

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

SCUOLA DI INGEGNERIA

DIPARTIMENTO di
INGEGNERIA DELL'ENERGIA ELETTRICA E DELL'INFORMAZIONE
"Guglielmo Marconi"
DEI

CORSO DI LAUREA IN
Ingegneria Biomedica

TESI DI LAUREA
in
Computational Cardiology

La modulazione della contrattilità cardiaca

Una tecnica innovativa per il trattamento dell'insufficienza cardiaca

CANDIDATO

Simone Sgubbi

RELATORE

Chiar.mo Prof. Stefano Severi

CORRELATRICE

Chiara Bartolucci

Anno Accademico
2022/2023

Sessione
IV

Sommario:

ABSTRACT:	3
INTRODUZIONE	4
IL CUORE	4
INSUFFICIENZA CARDIACA	5
TERAPIA MEDICA OTTIMALE	7
LA MODULAZIONE DELLA CONTRATTILITÀ CARDIACA	8
FUNZIONAMENTO FISIOLÓGICO	8
TEST IN VITRO E MODELLI 3D	9
MODALITÀ D'IMPIANTO	12
EFFETTI SECONDARI DERIVANTI DALL'USO CRONICO DELLA CCM	16
TRIAL CLINICI	17
CCM SULL'INSUFFICIENZA CARDIACA CON PRESERVATA FRAZIONE DI EIEZIONE	19
OSSERVAZIONI	19
LIMITAZIONI DEGLI STUDI CLINICI	19
LIMITAZIONE DELLO SVILUPPO DELLA CCM	20
CONCLUSIONI E CONSIDERAZIONI	20
DOMANDE IRRISOLTE	21
BIBLIOGRAFIA	22
RINGRAZIAMENTI	27

Abstract:

La modulazione della contrattilità cardiaca è una terapia in fase di sviluppo per la cura dell'insufficienza cardiaca, una delle malattie cardiovascolari più gravi dell'ultimo ventennio a causa della scarsità di protocolli e direttive per il trattamento e degli alti tassi di ospedalizzazione e di mortalità nella popolazione al di sopra dei 65 anni, fino al 50% nei casi più gravi.

Infatti, è stimato che solamente un paziente ogni tre sia idoneo per i trattamenti non farmacologici più diffusi (i.e. defibrillatore impiantabile se la frazione di eiezione del ventricolo sinistro è maggiore del 35% oppure terapia di risincronizzazione cardiaca se l'elettro cardiogramma evidenzia la durata del complesso QRS minore di 130 ms ed un blocco di branca sinistra del fascio di His).

La modulazione della contrattilità cardiaca consiste in un segnale bifase ad alto voltaggio applicato nel setto interventricolare durante il periodo refrattario assoluto della contrazione cardiaca, attraverso un dispositivo impiantabile; a differenza delle terapie attualmente in uso rappresenta un'alternativa efficace per migliorare sia i sintomi che la qualità di vita dei pazienti e recentemente è stata approvata dalla Food and Drug Administration come trattamento dei pazienti non responsivi ad altre terapie.

Introduzione

Il cuore

Il cuore è una pompa muscolare cava (Figura 1), leggermente più grande di un pugno, ha il compito di sostenere la circolazione cardiaca. La peculiarità del cuore, rispetto ad altri muscoli è la capacità di autogenerare i potenziali d'azione che inducono la contrazione attraverso cellule specializzate, dette peacemaker, distribuite in diverse strutture, tra le più importanti ci sono il nodo senoatriale ed il nodo seno ventricolare.

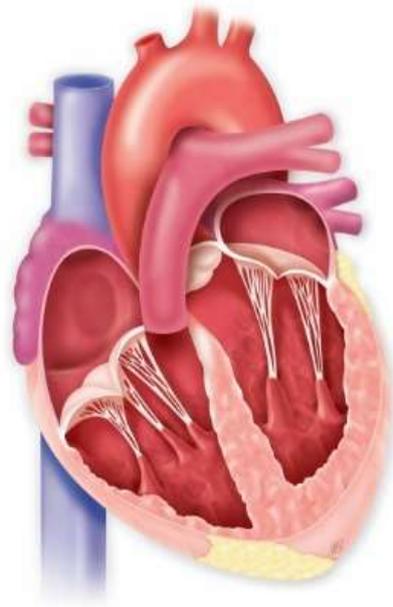


Figura 1: Struttura anatomica del cuore, è possibile osservare le 4 camere, l'arco aortico superiore, l'arteria polmonare e le vene cave (<https://www.gvmnet.it/patologie/cuore>).

Il processo di contrazione avviene in seguito ad una stimolazione, che apre i canali del calcio di tipo L (LTCC), attraverso i quali entra una piccola quantità di calcio nei cardiomiociti, questa fa attivare i recettori rianodinici (RyR) che riversano tutto il calcio contenuto nel reticolo sarcoplasmatico (SR); il calcio si lega ai filamenti di troponina e di tropomiosina, permettendo lo scorrimento della miosina sull' actina, generando la contrazione muscolare, successivamente le pompe SERCA e gli scambiatori sodio calcio (NCX) rimuovono il calcio dai cardiomiociti riportandolo nel SR e consentendo il rilassamento.

Insufficienza cardiaca

L'insufficienza cardiaca (HF) è una delle malattie cardiache più pericolose del XXI secolo, a causa di scarse diagnosi preventive e linee guida per il trattamento (GDMT). Si stima che globalmente ne siano affette almeno 25 milioni di persone tra tutte le varie forme di insufficienza cardiaca, questo ingente valore rispecchia una popolazione mondiale la cui età media sta continuamente aumentando ed una capacità sempre maggiore nella cura di altre malattie cardiache; infatti, tra i fattori di rischio sono presenti tutte quelle patologie che danneggiano il cuore (e.g. cardiomiopatie, malattia coronarica) o richiedono al cuore di modificare il volume di sangue pompato (e.g. ipertensione arteriosa, diabete, malattie alle valvole cardiache).

L'HF può anche assumere una forma cronica (CHF), a cui sono legate delle complicanze, quali: la modifica strutturale dell'organo cardiaco, i.e. un aumento del volume del ventricolo sinistro (LV) o inspessimento delle pareti del LV (Figura 2); la modifica dell'espressione genica del miocardio, causando una reversione fenotipica (i.e. il ritorno alla lettura dei geni fetali) ne consegue che le fibre cardiache siano disposte con un pattern più giovanile con una sovraregolazione del peptide natriuretico cerebrale (BNP) e NCX, ed una sottoregolazione di RyR, pompe SERCA, catene pesanti della miosina (MHC); questa è una delle modalità di compensazione effettuate dal cuore per provare a contenere gli effetti dell'HF, finendo per peggiorare la condizione del malato nel lungo periodo.

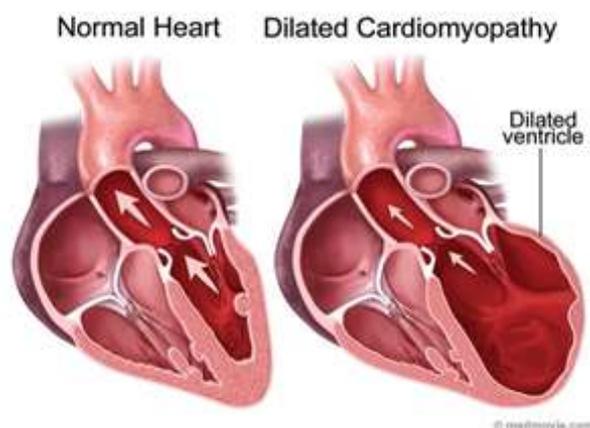


Figura 2: Cardiomiopatia dilatativa, forma di insufficienza cardiaca che si associa a una ridotta frazione di eiezione, colpisce più frequentemente il ventricolo sinistro (<https://www.cardiochirurgiasancamillo.it/18/scompenso-cardiaco.html>)

Questo causa un'alterazione nell'omeostasi del calcio nei cardiomiociti, diminuendo i valori di picco e dilazionando l'ingresso e l'uscita del calcio; non sono più presenti momenti in cui la concentrazione del calcio sia elevata o ridotta, quindi il muscolo contratto o rilassato; ma ci sono delle contrazioni parziali continuative da parte delle fibre muscolari (Figura 3) (Cappannoli L et al. 2021, Patel PA et al. 2021, Rao IV et al. 2020).

