

ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
SEDE DI CESENA
SECONDA FACOLTÀ DI INGEGNERIA
CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DELL'ELETTROCATETERE
VENTRICOLARE SINISTRO QUADRIPOLORE NELLA TERAPIA DI
RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA

Elaborato in
Laboratorio di Bioingegneria L-B

Relatore

Prof. Ing. Stefano Severi

Presentato da

Patrizia Schena

Correlatori

Ing. Tiziana Guidotto

Prof. Ing. Cristiana Corsi

Sessione III

Anno Accademico 2010/2011

INDICE

Introduzione	pag.10
Capitolo 1. Premessa	pag.11
1.1: Statistiche su scompenso cardiaco e terapie	pag.14
1.2: Studi clinici fondamentali	pag.16
PARTE I: Insufficienza cardiaca	pag.20
Capitolo 2. Fisiologia dell'insufficienza cardiaca (HF)	pag.21
2.1: Classificazione HF	pag.23
2.2: Anatomia dell'insufficienza cardiaca	pag.24
2.2.1. Attivazione elettrica nel cuore sano	pag.25
2.2.2. Modello neurormonale dell'insufficienza cardiaca	pag.26
2.2.3. Effetti fisiologici dello scompenso cardiaco	pag.27
2.3: Principali cause per HF	pag.28
2.4: Dissincronia ventricolare	pag.29
2.4.1. Sequenze anomale di attivazione elettrica	pag.30
2.4.2. Tipi di dissincronia	pag.31
2.5: Aritmie	pag.32
2.5.1. Tachiaritmie ventricolari	pag.32
2.5.2. Bradiaritmie	pag.33
2.5.3. Tachicardia sopraventricolare	pag.33
2.6: Cura farmacologica primaria	pag.35
2.6.1. Antagonisti neurormonali	pag.36
2.6.2. Diuretici	pag.37
2.6.3. Farmaci aggiuntivi	pag.37
2.6.4. Strategie emergenti	pag.38

PARTE II: La terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT)	pag.40
Capitolo 3. Tecnologia e programmazione dispositivi	pag.41
3.1: Indicazioni preliminari: criteri di selezione per la CRT	pag.42
3.2: Modelli e tipi di CRT	pag.44
3.2.1. Generatore di impulsi	pag.45
3.2.2. Gli elettrocatereteri	pag.46
3.2.3. Informatica	pag.48
3.3: Programmazione dei dispositivi	pag.49
3.3.1. Parametri di base	pag.51
3.3.2. Avanzate	pag.53
3.4: Defibrillatori: specifiche	pag.54
3.4.1. Funzioni avanzate	pag.56
3.4.2. Come funziona il DFT	pag.57
Capitolo 4. Tecniche di impianto	pag.61
4.1: Fasi principali	pag.62
4.1.1. Impianto degli elettrocatereteri	pag.63
4.1.2. Accensione del dispositivo	pag.67
4.2: L'elettrocateretere LV	pag.68
4.2.1. Impianto in seno coronarico	pag.69
Capitolo 5. Dopo l'intervento: visite di follow-up e controllo	pag.73
5.1: Struttura delle sedute di follow-up	pag.73
5.1.1. Diagnostica	pag.77
5.2: Come interpretare un ECG	pag.79
5.3: Effetti della CRT a breve e lungo termine	pag.81
Capitolo 6. Problematiche irrisolte	pag.83
6.1: Identificare i malfunzionamenti e soluzioni primarie	pag.83
6.1.1. Studi pianificati per il futuro	pag.84
6.2: Non-responders	pag.86
6.2.1. Timeline per l'identificazione dei non-responders	pag.87
6.2.2. Troubleshooting specifico per i non-responders	pag.87
6.3: Ritmi atriali anomali	pag.89

7.3.1. CRT dopo l'ablazione del nodo atrio-ventricolare	pag.90
6.4: Posizionamenti scorretti dei cateteri	pag.91
PARTE III: La tecnologia quadripolare	pag.92
Capitolo 7. Introduzione	pag.93
7.1: Studi principali	pag.94
Capitolo 8. Elettrocatteteri quadripolare Quartet Lead	pag.97
8.1: Caratteristiche tecniche	pag.97
8.1.1. Gli elettrodi	pag.99
8.2: VectSelect Quartet	pag.100
Capitolo 9. Defibrillatore compatibile Promote Quadra	pag.103
9.1: Caratteristiche tecniche	pag.104
9.1.1. La batteria QHR	pag.105
9.2: Programmazione	pag.105
9.2.1. Opzioni avanzate	pag.106
9.2.2. TailoredTherapy	pag.107
9.2.3. VectSelect	pag.108
9.3: Multi Site Pacing	pag.109
PARTE IV: Il registro osservazionale	pag.112
Capitolo 10. Linee guida dello studio	pag.113
10.1: Sinossi del registro	pag.113
10.2: Schede di valutazione utilizzate	pag.115
10.2.1. Arruolamento	pag.115
10.2.2. Follow-up 3M	pag.117
10.2.3. Follow-up 6M	pag.119
Capitolo 11. Risultati finali	pag.121
11.1: Risultati dell'analisi statistica primaria	pag.121
11.2: Obiettivi del registro	pag.126
11.2.1. Vettori di stimolazione	pag.127

11.2.2. Rimodellamento ventricolare sinistro	pag.130
11.3: Considerazioni finali	pag.130
APPENDICE: Schede di valutazione del registro osservazionale	pag.134
Bibliografia	pag.143
Fonti delle figure utilizzate	pag.149

INTRODUZIONE

CAPITOLO 1

Premessa

Il progresso scientifico ha dato la possibilità, specialmente nell'ultimo secolo, di aumentare sia la qualità, sia l'aspettativa di vita per la maggioranza delle persone riuscendo a debellare molte patologie un tempo letali; come conseguenza un sempre maggior numero di pazienti, una volta raggiunta e superata una certa età, vede l'insorgere di nuovi problemi a seguito del progressivo decadimento fisico.

Una delle principali cause di morte nei Paesi industrializzati è l'insufficienza cardiaca (*Heart Failure*, HF), una sindrome che identifica l'impossibilità per il cuore di continuare a pompare una quantità di sangue idonea alla sopravvivenza dell'organismo; si ritiene che circa il 5-10% delle ospedalizzazioni sia imputabile a tale malattia, e che sia la prima causa di ricovero per i pazienti che hanno superato i 65 anni di età.

Fino ai primi anni '90 si è cercata una cura tramite terapia farmacologica, sufficiente a migliorarne i sintomi e la sopravvivenza, ma che non costituiva una adeguata soluzione a lungo termine vista la progressiva disfunzione ventricolare e il conseguente rischio di morte cardiaca improvvisa (MCI) – tutt'oggi considerata la prima causa di morte nei paesi più sviluppati. E' soltanto in questo periodo, infatti, che i dispositivi per cardiostimolazione vengono proposti come terapia aggiuntiva nella HF: sebbene fossero già stati sperimentati con successo sia l'impianto di pacemaker che quello di defibrillatore, essi erano inizialmente considerati troppo rudimentali e voluminosi per poter essere usati in situazioni di non emergenza, e si è dovuto aspettare che la tecnologia fosse sufficientemente evoluta per poterla integrare in maniera corretta.

Oggi la terapia di resincronizzazione cardiaca (*Cardiac Resynchroni-*

zation Therapy, CRT) è utilizzata specialmente nella cura di pazienti cardiopatici appartenenti alle classi più a rischio (NYHA III e IV) con risultati favorevoli per quanto riguarda il miglioramento della qualità della vita, numero delle ospedalizzazioni – con una conseguente riduzione dei costi sanitari – e del tasso di sopravvivenza in seguito all’impianto: numerosi studi hanno dimostrato la sua efficacia nel trattare gravi disfunzioni del ventricolo sinistro e messo in luce i punti che necessitano di ulteriori indagini, come una percentuale non indifferente di pazienti cosiddetti “non-responders”, malattie aggiuntive come la fibrillazione atriale, pazienti con sintomi meno gravi (appartenenti a classi a minor rischio) che potrebbero beneficiare della terapia ma in maniera non sufficiente a giustificarla, presenza o meno di ulteriori dispositivi come i defibrillatori impiantabili (*Implantable Cardioverter Defibrillator*, ICD). La multinazionale St. Jude Medical, Inc ha recentemente proposto l’utilizzo del nuovo dispositivo Quartet® Lead modello 1458Q, un elettrocatetere quadripolare preformato di dimensioni minori rispetto a quelle attuali (sotto i 5 Fr) che permette la programmazione di 10 configurazioni di stimolazione (gli attuali bipolari arrivano a un massimo di 3 o 6): il principale obiettivo, oltre ad un più semplice impianto (o sostituzione) in posizione ottimale, è quello di poter riposizionare il vettore elettronico nei mesi successivi senza dover sottoporre il paziente a una nuova procedura invasiva qualora sia presente la stimolazione del nervo frenico (*Phrenic Nerve Stimulation*, PNS) o ci sia la necessità di resettare la soglia di stimolazione (*Pacing Threshold*, PS). Viene inoltre utilizzato in associazione un ICD Promote Quadra® modello CD3239-40 e CD3239-40Q capace di monitorare l’accumulo di fluidi.

Essendo apparso sui mercati solo nell’ultimo anno a seguito di pochi e limitati test, si è deciso di compiere una raccolta dati a livello nazionale per testare la funzionalità di questi nuovi dispositivi per la terapia CRT su un campione di 143 pazienti sottoposti sia a primo impianto sia ad aggiornamento dell’hardware e di studiarne le complicanze rilevate

durante i controlli a 3 e 6 mesi dall'impianto.

Il qui presente elaborato si propone come un approfondimento sulla nuova tecnologia degli elettrocateri quadripolari e sui miglioramenti che essa può produrre nella cura dei pazienti cardiopatici e nei vari campi in cui la CRT è ancora considerata poco attendibile. I dati raccolti tramite i test proposti nel registro osservazionale (arruolamento, follow-up a 3 mesi, follow-up a 6 mesi) sono stati elaborati tramite l'aiuto di cardiologi ed è stata fatta una valutazione statistica al riguardo per valutare l'efficacia e la sicurezza del Quartet® Lead e Promote Quadra®.

Lo svolgimento verrà articolato nelle seguenti sezioni:

- INTRODUZIONE: statistiche della CRT e studi più importanti, con rilevanza clinica attuale.
- PARTE I: verrà illustrata l'insufficienza cardiaca, la sindrome su cui si è sviluppata l'evoluzione della CRT, e si indicheranno le principali malattie collegate allo scompenso cardiaco.
- PARTE II: verrà trattata la terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) spiegandone la tecnologia (dispositivi interessati e loro programmazione), la metodologia impiantistica e gli effetti principali riscontrati nei pazienti coinvolti. Verranno poi indicati i problemi non ancora risolti o in fase di studio.
- PARTE III: verranno presentati, dopo una piccola introduzione riguardante l'azienda e gli studi clinici già compiuti, i due nuovi dispositivi prodotti da St. Jude Medical, Inc.: l'elettrocatero quadripolare e il defibrillatore impiantabile compatibile.
- PARTE IV: verrà esplorato lo studio condotto in Italia riguardo alle funzionalità dei nuovi prodotti partendo dalla raccolta dati su 143 pazienti, mostrando come alcuni dei problemi nella CRT introdotti alla fine della prima parte siano stati risolti o migliorati.

1.1 Statistiche su scompenso cardiaco e terapie

Secondo gli studi promossi negli USA e Regno Unito (UK), circa 5 milioni di americani (circa il 3% della popolazione nazionale, con percentuali simili al resto del mondo e 23 milioni circa sulla popolazione mondiale) soffrono di HF: negli ultimi trent'anni le diagnosi sono raddoppiate, e ogni anno vengono scoperti 550 mila nuovi casi – di conseguenza, circa l'1-2% della spesa sanitaria nazionale annuale viene investita nella cura di questi pazienti. La percentuale di malati aumenta con l'innalzamento dell'età (oltre i 60 anni) ed è più evidente nella popolazione maschile rispetto a quella femminile; inoltre, coloro che soffrono di malattie a livello delle arterie coronariche e hanno già avuto almeno un episodio di infarto miocardico sono più propensi a sviluppare HF in età avanzata.

Lo scompenso è soggetto anche ad alti tassi di mortalità che tendono ad aumentare nel giro di pochi anni (percentuale di sopravvivenza intorno al 60% nel primo anno, 30% nell'arco di cinque anni), aggravato ulteriormente dallo sviluppo di eventuali tachiaritmie – anche in presenza di disfunzioni ventricolari più lievi, la fibrillazione atriale resta una delle cause più frequenti di morte cardiaca improvvisa.

L'avvento di nuove terapie ha visto un miglioramento delle condizioni di vita dei pazienti e un abbassamento dei decessi per scompenso, specialmente con l'evoluzione delle terapie di stimolazione e il passaggio dalla stimolazione in ventricolo destro (l'indice di sopravvivenza restava basso, con il dubbio che in certi casi le condizioni si aggravassero ulteriormente con la terapia in RV) a quella in ventricolo sinistro.

Ciononostante, gli alti costi per l'impianto dei dispositivi cardiaci tendono a scoraggiare alcuni medici che preferiscono prescrivere terapie farmacologiche preventive, i cui prezzi possono essere dilatati nel tempo. Analisi più approfondite hanno comunque dimostrato come le soluzioni con pacemaker e defibrillatori siano migliori anche a livello economico, in particolare nei pazienti più giovani e meno gravi che

si presume resteranno in terapia molto più a lungo: l'abbassamento dei ricoveri ospedalieri, il miglioramento delle condizioni del paziente e un aggiornamento per espandere l'uso della resincronizzazione su più persone contribuiranno anche a una migliore efficienza nel costo economico.

Drug treatment	ICER*		Year of study and references
	US\$	€	
Enalapril for heart failure	115/QALY	85	2002 [29]
Intensive Insulin therapy for a 25-year-old	9614/QALY	7 140	2002 [61]
Carvedilol for heart failure	13 000/LYS	9655	1999 [62]
Pravastatin in primary prevention	32 600/LYS	24 212	1997 [63]
Treating hypertension to DBP < 85 mmHg	86 360/LYS	64 139	1998 [64]
ACEI for hypertension in echo-LVH	200 000/QALY	148 540	2003 [65]
Screening at 50 years for proteinuria, then ACE	282 818/QALY	210 049	2003 [66]
Warfarin for non-valvular AF in a 65-year-old	370 000/QALY	274 799	1995 [67]
Treating hypertension to DBP < 80 mmHg	658 370/LYS	488 971	1998 [64]
ACEI for hypertension in unselected patients	700 000/QALY	519 890	2003 [65]
Statin for primary prevention	54 000–1 400 000/QALY	40 105–1 039 780	2000 [68]
Intensive Insulin therapy for an 85-year-old	2 100 000/QALY	1 559 670	2002 [61]
Procedures			
Primary PCI	<30 000/QALY	<22 281	1997 [69]
Heart transplantation	28 000/LYS	20 796	2003 [70]
Liver transplantation	26 000/LYS	19 310	2003 [70]
Lung transplantation	77 000/LYS	57 188	2003 [70]

* Presented as Incremental cost-effectiveness ratio (ICER) per life-year saved (LYS) or per quality-adjusted life-year (QALY) saved. All costs converted at 2007 rates.

System		Procedure			Total treatment cost		
		Base-case	Lower	Higher	Base-case	Lower	Higher
CRT-P (£)	3,809	1265	1188	1388	5 074	4 997	5 197
CRT-D (£)	16,001	1265	1188	1388	17 266	17 189	1,389
ICD (£)	11,098	498	460	560	11 596	11 558	11 658

Costs relate to those paid by 61 National Health Service hospitals or purchasing consortia in the period 2004–2005, in the UK. Costings, which exclude value-added tax of 17.5%, assume that the leads used in CRT-P and CRT-D are the same or sufficiently similar to not affect price.

Adapted from Peninsula Technology Assessment Group [59].

Figura 1.1: Confronto dei costi delle principali terapie per HF.

1.2 Studi clinici fondamentali

A partire dagli anni '90 e dalla scoperta della terapia CRT come ausilio alla cura dello HF sono stati effettuati diversi studi che hanno coinvolto oltre 4000 pazienti e hanno dimostrato come la CRT ne migliori sensibilmente le condizioni cliniche e la sopravvivenza; tali studi sono anche alla base degli attuali criteri per procedere all'operazione di impianto, sebbene si stiano cercando condizioni migliori per poter definire i pazienti più adatti a questa cura.

