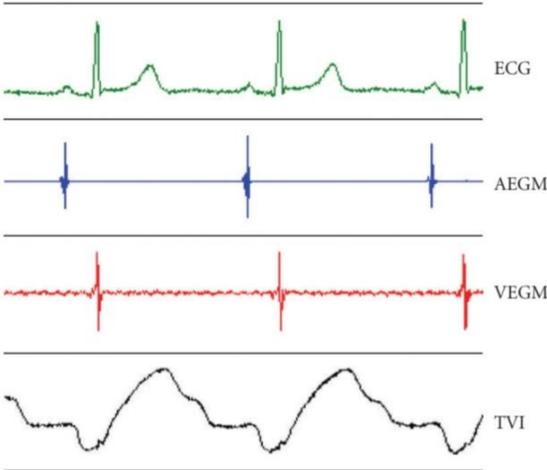


Figura 3.5: La forma d'onda della TVI rispecchia l'andamento del volume ventricolare durante il ciclo cardiaco. TVI aumenta durante la sistole ventricolare e diminuisce durante il periodo di riempimento ventricolare attivo e passivo

Conclusioni

Quanto emerge dall'analisi sugli sviluppi avvenuti in ambito di pacemaker e dallo stato dell'arte dei dispositivi attuali è che gli studi svolti nel corso degli anni abbiano rincorso, man mano, l'obiettivo di rendere il pacemaker quanto più privo di difetti e quanto più capace di adattarsi alle esigenze del paziente. Inizialmente, le modifiche apportate ai pacemaker sono state radicali: si è passati da un dispositivo "indossabile" ad uno completamente impiantabile, le dimensioni sono state ridotte drasticamente, la durata della batteria è sensibilmente aumentata e il pacemaker è diventato capace non solo di stimolare, ma anche di rilevare l'attività intrinseca. Dopodiché sono subentrate alcune modifiche volte a perfezionare il dispositivo, come, ad esempio, la scelta di una tipologia di sensore rate-responsive piuttosto che un'altra, o l'introduzione di software capaci di rilevare anomalie tramite l'analisi del tracciato elettrocardiografico misurato a livello intracardiaco.

Dunque, i pacemaker, a oltre sessant'anni dal primo impianto, si sono evoluti da semplici dispositivi, volti a prevenire gravi bradicardie, a sistemi complessi e altamente programmabili. I pacemaker sono diventati dispositivi medici sicuri e affidabili, di cui esistono un'ampia disponibilità di modelli e di funzionalità.

Le nuove prospettive per gli studi riguardanti la stimolazione cardiaca mirano a ridurre sempre di più le complicazioni derivanti dall'impianto di un pacemaker. Infatti, ha già cominciato a prendere piede la frontiera dei pacemaker senza elettrocateri, i quali riducono il rischio di doversi sottoporre ad un eventuale intervento di sostituzione degli elettrocateri nel caso questi si rompano e, inoltre, riduce il rischio di infezione, facilitata dagli elettrocateri in quanto dispositivi transvenosi. Questi pacemaker, però, ad oggi, possono essere utilizzati per un numero limitato di pazienti, in quanto possono stimolare una sola camera cardiaca.

La riduzione delle dimensioni del pacemaker e le sue sempre più numerose funzionalità, che necessitano di energia, richiedono batterie che possano fornire una più alta densità di corrente, ad una tensione appropriata, rispetto alle batterie litio-iodio (attualmente in uso), mantenendo, al contempo, la stessa densità di energia volumetrica del sistema. Queste batterie possono inviare correnti dell'ordine del milliampere senza una significativa caduta di tensione. Tale sistema è compatibile con un rivestimento di titanio, consentendo una riduzione del 50% del peso rispetto a un pacemaker litio-iodio delle stesse dimensioni. Le celle di queste batterie sono state progettate e

testate in laboratorio e hanno dimostrato di essere adatte ad essere applicabili in pacemaker avanzati. [1]

Continueranno gli sforzi per diminuire ulteriormente le dimensioni dell'hardware. Inoltre, nonostante la durata della batteria dei pacemaker sia considerevolmente aumentata negli anni, attestandosi intorno ai dieci anni, questa durata non è sufficiente ad evitare gli interventi di sostituzione del dispositivo. Infatti, sono oggetto di studio nuovi progetti di pacemaker con due obiettivi principali: abbassare l'impedenza, usando materiali più attivi e concentrati e aumentare l'area della superficie dell'anodo.