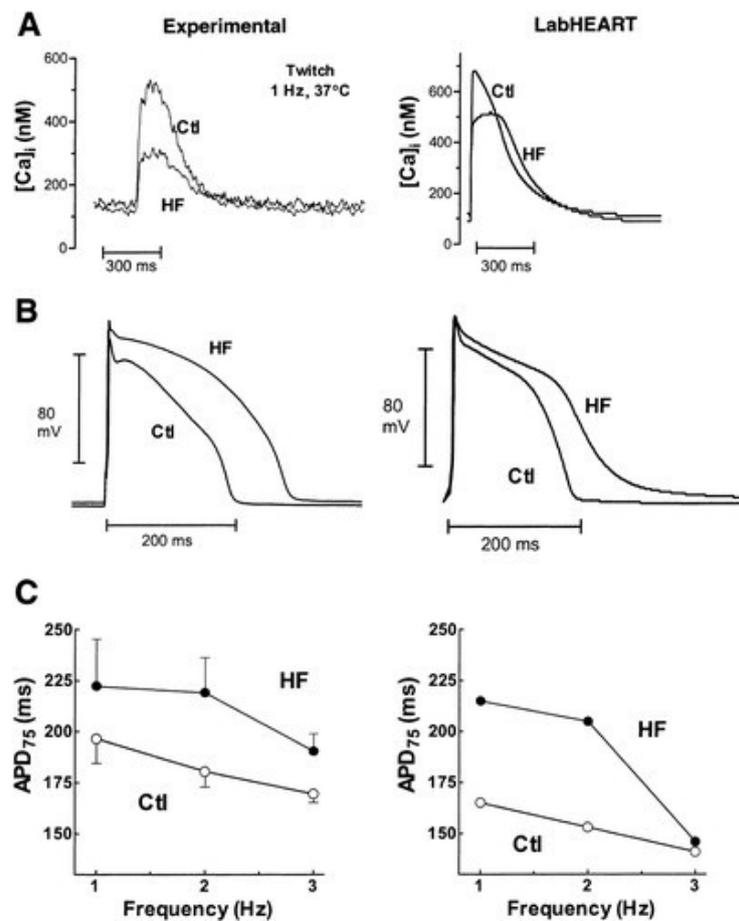


Figura 3: Confronto dei dati ottenuti sperimentalmente (sinistra) con una simulazione in silico (destra) da Puglisi JL et al. 2001 su un gruppo di conigli affetti da insufficienza cardiaca.; i dati riguardano flusso del calcio (A), potenziale d'azione cardiaco (B) e durata dei singoli potenziali d'azione al variare della frequenza di stimolazione (C).

A livello diagnostico e terapeutico, l'HF viene divisa in tre gruppi, in funzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF); ovvero insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta (HFrEF, $LVEF \leq 40\%$), insufficienza cardiaca con frazione di eiezione intermedia (HFmrEF, $40\% \leq LVEF \leq 50\%$) e insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata (HFpEF, $LVEF \geq 50\%$) (Ponikowski P et al. 2016).

Terapia medica ottimale

Benché tutte le forme di HF abbiamo alta mortalità e morbosità gli studi delle ultime due decadi si sono concentrati principalmente sul HF_rEF, avendo un tasso di mortalità molto elevato rispetto alle altre tipologie (Figura 4).

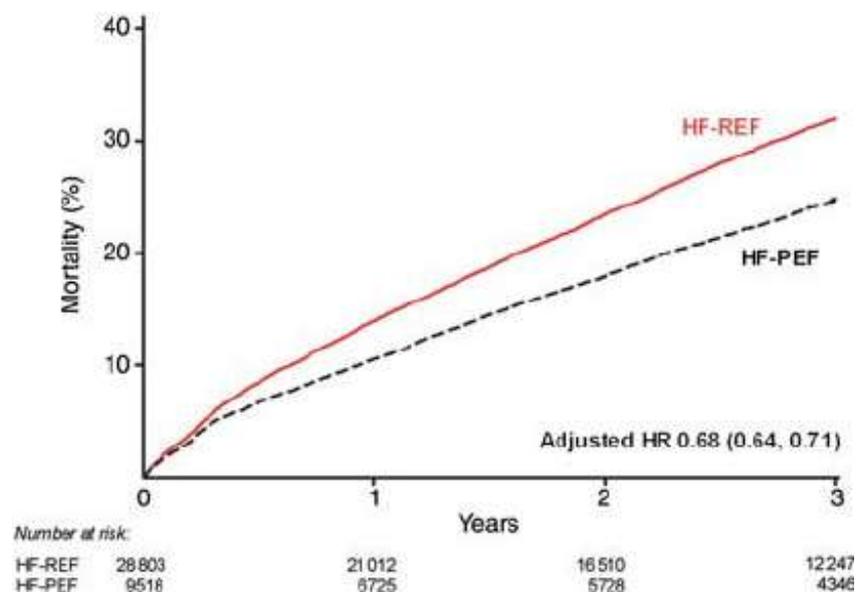


Figura 4: Mortalità nei pazienti con H_rEF e H_pEF, pesata per età, sesso, eziologia dell'insufficienza cardiaca, ipertensione, diabete e fibrillazione atriale (Jonathan DR et al. 2011).

La terapia medica ottimale (OTM) utilizza sia metodi farmacologici (e.g. ACE inibitori, ARNI, beta bloccanti e MRAs) che dispositivi impiantabili (e.g. CRT defibrillator) (Figura 5), questi ultimi solitamente hanno risultati migliori, ma sono indicati solamente per sottoinsiemi specifici della popolazione, i.e. coloro con LVEF compresa tra 25% e 40% ed una durata del complesso QRS minore di 130 ms, e tra quelli che rientrano in questa categoria solamente una piccola percentuale si dimostra responsiva alle cure.

Nonostante i miglioramenti tecnologici, i progressi ottenuti sono solamente una piccola riduzione della mortalità ed un lieve aumento della qualità di vita dei pazienti, infatti la patologia rimane in gran parte non curabile, con un'alta mortalità circa del 12% (D'Onofrio A et al. 2023). Questo è aggravato dal fatto che i dispositivi impiantabili non hanno ricevuto sostanziali miglioramenti dalla pubblicazione delle linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) del 2016 (Cappannoli L et al. 2021, Patel PA et al. 2021, Rao IV et al. 2020).



Figura 5: Cobalt™, defibrillatore impiantabile per CRT (terapia di risincronizzazione cardiaca) a tre elettrodi prodotto dalla Medtronic (<https://www.lifetree.it/prodotto-biomedicale/pacemaker-medtronic-cobalt-xt-hf/>).