Inizialmente sono state selezionate popolazioni di pazienti che appartenevano alle classi NYHA più gravi e con QRS lunghi (*PATH-CHF I* e il successivo *PATH-CHF II*, che aggiunge una differenziazione fra misure acute e croniche), in modo da poter osservare la differenza fra stimolazione monoventricolare e stimolazione biventricolare; altro esempio sono i due studi *MUSTIC* su cardiomiopatie specifiche per ritmo cardiaco (*sinus rhythm*, -SR) e per fibrillazione atriale (*atrial fibrillation*, -AF), che hanno dimostrato come la terapia CRT attivi migliori la qualità della vita e i parametri cardiaci. Un altro studio è stato *R(/)D-CHF*, che ha mostrato come fra stimolazione in RV e stimolazione biventricolare, il secondo tipo – monitorante il ventricolo sinistro, la zona dove si concentrano i principali sintomi di HF – sia quello più indicato.

Il primo grande studio di riepilogo, *MIRACLE*, è stato svolto nel periodo 1998-2000 su 453 pazienti ed ha permesso una notevole raccolta dati riguardo all'efficacia della CRT rispetto alla terapia all'epoca ancora in uso; nuovi aggiornamenti (*MIRACLE-ICD* e *MIRACLE-ICD II*) hanno poi esposto l'utilità delle caratteristiche ICD applicate ai normali pacemaker, specie nei casi meno gravi di HF.

Sull'aggiunta dei defibrillatori per prevenire il rischio di morte cardiaca improvvisa si sono poi concentrati altri studi che hanno portato allo sviluppo del nuovo hardware: *VENTAK-CHF/CONTAK-CD* ha visto una raccolta dati su CRT attiva usando un dispositivo che combinava le

capacità ICD con la stimolazione biventricolare classica.

Ciò ha portato a uno dei lavori più importanti sull'argomento, il *COMPANION* (periodo 2000-2002 con pubblicazione nel 2004), concentrato su un gruppo di 1520 pazienti divisi in tre diversi gruppi: sola terapia farmacologica – previo controllo su intolleranze e diuretici –, terapia farmacologica e stimolazione biventricolare semplice, terapia farmacologica e stimolazione biventricolare con caratteristiche defibrillanti aggiuntive. Lo studio, il più grande al momento affrontato, ha dimostrato definitivamente come i pazienti più gravi siano quelli che più beneficiano della CRT applicata a un corretto dosaggio di farmaci, ma non ha chiarito se le funzioni proprie del ICD siano effettivamente migliori del normale pacemaker, nonostante un miglior indice di mortalità.

Di poco successivo è *CAREHF*, 813 pazienti con le stesse caratteristiche di quelli per *COMPANION* (periodo 2001-2003), che ha spiegato come la terapia CRT da sola sia sufficiente a rallentare gli effetti a lungo termine della HF grazie alla riduzione della dissincronia cardiaca tramite stimolazione biventricolare e, di conseguenza, a un rimodellamento favorevole del ventricolo sinistro: la disfunzione sistolica LV è quindi diventata uno dei principali criteri cui appartenere per accedere all'impianto dei dispositivi, anche in casi dove essa non è degenerata al punto da diagnosticare un HF di classe avanzata.

Esistono anche altri studi non specifici per HF dove l'utilizzo dei dispositivi per CRT si è rivelato migliore rispetto ai normali pacemaker e defibrillatori, aprendo la strada a nuovi orizzonti riguardo a pazienti HF che necessitano di cure particolari a causa di tachiaritmie compromettenti.

SCD-HeFT ha studiato i benefici della defibrillazione di emergenza (monocamerale) in sostituzione o in aiuto all'amiodarone, un antiaritmico usato con cautela a causa delle sue controindicazioni nei pazienti con sintomi tipici da HF; uno studio consecutivo (*DAVID*) ha inoltre aggiunto come la stimolazione monoventricolare in ventricolo destro – una

procedura tipica cui sarebbero stati sottoposti i pazienti in *SCD-HeFT* bisognosi di stimolazione permanente – di fatto peggiori le condizioni della disfunzione LV, dimostrando la superiorità dei dispositivi CRT-D anche nei casi più severi.

Infine lo studio *PAVE* ha considerato i pazienti trattati per fibrillazione atriale – un disturbo che tende a presentarsi nelle forme più gravi di HF o da solo – sottoposti ad ablazione nodale AV e che hanno quindi bisogno di un pacemaker per mantenere il controllo del ritmo ventricolare: il dispositivo per stimolazione biventricolare si è rivelato migliore del classico pacemaker monocamerale, che agiva nella zona ventricolare destra e anzi tendeva a far peggiorare i pazienti nel lungo tempo.

Questo ha portato a considerare la terapia CRT come opzione anche per quei pazienti che non mostrano i sintomi tipici della HF ma potrebbero comunque usufruirne dei benefici, specie se si considera che è molto difficile formulare una diagnosi corretta di HF e che una volta in cura permanente essa potrebbe comunque peggiorare.

PARTE I

Insufficienza cardiaca

CAPITOLO 2

Fisiologia dell'insufficienza cardiaca (HF)

Heart Failure (HF): secondo le principali associazioni americane di cardiologia e medicina, la definizione attuale di questa malattia è “complessa sindrome clinica data da un disordine cardiaco strutturale o funzionale derivato dall'inabilità del ventricolo di adempiere alle sue funzioni di riempimento ed eiezione del sangue” (cit. The American College of Cardiology and American Heart Association).

Lo scompenso cardiaco (o insufficienza cardiaca) è infatti la conseguenza di un malfunzionamento del cuore a seguito di una malattia o, più semplicemente, del graduale deterioramento delle funzioni cardiache con l'età avanzata; non esiste una vera diagnosi perché le cause sono molteplici e differiscono le une dalle altre, e solitamente i sintomi diventano palesi quando la degenerazione è a uno stadio già avanzato con congestione, mancanza di fiato ed energia, danni al fisico per il mancato supporto di ossigeno tramite irrorazione sanguigna.

Per i medici spesso combattere lo HF significa prima di tutto cercare di frenare l'avanzamento dei danni cardiaci già in corso, per poi provare a invertire la tendenza e ristabilire condizioni di salute migliori grazie all'aiuto di terapie attive come la CRT: il lavoro negli ultimi vent'anni ha permesso innanzitutto di trovare le cause principali che possono scatenare questa sindrome, cercando di agire in anticipo ed evitare il sovrapporsi di più sintomi che potrebbero eventualmente peggiorare un quadro clinico già molto complesso.

Esistono diverse definizioni di HF:

- Cronico (CHF): è il nome vero e proprio dello scompenso cardiaco, con sintomi alleviabili ma non completamente curabili;
- Acuto (AHF): è un aggravamento improvviso, solitamente legato alla congestione polmonare o periferica. Episodi di AHF sono la principale causa delle ospedalizzazioni di emergenza nei pazienti in HF sotto terapia;
- Congestivo (CHF): si intende una situazione avanzata di HF dove è presente un accumulo di fluidi nel cuore, che in passato era considerata la fase classica di un HF;
- Decompensato (DHF): questo termine descrive HF come una condizione grave in cui il cuore tenta di correggere automaticamente un difetto nel flusso cardiaco fino al punto di perdere la capacità di compensarlo e smette di pompare sangue in maniera corretta;
- Sistolico/Diastolico: indicano la fase predominante dove non funzionano più le pompe cardiache, e quindi se l'incapacità è legata all'eiezione o al riempimento (ciò non vuol dire che in seguito non possano svilupparsi disturbi in entrambe le zone, o in porzioni diverse in una stessa posizione);
- Destro/Sinistro: indicano se il danneggiamento riguarda uno o l'altro ventricolo. HF nel ventricolo sinistro è la forma più comune, con un mancato lavoro della pompa sanguigna e una congestione nelle vene polmonari; più raro lo HF proprio del ventricolo destro, che causa una congestione nella circolazione sistemica, anche se capita che si sviluppi insieme al ventricolo sinistro con il peggiorarsi della sindrome.

2.1 Classificazioni HF

Vista la quanto mai ampia definizione di HF, il metodo di classificazione della sindrome è altrettanto generico e poco elegante.

La New York Heart Association (NYHA) indica quattro diversi livelli legati alle condizioni fisiche del paziente, e continua a essere utilizzata con successo grazie al fatto che non richiede sintomi specifici ma solo una valutazione soggettiva:

<i>Classi NYHA</i>	<i>Sforzi richiesti per esplicitare i sintomi</i>
I	Grandi sforzi senza sintomi
II	Sintomi dopo attività intensa
III	Affaticamento dopo attività lieve
IV	Riposo forzato

Figura 2.1: Classificazione ufficiale NYHA per HF.

Un'altra tabella è quella proposta dall'American College of Cardiology e l'American Heart Association (ACC/AHA): poiché una delle cause principali di HF è la disfunzione del ventricolo sinistro (LV), i pazienti vengono suddivisi a seconda di come reagiscono, indipendentemente dalla gravità dei sintomi accusati. Ovviamente, non tutte le disfunzioni LV si evolvono fino a diventare HF, e ci sono altre condizioni per cui si può sviluppare HF, rendendo questa classificazione utile a livello puramente clinico e connessa a quella più generale NYHA.

<i>Classi ACC/AHA</i>	<i>Definizione</i>
A	Pazienti ad alto rischio di sviluppare disfunzione LV
B	Pazienti con disfunzione LV che non presentano sintomi
C	Pazienti con disfunzione LV che presentano o hanno presentato sintomi
D	Pazienti con HF conclamato refrattario

Figura 2.2: Classificazione ufficiale ACC/AHA per HF.

2.2 Anatomia dell'insufficienza cardiaca

Per poter ben valutare l'insufficienza cardiaca, il modo migliore è considerare il cuore diviso in due parti (atrio superiore e ventricolo inferiore) che agiscono in sincronia tra loro: una parte destra – dove solitamente lavorano i defibrillatori e pacemaker – che riceve il sangue dalle vene cave e lo pompa nella circolazione sanguigna polmonare, e una parte sinistra – dove si concentra la terapia di resincronizzazione – ricevente il sangue ossigenato che lo pompa poi nella circolazione sistemica.

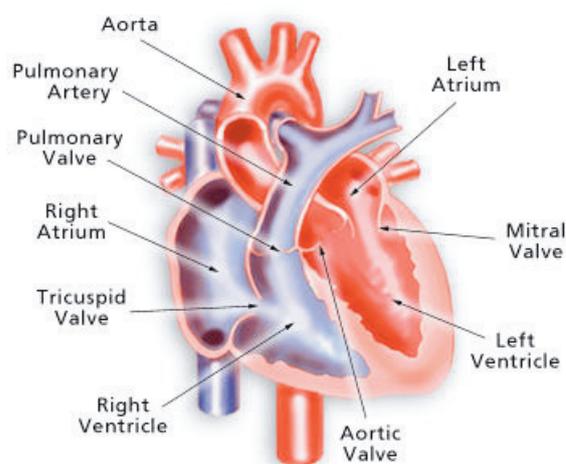


Figura 2.3: Anatomia del cuore umano.

Le camere cardiache sono stagne e collegate da quattro valvole impegnate a mantenere il flusso sanguigno costante e a senso unico: il sangue viene ricevuto negli atri, poi passa nei ventricoli tramite la tricuspide (destra) e la mitrale (sinistra) in maniera passiva, infine viene pompata attivamente nella circolazione esterna, rispettivamente nelle arterie polmonari tramite valvola polmonare a destra e nell'aorta tramite valvola aortica a sinistra.

Un altro aspetto importante è il sistema circolatorio proprio del cuore, formato dalle arterie e vene coronariche: il punto di maggiore interesse

a nostro riguardo è il seno coronarico situato tra atri e ventricoli, che riceve il sangue dalle vene per poi spingerlo nell'atrio destro.

2.2.1 Attivazione elettrica nel cuore sano

La caratteristica principale del cuore è quella di essere un muscolo capace di contrarsi automaticamente grazie a impulsi elettrici generati dalle sue cellule.

Il pacemaker dominante si trova nel nodo seno atriale, una giunzione di fibre muscolari posizionata fra la vena cava superiore e l'atrio destro che produce potenziali d'azione a intervalli regolari; questi attivano la contrazione atriale e viaggiano verso il nodo atrio ventricolare, un fascio che si trova tra atri e ventricoli, e una volta finita la contrazione atriale continuano a muoversi verso il basso tramite la rete del fascio di His (posizione prossimale) e le cellule di Purkinje (posizione distale degli atri e prossimale dei ventricoli).

L'attività di conduzione ventricolare parte da queste ultime posizioni, di modo che i ventricoli si contraggano insieme in maniera sincronizzata durante la depolarizzazione cellulare.

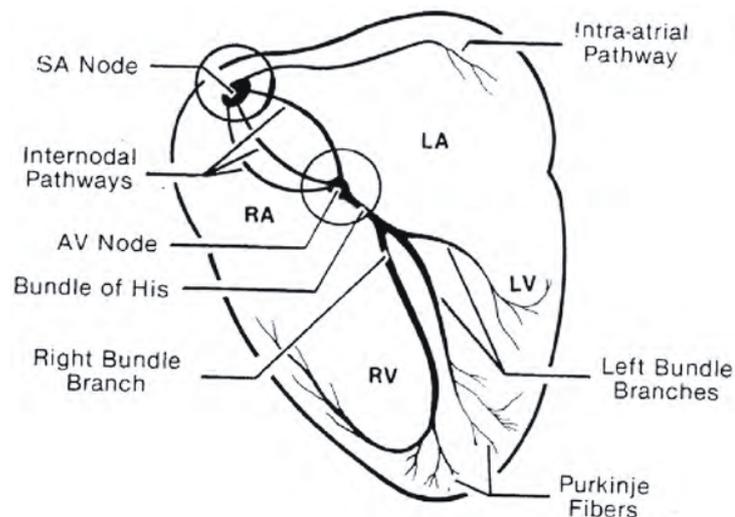


Figura 2.4: Punti principali della conduzione elettrica cardiaca.

Queste azioni possono essere rappresentate tramite il segnale elettrocardiografico (ECG), che mostra le onde di polarizzazione e i tempi che intercorrono fra le attivazioni delle varie zone.

2.2.2 Modello neurormonale dell'insufficienza cardiaca

E' importante ricordare che l'attività nervosa di tutto il corpo umano si basa prima di tutto sullo scambio di sostanze chimiche fra i neuroni, rendendo di vitale importanza nello HF il regolarizzare tramite farmaci il sistema neurormonale.

In questa situazione il sistema nervoso simpatico – dedito al controllo delle attività involontarie – reagisce al flusso sanguigno più lento rilasciando due neurotrasmettitori di emergenza, la norepinefrina e l'epinefrina, che stimolano l'attività cardiaca di contrazione e vasocostrizione: un lavoro così intenso riduce le fasi cardiache, necessarie alla riossigenazione del sangue, e riduce ulteriormente la portata sanguigna, innestando un ciclo continuo dove il cuore continua a pompare incessantemente per sopperire alla mancanza di ossigeno riducendo i tempi per poterlo ricevere. I pazienti in HF dunque hanno un battito cardiaco molto elevato che li costringe a riposo, e difficoltà respiratorie che portano alla degenerazione cellulare del miocardio con conseguenti ischemie e aritmie.

Allo stesso modo il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAA), che regola l'attività di irrorazione dei reni, viene attivato in modo da sopperire alla mancata ossigenazione: i barocettori adibiti rilasciano un enzima chiamato renina che converte una proteina del plasma (angiotensinogeno) in angiotensina-I; allo stesso modo l'enzima ACE (angiotensin-convertitore) trasforma l'angiotensina-I in angiotensina-II, un potente vasocostrittore che fa alzare la pressione sanguigna. Viene inoltre rilasciata un'altra sostanza, l'aldosterone, che ricevendo dall'angiotensina-II il bisogno di sodio incoraggia i reni a trattenere acqua e sali minerali, provocando la congestione della circolazione sanguigna

e degli organi nel lungo termine.

Il problema principale di questa sindrome, dunque, è il fatto che il corpo del paziente attiva molti dei suoi meccanismi di emergenza per sopperire ai problemi di circolazione sanguigna producendo però una cascata di reazioni che nel tempo peggiorano ulteriormente il danno già esistente.