Ci sono anche degli studi preliminari per quanto riguarda l'alimentazione del pacemaker, che si stanno concentrando sulla possibilità di introdurre dei dispositivi senza batteria, che utilizzino dei cavi flessibili piezoelettrici per convertire l'energia meccanica dovuta al movimento cardiaco in energia per alimentare il pacemaker. [9]

Un'altra prospettiva vagliata dai ricercatori è quella di realizzare pacemaker biologici, il che consentirebbe di superare sia i problemi di compatibilità tra il dispositivo e corpo umano che quelli dovuti agli elettrocateri dei sistemi elettronici. Tuttavia, i pacemaker biologici non solo non sono ancora pronti per delle applicazioni cliniche, ma è anche molto difficile che possano raggiungere il livello di performance e affidabilità degli attuali pacemaker, almeno nel breve termine. [8]

Bibliografia

- [1] Venkateswara Sarma Mallela, Ilankumaran V, Srinivasa Rao N. “Trends in Cardiac Pacemaker Batteries”. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*, 2004;4(4):201-212.
- [2] Victor A Maltsev, Edward G Lakatta. Normal heart rhythm is initiated and regulated by an intracellular Calcium clock within pacemaker cells. *Heart Lung and Circulation*, 2007; 16(5): 335-348.
- [3] Sandro A.P. Haddad, Richard P.M. Houben, and Wouter A. Serdijn . The Evolution of Pacemakers. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 2006;(11):38-48.
- [4] Siva K Mulpuru, Malini Madhavan, Christopher J McLeod, Yong-Mei Cha, Paul A Friedman. Cardiac Pacemakers: Function, Troubleshooting, and Management. *Journal of The American College of Cardiology*, 2017;69(2):189-210.
- [5] Eugenio Cingolani, Joshua I Goldhaber, Eduardo Marbán. Next-generation pacemakers: from small devices to biological pacemakers. *Nature Reviews Cardiology*, 2018;3(15):139-150.
- [6] David Katz, Toshio Akiyama. Pacemaker Longevity: The World’s Longest-Lasting VVI Pacemaker. *A.N.E.* 2007;12(3):223-226.
- [7] Pentti M Rautaharju, Borys Surawicz, Leonard S Gettes. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. *Journal of The American College of Cardiology*, 2009;53(11):982-991.
- [8] Ratko Magjarević, Božidar Ferek-Petrić. Implantable Cardiac Pacemakers - 50 Years from the First Implantation. *Zdrav Vestn*, 2010;79(13):55-67.
- [9] Nishant Verma, Bradley P Knight. Arrhythmia & Electrophysiology Review. *Radcliffe Cardiology* 2019;8(3):228-233.
- [10] Sandro A. P. Haddad, Sebastian Gieltjes, Richard Houben, Wouter A Serdijn. An Ultra Low-Power Dynamic Translinear Cardiac Sense Amplifier for Pacemakers, 2004;(4):37-40.
- [11] Shahadat Hossain. A very low-power CMOS mixedsignal IC for implantable pacemaker applications. *IEEE Journal of Solid-state Circuits*, 2004;39(12):2445-2456.
- [12] Malini Madhavan, Siva K Mulpuru, Christopher J McLeod, Yong-Mei Cha, Paul A Friedman. Advances and Future Directions in Cardiac Pacemakers. *Journal of The American College of Cardiology*, 2017;69(2):211-235.
- [13] Simonetta Dell’Orto, Paolo Valli, Enrico Maria Greco. Sensors for Rate Responsive Pacing. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*, 2004; 4(3): 137-145.
- [14] Eraldo Occhetta, Miriam Bortnik, and Paolo Marino. Usefulness of Hemodynamic Sensors for Physiologic Cardiac Pacing in Heart Failure Patients. *SAGE-Hindawi Access to Research, Cardiology Research and Practice*, 2011;(8):1-8.