La modulazione della contrattilità cardiaca

Funzionamento fisiologico

La modulazione della contrattilità cardiaca (CCM) è un nuovo trattamento per l'HF, si basa su impulsi non eccitatori ad alto voltaggio, applicati nel setto interventricolare durante il periodo refrattario assoluto della contrazione cardiaca, così da non interferire con il normale ritmo cardiaco o la propagazione dei potenziali. L'obiettivo principale della terapia è aiutare il cuore nei processi di gestione del calcio, al fine di garantire delle contrazioni più efficaci. Il meccanismo di funzionamento è attualmente dibattuto, le teorie più accreditate sono: (1) aumento dell'apertura dei RyR, il quale causerebbe un maggior afflusso di calcio all'interno delle cellule durante la fase di contrazione; (2) aumento della fosforilazione del fosfolambano, poiché il fosfolambano fosforilato non può inibire il funzionamento delle pompe SERCA, aumentando il contenuto di calcio all'interno del SR, che potrà essere rilasciato nel muscolo durante le successive contrazioni: questa teoria è supportata anche dal fatto che la diminuzione di calcio intracellulare in assenza di contrazioni è dimostrata ridurre l'attività cellulare in vitro e aritmie ventricolari spontanee nei modelli in vivo di HFrEF; (3) una sovraregolazione e/o attivazione multipla dei LTCC aumenterebbe il flusso o la durata del flusso ionico durante la fase di plateau della contrazione muscolare, anche se questa ipotesi sarebbe correlata con un aumento delle aritmie; (4) studi alternativi propongono anche un potenziale ruolo dei nervi cardiaci simpatici e del rilascio di norepinefrina; queste ipotesi non sono mutualmente esclusive, infatti c'è un'alta possibilità che la CCM agisca attraverso più di una di queste modalità.

Test in vitro e modelli 3D

Fino agli ultimi anni gli studi sulla CCM erano molto dispersivi e difficili da comparare tra di loro, poiché si studiava quali potessero essere i parametri clinici standard per l'applicazione della terapia; quindi, in ogni studio si avevano diverse caratteristiche (e.g. durata, intensità, monofase o bifase).

In un contesto così frammentato, la ricerca di Feaster TK et al. del 2021 si pone come capostipite per la realizzazione di un modello utilizzabile per studi futuri, grazie all'utilizzo di stimolazioni CCM con parametri clinici standard su cardiomiociti derivati da cellule staminali umane *in vitro* disposte in singolo strato (Figura 6) su un substrato flessibile all'interno di una piastrina a sei pozzetti per studiare, mediante analisi video fluoroscopiche, gli effetti che la stimolazione ha sulla contrattilità, sulla durata e l'intensità dei gradienti del calcio e sull'elettrofisiologia delle cellule.

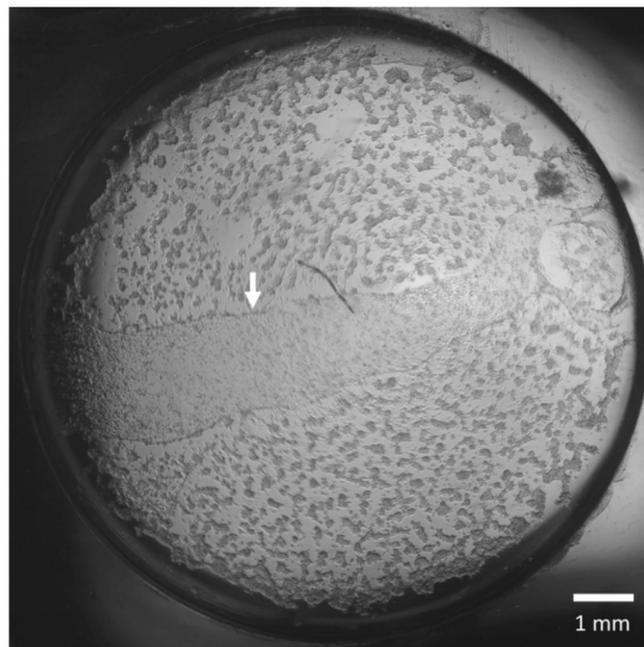


Figura 6: hiPSC-CM (cardiomiociti umani derivati da cellule staminali pluripotenti indotte) su Matrigel Matress, la freccia bianca indica il perimetro del Matrigel (Feaster TK et al. 2021)

Lo studio si è concentrato sugli effetti di CCM acuta, i.e. applicata per brevi periodi trascurando gli effetti a lungo termine, su contrattilità, velocità di spostamento del calcio e proprietà elettriche.

Le cellule sono state stimulate con un'onda quadra alla frequenza di 1Hz composta da una stimolazione di 2ms a 14V/cm per stabilire un ritmo contrattile, simile al ritmo sinusale normale (NSR), 4 impulsi bifasici continuativi, ritardati di 30ms rispetto all'impulso contrattile, da 5.14ms ciascuno a 28V/cm per la somministrazione della terapia. Variando i parametri della CCM si è trovato che il campo elettrico ottimale per la CCM è 10V/cm. (Figura 7)

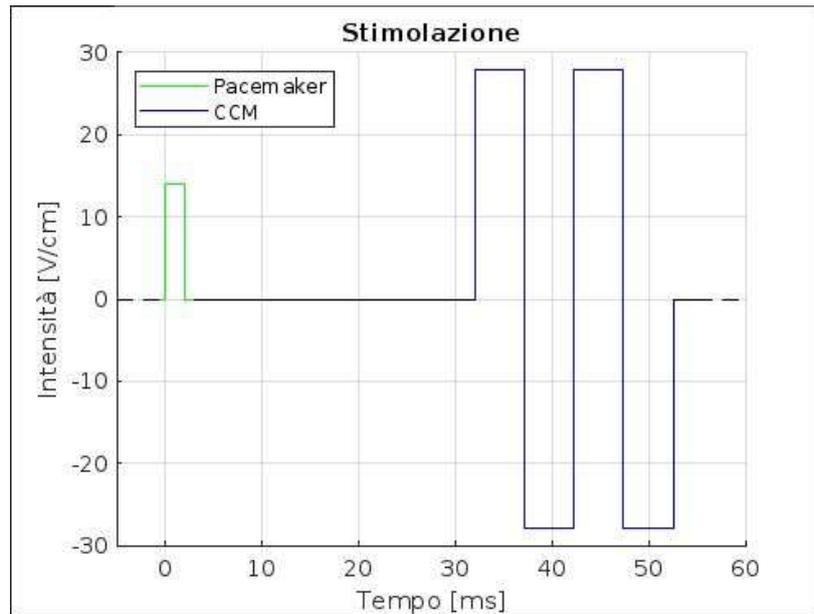


Figura 7: Grafico rappresentante la forma d'onda utilizzata da Feaster TK et al. 2021 come primo approccio alla realizzazione del modello. Le due zone colorate rappresentano rispettivamente l'impulso pacemaker per sincronizzare la frequenza della contrazione delle cellule in verde e la stimolazione CCM in blu. Realizzato con l'utilizzo di Matlab

I dati sono stati misurati su un'area omogenea dello strato cellulare (ROI).

Durante tutto il periodo di applicazione della CCM, si è riscontrato un miglioramento di tutti i valori in esame ed un successivo peggioramento rispetto alle condizioni iniziali subito dopo l'interruzione della terapia, fino ad un massimo di -10% nell'ampiezza del trasporto di calcio (Figura 8).