2.2.3 Effetti fisiologici dello scompenso cardiaco

L'effetto principale dovuto all'errato funzionamento dell'attività cardiaca è l'alterazione funzionale e strutturale delle proprietà del miocardio in risposta al sovraccarico di lavoro: le cellule muscolari si modificano alterando le loro proprietà, primo fra tutti l'intervallo di tempo che intercorre fra impulsi elettrici e depolarizzazioni.

Tipicamente nei pazienti in HF si possono sviluppare incompetenza nel nodo senoatriale e ritmi cardiaci irregolari come la tachiaritmia a seguito del rimodellamento degli atri, con un ritardo dell'attivazione delle cellule miocardiche nel ritmo cardiaco.

Una delle zone più frequentemente alterate è il ventricolo (tipicamente il sinistro) che può soffrire di ipertrofia: quella asimmetrica (eccentrica) vede la camera espandersi e perdere contrattilità, riducendo il flusso di sangue eiettato che tenderà ad accumularsi in sito; al contrario l'ipertrofia concentrica determina una aumentata rigidità delle sue pareti, riducendo le dimensioni del ventricolo e la sua capacità di rilassarsi durante la diastole.

Alcuni parametri utilizzati per controllare lo stato del flusso sanguigno sono la pressione (che tende a essere bassa nei pazienti anziani con HF), il volume diastolico del ventricolo sinistro (LVED) e la correlata frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF): un valore LVEF<40% è un buon indicatore di disfunzione ventricolare sinistra, fermo restando che l'HF può svilupparsi anche in presenza di valori normali.

2.3 Principali cause per HF

Come abbiamo detto in precedenza, l'insufficienza cardiaca è una sindrome, non una malattia, quindi non esiste una singola causa: esistono invece diverse condizioni che (singolarmente o insieme) possono compromettere la funzionalità del cuore e portare a sviluppare HF.

Qualora il muscolo cardiaco (miocardio) smetta di funzionare correttamente, insorge una *cardiomiopatia* che può evolversi in HF. Nel caso dilatato (spesso associato ad HF sistolico) il miocardio perde elasticità, il cuore acquista una forma più rotonda, poiché non è più in grado di funzionare correttamente come pompa, e presenta un accumulo di liquidi; al contrario per la cardiomiopatia ostruttiva ipertrofica (tipica di HF diastolico) i tessuti – a volte per cause genetiche – cominciano a inspessirsi e le dimensioni della camera ventricolare arrivano a ridursi. Una *disfunzione* sistolica (di solito collegata all'attività del ventricolo sinistro) o diastolica (collegata al fatto che la camera non riceve abbastanza sangue) può essere rintracciata osservando i valori di LVEF, anche se questo parametro non è sufficientemente preciso. Resta inoltre il fatto che le disfunzioni possono presentarsi naturalmente con l'età avanzata.

La causa più comune di HF è un deposito di grasso nelle arterie coronariche che arriva a formare una placca e a bloccare l'irrorazione sanguigna (arteriosclerosi nel caso delle vene): questa viene definita *CAD ischemica*, e poiché viene diagnosticata quando l'attività di buona parte dei vasi sanguigni è ormai compromessa, risulta molto pericolosa specialmente perché può portare alla creazione di grumi sanguigni vaganti.

Se uno di questi raggiunge il cuore può scatenare un *infarto miocardico* (MI) a seguito di un blocco dell'irrorazione sanguigna nel tessuto cardiaco: i pazienti che sopravvivono a un MI sono subito posti sotto controllo per CAD, senza contare che qualora il muscolo cardiaco

colpito non sia stato salvato in tempo, esso muore e viene sostituito da tessuto cicatriziale che interferirà con la nuova attività cardiocircolatoria.

Fra i ritmi cardiaci anomali che possono provocare o aggravare una condizione di HF la peggiore è senz'altro la *fibrillazione atriale* (AF), un'aritmia caratterizzata da un quadro ECG caotico che costringe i ventricoli a un lavoro incessante per mantenere il ritmo con gli atri: AF è il più comune motivo di morte per i pazienti in HF che la sviluppano. Il mancato funzionamento di una delle quattro valvole cardiache compromette la capacità del cuore di pompare sangue: può essere a causa di un irrigidimento o riduzione dell'apertura (come la *stenosi aortica*), oppure per l'impossibilità a chiudersi completamente, di fatto rendendo le camere cardiache non più isolate e lasciando defluire indietro il sangue (un sintomo tipico dell'HF è il *rigurgito mitralico*, MR). L'*alta pressione* è un indicatore che il tessuto formante i vasi sanguigni si è irrigidito, ed è tipica dell'età avanzata.

Anche se non necessariamente collegati ad HF, particolari alterazioni del metabolismo ormonale come ipo/ipertiroidismo e diabete possono provocare malfunzionamenti miocardici.

2.4 Dissincronia ventricolare

Normalmente, durante il ciclo cardiaco classico, le camere lavorano in armonia: gli atri si contraggono in risposta agli impulsi generati nel nodo senoatriale, che si muove poi verso il basso lungo il nodo atrio-ventricolare e la fitta rete nervosa, facendo contrarre i ventricoli insieme e l'intera camera ventricolare sinistra unitamente. Qualora vi sia un ritardo di conduzione elettrica o una contrazione fuori tempo, si ha *dissincronia*, una patologia presente in molti pazienti affetti da HF che può essere diagnostica da un QRS lungo – fermo restando che esso reagisce solo relativamente agli impulsi elettrici e non rileva le cause

di tale anomalia – o da un'indagine più approfondita con risonanze magnetiche e Doppler; la dissincronia ventricolare, qualora presente, è ancora il parametro migliore per valutare la reazione di un paziente alla terapia CRT, anche se non esistono certezze assolute al riguardo.

2.4.1 Sequenze anomale di attivazione elettrica

Si intende per rimodellamento cardiaco l'insieme delle alterazioni persistenti sia funzionali sia strutturali del miocardio per poter correggere un precedente stress esterno e continuare la normale attività organica: gli impulsi elettrici viaggiano molto più lentamente attraverso la rete nervosa, creando una asincronia nella contrazione delle camere cardiache. In HF questa è una conseguenza delle anomalie di conduzione – specialmente nella fibrillazione atriale – che contribuisce al peggioramento della diagnosi di un paziente.

Nel caso degli atri, la perdita di miocardio sano sostituita da tessuto cicatriziale coinvolge la zona del nodo senoatriale, localizzato nell'atrio destro, provocando bradicardia a causa di una più lenta conduzione degli impulsi; di conseguenza dopo la contrazione atriale vi è un ritardo di conduzione con le camere cardiache sottostanti.

Se il difetto si trova più in basso, questo è solitamente classificabile come blocco di branca, e indica l'incapacità del fascio di His di condurre gli impulsi elettrici in entrambi i ventricoli e quindi di farli contrarre insieme: a seconda della parte interessata (parte sinistra, LBBB, o parte destra, RBBB) e se il blocco è più o meno completo, il ventricolo si contrae con molto ritardo rispetto a quello opposto, producendo anche un QRS più lungo o con il picco T di polarità opposta a quella normale.

2.4.2 Tipi di dissincronia

La dissincronia si genera principalmente da un ritardo nella conduzione elettrica a causa del miocardio danneggiato, ed è caratterizzata da un QRS lungo: come conseguenza, il ventricolo sinistro si contrae più lentamente dopo la parte destra a spese della diastole, con un minore coefficiente di eiezione.

Un esame ecocardiografico più o meno approfondito, indagine obbligatoria prima di qualunque impianto CRT, ci permette di identificare la zona specifica in cui si genera questo disturbo e di classificare la dissincronia in:

- atrio-ventricolare: un prolungamento dell'onda PR indica una risposta ritardata della sistole ventricolare al riempimento degli atri, con possibilità di reflusso sanguigno e rigurgito mitrale;
- interventricolare: contrariamente alla normale risposta elettrica, dove i ventricoli si contraggono nello stesso momento durante il passaggio degli impulsi dal nodo AV alle fibre del Purkinje, il ventricolo destro batte prima del sinistro causando un QRS > 150 ms. È il tipo di dissincronia su cui si basano molti studi per CRT e quella tenuta sotto controllo per valutare l'efficacia della terapia;
- intraventricolare: per spingere in maniera adeguata il sangue nell'aorta, LV dovrebbe contrarsi in tutte le sue parti nello stesso istante, ma in questo caso le pareti interne ed esterne si muovono differentemente, causando un accumulo di sangue che non viene pompato correttamente all'esterno ma resta bloccato all'interno della camera.

2.5 Aritmie

A seguito dei rimodellamenti elettrici e fisici del cuore con il proseguire del HF, è assolutamente comune che un paziente sviluppi un nuovo disturbo nel ritmo cardiaco: le zone di depolarizzazione, una volta modificate o non più funzionanti, possono stimolare in maniera errata le camere, a loro volta con caratteristiche alterate; inoltre i farmaci coinvolti nella cura primaria possono aggravare la situazione nel tentativo di correggere il flusso. Questi ritmi – che possono essere suddivisi in tre gruppi principali – sono considerati molto pericolosi e sotto attenti studi, ma è stato dimostrato che un ICD in aggiunta alla normale terapia di resincronizzazione attiva può ridurre il rischio di morti cardiache improvvise.

2.5.1 Tachiaritmie ventricolari

L'arresto cardiaco (MSC) è la prima causa di morte per molti pazienti in HF (circa il 50%): ferite più o meno profonde nel miocardio, infatti, possono bloccare il ritmo cardiaco in un "loop" costringendo il muscolo a depolarizzarsi molto velocemente a causa di un impulso che continua a vagare nello stesso punto, e molti pazienti già indeboliti da cardiomiopatie non riescono a sostenere tale lavoro.

Alcuni studi specifici riguardo alle tachicardie ventricolari hanno mostrato che l'uso di un ICD in sostituzione ai farmaci antiaritmici aiuta a ridurre la mortalità, specialmente nei pazienti che hanno già avuto episodi di MSC – mentre per i pazienti a prevenzione primaria, cioè potenzialmente a rischio ma che non hanno sintomi di attività aritmica, non ci sono ancora dati al proposito.

2.5.2 Bradiaritmie

Un battito cardiaco molto rallentato può essere legato a due diversi disturbi: una disfunzione del nodo seno atriale che non produce impulsi ad intervalli abbastanza brevi, oppure un blocco del nodo atrio-ventricolare, per cui l'impulso parte regolarmente ma incontra ostacoli nel nodo AV – nei casi più gravi con una dissociazione completa fra gli atri e i ventricoli.

La bradicardia è un evento che si può sviluppare durante HF in stato avanzato anche a causa di alcuni medicinali molto potenti usati per ridurre il rischio di aritmie, al punto che la terapia necessita di una sostituzione con un dispositivo di stimolazione permanente: dall'uso dei normali pacemaker a stimolazione monocamerale nel ventricolo destro si è passato poi a quelli con stimolazione biventricolare, ritenuta meno dannosa per la disfunzione LV. I dispositivi per CRT si sono quindi dimostrati un'ottima alternativa per i pazienti in HF, come dimostrato negli studi PAVE.

2.5.3 Tachicardia sopraventricolare

Fra le tachicardie che si originano nella zona sopraventricolare, la più pericolosa per i pazienti in HF è la fibrillazione atriale (AF): in questa particolare tachicardia gli atri si contraggono molto velocemente, costringendo i ventricoli a un sovraccarico di lavoro e ponendo il cuore a rischio di infarto nel caso in cui si possa originare un blocco sanguigno. Il problema è che HF e AF sono strettamente collegate, e la fibrillazione può trasformarsi da condizione accidentale a permanente, fino a diventare cronica e impossibile da controllare tramite terapia.

Il parametro tenuto sotto controllo in questo tipo di ritmo è il battito accelerato dei ventricoli, una diretta conseguenza di quello degli atri, similmente a una tachiaritmia ventricolare.



Figura 2.5: alcune morfologie di tachicardie sopraventricolari.
Dall'alto: tachicardia atriale, flutter atriale, fibrillazione atriale.

Il primo approccio che si tenta di avere con AF è il controllo del ritmo, cioè tentando di ristabilire il normale ritmo del seno atriale con i farmaci. Qualora non sia più possibile esercitare questo tipo di controllo, il metodo migliore è quello di isolare volontariamente gli atri dai ventricoli tramite ablazione del nodo atrio-ventricolare: in questo modo i ventricoli non sono più legati al ritmo atriale – che continua a essere quello di AF ma non incide su quello ventricolare – ma devono essere regolati tramite stimolazione permanente, perché il ritmo normale è troppo lento per poter funzionare correttamente.

2.6 Cura farmacologica primaria

Un paziente a cui venga diagnosticata la sindrome HF viene per prima cosa sottoposto a una cura di tipo farmacologico che possa ritardare i sintomi del rimodellamento cardiaco – specie nel ventricolo sinistro – agendo sulla modulazione del sistema neuroormonale: è essenziale che tutti coloro che vengono selezionati per la CRT siano prima di tutto sostenuti in questo campo, poiché la terapia con i dispositivi elettrici è ancora considerata secondaria ai medicinali e consigliata solo in casi gravi e incurabili.

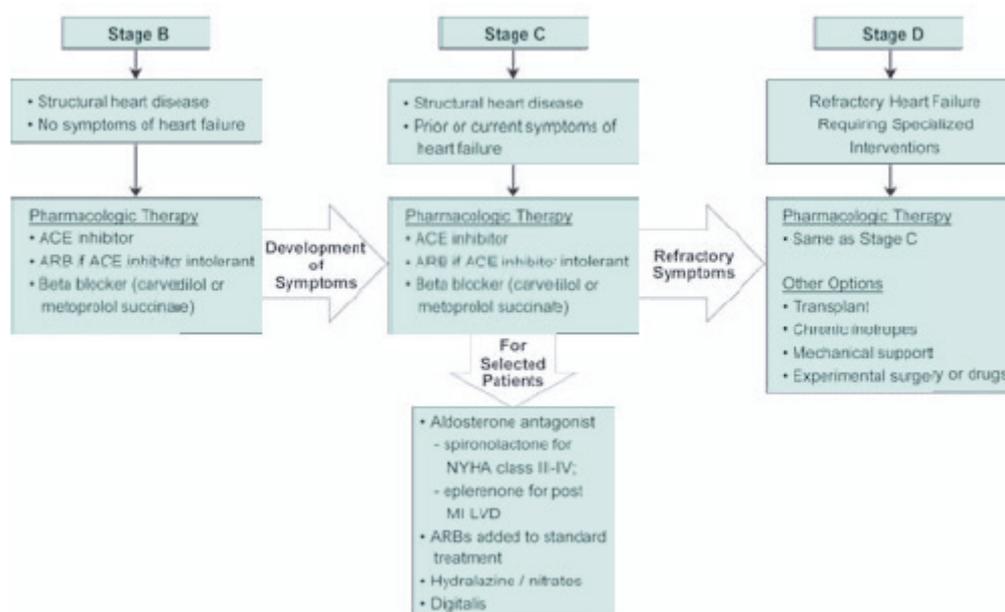


Figura 2.6: approccio alla terapia farmacologica per HF, utilizzando la classificazione ACC/AHA.

I farmaci vengono prescritti qualora un paziente inizi a manifestare i primi sintomi di disfunzione LV secondo la classificazione ACC/AHA (stati B/C), dunque prima di una diagnosi di HF conclamata. Questo tipo di cura è molto complessa da prescrivere per diversi motivi: alla

maggior parte dei pazienti vengono somministrati sei o più medicinali che agiscono in campi differenti, spesso contrastanti tra loro; molti di questi farmaci hanno effetti secondari che possono aggravare la situazione invece che migliorarla; inoltre, alcuni pazienti possono non tollerare alcuni farmaci che vanno quindi sostituiti o addirittura eliminati. Nonostante il continuo progresso nel campo dei dispositivi, è necessario capire che è impossibile sospendere completamente l'assunzione dei farmaci, che anzi deve essere continuamente monitorata e corretta, e che questo tipo di cura deve evolversi naturalmente insieme alla CRT per contrastare in maniera efficace lo scompenso ed evitare un peggioramento dei sintomi al momento dell'impianto.

2.6.1 Antagonisti neuroormonali

Sotto questa categoria rientrano i farmaci che vengono prescritti a tutti i pazienti che soffrono di disfunzione sistolica LV, in quanto agiscono principalmente sui neurotrasmettitori cardiaci responsabili della dissincronia cardiaca.

Gli *ACE inibitori* (-pril) agiscono sul sistema RAA, inibendo la conversione da angiotensin-I a angiotensin-II ; nel caso in cui un paziente non tolleri gli effetti collaterali che colpiscono soprattutto l'apparato respiratorio (allergia, tosse), si prescrive al suo posto un *ARB* o *angiotensin-recettore bloccante* (-sartan), che agisce invece sul trasporto di angiotensin-II e la produzione di vasocostrittori.

Altra categoria sono gli *antagonisti dell'aldosterone*, un ormone collegato alla produzione di angiotensina che in dosi elevate può portare a ritenzione di sodio e acqua: lo spironolactone ad esempio ha effetto diuretico, ma poiché ha la stessa controindicazione degli ACE-inibitori (ipercalemia) esso va prescritto in dosi inizialmente basse per evitarne un sovradosaggio.

Per contrastare gli effetti dello HF sul sistema nervoso simpatico, specialmente la richiesta serrata di ossigeno, sono stati introdotti

nell'ultimo decennio i *beta bloccanti*, che controllano la produzione di norepinefrina ed epinefrina, ma che però possono provocare sia bradicardia (rendendo necessaria una terapia di stimolazione aggiuntiva) sia ritenzione idrica a seguito del rallentamento provocato. Esistono tre principali famiglie di beta bloccanti che vengono comunque prescritti e testati non appena si ha una diagnosi sicura di disfunzione LV.

2.6.2 Diuretici

L'effetto indesiderato di tutti gli antagonisti neuronali è una riduzione dell'attività nefritica che rende necessaria la prescrizione di una terapia diuretica, sebbene non ne siano stati dimostrati veri benefici sulla mortalità dei pazienti.

Nei casi conclamati di HF vengono utilizzati *diuretici dell'ansa* (di Henle) che agiscono direttamente sulle pompe di sodio dei nefroni: bumetanide, furosemide e torsemide sono utilizzati in concomitanza con inibitori e beta bloccanti, ed essendo molto potenti rendono necessario un monitoraggio attento dei sali minerali, in particolare il potassio onde evitare ipo/ipercalcemia.

I pazienti ancora in stadi iniziali di HF e che necessitano di *diuretici leggeri* per mantenere il controllo della pressione sanguigna usano solitamente tiazidici e metolazone.

2.6.3 Farmaci aggiuntivi

Esistono altre tipologie di medicinali solitamente prescritti a pazienti che necessitano di un ulteriore aiuto alla terapia di base, ma che vanno considerati solo in casi particolari a causa delle loro controindicazioni. La *digoxina* aumenta la contrazione muscolare ma rallenta il battito cardiaco, quindi andrebbe evitata nei casi di blocco atrio-ventricolare sempre che il paziente non sia già sotto impianto di pacemaker: il dosaggio dovrebbe essere molto cauto, poiché può provocare

intossicazione specialmente nei pazienti anziani.

Infine gli *antiaritmici* (AAA) come l'amiodarone possono essere utilizzati per limitare le tachiaritmie insieme ai CRT-D ma possono aumentare la soglia di defibrillazione e danneggiare gli organi.

2.6.4 Strategie emergenti

Molti anziani in cura per HF possono vedere aggravarsi le loro condizioni fino a ADHF, rendendo necessario l'utilizzo di potenti vasodilatatori e di medicinali alternativi con meno controindicazioni legate all'avanzare dell'età e alle cause più gravi.

La ricerca continua a lavorare per studiare farmaci che agiscano sul sistema RAA, essendo la zona dove è più semplice inibire la produzione di angiotensina II e dove agiscono già gli antagonisti neuroormonali principali.

Un altro campo su cui si sta investigando è l'uso di farmaci aggiuntivi, come i vasodilatatori *isosorbide dinidrato e idrolazina* (ISDN/H), che funzionano soprattutto su base genetica.

PARTE II

Terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT)

CAPITOLO 3

Tecnologia e programmazione dispositivi

La terapia di resincronizzazione cardiaca (*Cardiac Resynchronization Therapy*, CRT) è un trattamento di recente realizzazione – e uno dei più promettenti – che utilizza dispositivi già esistenti come i pacemaker e i defibrillatori per correggere i vari sintomi che compongono una diagnosi di HF: i molti studi compiuti negli ultimi quindici anni (cap.1 per una panoramica più completa al riguardo) hanno aiutato i medici a capirne l'utilità nell'accompagnare la semplice cura farmacologica per una sindrome che difficilmente può essere diagnosticata in maniera precisa – anzi tende a essere specifica per ogni paziente – e ad espanderne l'uso anche in casi non necessariamente legati ad HF, come terapia preventiva.

Tipicamente, il fulcro della CRT è la stimolazione biventricolare del cuore scompensato con impulsi a basso voltaggio per regolare il battito in maniera più efficiente e coordinata; questo nucleo elettrico è collegato a tre diversi cateteri che si trovano rispettivamente nell'atrio destro (RA), nel setto ventricolare, lungo la parte destra (ventricolo destro, RV), e nel seno coronarico (ventricolo sinistro, LV). La resincronizzazione si concentra prima di tutto sul ventricolo sinistro, aiutando la contrazione in sincronia di tutte le sue parti tramite la stimolazione in tre diversi punti, e in secondo luogo sul ventricolo destro, sempre allo scopo di regolare l'azione delle due camere cardiache: per questo la dissincronia ventricolare resta il principale requisito per l'idoneità alla terapia, e l'aspetto controllato per valutarne i risultati.

Di conseguenza, una volta ristabilita un'attività efficiente nella contrazione ventricolare, si può avere anche una riduzione del rigurgito mitralico (poiché il flusso sanguigno viene monitorato in maniera corretta) e, secondo alcuni studi, un rimodellamento del ventricolo.

3.1 Indicazioni preliminari: criteri di selezione per la CRT

I molti studi sull'argomento hanno permesso di definire le caratteristiche ideali che devono avere i pazienti per poter essere considerati idonei ad un impianto CRT, fermo restando che le società di cardiologi stanno lavorando per poterle affinare ulteriormente.

	ACC, AHA, HRS (2002)	EHRA, ESC (2007)	
	CRT-P / CRT-D	CRT-P	CRT-D
Classe NYHA	III-IV	III-IV	III-IV
LVEF	≤ 35%	≤ 35%	≤ 35%
Durata QRS	≥ 120 ms	≥ 120 ms	≥ 120 ms
RX	+	+	+
Evidenza	II, A	I, B	I, A

Figura 3.1: attuali requisiti per impianto CRT.

Il requisito principale per i candidati a CRT resta la dissincronia del ventricolo sinistro, essendo questo tipo di pazienti quello che più beneficia della terapia: anche se non tutti i pazienti in HF sono soggetti a dissincronia, c'è un'alta possibilità che possano svilupparla in futuro, di fatto rendendo la terapia utile anche a scopo preventivo.

La dissincronia presenta caratteristiche precise e riconosciute come riempimento ventricolare non corretto, una diminuzione della pressione sanguigna in sito, contrazioni irregolari di diversi settori nella camera ventricolare sinistra, maggiore durata di rigurgito mitralico. Purtroppo, tali fattori non sono facilmente individuabili con gli esami classici, di fatto restringendo i criteri di selezione a pochi, ma sicuri parametri, con eccezioni per pazienti particolari come coloro che hanno fibrillazione atriale cronica.

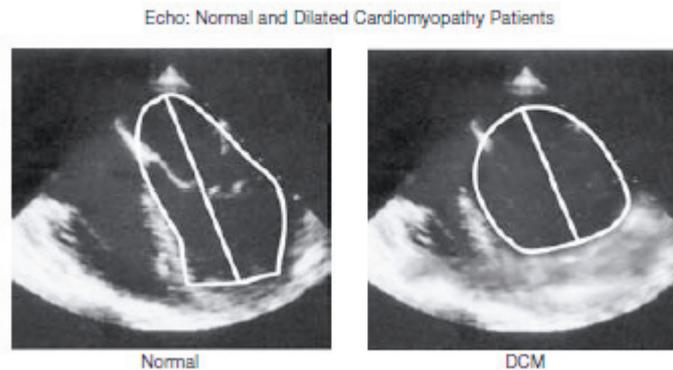


Figura 3.2: Ecocardiogramma mostrante la differenza fra un cuore normale e uno con cardiomiopatia dilatativa, una conseguenza diretta della dissincronia ventricolare.

Caratteristiche tipiche di chi è idoneo sono una bassa frazione di eiezione del ventricolo sinistro ($LVEF < 35\%$) data dal ritmo di contrazione errato e la necessità di una configurazione di *stimolazione di tipo biventricolare*, che si è dimostrata meno dannosa di quella monocamerale (gli attuali dispositivi bicamerali permettono comunque una programmazione reversibile in modalità monocamerale).

La maggior parte dei pazienti appartengono alle classi *NYHA III e IV*, con HF ormai in fase conclamata e grave, anche se gli ultimi studi stanno cercando di considerare le due classi più lievi (I e II) per poter agire nelle fasi iniziali della sindrome.

Allo stesso modo si cerca di operare qualora vi sia un *ritmo sinusale normale* (in modo da prevenire i disturbi ritmici che potrebbero presentarsi in seguito), ad eccezione delle diagnosi di fibrillazione atriale cronica in cui si agisce anche senza altri criteri di impianto presenti.

Il fattore che presenta più controversie, anche perché è quello usato più spesso in caso di incertezze riguardo alla necessità della terapia, resta il cosiddetto *QRS lungo* individuabile tramite un esame ECG superficiale: qualora il ventricolo sinistro non si contraiga e rilassi in maniera unitaria, si hanno polarizzazioni e depolarizzazioni

veloci in diverse sezioni della stessa camera ventricolare, e vengono identificate con un $QRS > 120$ ms (in certi studi anche 130/150 ms). Una percentuale intorno al 30% di pazienti con dissincronia non risulta avere questa caratteristica, di fatto escludendoli dai benefici che la terapia CRT potrebbe portare specialmente nella regolarizzazione del flusso sanguigno bloccato a livello del ventricolo sinistro.

Gli esperti nel campo della telemedicina ed elaborazione delle immagini mediche stanno lavorando per poter affiancare alle normali ecografie altre tecnologie come la risonanza magnetica o la tomografia computerizzata, in modo da trovare nuovi fattori che possano identificare in maniera più precisa la dissincronia ventricolare.

3.2 Modelli e tipi di CRT

La resincronizzazione cardiaca fonda le sue basi sulla stimolazione a basso voltaggio (non più di 10V, solitamente un massimo di 7.5 V) delle camere cardiache: un dispositivo è composto da un contenitore isolato adibito alla generazione degli impulsi elettrici, sulla cui cima vi è un connettore a tre vie per gli elettrocateri.

Esistono due tipi di dispositivi per la terapia, che si differenziano a seconda delle funzionalità con cui si possono programmare: quello più semplice, chiamato *CRT-P*, assomiglia ai comuni pacemaker anche nella forma ed è abilitato alla stimolazione biventricolare ed atriale; i *CRT-D*, di ultima generazione e a forma circolare, hanno alcune caratteristiche dei defibrillatori ICD per la stimolazione di emergenza che possono essere attivati anche in un secondo momento, rendendo i dispositivi più longevi e funzionali.

Nonostante le dimensioni, identiche o più piccole rispetto ai comuni dispositivi cardiaci, delle casse principali, il contenitore per gli elettrocateri è più grande per permettere l'attacco dei tre cavi che andranno a stimolare l'atrio destro (RA), il ventricolo destro (RV) e il seno coronarico per ventricolo sinistro (LV): gli attacchi non sono

universali, rendendo necessaria la sostituzione del generatore in caso di aggiornamento degli elettrocaterteri.

Si noti inoltre che l'hardware può variare a seconda dell'azienda produttrice.

3.2.1 Generatore di impulsi



Figura 3.3: Un generatore di impulsi. Il dispositivo è un COGNIS® CRT-D di Boston Scientific.

Il blocco principale di un dispositivo CRT è contenuto all'interno di una cassa in titanio sigillata ermeticamente le cui dimensioni si sono ridotte con l'evoluzione tecnologica; sulla parte alta vi sono tre porte per gli elettrocaterteri, protetti da un connettore in resina epossidica.

La parte elettronica è incorporata in una minuscola tavola composta da circuiti di tipi differenti, definita ibrida: la tempistica viene controllata da un cristallo oscillatore, e da una serie di contatori che registrano l'attività cardiaca, mentre i chip per lo stoccaggio della memoria sono riservati al salvataggio di dati complessi come elettrocardiogrammi per un successivo download. Altri circuiti sono adibiti al rilevamento del segnale (*sensing*) che viene filtrato e interpretato, e all'invio di impulsi di stimolazione (*pacing*) secondo i parametri programmati di ampiezza e durata.

La maggior parte dello spazio nella cassa del generatore è occupata dalla batteria, capace di alimentare il dispositivo CRT per diversi anni secondo un algoritmo ben definito che permette di programmarne in tempo la sostituzione: un ciclo vitale medio dura circa 5 anni.

In caso di impianto ICD, la batteria sarà di dimensioni maggiori con in aggiunta dei condensatori che siano in grado di inviare impulsi shock da 700 V o superiori tramite immagazzinamento di energia elettrica per poi rilasciarla tutta insieme una volta raggiunta la capacità massima: rispetto ai primi defibrillatori, i condensatori si sono evoluti in modo da permettere la riduzione delle dimensioni della batteria e di ridurre i tempi refrattari di ricarica.

Un'altra caratteristica dei moderni CRT-D è l'abilità di disperdere eventuali cariche rimaste in maniera non dolorosa per i pazienti tramite un'operazione di manutenzione dei condensatori in cui il dielettrico al suo interno viene pulito caricando la sua capacità e facendo poi dissipare l'energia. Un dispositivo non si scarica mai completamente per evitare tempi di ricarica troppo lunghi, con rischio di accumulare abbastanza energia per una scarica non voluta, oppure possono esserci degli shock abortiti prima del tempo in caso di emergenze risoltesi spontaneamente (come nel caso delle aritmie): la riformattazione dei condensatori permette una dispersione quasi inconsapevole di questa energia in maniera automatica.

3.2.2 Gli elettrocateri

Composti da cavi isolati ed estremità in metallo, i tre elettrocateri per CRT vanno connessi al generatore di impulsi compatibile e inseriti nelle camere cardiache: ognuno di questi cateri è caratterizzato da uno o più conduttori avvolti all'interno di un materiale isolante (la scelta è solitamente tra poliuretano 55D e silicone), con una estremità prossimale da connettere al dispositivo e una distale a fissazione attiva o passiva dove si trovano uno o più elettrodi ravvicinati (corrispondenti

al numero di conduttori).

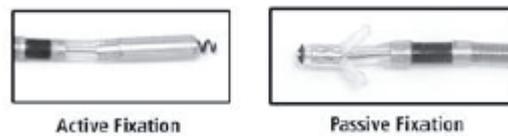


Figura 3.4: Punta degli elettrocateri con esempi di fissaggio attivo (sn) e passivo (dx).

I cateteri unipolari utilizzano un elettrodo distale come catodo e la cassa del dispositivo come anodo, creando un'ampia distanza di corrente, mentre quelli bipolari hanno due elettrodi molto vicini che possono essere programmati fino a tre modi differenti – ed eventualmente riconvertiti come un catetere unipolare: sebbene i secondi siano migliori per la programmazione biventricolare, essi hanno dimensioni di spessore maggiori rispetto ai primi, rendendoli meno adeguati nei casi più delicati.

Ognuno dei tre cateteri possiede inoltre alcune specifiche a seconda della zona di impianto.



Figura 3.5: Alcuni elettrocateri specifici per le tre zone di impianto. Da sinistra: stimolazione atriale (St.Jude Medical, Inc), semplice stimolazione in ventricolo destro (Medtronic, Inc), stimolazione in ventricolo sinistro (Boston Scientific).

Per la stimolazione atriale, un elettrocattetere viene impiantato nell'*atrio destro*, ed è simile a quelli utilizzati per l'impianto di pacemaker: è preformato in una J (che viene momentaneamente stirata quando viene inserita in vena tramite stiletto) e viene solitamente scelta a fissazione attiva perché più stabile.

L'elettrocattetere impiantato nel *ventricolo destro* è diritto e a fissazione passiva, viene posizionato nel setto ventricolare in modo che si trovi alla maggiore distanza possibile da quello sinistro ed è differente a seconda del tipo di impianto: nei CRT-P le sue caratteristiche sono identiche a quelli dei pacemaker – posizionati però in posizione apicale – mentre gli elettrocatteteri per CRT-D devono sostenere la scarica del defibrillatore tramite una spirale (che ha le stesse funzioni dell'elettrodo che sostituisce) e sono perciò più resistenti.