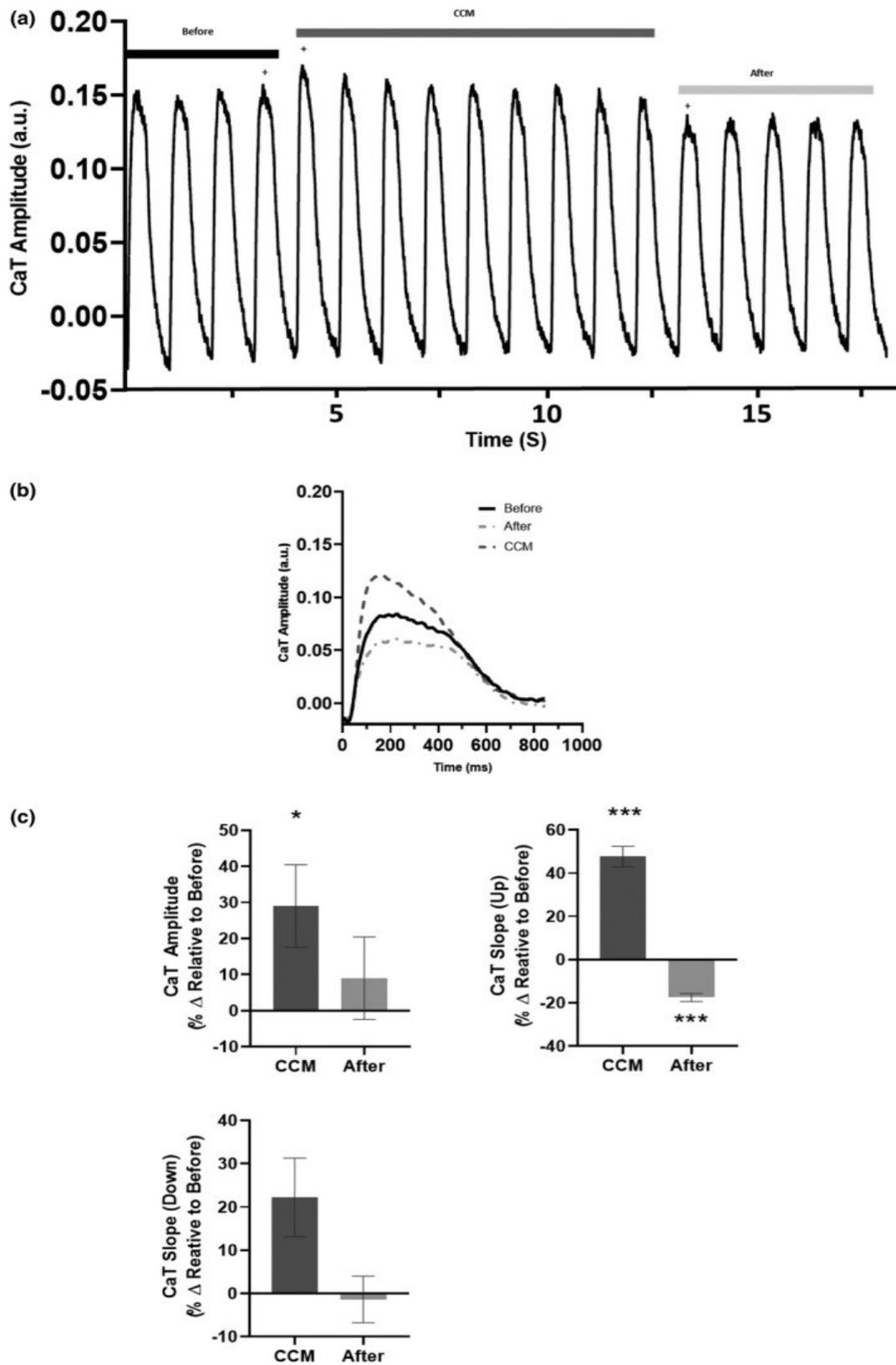


Figura 8: Transiente della concentrazione del calcio prima, durante e dopo la stimolazione CCM; (a) variazione di calcio nel tempo, (b) cambiamenti immediati tra l'ultimo battito pre-CCM, primo di CCM e primo dopo aver rimosso la CCM; (c) valori di picco, tempo di salita e discesa in percentuale su valore pre-CCM (Feaster TK et al. 2021).

Gli esiti della ricerca hanno dimostrato che (1) i cardiomiociti derivati da cellule staminali umane rispondono alla stimolazione CCM acuta *in vitro*; (2) la CCM aumenta l'effetto lusitropo positivo indipendentemente dall'effetto inotropico positivo; (3) la CCM aumenta la sensibilità al calcio dei cardiomiociti; (4) l'effetto inotropico positivo della CCM è parzialmente mediato da segnali β -adrenergici, inoltre, l'utilizzo di un formato a più pozzetti ha permesso di avere dei dati sufficienti per condurre un'analisi statisticamente rilevante (Feaster TK et al. 2021).

Il modello non è ancora completo, per vari motivi: l'unico parametro su cui sono state applicate delle modifiche è l'ampiezza dell'impulso CCM, trascurandone tanti altri, e.g. forma d'onda, frequenza, durata dell'impulso e ritardo; le cellule da cui sono state derivate quelle usate nell'esperimento appartengono ad un paziente sano, mentre la CCM è indicata per cuori affetti da HF, probabilmente adattando il modello si potrebbero avere dei dati differenti; al fine di studiare una risposta robusta alla stimolazione CCM è stata usata una concentrazione submassimale di calcio, infatti, com'è già stato dimostrato da Mohri et al. nel 2003 alti livelli di calcio attenuano gli effetti della CCM; inoltre, una bassa concentrazione extracellulare di calcio riproduce la condizione clinica di un paziente affetto da HF.

Modalità d'impianto

L'impianto di un dispositivo per CCM è simile a quello di un normale pacemaker. Partendo dalla visita preoperatoria vengono svolte radiografia transtoracica, ECG a 12 terminazioni, conta cellulare sanguigna completa e tempo di protrombina per la coagulazione, inoltre, il giorno prima dell'intervento viene svolta un ECG Holter per 24 ore. L'intervento inizia con lo spegnimento di eventuali dispositivi cardiaci, è molto comune che i pazienti con LVEF < 35% dispongano di un pacemaker impiantabile, nel caso di questa eventualità il ritmo cardiaco viene monitorato da un defibrillatore esterno; quindi, si incidono cute e sottocute con un accesso orizzontale a lato del processo coracoideo (Figura 9) fino a raggiungere il grande pettorale ed il deltoide anteriore.

Durante l'intervento è necessario prestare molta attenzione, poiché la zona interessata è ricca di importanti complessi vascolari, tra cui la porzione toracica del fascio vascolo-nervoso, costituita dalla carotide comune, dal nervo vago e dalla vena giugulare interna.

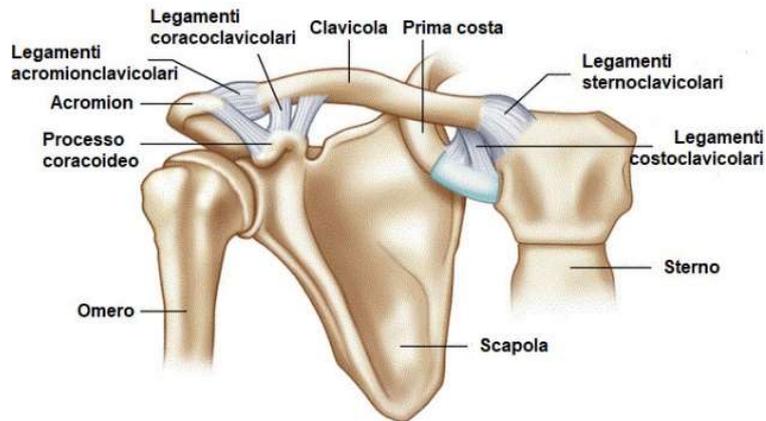


Figura 9: Struttura ossea della spalla, si può notare il processo coracoideo, importante sito di attacco per vari muscoli e legamenti che sono coinvolti nei movimenti della spalla e del braccio, tra cui la testa breve del bicipite brachiale (<https://danielebarnabei.it/articoli/spalla/156-lussazione-acromion-claveare-cause-sintomi-e-trattamento.html>).