Il catetere adibito alla stimolazione nel *ventricolo sinistro* non viene posizionato all'interno della camera cardiaca come gli altri, ma in una delle vene nel setto coronarico in modo da stimolare il ventricolo dall'esterno: la sua forma tende a essere particolareggiata (angolare o curva) perché deve essere capace di mantenere la posizione senza un fissaggio particolare alle pareti dei vasi sanguigni – l'elettrocattetere LV tende a spostarsi naturalmente dopo l'impianto, e deve essere facilmente riutilizzabile in caso di nuovi interventi per cambiarne la posizione.

3.2.3 Informatica

Poiché i pacemaker e defibrillatori usati nella CRT sono molto simili a quelli utilizzati nelle terapie classiche, i computer e software utilizzati sono gli stessi, non rendendo necessari follow-up alternativi.

Ogni azienda utilizza un suo software per la programmazione dei dispositivi, e nel caso di St.Jude Medical, Inc viene usato come sistema operativo il computer Merlin®: fra i dispositivi di supporto vi è il *Patient Care System* (per le visite di follow-up), il *Pacing System*

Analyzer o *PSA* (supporto per l'impianto dei dispositivi cardiaci), il trasmettitore *Merlin@Home* (nuova funzione per il supporto a casa del paziente tramite rete wireless InvisiLink®). *Merlin.net™ Patient Care Network* o *PCN* è il network su cui i medici possono combinare le diverse informazioni ricevute sui pazienti ed elaborarne un referto storico personale.

3.3 Programmazione dei dispositivi

Lo scopo principale delle terapie con dispositivi impiantabili (siano essi pacemaker, ICD o CRT) è quello di offrire una calibrazione continua del ritmo cardiaco grazie a due azioni principali: il *sensing*, che permette di catturare i segnali ricevuti dal dispositivo ed elaborarli, e il *pacing*, ovvero la stimolazione vera e propria tramite polarizzazione e depolarizzazione dei vari settori.

La stimolazione, necessaria per mantenere regolare l'attività cardiaca, viene erogata dal generatore di impulsi come pulsazione di uscita regolata dall'ampiezza del segnale (in V) e dalla durata dell'impulso (in ms): questo è uno dei primissimi parametri ad essere programmato all'impianto e controllato a ogni singolo follow-up tramite un test di cattura (*Capture Test*) che decide la soglia di cattura (*Capture Threshold*) minima entro cui erogare energia. Ogni camera monitorata da un elettrocattetero ha la sua soglia di cattura – nella terapia CRT, che è solitamente in DDD o *dual chamber mode*, sono tre – che va controllata ogni volta.

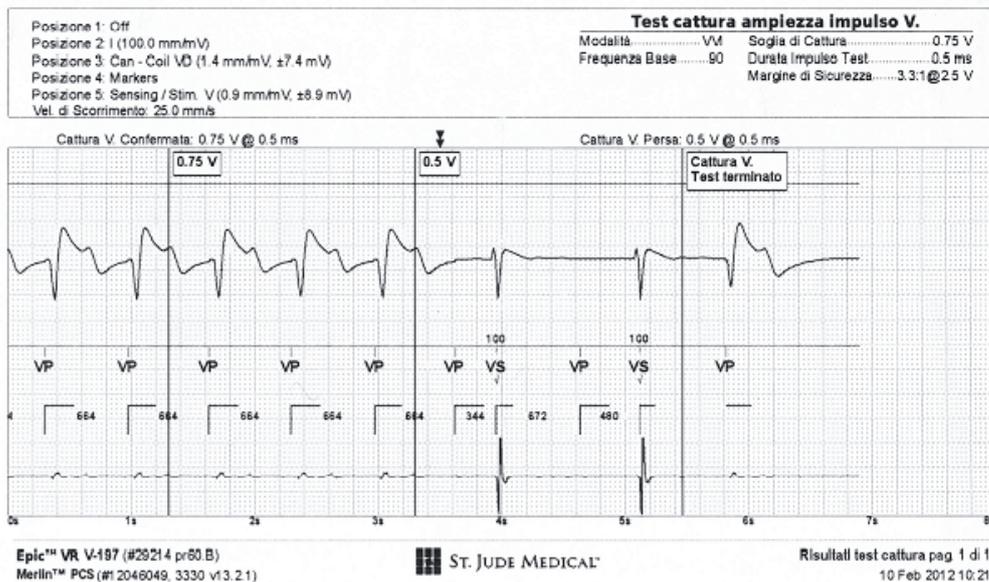


Figura 3.6: Stampata del risultato di un test di cattura.

Il test di cattura è relativamente semplice e può essere eseguito in maniera automatica dal programma oppure manualmente dall'ingegnere: si produce in impulso di stimolazione, controllando che la cattura del segnale sia confermata, e si riduce poco alla volta la pulsazione di uscita. Quando l'impulso è talmente basso che il segnale non viene più catturato e l'elettrocardiogramma mostra la pulsazione rilevata che il paziente avrebbe senza stimolazione, si prende l'ultimo valore rilevato come nuova soglia di cattura e si resetta il dispositivo. In maniera correlata, scegliere una soglia di sensing (*Sensing Threshold*) permette di controllare i segnali in entrata che verranno poi valutati in caso non vi sia cattura: in questo caso verranno controllate soltanto la camera atriale e il ventricolo destro (solo in alcuni dispositivi è possibile per il ventricolo sinistro), essendo sufficienti a valutare il ritmo cardiaco intrinseco.

Per poter funzionare in maniera corretta, un dispositivo CRT deve essere in grado di stimolare l'attività ventricolare in maniera programmata secondo percentuali vicine al 100%, riducendo al minimo il rilevamento dei segnali cardiaci del paziente ed agendo immediatamente in caso

di emergenza per ristabilire la situazione secondo i valori decisi dal personale medico.

3.3.1 Parametri di base

Ogni dispositivo può avere diverse *modalità* di funzionamento che specificano quali camere vengono stimulate, controllate ed eventualmente stimulate di conseguenza, e la percentuale di controllo.

<i>Posizione</i>	I	II	III	IV	V
<i>Categoria</i>	Pacing camera/e	Sensing camera/e	Risposta al sensing	Indice modulazione	Stimolazione multisito
<i>Lettere usate</i>	O (nessuna) A (atrio) V (ventricolo) D (A+V) S (singola)	O (nessuna) A (atrio) V (ventricolo) D (A+V) S (singola)	O (nessuna) T (trigger) I (inibizione) D (T+I)	O (nessuna) R (indice modulazione)	O (nessuna) A (atrio) V (ventricolo) D (A+V)

Figura 3.7: Codici NBG di NASPE/BPEG per la programmazione dei dispositivi cardiaci.

Nella terapia CRT la modalità più utilizzata è la DDD, dove vengono stimulate e rilevate sia l'atrio destro che i ventricoli e a seconda dei segnali intrinseci ci può essere una risposta immediata o un'inibizione; nel caso in cui un paziente abbia dei problemi nel mantenimento del ritmo, come nel caso di tachiaritmie e ritmi atriali troppo veloci, si può programmare anche in VVI (non si controlla l'attività atriale) o DDI (dove gli impulsi intrinseci sono sempre inibiti). È importante ricordare che la modalità DDD resta la migliore perché permette un monitoraggio completo di tutte le possibili asincronie fra le camere cardiache, e che esiste un indice chiamato *MTR (Maximum Tracking Rate)* che definisce la velocità massima a cui i ventricoli possono contrarsi in risposta all'attività atriale.

L'indice più importante è il ritmo di stimolazione (*Pacing Base*), che regola le pulsazioni del paziente in condizioni normali e particolari,

come durante il riposo: si cerca solitamente di mantenerlo a 60/70 battiti/min.

Altri valori molto importanti riguardano le pause e i ritardi fra le contrazioni, similmente alla normale attività cardiaca, che devono essere ristretti per mantenere un'alta attività di stimolazione ventricolare senza aggravarsi in condizioni diverse dal normale: abbiamo un ritardo di stimolazione AV (*Paced AV Delay*, 200/250 ms), che imita la pausa fra battito atriale e battito ventricolare; il ritardo di rilevamento AV (*Sensed AV Delay*, come per la stimolazione o 25 ms in meno per contare anche il ritardo nell'identificarlo), legato al battito atriale intrinseco; il *PVARP* (*Post-Ventricular Atrial Refractory Period*) che decide il periodo refrattario in cui non si valutano nuovi impulsi atriali immediatamente dopo una stimolazione al ventricolo, onde evitare interferenze nel rilevamento di segnali aggiuntivi e loro risposte.

Un altro valore importante è *AMS* (*Auto Mode Switch*), che funziona sullo stesso principio di MTR: esso cambia la modalità del dispositivo solo qualora l'attività atriale superi un certo numero di pulsazioni, tornando poi in DDD in condizioni normali, e registra l'episodio avvenuto per una eventuale riprogrammazione durante la successiva visita di controllo.

A seconda del tipo di elettrocattetero coinvolto (unipolare o bipolare) è necessario anche programmare il *vettore di stimolazione* utilizzato: più è alto il numero degli elettrodi presenti, maggiore è il numero delle combinazioni possibili fra catodo e anodo. Qualora il vettore elettrico non fosse più adeguato, è possibile riprogrammare il dispositivo su uno degli altri disponibili in sede di follow-up.

3.3.2 Avanzate

Gli indici di cui abbiamo parlato sono molto simili a quelli usati nei normali pacemaker, e non sempre funzionano per i dispositivi CRT, dove è necessario avere una stimolazione ventricolare continua: in questo caso, infatti, è necessario che i segnali atriali sia mantenuti sotto controllo per evitare che vengano rilevati come eventi ventricolari aggiuntivi – se la stimolazione è sempre attiva, il sensing non dovrebbe funzionare.

Esistono alcune funzioni specifiche che servono a questo proposito e integrano i valori dei ritardi che intercorrono fra gli eventi non valutati in maniera corretta.

L'*isteresi negativa*, ad esempio, serve a non scegliere un ritardo AV troppo breve a priori. In questo caso, se viene rilevato un evento ventricolare durante la pausa, viene sottratto un valore programmato dal normale ritardo e mantenuto per un certo numero di cicli: se non succede altro, si ritorna all'indice di ritardo precedente.

I *periodi refrattari* aiutano invece a non far confondere i segnali atriali per eventi ventricolari (un'occorrenza che può capitare a causa del posizionamento dell'elettrocattetero atriale): *PVAB* e *PVARP* decidono rispettivamente per quanto tempo bloccare il canale atriale prima e dopo un evento ventricolare; sono singolarmente molto brevi ma sommati risultano abbastanza ampi da avere una buona copertura senza incorrere nel rischio di PMT (tachicardia da pacemaker).

Esistono sensori all'interno dei dispositivi che offrono un indice di risposta (*Rate Response*) atto a regolare il lavoro della stimolazione a seconda dell'attività del paziente (sia essa più faticosa, o di riposo); i dispositivi St.Jude Medical, Inc, ad esempio, offrono un parametro *PASSIVE* che permette di registrare e controllare come agirebbe il sensore e regolare l'*MSR (Max Sensor)*, il valore massimo a cui stimolare il cuore in risposta.

Un altro valore molto importante è l'indice di base per AMS (AMS

Base Rate), necessario per regolare la transizione fra le modalità in maniera non troppo brusca per un paziente – AMS si attiva a valori piuttosto alti, e il cambio nella programmazione deve essere regolato in modo da ristabilire la stimolazione in situazioni normali senza che si percepisca la forte differenza.

3.4 Defibrillatori: specifiche

Con il procedere degli studi sulla terapia di resincronizzazione cardiaca, una delle scoperte più importanti è stata quella sull'utilità dei defibrillatori impiantabili (ICD) su pazienti a rischio di tachiaritmie: i dispositivi venivano impiantati come prevenzione primaria e si rivelavano utili a diminuire la mortalità anche in pazienti che non avevano registrato episodi precedenti di attacchi cardiaci, portando alla conclusione che la stimolazione di emergenza poteva essere un ulteriore progresso per la cura dello scompenso cardiaco, caratterizzato nelle fasi più gravi proprio da tachiaritmie e arresti cardiaci.

Ciò ha portato allo sviluppo dei dispositivi CRT-D, oggi preferiti ai semplici CRT-P, che possiedono la capacità di ricevere segnali ed erogare se necessario shock di emergenza per evitare un collasso cardiaco.

Il funzionamento di questi ICD specifici è basato su un particolare algoritmo (diverso a seconda delle aziende) adibito al controllo dei segnali ricevuti per decidere se attivare la defibrillazione o meno – i parametri vanno programmati con attenzione onde evitare sia il mancato intervento, sia un eventuale falso allarme che può scatenare una scarica mortale.

La variabile principale è la soglia di partenza (*Threshold Start*), definita come la massima ampiezza rilevata durante il periodo refrattario dopo un evento ventricolare, usata poi per settare la sensibilità del CRT-D.

Configuration	Categories	Patient profile
	<i>(rate ranges are programmable; ranges below are examples only)</i>	
1 Zone	NSR (< 200 beats/min) VF (> 200 beats/min)	Primary-prevention patients and those known to be unlikely to respond to ATP or cardioversion
2 Zones	NSR (< 120 beats/min) VT (120–200 beats/min) VF (> 200 beats/min)	Patients known to experience reasonably well-tolerated VT that responds to ATP or cardioversion
3 Zones	NSR (< 120 beats/min) VT1 (120–160 beats/min) VT2 (161–200 beats/min) VF (> 200 beats/min)	Patients known to have multiple VTs that are stable, reasonably well tolerated and respond to ATP or cardioversion

NSR, Normal sinus rhythm; VT, ventricular tachycardia; VF, ventricular fibrillation; ATP, antitachycardia pacing therapy.

Figura 3.8: Tabella con le zone di programmazione disponibili in un CRT-D.

Tendenzialmente, un defibrillatore possiede tre categorie di *controllo diagnosi*, ognuna collegata a una diversa risposta da parte del dispositivo: in caso di ritmo sinusale normale (*NSR*) non viene erogata alcuna terapia; se si presenta fibrillazione ventricolare (*VF*) o tachicardia ventricolare (*VT*, suddivisibile in due categorie specifiche) per un tempo sufficiente lungo da essere confermato, viene erogato uno shock al massimo valore richiesto.

Un dispositivo CRT-D può scegliere fra tre diversi *tipi di terapie*: lo shock, un impulso ai più alti valori programmati (intorno a 700-800 V o 30-35 J) che sblocca la tachiaritmia in corso; la cardioversione, uno shock più leggero che va programmato tenendo conto della soglia DFT per evitare sprechi di energia; la stimolazione antitachicardica o ATC, ideale per i pazienti che tollerano abbastanza bene le condizioni di VT.

Una volta erogata la terapia, il dispositivo farà una scansione del sistema per controllare se è rientrato il programma NSR, e verranno attivati i parametri di stimolazione post-shock (*PSP*) da mantenere per qualche minuto in attesa che il cuore ristabilisca le sue normali condizioni.

3.4.1 Funzioni avanzate

Programmare le funzioni base di un defibrillatore per pazienti senza particolari aggravanti è abbastanza semplice: i dispositivi CRT-D offrono però una serie di parametri altamente specifici che vanno studiati a priori tenendo conto delle diagnosi specifiche di ogni paziente, ricordando che più parametri verranno programmati, più la terapia sarà discriminatoria e complessa da cambiare.

Di seguito un elenco con le principali caratteristiche e note riguardo alla loro scelta.

- indice di branca (*Rate Branch*).
Serve a confrontare i ritmi atriali e ventricolari: utilizzabile per tutti i pazienti, ma deve essere programmata una soglia di sensing appropriata nell'atrio destro.
- intervallo di stabilità (*Interval Stability*).
Serve a confrontare i diversi eventi ventricolari, stabile in caso di attività VS-VS normale, instabile se viene rilevata la presenza di tachicardia sopraventricolare. È indicato per pazienti che manifestano AF e VT, e può essere programmato al posto dell'indice di branca (se manca il sensing atriale) o insieme ad esso per meglio discriminare gli episodi anomali. Sconsigliabile per pazienti con VT severa e non necessario per AF già mantenuta sotto controllo.
- esordio improvviso (*Sudden Onset*).
Confronta gli intervalli normali con quelli tachicardici utilizzando un delta programmabile; ne beneficiano i pazienti in VT con episodi di tachicardia del seno, mentre non serve a pazienti in AF o mancata conduzione atrio-ventricolare.
- discriminante morfologica (*Morphology Discrimination*).
Confronta i gruppi QRS normali con quelli rilevati sospetti: consigliabile solo per pazienti che sperimentano tachicardie sopraventricolari.

- intervallo VT (*VT Timeout*).
Tempo necessario a inviare la terapia in caso di VT: utile per pazienti che possono sperimentare VT in seguito a cardioversione o ATP ma la tollerano abbastanza bene e non hanno difficoltà emodinamiche collegate.
- intervallo SVT (*SVT Timeout*).
Tempo in cui la terapia per tachicardie sopraventricolari (SVT) può essere abortita dai valori SVT anche in casi reali, va programmata specialmente se gli episodi tendono ad essere duraturi o troppo pesanti per il paziente. È necessario che le discriminanti specifiche siano attive e fissate correttamente a seconda della tolleranza del paziente alle SVT.

3.4.2 Come funziona il DFT

Il DFT (*Defibrillation Threshold*), ovvero l'energia minima richiesta per la defibrillazione, è un parametro molto importante nel settaggio del CRT-D: a differenza di altri valori abbastanza semplici da modificare, esso va controllato al momento dell'impianto inducendo una aritmia nel paziente e deve essere fin dall'inizio molto preciso, poiché potrebbe cambiare notevolmente con il procedere della terapia.

Attualmente i defibrillatori usano come impulso un'onda bifasica (ritenuta migliore delle *monofasiche* perché arriva a stimolare tutte le cellule in maniera più uniforme) composta da una prima fase positiva e una seconda polarità inversa; quest'onda può essere modificata nell'ampiezza dell'impulso (comprendente entrambe le fasi) e l'inclinazione successiva la prima fase, utilizzando anche algoritmi per ottimizzarle in maniera corretta.

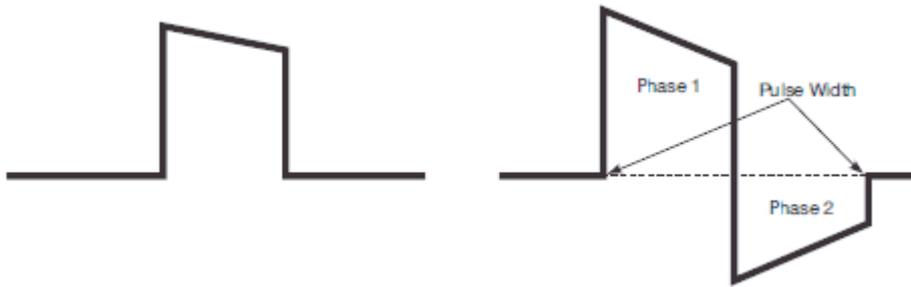


Figura 3.9: Onda di defibrillazione monofase (sn) e bifase (dx).

L'energia viene erogata tramite l'elettrocattetero in ventricolo destro (RV), solitamente programmato come anodo: esso viene posizionato nel setto interventricolare, in posizione abbastanza distale per mantenere le funzioni di defibrillazione e stimolazione al massimo.

Va notato inoltre che nel caso dei CRT-D, esso tende a essere intorno ai 30 J, cioè più potente che nei normali ICD: resta comunque provato che, nonostante l'alto DFT, essi sono migliori per quanto riguarda l'erogazione e la programmazione dei parametri, e che un controllo periodico e attento del DFT durante la terapia può essere sufficiente a bilanciarne l'alta soglia – che tenderà naturalmente ad abbassarsi con il miglioramento dei sintomi di dissincronia ventricolare.

CAPITOLO 4

Tecniche di impianto

Nonostante la rassomiglianza – specialmente a livello di hardware – ai dispositivi classici come i pacemaker e i defibrillatori, l'impianto di un dispositivo per CRT può presentare problematiche su diversi fronti, specialmente nell'installazione dell'elettrocattetero in seno coronarico: la procedura di impianto, invasiva e non semplice specialmente su pazienti gravi di una certa età, vede molte difficoltà nel trovare non solo un punto di entrata abbastanza comodo, ma anche una posizione in cui la stimolazione sia corretta e mantenuta tale nel tempo.

Non è raro che le condizioni esistenti al momento dell'impianto cambino, costringendo i medici a trovare soluzioni alternative per evitare una nuova operazione chirurgica; già pochi giorni dopo l'inizio della terapia i pazienti possono accusare sintomi legati a stimolazioni non volute, o settaggio di parametri non corretto, o spostamento dell'elettrocattetero. La sfida attuale, infatti, è quella di prevedere le complicazioni (esempio tipico sono i cosiddetti non-responders) che possono sorgere durante i mesi precedenti il primo follow-up e risolverle senza dover ricorrere a un nuovo intervento chirurgico.

In questo capitolo parleremo prima delle tecniche di impianto più comuni, per poi soffermarci nella seconda parte sull'elettrocattetero ventricolare sinistro proprio della terapia CRT.



Figura 4.1: Dispositivo impiantato visibile ai raggi X.

4.1 Fasi principali

La preparazione del paziente all'intervento chirurgico segue l'iter tipico di chi è sottoposto a un impianto cardiaco, con particolare riguardo alla situazione farmacologica: è infatti necessario controllare i livelli di potassio e cambiare il dosaggio dei diuretici in preparazione all'impianto, poiché la perdita di liquidi può causare un calo di pressione; la reazione alla posizione (molte ore sdraiati immobili) e all'anestesia deve essere monitorata con attenzione; la somministrazione di anticoagulanti per facilitare l'operazione può portare al rischio di emboli.

Una volta deciso da che parte condurre l'operazione – si tende a preferire la parte sinistra del paziente perché permette un accesso migliore al seno coronarico, sebbene le indagini fluoroscopiche debbano essere fatte sotto un'altra angolazione onde evitare sovrapposizioni con gli strumenti chirurgici – il primo passo è creare lo spazio in cui posizionare il dispositivo, fra la fascia superficiale e il tessuto muscolare nella zona pettorale superiore: si inserisce poi una spugna imbevuta di antibiotici, e si procede alla preparazione del vaso cardiaco che verrà usato per inserire i cateteri.

Partendo dalla “sacca”, si cerca la vena migliore da utilizzare per inserire i cavi: le vie più comuni sono la *succlavia* o la *cefalica*, mentre

la giugulare, la femorale e l'assillare possono essere scelte in casi più complessi.

L'approccio alla succlavia è preferito in casi normali perché l'accesso è fatto senza incisione profonda, utilizzando una siringa il cui ago anestetizzato passa sotto la clavicola fino a raggiungere la vena: in questo caso non c'è possibilità di vederne la posizione esatta o un'eventuale occlusione, e possono servire più tentativi prima di riuscire. La vena cefalica viene invece esposta con metodo chirurgico – trovandosi fra il deltoide e il pettorale, è necessario sollevare alcune fasce muscolari.

Entrambe le operazioni hanno i loro vantaggi e svantaggi, ed è importante valutare a priori l'anatomia cardiaca del paziente per decidere quale sia la più indicata.

4.1.1 Impianto degli elettrocateteri

Il primo cavo solitamente inserito è il *catetere RV*, per poter agire immediatamente in caso di asistolia (eventualità non remota in presenza di blocco della branca destra) con la stimolazione di emergenza: essendo dritto e morbido, è necessario inserire uno stiletto al suo interno per dargli forma e rigidità durante le manovre di posizionamento.

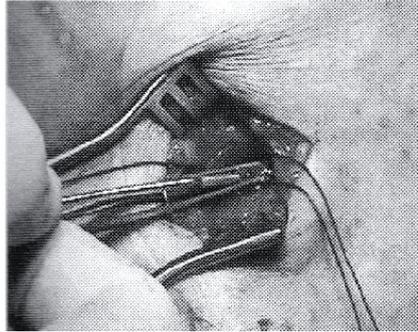


Figura 4.2: Inserimento elettrocattetero tramite approccio in vena cefalica.

Viene per prima cosa inserito un filo di guida nella vena, usato per guidare il catetere nella giusta posizione: esso entra nell'atrio destro, oltre la tricuspide e infine nel ventricolo destro, dove viene agganciato a metà del setto ventricolare secondo i metodi indicati in precedenza (attivo o passivo) e rimosso lo stiletto. In seguito, il catetere viene sottoposto a un primo test per controllare che i parametri del dispositivo siano accettabili e non sia necessario un riposizionamento per trovare migliori valori di soglia.

Il *catetere RA* viene spesso impiantato seguendo la stessa entrata del primo, quindi è possibile mantenere la guida in sito e riutilizzarla. È preformato a J, rendendo necessario l'utilizzo di uno stiletto che lo stenda prima di inserirlo nella vena: una volta entrato il catetere nell'atrio, all'ingresso, lo stiletto viene ritirato e la forma originale viene riacquisita, con il ricciolo della J che si porterà naturalmente accanto alla parete cardiaca.

Nuovamente viene condotto un test per valutarne le soglie di stimolazione e rilevamento, e una volta stabilita la giusta posizione, si termina il fissaggio in maniera definitiva e vengono tolte tutte le guide utilizzate fino a quel momento.

L'ultimo *elettrocattetero (LV)* è anche il più complesso, visto che il seno coronarico non è facilmente individuabile e bisogna quindi essere a conoscenza della situazione personale del paziente prima di agire. Qui parleremo dei passaggi di impianto nelle condizioni più semplici,

rinviano al paragrafo successivo per alcune specifiche.

La difficoltà principale è riuscire a cannulare il seno coronarico in maniera tale da potervi far passare il catetere tramite l'atrio destro, poi dentro l'ostium (o os, l'apertura entro cui il sangue deossigenato entra nell'atrio) e infine nel sistema coronarico: purtroppo le condizioni anatomiche del cuore sotto scompenso – e le caratteristiche proprie di ogni paziente – possono rendere molto complessa la ricerca dell'os, che dev'essere compiuta tramite esami di fluoroscopia ed eventualmente iniezione di mezzi di contrasto per valutare il flusso sanguigno.

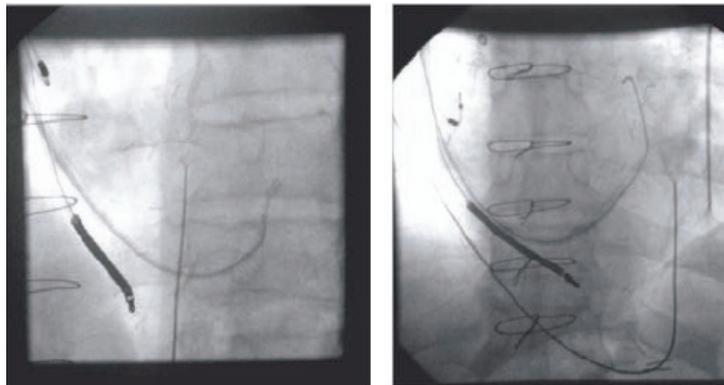


Figura 4.3: Cannulazione dell'ostium tramite catetere di guida (sn) o approccio over-the-wire (dx).

Una volta trovata la posizione, l'elettrocattetero viene agganciato a uno stiletto apposito per essere inserito nella cannula: ultimamente ha riscosso molto successo il tipo “over-the-wire”, che comportandosi come un cavo di guida (inserito prima, il catetere viene fatto scorrere sopra) rende molto più semplice il suo posizionamento e rimozione. Il catetere ventricolare sinistro ha una forma molto più complessa e angolare rispetto i precedenti (ad S nel caso St.Jude) e non necessita di fissaggio definitivo, quindi viene semplicemente mantenuta nella vena ritenuta più adeguata – le più utilizzate sono la vena coronarica sinistra (GCV) o una delle vene laterali – cercando la posizione più lontana possibile dal catetere RV.

Prima di confermare il punto di impianto è necessario fare dei test. Il sistema di stimolazione PSA (*Pacing System Analyzer*) invia uno stimolo per far contrarre la camera e scegliere una soglia adeguata: si tende ad accettare un valore leggermente più alto rispetto al ventricolo destro per evitare lo spostamento del catetere e la mancanza di sensing nel ventricolo sinistro. Una seconda scarica a valori abbastanza alti (intorno ai 10 V) viene inviata per valutare la stimolazione del nervo frenico (PNS), una complicanza molto comune che si può ripresentare anche ai successivi follow-up.



Figura 4.4: Merlin® Pacing System Analyzer e cavi sterilizzabili complementari.

Dopo la conferma dei test, il sistema di cannulazione viene accuratamente rimosso sotto controllo fluoroscopico.

4.1.2 Accensione del dispositivo

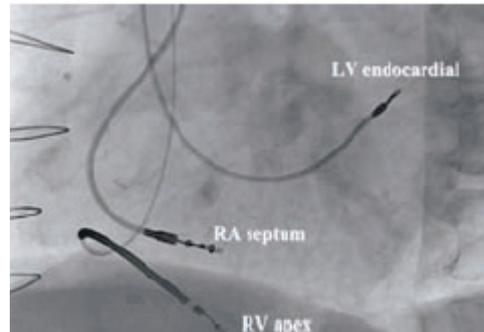


Figura 4.5: Visione d'insieme dei tre elettrocatteteri impiantati.

Una volta attivati i tre elettrocatteteri, essi possono essere connessi al dispositivo CRT secondo le modalità descritte nel manuale.

I test vengono ripetuti una seconda volta per confermare i parametri di stimolazione nella situazione di insieme, e in caso di CRT-D viene effettuato un controllo per la soglia DFT e una simulazione di fibrillazione ventricolare.

Infine, il dispositivo e i fili vengono posizionati nella sacca creata in precedenza – dopo aver tolto la spugna antibiotica – in modo da rendere più agevole un secondo intervento, e le aperture suture.

Il paziente deve essere monitorato in ospedale nelle prime 24 ore per poter ripristinare la terapia farmacologica precedente e prevenire complicanze.

4.2 L'elettrocatteter LV

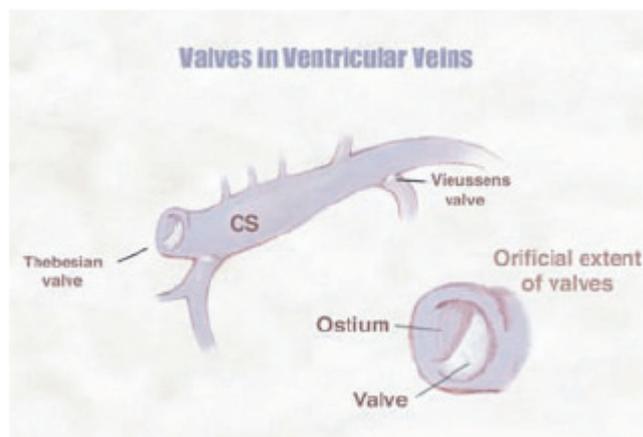


Figura 4.6: Valvole nel sistema delle vene coronarie.

Il seno coronarico è una vena posizionata anteriormente l'atrio sinistro generata dall'unione fra la vena coronarica sinistra (grande vena cardiaca, GCV) sull'annulus mitrale e la vena laterale posteriore: la sua lunghezza è variabile, ma stazionaria fra i 3 e 5.5 cm, e la valvola per noi di interesse maggiore è la valvola tebesiana nell'ostium del seno coronarico, una piccola apertura che connette la vena all'atrio sinistro di circa 5-15 mm di diametro.

L'os è solitamente localizzato vicino all'annulus della tricuspide, sul fondo dell'atrio destro, ed è in parte coperto dalla valvola tebesiana: ciò nonostante, la sua posizione può variare a causa sia per differenze morfologiche specifiche del paziente, sia per patologie geniche (mancanza di seno coronarico, vene coronarie più grosse del normale) sia per la presenza di un'occlusione.

Un elettrofisiologo dovrebbe essere sempre in grado di trovare l'os, ma non sempre esso è in una posizione facilmente raggiungibile per impiantare l'elettrocatteter ventricolare sinistro. Esistono diverse tecniche per poter visualizzare in maniera corretta la zona di cannulazione del seno coronarico, ed altre si stanno velocemente aggiungendo alla lista per poter diminuire le percentuali di fallimento d'impianto: la tomografia

computerizzata (CT) e la risonanza magnetica (MRI) possono facilitare la selezione degli strumenti e zone di impianto, mentre l'ecografia intracardiaca è un ottimo strumento per localizzare l'os del seno coronarico e semplificarne la cannulazione. L'angiografia rotazionale e l'ecografia 3D in real-time, seppur ancora non diffusamente utilizzate, possono aiutare nella visualizzazione completa dell'albero venoso interessato.