La tasca può essere sottofasciale o sottomuscolare (Figura 10), in base alla fisionomia del paziente, i.e. se il paziente dispone di poco tessuto adiposo nella zona pettorale si preferisce una tasca sottomuscolare per evitare lesioni nella pelle, in ogni caso non deve essere ad una profondità maggiore di 2,5 cm per evitare elevate interferenze nella comunicazione con il dispositivo.

Quindi si può passare all'inserimento degli elettrodi cardiaci ed alla creazione effettiva della tasca, l'ordine con cui vengono effettuate queste due procedure dipende esclusivamente dalla pianificazione dell'intervento poiché impiantando prima gli elettrodi, composti da un'anima elettricamente attiva, che può essere avvitata nella parete cardiaca ed un rivestimento a bassa polarizzazione, si può somministrare meno anestetico al paziente, mentre creando prima la tasca si possono gestire in maniera più efficiente i sanguinamenti.

Gli elettrodi sono inseriti passando attraverso le vene succlavia o cefalica guidati con controllo fluoroscopico, nella parete interventricolare destra, a non più di 2cm di distanza tra loro. Per una vista ottimale la fluoroscopia viene fatta sia sul piano antro-posteriore, per avere una vista frontale sul cuore del paziente, sia sui piani antro-obliquo sinistro e antro-obliquo destro inclinati rispettivamente tra i 40°-60° il primo ed i 30°-40° il secondo; per evitare effetti di interferenza elettrica gli elettrodi devono essere inseriti ad una distanza ragionevole da altri elettrodi inseriti in precedenza.

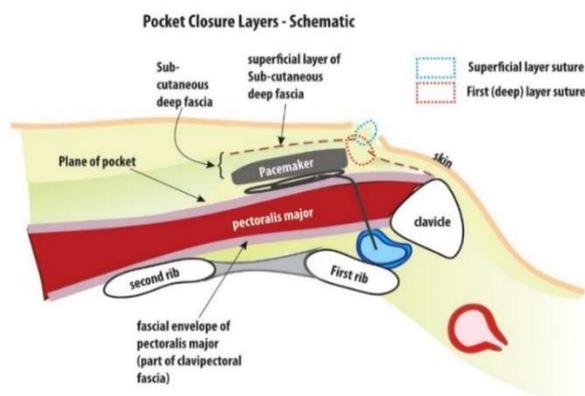


Figura 8: Schematizzazione di un impianto sottofasciale, con sito di incisione e vena di accesso al sistema circolatorio per raggiungere il cuore (<https://www.howtopace.com/closure-of-pocket/>).

Prima di terminare l'intervento è necessario effettuare il test di funzionamento del dispositivo, questo avviene prima con una stimolazione pacemaker a 10V e successivamente con una stimolazione CCM adeguata, per misurare l'intensità dei segnali, delle soglie e dell'impedenza cardiaca, per controllare effetti acuti sulla circolazione sanguigna e possibili fastidi o sensazioni fisiche avvertibili dal paziente. Se i valori riscontrati in fase di test non sono adeguati si procede al riposizionamento degli elettrodi, fino a quando non si ottengono dei risultati soddisfacenti e nel caso in cui il paziente abbia altri dispositivi cardiaci impiantati vanno riaccesi per verificare eventuali interferenze elettriche (Figura 11) (Kuschyk J et al. 2017).

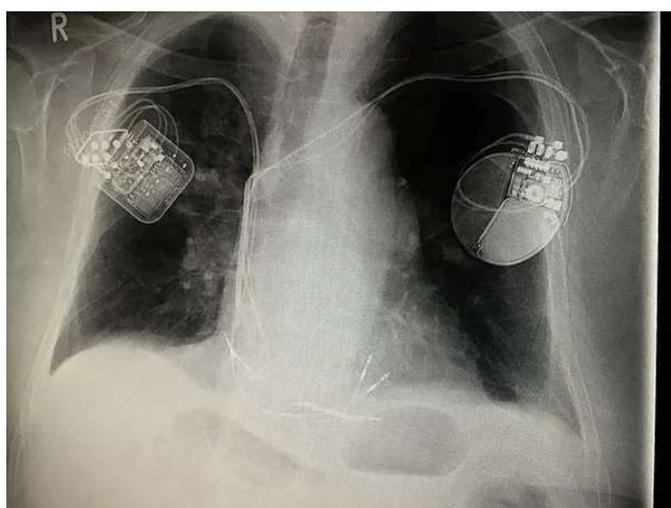


Figura 9: Radiografia di un paziente con doppio dispositivo impiantabile, per CRT (destra) e CCM (sinistra) (<https://impulse-dynamics.com/global/ccm-information/>).

L'OPTIMIZER® smart IPG (generatore di impulsi impiantabile) (Figura 12), usato in combinazione con l'OMNI™ II programmer, prodotti dalla Impulse Dynamics (Marlton, NJ, USA) approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) nel 2019 è uno dispositivo di nuova generazione per la CCM: è dotato di due elettrodi denominati “right ventricular” (RV) e “local sense” (LS), per coordinarsi con l'attività cardiaca e distribuire in sicurezza la stimolazione CCM, ovvero durante il periodo refrattario della contrazione cardiaca, in caso contrario si può incorrere in una stimolazione atriale o ventricolare oppure l'insorgere di aritmie.

Il funzionamento standard è quello di effettuare la terapia CCM dopo le sistoli ventricolari con ritmo sinusale percepite; per far questo il dispositivo deve stabilire la relazione temporale tra gli impulsi percepiti da RV e LS in relazione con l'effettiva contrazione cardiaca.

Il processo inizia con il rilevamento dell'impulso elettrico dall'elettrodo collegato alla porta RV del dispositivo che viene registrato ed utilizzato per stabilire la velocità limite superiore (URL) e stimare la frequenza cardiaca ed inizia una finestra temporale, in cui il dispositivo aspetta il rilevamento dell'impulso attraverso LS, denominata LSAW (LS alert window). Quando non si verifica questo evento durante la LSAW non viene effettuata alcuna CCM per quel battito; in caso si verifichi la LSAW viene interrotta ed inizia un periodo di pausa (LS-CCM delay) nel quale il dispositivo cerca di rilevare eventuali impulsi anomali sul LS, al termine del “LS-CCM delay” un treno di impulsi bifase viene applicato attraverso gli elettrodi, in seguito avviene la fase di bilanciamento al fine di rimuovere eventuali polarizzazioni residue sugli elettrodi ed in fine ricomincia il processo.

Se viene rilevato un impulso anomalo durante il LS-CCM delay il dispositivo inibisce il trattamento per quel battito ed entra in una fase di inibizione che perdura finché non rileva un dato numero consecutivo di battiti normali per evitare eventi che potrebbero indurre aritmie.

Il dispositivo dispone di due stati off; il primo si verifica quando viene applicato un magnete sopra al dispositivo, in questo stato il dispositivo non svolge alcuna terapia, ma rimane in ascolto classificando gli eventi cardiaci che registra; il secondo avviene quando uno dei due microprocessori rileva un problema nel flusso di dati in uscita dall'altro, in questo caso il dispositivo si arresta completamente fino a quando non viene resettato attraverso il programmatore OMNI™ II.