4.2.1 Impianto in seno coronarico

Esistono quattro tecniche principali per installare l'elettrocatteter LV. L'approccio classico è quello *transvenoso* tramite cannulazione del seno coronarico, ricercando al momento dell'impianto la vena laterale migliore su cui agire con una venografia coronarica retrograda.

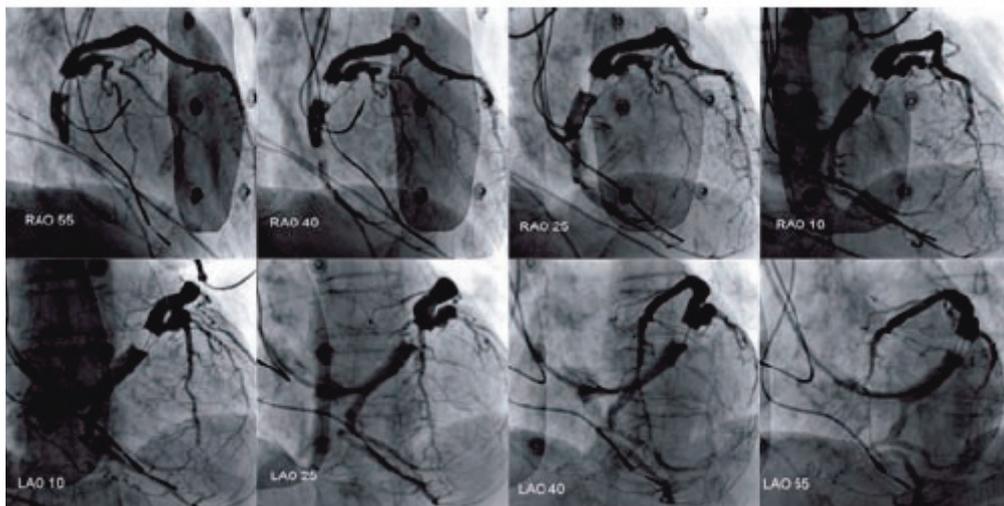


Figura 4.7: Venogramma rotazionale che mostra l'alimentazione venosa del seno coronarico.

Trovare il punto ideale dove la stimolazione ha i suoi massimi effetti è molto difficile a causa della differente conformazione dell'apparato cardiocircolatorio in ogni paziente – la vena bersaglio potrebbe essere molto difficile o addirittura impossibile da raggiungere, qualora perfino non presente. Mentre la branca anteriore interventricolare (vena anterolaterale) e la vena media cardiaca sono sempre presenti, esse sono però poco usate (scelte in meno del 10% di casi in sede di primo impianto) perché non raggiungono la zona distale ideale per la stimolazione CRT e tendono a essere selezionate in caso di insuccesso dopo i primi tentativi; solo il 50% dei pazienti ha una vena che attraversa la parete libera ottimale, e questa può essere sia marginale laterale che latero-posteriore.

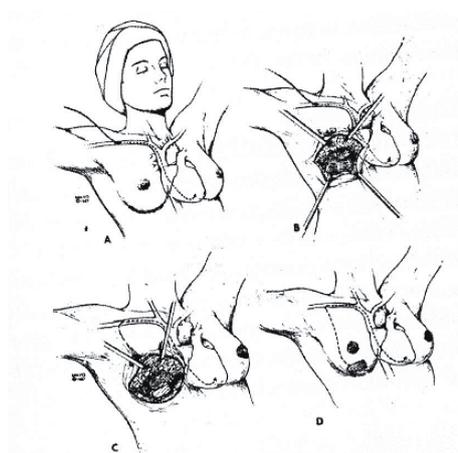


Figura 4.8: Esempio di approccio chirurgico invasivo con impianto sottomammario.

In casi in cui questa tecnica non è attuabile (si arriva al 15% di fallimenti in sede di impianto), il secondo approccio tentato è solitamente quello chirurgico sulla *superficie epicardiale* del ventricolo sinistro: utilizzando una procedura altamente invasiva come la toracotomia o la sternotomia, il medico ha accesso diretto alla zona del seno coronarico e può procedere anche a una mappatura completa del ventricolo sinistro per poter visualizzare meglio il punto di impianto. I vantaggi di questa tecnica sono la possibilità di utilizzare un aiuto

robotico, e la percentuale quasi completa di successo dell'intervento, rendendola l'alternativa ideale nel caso in cui le vie transvenose non siano accessibili.

Un'operazione chirurgica invasiva non è purtroppo consigliabile in tutti i pazienti, specialmente quelli in HF: in tal caso, si può tentare un approccio tramite la *vena giugulare* o la *vena femorale*, due ingressi per cui è necessaria un'alta manualità ed esperienza perché bisogna applicare anche una modifica agli elettrocatereteri prima dell'inserimento.

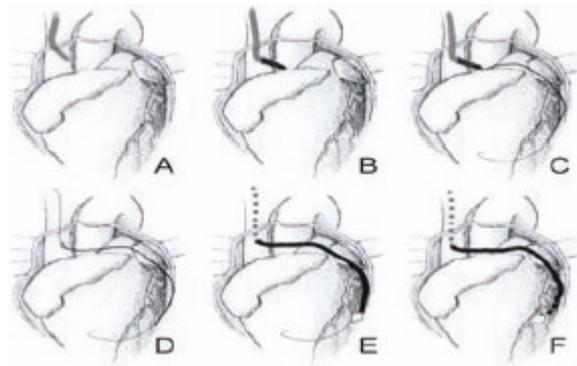


Figura 4.9: Approccio allo spazio pericardiale tramite puntura diretta della vena cava superiore e atrio destro.

È possibile agire direttamente sull'epimiocardio senza intervento chirurgico tramite un'ablazione dei tessuti superficiali, ma questa tecnica è stata ancora poco sperimentata sugli essere umani ed è meglio attuabile su pazienti che non sono ancora stati sottoposti a un intervento chirurgico e hanno quindi sviluppato fibromi.

CAPITOLO 5

Dopo l'intervento: visite di follow-up e controllo

Una volta impiantato un dispositivo CRT con successo, le successive visite di controllo diventano parte integrante della terapia per poter sia seguire i progressi, sia correggere eventuali complicanze che possono insorgere già pochi giorni dopo l'intervento: i dispositivi possiedono una memoria interna per conservare i dati raccolti durante il loro lavoro e questi, sommati agli esami di routine come l'elettrocardiogramma e i dati clinici del paziente, permettono ad ingegneri e medici di poter eventualmente cambiare i parametri di stimolazione, controllare il funzionamento del dispositivo e seguire il suo rapporto con il paziente. I dispositivi di ultima generazione possono anche essere interfacciati con trasmettitori portatili (es. Merlin@Home) che monitorano la situazione direttamente in casa, rammentando la terapia e allertando l'ospedale in tempo reale in caso di allarmi.

E' importante ricordare che già dopo l'impianto, un paziente vedrà alcuni cambiamenti nel funzionamento di un cuore sotto scompenso cardiaco, siano essi in positivo o in negativo; il primo follow-up (dopo 3 mesi) è cruciale per poter capire se la terapia CRT sia effettivamente un successo, e poter individuare i problemi ancora non risolvibili senza un nuovo intervento chirurgico.

5.1 Struttura delle sedute di follow-up

Ad esclusione del primo controllo dopo l'impianto (a 3 mesi) per poter essere immediatamente allertati riguardo alle complicazioni classiche dei CRT – si veda il capitolo apposito – un paziente verrà controllato ogni 6 mesi circa in ospedale tramite appuntamento.

La visita di routine si svolge all'interno del reparto di cardiologia, alla presenza del medico, di un tecnico adibito ai macchinari, e di un ingegnere appartenente alla ditta del dispositivo impiantato: l'esame semplice dura all'incirca dieci minuti, ma può essere più o meno approfondito e riguardare anche altre parti della terapia del paziente (controlli farmacologici, esami della pressione), specialmente se si sono verificati nelle settimane precedenti dei ricoveri. I pazienti vengono sempre interrogati riguardo al proprio stato fisico per avere una valutazione soggettiva dei loro progressi.

Una volta fatto mettere in posizione comoda (seduti o sdraiati), al soggetto viene posizionata sull'area dove è stato impiantato il dispositivo – visibile a occhio nudo o percepibile a tatto – un sensore che ne riceve il segnale: questo sensore è collegato ad un computer che si interfaccia con tutti i dispositivi impiantati dall'azienda interessata tramite un software specifico.



Figura 5.1: Merlin® Patient Care System.

Oltre a ciò, il paziente verrà connesso ad un elettrocardiografo per poter controllare l'attività elettrica cardiaca generale – il computer permette di visualizzare un tracciato ECG, con i quattro elettrodi (Giallo, Rosso, Nero, Verde) posizionati rispettivamente su braccio sinistro, braccio

destro, gamba (polso) destro, gamba (polso) sinistro.

Verrà visualizzato su tale apparecchio elettronico un'interfaccia su cui il medico e l'ingegnere potranno lavorare direttamente sul dispositivo impiantato e procedere con i test adeguati.

Generalmente, la schermata principale sarà differente a seconda del tipo di dispositivo impiantato – pacemaker, defibrillatore, famiglia CRT – ma conterrà sempre: un tracciato ECG in tempo reale su cui è possibile visualizzare i marker sia di sensing sia di pacing, informazioni riguardo ai canali (elettrocateteri), alla batteria, parametri attualmente programmati, diagnostica e avvisi che sono stati registrati dall'ultimo controllo, e un elenco dei test che è necessario eseguire. A lato di questo schermo, diverse icone permettono di aprire altri menu per poter meglio integrare le informazioni visibili e accedere ad opzioni di stampa.

L'ingegnere deve seguire un ordine di lavoro preciso in una visita di follow-up:

- controllare lo stato della batteria;
- controllare il tracciato ECG e mettere a confronto le percentuali di sensing e pacing;
- visualizzare gli avvisi che hanno registrato episodi di allarme come aritmie, analizzando i dati registrati durante questi episodi.

Dopo questi primi esami dei valori ed essersi consultato con il medico riguardo alle anomalie riscontrate, l'ingegnere deve eseguire il test di cattura per ognuno degli elettrocateteri attivi, avvisando il paziente di restare calmo in caso di eventuali fastidi o dolori: i computer attuali permettono di avviare i test in modalità automatica e lasciar decidere a loro i migliori valori di soglia, scelta consigliata se non si sono riscontrati particolari problemi.

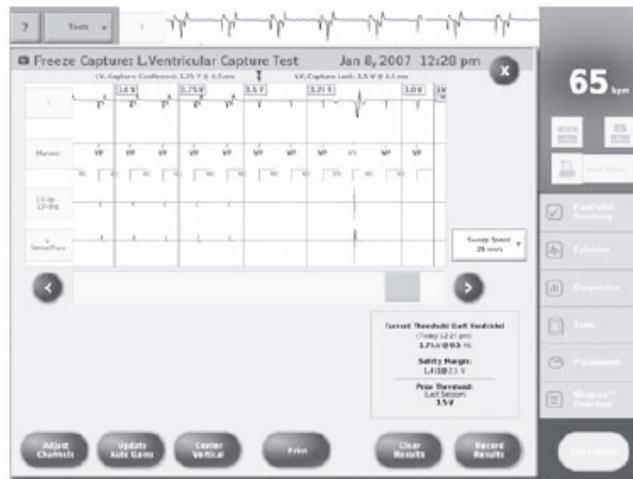


Figura 5.2: Schermata per il test di cattura in Merlin, caso elettrocateretere ventricolare sinistro.

In caso di CRT-D, andrebbe fatto un test per controllare la soglia di defibrillazione, specialmente se sono stati erogati shock nelle settimane precedenti: è importante scaricare le informazioni (istogrammi, ECG) riguardo a questi episodi per verificare se essi hanno agito in maniera corretta e se il paziente ha tachiaritmie sotto controllo.



Figura 5.3: Schermata in Merlin che mostra gli episodi trigger da controllare.

L'ingegnere deve stampare (il computer può farlo direttamente) la schermata riassuntiva con tutti i dati principali – inclusi gli allarmi e i diagrammi ad albero riguardo alle tachiaritmie su cui si è intervenuto. Ottenute tutte le informazioni necessarie, il passo successivo è la riprogrammazione dei parametri del dispositivo; è molto importante non aver salvato *nessuno* dei risultati ottenuti nei test fino a questo momento perché la diagnostica precedente viene cancellata una volta finita la visita, e la memoria del dispositivo resettata e pronta per registrare le settimane successive. Se ci sono stati dei cambiamenti notevoli rispetto alla stampata precedente, è buona norma farne una seconda.

A questo punto il medico annota i risultati della visita e avvisa il paziente riguardo ad eventuali accertamenti presso l'ambulatorio e alla data cui si dovrà presentare per il nuovo controllo.

5.1.1 Diagnostica

Una delle opzioni più importanti di un dispositivo cardiaco (quindi anche di un dispositivo CRT) è la funzione di diagnostica, ovvero la capacità di memorizzare dati riguardo ad eventi registrati durante i periodi fra una visita di controllo e l'altra: tabelle, elettrocardiogrammi, grafici possono essere poi scaricati e utilizzati da ingegneri e medici per poter verificare quanto la terapia sia efficace per il paziente in esame e identificare possibili problemi.

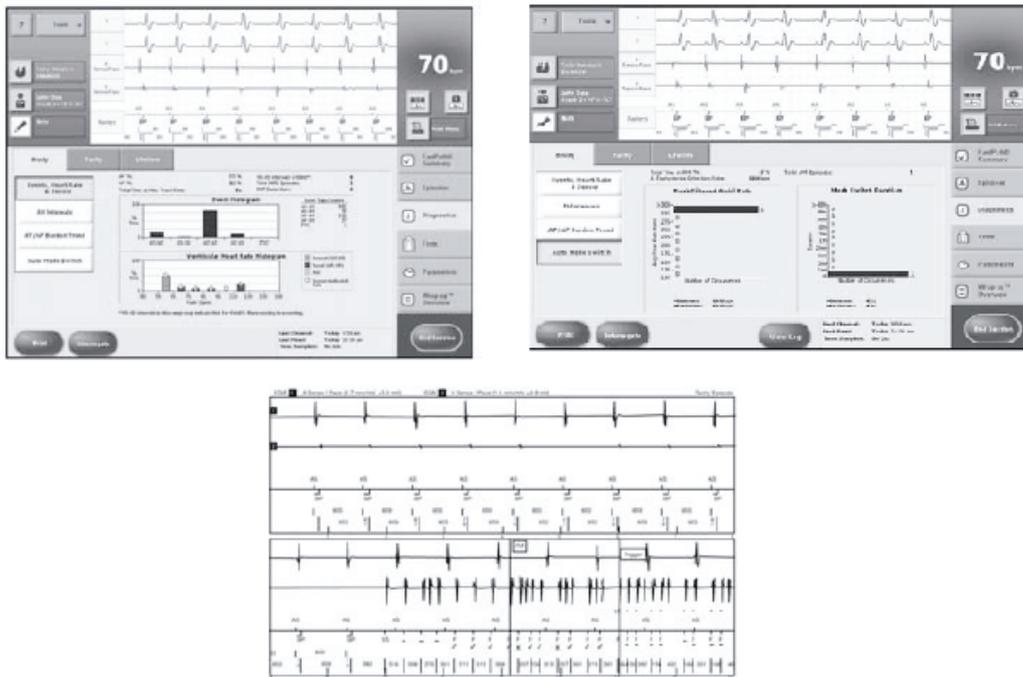


Figura 5.4: Alcune schermate Merlin riguardanti la diagnostica. Da sinistra: istogramma degli eventi, diagnostiche AMS; in basso: elettrocardiogramma per un episodio di VF.

La diagnostica deve sempre essere la prima cosa ad essere controllata e l'ultima a essere cancellata, visto che viene resettata alla fine di ogni follow-up: essa occupa buona parte della memoria del dispositivo, specialmente per quanto riguarda la memorizzazione degli elettrocardiogrammi relativi agli eventi di trigger – i cui parametri devono essere accuratamente programmati per non registrare dati inutili.

Ci sono due gruppi principali di diagnostiche che devono essere controllati dall'ingegnere a ogni visita ed utilizzati per rielaborare la terapia.