Figura 10: Omptimizer® Smart Mini, realizzato dalla Impulse Dynamics, approvato dalla FDA nel 2019 (<https://impulse-dynamics.com/global/ccm-information/>).

Effetti secondari derivanti dall'uso cronico della CCM

Come già detto tra le conseguenze del HF ci sono anche effetti a lungo termine quali l'alterazione dell'espressione genica nel miocardio e deformazioni cardiache con fibrosi.

Così come l'HF, anche la CCM porta degli effetti derivanti dall'uso cronico della terapia, i principali riguardano (1) la variazione dei gruppi genetici letti e (2) la modellazione inversa del tessuto cardiaco.

La prima riguarda la lettura dei gruppi genici corretti, rispetto alla lettura dei geni fetali indotta dall'HF, questo è stato riscontrato sia nelle biopsie svolte su un sottoinsieme di partecipanti del trial FIX-HF-4, che in un altro studio svolto su un gruppo di cani; in quest'ultimo caso i benefici sono riscontrati prima nelle zone di impianto degli elettrodi e successivamente, durante il follow-up a tre mesi dall'intervento di impianto, e in tutto il cuore (Rao IV et al. 2020).

Il processo di modellazione inversa è stato studiato di recente da Yu et al. del 2009 su un campione di 30 pazienti; gli esiti della ricerca sono stati: la diminuzione del volume sistolico finale del LV di $11.5 \pm 10.5\%$, l'aumento della LVEF del $4.8 \pm 3.6\%$ ed un lieve aumento

dell'output cardiaco pur non essendo significativo (circa l'1%). Oltre ai benefici sopraelencati il trattamento con CCM ha dimostrato di non causare un aumento del volume di ossigeno consumato dal miocardio (MVO₂) e l'incidenza delle aritmie, a differenza dei trattamenti con medicinali attualmente in uso.

Trial clinici

La sperimentazione CCM sull'uomo è iniziata nei primi anni del 2000, in questo ventennio sono stati svolti vari test per verificare la sicurezza e gli effetti benefici della terapia, di seguito propongo una breve relazione riguardo ai più importanti, le modalità con cui sono stati svolti e gli esiti che hanno prodotto.

Tabella 1: La seguente tabella riporta gli studi più importanti riguardati la CCM, preceduta da un breve riepilogo degli acronimi utilizzati nella stessa.

Randomizzato: divisione casuale dei partecipanti tra i vari gruppi

Double-blinded: né i partecipanti né il personale medico è a conoscenza di informazioni critiche per evitare bias

Cross-over: durante il periodo del trial, solitamente a metà, vengono scambiati gruppo di test e di controllo

Multi centro: il trial è svolto su più centri operativi al fine di avere un campione più vario possibile

single-arm: tutti i partecipanti fanno parte del gruppo di test ed i risultati vengono confrontati con i gruppi di controllo di trial precedenti

OMT: trattamento medico ottimale

EF: frazione di eiezione, si calcola come la variazione tra volume telediastolico e telesistolico in percentuale

NYHA: New York Heart Association, per la classificazione funzionale dell'HF

complesso QRS: tratto del tracciato ECG corrispondente al picco di tensione

VO₂: volume massimo di ossigeno

MLHFQ: questionario "vivere con l'insufficienza cardiaca" del Minnesota

6MWT: test della camminata di 6 minuti

ESC: società europea di cardiologia

Trial (anno)	Metodi di inclusione	Numero pazienti	Caratteristiche dello studio	Risultati
Pilot (2006)	EF < 35% NYHA III-IV QRS < 130 ms Non idonei per la CRT	49	Randomizzato Double-blinded	I pazienti appartenenti al gruppo di test hanno mostrato meno eventi ospedalizzanti. I risultati non hanno rilevanza statistica a causa del campione ristretto
FIX-HF-4 (2008)	EF < 35% NYHA II-III QRS < 130 ms Non idonei per la CRT	164	Randomizzato Double-blinded Cross-over	Miglioramenti statisticamente rilevanti, non differenziabili tra i due gruppi. Il gruppo che ha ricevuto il trattamento nel primo periodo ha mostrato peggioramenti durante il secondo periodo.
FIX-HF-5 (2011)	EF < 45% NYHA III-IV Non idonei per la CRT	428	Randomizzato Controllo parallelo (OMT vs OMT+CCM)	Significativa diminuzione della mortalità e della reospedalizzazione ed aumento del VO2 massimo e della qualità di vita
Metanalisi (2014)	Dati presi dai test sopra menzionati	641	--	Δ VO2 = +2.6% Soprattutto nei pazienti con più di 60 anni o con EF = 25-40% Δ 6MWT = +10% Δ MLHEQ = -22%
FIX-HF-5C (2018)	Sottogruppo di FIX-HF-5, con i pazienti più responsivi al trattamento	160	Randomizzato, per confermare FIX-HF-5	Δ VO2 = +0.84 mlO2/(kg*min) Δ 6MWT = +43 m Δ MLHEQ = -11.7 punti Inoltre, il tasso di ospedalizzazione era il 50% nel gruppo di test
FIX-HF-5C2 (2020)	EF 25%-45% NYHA III-IV QRS < 130 ms Il 15% dei pazienti soffriva anche di fibrillazione atriale	60	Multi centro, single-arm (CMM 2-elettrodi, a confronto con il gruppo di controllo di FIX-HF-5C)	Tasso di complicazioni post-operatorie: 1.7% vs 10.3% Miglioramento della Classe NYHA del +40%, tra gruppo di test e di controllo.

CCM sull'insufficienza cardiaca con preservata frazione di eiezione

Gli ultimi studi hanno incorporato anche pazienti con EF iniziale superiore ai limiti attribuiti al HFrEF, questo lascia ipotizzare che la CCM possa essere un trattamento efficace anche in caso di HFmrEF e HFpEF.

Questa idea è supportata poiché le principali cause che incidono sulla rigidità del LV, rendendolo meno efficiente nelle contrazioni e diminuendo l'EF, sono la fibrosi cardiaca e l'utilizzo erraneo del calcio, che, come abbiamo già visto, rientrano tra gli effetti cronici dell'uso della CCM.

Recentemente uno studio per verificare questa teoria su due pazienti, uno con HFpEF e l'altro con HFmrEF ha dimostrato un miglioramento sia istologico sia funzionale che sintomatico dopo 3 mesi di CCM; questo ha aperto la strada allo studio “CCM in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (CCM-HFpEF)” (trial clinico numero: nct03240237), che si concentra nell'approfondire gli effetti della CCM su pazienti con EF>50% e, secondo le stime dei ricercatori, si concluderà a dicembre 2023.

Osservazioni

Limitazioni degli studi clinici

È necessario tenere presente alcune delle limitazioni degli studi presentati, ovvero l'assenza di follow-up sul lungo periodo ed altre limitazioni intrinseche a causa del modo in cui sono stati concepiti.

A causa della prima limitazione abbiamo dati ristretti ad un breve periodo, solitamente sei mesi dopo l'intervento, il che non ci permette di fare considerazioni a lungo termine su fattori come qualità della vita, reospitalizzazione e mortalità.

Per il secondo, invece, abbiamo una diminuzione nell'attendibilità dei dati infatti alcuni studi non sono double-blinded (FIX-HF-5 e FIX-HF-5 C) o randomizzati (FIX-HF-5C2).

In compenso la CCM è stata approvata dall' ESC come trattamento per la cura del HF in pazienti con HFrEF, complesso QRS breve e sintomatici nonostante OMT, al fine di migliorare la capacità funzionale, la qualità della vita ed alleviare i sintomi. (Cappannoli L et al. 2021)

Limitazione dello sviluppo della CCM

Lo sviluppo della CCM è stato enormemente rallentato principalmente per due grandi motivazioni: la prima era la diffusa ignoranza sull'elettrofisiologia cardiaca sia nel campo pratico che nella letteratura; la seconda era la tendenza a sconsigliare l'impianto di dispositivi cardiaci, per evitare interferenze e problematiche legate alla presenza ed al numero di elettrodi (e.g. emorragie), l'unica eccezione era rappresentata dai dispositivi indispensabili per la vita dei pazienti (e.g. pacemaker).

Conclusioni e considerazioni

L'HF rimane una problematica in costante crescita, che, secondo una stima dell'organizzazione mondiale della sanità (WHO), causa 17.9 milioni di morti annui in tutto il mondo. Nonostante i recenti sviluppi la patologia rimane difficile da trattare, soprattutto nei casi di classe NYHA III e IV.

La CRT è lo strumento più utilizzato per il trattamento della malattia, ma molti pazienti non sono idonei alla terapia e di quelli idonei, solamente il 70% della popolazione si dimostra responsiva alla cura, rendendo necessaria un'alternativa più affidabile.

La CCM ha ottenuto l'approvazione dalla FDA nel 2019 per pazienti con classe NYHA III, rimasti sintomatici con GDMT e non idonei per la CRT, con ritmo sinusale normale e con EF 25%-45%, questa decisione è stata presa sugli esiti degli ultimi trial. Grazie alle modifiche introdotte con FIX-HF-5C2, ovvero il passaggio da 3 a 2 elettrodi, è stato reso il dispositivo più sicuro quando utilizzato con altri impiantabili.

Per il futuro il dispositivo ha ancora grande possibilità di crescita; i due più grandi sviluppi a cui può andare in contro sono l'aumento delle indicazioni per l'impianto e delle funzionalità del dispositivo ed entrambe sono in fase di studio.

Il primo con nct03240237 per l'uso della CCM anche in caso di HFpEF, in caso di esiti positivi si amplierebbe enormemente il numero di pazienti idonei per il trattamento, di conseguenza aumenterebbe l'interesse nell'approfondimento dell'argomento.

Il secondo con il trial clinico INTEGR-D, della Impulse Dynamics che ha come obiettivo appurare la sicurezza di un dispositivo che integra le funzionalità della CCM e del defibrillatore impiantabile (ICD); questa possibilità di crescita è supportata a livello teorico dalla parziale

sovrapposizione della funzionalità dei vari impiantabili che uniti in un unico dispositivo potrebbero avere delle interazioni positive tali da rendere un dispositivo unico più efficiente, e.g. un dispositivo che combini pacemaker e CCM non avrebbe bisogno di un protocollo rigido sulla rilevazione dei battiti normali, poiché genererà lui stesso il ritmo, così facendo dovrebbe controllare solamente la presenza di battiti anormali per sospendere temporaneamente la CCM (<https://news.impulse-dynamics.com/impulse-dynamics-announces-first-implant-for-ccm-d-clinical-trial/>).

Domande irrisolte

Nonostante la terapia funzioni ed abbia dimostrato di poter contrastare efficacemente gli effetti dell'HF sia acuta che cronica, rimane ancora incognito il meccanismo effettivo attraverso il quale opera, la risposta a questa domanda probabilmente sarà ottenibile attraverso la creazione di un modello cardiaco più accurato.

In questo modo si potrà studiare la terapia in specifiche condizioni così da verificare se ciascuno degli effetti teorizzati siano le modalità attraverso le quali la terapia applica il suo effetto o semplicemente delle conseguenze che derivano dal miglioramento dello status cardiaco.

Bibliografia

- National Guideline Centre (UK). Chronic Heart Failure in Adults: Diagnosis and Management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018 Sep. (NICE Guideline, No. 106.) 2, Introduction. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536089/>
- Cappannoli L, Scacciavillani R, Rocco E, Perna F, Narducci ML, Vaccarella M, D'Amario D, Pelargonio G, Massetti M, Crea F, Aspromonte N. Cardiac contractility modulation for patient with refractory heart failure: an updated evidence-based review. *Heart Fail Rev.* 2021 Mar;26(2):227-235. doi: 10.1007/s10741-020-10030-4. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32974722.
- D'Onofrio A, Palmiero G, D'Alterio G, De Vivo S, Maione B, Leonardi S. First human implant of the cardiac contractility modulation in patient with dilated cardiomyopathy-related laminopathy. *HeartRhythm Case Rep.* 2023 Mar 24;9(6):381-385. doi: 10.1016/j.hrcr.2023.03.011. PMID: 37361988; PMCID: PMC10285176.
- Hesselson AB. Cardiac Contractility Modulation: A Technical Review. *J Innov Card Rhythm Manag.* 2022 Oct 15;13(10):5205-5218. doi: 10.19102/icrm.2022.13102. PMID: 36605294; PMCID: PMC9635574.
- Feaster TK, Casciola M, Narkar A, Blinova K. Acute effects of cardiac contractility modulation on human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Physiol Rep.* 2021 Nov;9(21):e15085. doi: 10.14814/phy2.15085. PMID: 34729935; PMCID: PMC8564440.
- Shin JW, Atoot R, Heyer M, Jamal S. Does Cardiac Contractility Modulation Therapy Reduce Atrial Fibrillation Burden? *J Innov Card Rhythm Manag.* 2022 Oct 15;13(10):5202-5204. doi: 10.19102/icrm.2022.13104. PMID: 36605296; PMCID: PMC9635568.
- Patel PA, Nadarajah R, Ali N, Gierula J, Witte KK. Cardiac contractility modulation for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *Heart Fail Rev.* 2021 Mar;26(2):217-226. doi: 10.1007/s10741-020-10017-1. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32852661.
- Rao IV, Burkhoff D. Cardiac contractility modulation for the treatment of moderate to severe HF. *Expert Rev Med Devices.* 2021 Jan;18(1):15-21. doi: 10.1080/17434440.2020.1853525. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33287592.

- Yu CM, Chan JY, Zhang Q, Yip GW, Lam YY, Chan A, Burkhoff D, Lee PW, Fung JW. Impact of cardiac contractility modulation on left ventricular global and regional function and remodeling. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009 Dec;2(12):1341-9. doi: 10.1016/j.jcmg.2009.07.011. PMID: 20083066.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128. Epub 2016 May 20. Erratum in: *Eur Heart J*. 2016 Dec 30;; PMID: 27206819.
- Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, Soulière V, Lévy F, Peltier M, Slama M, Massy Z. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. *Eur Heart J*. 2008 Feb;29(3):339-47. doi: 10.1093/eurheartj/ehm554. Epub 2007 Dec 22. PMID: 18156618.
- Borggrefe M, Burkhoff D. Clinical effects of cardiac contractility modulation (CCM) as a treatment for chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2012 Jul;14(7):703-12. doi: 10.1093/eurjhf/hfs078. Epub 2012 Jun 12. PMID: 22696514.
- Dong M, Liang C, Cheng G. The long-term safety and effectiveness of the loop technique in left ventricular lead dislocation. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Sep 4;10:1154125. doi: 10.3389/fcvm.2023.1154125. PMID: 37731519; PMCID: PMC10507333
- Kuschyk J, Kloppe A, Schmidt-Schweda S, Bonnemeier H, Rousso B, Röger S. Cardiac Contractility Modulation: A Technical Guide for Device Implantation. *Rev Cardiovasc Med*. 2017;18(1):1-13. doi: 10.3909/ricm0825. PMID: 28509888.
- Neelagaru SB, Sanchez JE, Lau SK, Greenberg SM, Raval NY, Worley S, Kalman J, Merliss AD, Krueger S, Wood M, Wish M, Burkhoff D, Nademanee K. Nonexcitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses: feasibility study for advanced heart failure in patients with normal QRS duration. *Heart Rhythm*. 2006 Oct;3(10):1140-7. doi: 10.1016/j.hrthm.2006.06.031. Epub 2006 Jul 8. PMID: 17018340.

- Kadish A, Nademanee K, Volosin K, Krueger S, Neelagaru S, Raval N, Obel O, Weiner S, Wish M, Carson P, Ellenbogen K, Bourge R, Parides M, Chiacchierini RP, Goldsmith R, Goldstein S, Mika Y, Burkhoff D, Abraham WT. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *Am Heart J.* 2011 Feb;161(2):329-337.e1-2. doi: 10.1016/j.ahj.2010.10.025. Erratum in: *Am Heart J.* 2011 Jun;161(6):1220. PMID: 21315216.
- Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, Schmidinger H, Lunati M, Pieske B, Misier AR, Curnis A, Böcker D, Remppis A, Kautzner J, Stühlinger M, Leclercq C, Táborsky M, Frigerio M, Parides M, Burkhoff D, Hindricks G. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur Heart J.* 2008 Apr;29(8):1019-28. doi: 10.1093/eurheartj/ehn020. Epub 2008 Feb 12. PMID: 18270213.
- Abraham WT, Lindenfeld J, Reddy VY, Hasenfuss G, Kuck KH, Boscardin J, Gibbons R, Burkhoff D; FIX-HF-5C Investigators and Coordinators. A randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in patients with moderately reduced left ventricular ejection fraction and a narrow QRS duration: study rationale and design. *J Card Fail.* 2015 Jan;21(1):16-23. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.09.011. Epub 2014 Oct 5. PMID: 25285748; PMCID: PMC4390995.
- Mohri S, Shimizu J, Mika Y, Shemer I, Wang J, Ben-Haim S, Burkhoff D. Electric currents applied during refractory period enhance contractility and systolic calcium in the ferret heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003 Apr;284(4):H1119-23. doi: 10.1152/ajpheart.00378.2002. Epub 2002 Nov 21. PMID: 12446280.
- Contributor ai progetti Wikimedia. Wikipedia, l'enciclopedia libera [Internet]. Fascio vascolonervoso del collo - Wikipedia; 4 febbraio 2019 [consultato il 12 ottobre 2023]. Disponibile all'indirizzo: https://it.wikipedia.org/wiki/Fascio_vascolonervoso_del_collo
- Song B, Wang BN, Chen DN, Luo ZG. Myocardial remodeling and bioelectric changes in tachycardia-induced heart failure in dogs. *Braz J Med Biol Res.* 2013 Sep;46(9):797-802. doi: 10.1590/1414-431X20132694. PMID: 24036911; PMCID: PMC3854429.
- Impulse Dynamics News | Impulse Dynamics News Center [Internet]. Impulse dynamics announces first implant for CCM-D™ clinical trial | impulse dynamics news; [consultato il 12 ottobre 2023]. Disponibile all'indirizzo: <https://news.impulse-dynamics.com/impulse-dynamics-announces-first-implant-for-ccm-d-clinical-trial/>.

- World Health Organization (WHO) [Internet]. Cardiovascular diseases; [consultato il 12 ottobre 2023]. Disponibile all'indirizzo: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1
- A MT, Marco M, Marianna A, S GR, Andreas B, Michael B, Haran B, Javed B, Jelena Č, Ovidiu C, F CJ, Generosa CL, Dimitrios F, Martine G, Stephane H, W HA, Tiny J, A JE, Mitja L, P LC, R LA, V MJ, Alexandre M, Richard M, Claudio M, Massimo FP, Susanna P, C RG, Frank R, Kathrine SA. OUP Academic [Internet]. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC; 25 agosto 2023 [consultato il 12 ottobre 2023]. Disponibile all'indirizzo: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehad195/7246292?login=false>
- <https://www.gvmnet.it> [Internet]. Cuore: anatomia e patologie cardiache - GVM; [consultato il 12 ottobre 2023]. Disponibile all'indirizzo: <https://www.gvmnet.it/patologie/cuore>
- Cardiochirurgia San Camillo :: Home [Internet]. Cardiochirurgia San Camillo :: Sul cuore | Malattie del cuore | Scompenso cardiaco; [consultato il 12 ottobre 2023]. Disponibile all'indirizzo: <https://www.cardiochirurgiasancamillo.it/18/scompenso-cardiaco.html>
- Puglisi JL, Bers DM. LabHEART: an interactive computer model of rabbit ventricular myocyte ion channels and Ca transport. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001 Dec;281(6):C2049-60. doi: 10.1152/ajpcell.2001.281.6.C2049. PMID: 11698264.
- Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2012 Jul;33(14):1750-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehr254. Epub 2011 Aug 6. PMID: 21821849.
- Defibrillatori e Prodotti Biomedicali LIFE TREE [Internet]. Pacemaker Medtronic Cobalt XT HF | Defibrillatori e Prodotti Biomedicali LIFE TREE; [consultato il 12 ottobre 2023]. Disponibile all'indirizzo: <https://www.lifetree.it/prodotto-biomedicale/pacemaker-medtronic-cobalt-xt-hf/>.
- Cell Applications | Worldwide Provider of Cell Culture Products & Services [Internet]. Human ipsc-derived cardiac cells | with cardiomyocytes | i-hcm | cell applications;

[consultato il 16 ottobre 2023]. Disponibile all'indirizzo: <https://cellapplications.com/human-ipsc-derived-cardiac-cells-i-hcm>

- Centro Fisioterapia Teramo - Daniele Barnabei Fisioterapista [Internet]. Lussazione Acromion-Claveare: Cause, Sintomi e Trattamento; [consultato il 13 ottobre 2023]. Disponibile all'indirizzo: <https://danielebarnabei.it/articoli/spalla/156-lussazione-acromion-claveare-cause-sintomi-e-trattamento.html>
- How to Pace [Internet]. Closure of Pocket – How to Pace; [consultato il 14 ottobre 2023]. Disponibile all'indirizzo: <https://www.howtopace.com/closure-of-pocket/>.
- Global - Impulse Dynamics [Internet]. CCM Information - Global - Impulse Dynamics; [consultato il 13 ottobre 2023]. Disponibile all'indirizzo: <https://impulse-dynamics.com/global/ccm-information/>.

Ringraziamenti

Ringrazio il Professor Severi, al quale desidero esprimere la mia profonda gratitudine, per il grande sostegno e la guida forniti durante questo fondamentale passo della mia carriera accademica.

Ringrazio la Professoressa Bartolucci, correlatrice della tesi, per il suo costante supporto, i preziosi consigli e l'enorme impegno dedicato alla realizzazione di questo lavoro.

Ringrazio i miei genitori e tutti i membri della mia famiglia per avermi offerto la possibilità di raggiungere questo traguardo. Senza di voi, non sarei la persona che sono oggi.

Ringrazio mia nonna, che ha sempre creduto in me, spronandomi a superare le sconfitte e a celebrare le vittorie.

Ringrazio i miei amici e compagni di corso, sia quelli di lunga data che quelli appena conosciuti, con i quali ho condiviso gioie e sofferenze. La vostra presenza ha reso questa esperienza ancora più significativa.

Ringrazio, in ultimo, me stesso.