Le diagnostiche per la stimolazione registrano tutte le informazioni riguardo alla stimolazione biventricolare, che deve avere percentuali molto vicine al 100%: gli istogrammi riguardo al battito cardiaco e agli eventi cardiaci possono essere consultati per controllare le risposte

del dispositivo ad ogni cambiamento del ritmo cardiaco classico; è inoltre possibile controllare quante volte gli algoritmi per AMS e la soppressione di AF sono stati attivati.

Al contrario, le diagnostiche per le tachicardie servono a monitorare gli episodi di intervento del defibrillatore in caso di tachiaritmie ventricolari mortali: è molto importante controllare che tutte le zone di intervento siano correttamente discriminate, ed eventualmente attivare parametri specifici per affrontare al meglio questi eventi.

5.2 Come interpretare un ECG

L'elettrocardiogramma resta uno strumento indispensabile per valutare l'andamento della terapia di resincronizzazione, e deve essere registrato a ogni visita di controllo per verificare i fronti di depolarizzazione: solitamente si utilizza la derivazione I (braccio destro – braccio sinistro), dove è possibile vedere in maniera abbastanza completa il vettore elettrico.

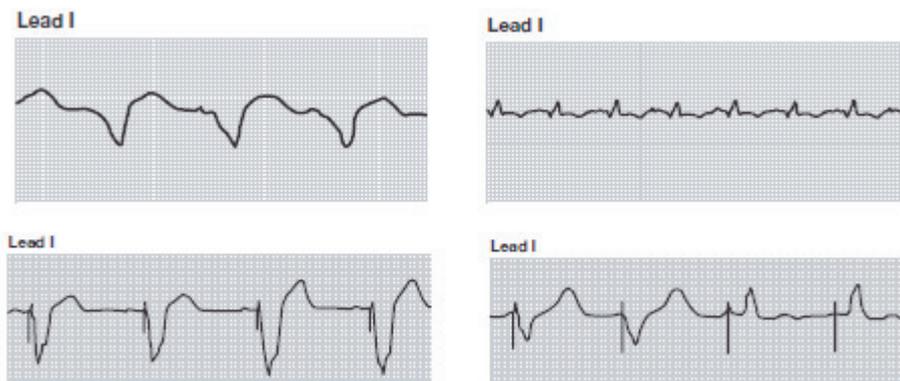


Figura 5.5: Stimolazioni specifiche CRT viste in ECG. In senso orario, partendo dall'alto a sinistra: stimolazione LV, stimolazione RV, da biventricolare a RV, da biventricolare a LV.

La morfologia del complesso QRS varierà molto a seconda della derivazione controllata, del tipo di stimolazione e del paziente: la CRT con stimolazione biventricolare combina la stimolazione in ventricolo destro (vettore leggermente positivo diretto dal basso verso l'alto) e quella in ventricolo sinistro (vettore da sinistra a destra, con onde R negative) producendo una depolarizzazione a metà dei ventricoli e procede verso gli atri; siccome il posizionamento dei cateteri può variare da paziente a paziente, il tracciato non ha polarità ben definite, anche se tende ad avere picchi negativi durante la stimolazione vera e propria.

I test di cattura per i valori di soglia vengono fatti utilizzando principalmente l'ECG del sistema operativo del dispositivo su cui il personale medico può controllare in maniera efficiente il cambiamento di depolarizzazione fra la stimolazione ventricolare e il normale battito del paziente, ma hanno bisogno di un paio di accorgimenti per poter programmare una stimolazione ventricolare con percentuali ottimali.

Gli elettrocateteri unipolari, dove il vettore programmato parte dal ventricolo sinistro verso il ventricolo destro, possono produrre una stimolazione anodale per cui entrambi i ventricoli si contraggono nonostante vi sia stimolazione solo in quello sinistro.

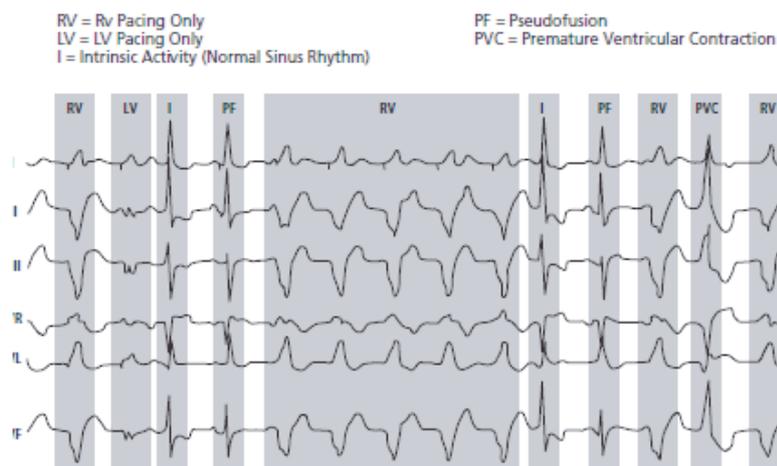


Figura 5.6: un ECG dove possono notarsi diverse interferenze.

Allo stesso modo, i dispositivi più vecchi non permettono la programmazione di due differenti output per le camere ventricolari, di fatto mostrando solo un'onda R che è una combinazione dei due impulsi: per controllare le soglie di cattura è necessario diminuire il voltaggio finché non si perde il segnale in una delle due camere, facendo due test su un solo ECG. Nei dispositivi più recenti invece ogni catetere ha un valore diverso, e il controllo dovrebbe essere su stimolazione biventricolare, destra, sinistra e nulla.

La particolare posizione dell'elettrocatetere in ventricolo sinistro potrebbe renderlo troppo sensibile all'attività atriale (onda R), scambiandola erroneamente per eventi ventricolari intrinseci e facendo reagire in maniera errata il dispositivo (specialmente in caso di CRT-D programmati per inviare una terapia d'emergenza).

Un'altra causa di confusione nei tracciati ECG oltre alla perdita di cattura può essere la presenza di fusioni (sovrapposizione fra stimolo indotto ed evento intrinseco) e pseudofusioni (un impulso elettrico sovrapposto al finale di un evento rilevato nel sensing, rilevato come una punta in cima a un battito stimolato): questi sono semplici problemi di tempistica che possono essere risolti correggendo la frequenza cardiaca stimolata – probabilmente troppo vicina a quella reale del paziente.

5.3 Effetti della CRT a breve e lungo termine

Nel caso attuale della CRT, il cuore viene stimolato allo stesso momento nell'apice del ventricolo destro e in una vena laterale, producendo una depolarizzazione dei tessuti cardiaci in ventricolo sinistro molto più omogenea: in questo modo è possibile sincronizzare la contrazione inter e intra ventricolare, accorciando il QRS e aggirando anche eventuali blocchi di branca.

La CRT è attualmente l'unica terapia che, se correttamente attivata, è

in grado di migliorare le condizioni del cuore in HF immediatamente dopo l'impianto, specialmente per quanto riguarda i parametri legati all'efficienza della pompa (fase sistolica) del ventricolo sinistro, riduzione del rigurgito mitralico e prolungamento del tempo diastolico di riempimento delle camere cardiache.

Sul lungo termine, è necessario ricordare che esistono molti pazienti (non-responders e gruppi affetti da altri disturbi di ritmo cardiaco) in cui la CRT può produrre effetti deleteri perché non correttamente applicata rispetto ai problemi riscontrati: già è stato dimostrato come la stimolazione monocamerale in ventricolo destro sia di fatto deleteria per la dissincronia ventricolare, mentre quella biventricolare aiuti a depolarizzare il ventricolo sinistro in maniera più efficiente.

Qualora il paziente continui a migliorare dopo l'intervento, è possibile riscontrare un rimodellamento della camera ventricolare sinistra a seguito del tessuto miocardico non più sotto sforzo, e quindi a una riduzione dei volumi di sistole e diastole; in caso di blocco di branca sinistra, essa può essere quasi completamente ridotta. Questi effetti non si annullano nel caso in cui la CRT venga interrotta – e possono già essere valutati a 6 mesi dall'impianto, rendendo la rimodellazione inversa un ottimo metodo per calcolare la risposta dei pazienti alla terapia.

CAPITOLO 6

Problematiche non risolte

Sebbene l'evoluzione tecnologica sia sempre più all'avanguardia nella risoluzione dei problemi riguardanti la terapia CRT, è molto raro che durante il ciclo vitale di un dispositivo cardiaco non si presentino mai guasti, o complicazioni di qualche genere.

Qualora il personale medico si ritrovi in una situazione simile durante una visita di controllo, è molto importante cercare di identificarne le cause e comprendere se è possibile correggerlo in sede: come abbiamo scritto in precedenza, l'intervento chirurgico su un dispositivo è altamente invasivo e complesso, e andrebbe evitato qualora possibile, cercando di agire tramite riprogrammazione ed esami esterni.

6.1 Identificare i malfunzionamenti e soluzioni primarie

Solitamente, si possono presentare tre tipi di problema da affrontare immediatamente con la riprogrammazione del dispositivo come primo tentativo.

Una *mancata risposta alla terapia* può essere legata al fatto che i parametri di un paziente non sono più programmati in maniera corretta – eventualità non impossibile, specialmente quando vi è già stato un qualche grado di rimodellamento cardiaco rispetto a prima dell'impianto. In questa categoria possono rientrare anche alcuni pazienti apparentemente immuni alla CRT.

Se il paziente risponde alla terapia, essa può essere errata: la *stimolazione biventricolare*, in particolare, può essere *non ottimale* e ben lontana dal 100% necessario a mantenere un funzionamento corretto del dispositivo. Nella riprogrammazione dei valori, particolare

attenzione deve essere data ai test di cattura, che servono a definire le soglie di azione, e al rapporto fra sensing e pacing per evitare che il dispositivo rilevi troppi segnali cardiaci e stimoli troppo poco; inoltre, possono essere insorti (o rilevati in seguito) nuovi disturbi a livello del ritmo cardiaco che vanno identificati il prima possibile e inseriti fra gli obiettivi primari della terapia.

I dispositivi CRT-D, in aggiunta, devono essere posti sotto particolare attenzione per evitare che erogino *shock di defibrillazione errati*: tachiaritmie non rilevate in tempo, soglie troppo sensibili che rilevano segnali inutili e rispondono con shock dannosi, parametri di stimolazione errati possono essere corretti in sede di controllo con gli strumenti classici.

Qualora nessuno di questi problemi sia risolvibile in questo modo, è necessario condurre degli esami più approfonditi ai raggi X per capire se gli elettrocateri, specialmente il sinistro, sono ancora in condizioni ottimali e nella posizione corretta: nel caso in cui non sia possibile riprogrammare il catetere in maniera adeguata, è necessario un nuovo intervento chirurgico per trovare una nuova posizione o sostituire le parti danneggiate.

6.1.1 Studi pianificati per il futuro

Sono stati già avviati nuovi progetti per poter risolvere alcune delle problematiche più urgenti.

L'ottimizzazione del dispositivo a breve e lungo termine è già stata affrontata con la creazione dell'algoritmo *QuickOpt™*, capace di calcolare automaticamente i parametri migliori per i ritardi nella stimolazione ventricolare, ma si sta lavorando per perfezionare questo programma ed essere ancora più precisi nel cercare i valori perfetti. Altro punto è la stimolazione atriale di supporto, utile nei casi in cui il canale atriale venga disconnesso per evitare sovrapposizioni con l'azione dei defibrillatori.



Figura 6.1: sistema di monitoraggio completo *Merlin™.net* Patient Care Network.

Sono già usciti sul mercato dispositivi compatibili con trasmettitori come Merlin@Home, capaci di seguire direttamente a casa del paziente la terapia, avvisare in tempo reale l'ospedale in caso di episodi di tachiaritmie e memorizzare in maniera ancora più efficiente i dati, sempre aperti a nuovi aggiornamenti; sono state aggiunte altre funzioni per il controllo dell'accumulo di liquidi, della terapia farmacologica e nuovi esami non strettamente collegati al funzionamento del dispositivo CRT, in modo che si possa risalire alla situazione clinica subito prima di un'emergenza in sede di visite ospedaliere.

L'impianto dell'elettrocateretere ventricolare sinistro, soggetto di nuove scoperte riguardo alle zone migliori in cui essere impiantato, è in primo piano per poter abbassare ulteriormente la percentuale degli insuccessi al primo intervento e la percentuale di coloro che hanno bisogno di successive operazioni per correggere eventuali errori.

Una delle problematiche più interessanti resta quella sui criteri di selezione per i pazienti: come abbiamo indicato nel capitolo 4, attualmente vengono considerati idonei alla terapia CRT coloro che

sono in fase avanzata di HF, soprattutto in presenza di dissincronia ventricolare.

Come conseguenza, molti pazienti che potrebbero beneficiare di un dispositivo per la stimolazione biventricolare prima che le loro condizioni si aggravino non vengono identificati in tempo; si sta lavorando per avere riscontri riguardo all'efficacia dei dispositivi CRT su pazienti con classi NYHA meno gravi (II) e con QRS ristretto, mentre ci sono conferme riguardo alla superiorità della stimolazione biventricolare su quella monocamerale in RV anche per i pazienti con frazioni di eiezioni nella norma. La fibrillazione atriale e la sua relazione con l'insufficienza cardiaca è ormai provata, e in un paragrafo successivo verrà discusso come la terapia CRT sia ormai utilizzata a seguito dell'ablazione del nodo atrio-ventricolare per ristabilire la sincronia fra atrio e ventricolo.

6.2 Non-responders

Fra i pazienti candidati alla terapia che presentano i criteri di selezione attualmente approvati dalle associazioni di cardiologia (QRS lungo, classe NYHA grave, frazioni di eiezione del ventricolo sinistro basse), la maggior parte risponde in maniera positiva all'impianto di un dispositivo CRT.

Come obiettivi principali, questi pazienti vedono un miglioramento delle condizioni fisiche e un grado più o meno alto di rimodellamento delle camere ventricolari; persone con prospettive di sopravvivenza molto basse che non vedono sostanziali cambiamenti ma riescono a restare nelle condizioni iniziali senza complicazioni vengono anch'essi considerati un successo.

Esiste però una percentuale non indifferente (25% circa) di soggetti cui la terapia di resincronizzazione cardiaca sembra non avere alcun effetto, e anzi tendono ad aggravarsi nonostante la stimolazione biventricolare di supporto: questi pazienti vengono definiti *non-responders* e sono

una delle categorie tenute maggiormente in considerazione dalle aziende per l'aggiornamento dei dispositivi CRT.

6.2.1 Timeline per l'identificazione dei non-responders

Onde essere sicuri della risposta alla terapia, un paziente dovrebbe essere seguito costantemente per i primi 6 mesi, un tempo sufficiente per poter valutare la disfunzione del ventricolo sinistro, in particolar modo a livello di dissincronia.

Dopo l'impianto, è buona abitudine mantenere sotto stretto controllo il paziente nelle due settimane successive per poter essere sicuri della terapia farmacologica e dei primi cambiamenti nei volumi dei fluidi: nel giro di un mese dovrebbero esserci stati abbastanza miglioramenti per permettere al medico di ottimizzare i parametri di stimolazione.

Fra i 3 e i 6 mesi, durante le prime due visite di follow-up, la raccolta dati dovrebbe essere sufficiente per valutare la risposta alla terapia. Coloro che non hanno visto benefici subito dopo l'impianto dovrebbero aver comunque subito dei cambiamenti nel proprio stato: anche nei casi in cui l'ecocardiografia non abbia identificato sostanziali differenze, un paziente ottiene solitamente punteggi migliori nei test di valutazione.

Se alla fine di questo tempo non si sono raggiunti gli obiettivi prefissati nonostante tutti i tentativi di ottimizzazione – e anzi, vi sono stati solo peggioramenti – la terapia CRT viene dichiarata fallita ed è necessario trovare metodi alternativi.

6.2.2 Troubleshooting specifico per i non-responders

In presenza di un soggetto non-responder, la prima valutazione deve essere fatta sul suo stato clinico: ad esempio, un paziente in condizioni favorevoli a sviluppare o che hanno già avuto episodi di ischemia può non rispondere alla terapia in maniera corretta a causa dell'ostruzione di tessuto cicatriziale. Una volta diagnosticata una malattia delle

coronarie, devono essere considerati interventi di angiografia o bypass per poter correggere i vasi sanguigni bloccati.

Se il paziente è già in cura farmacologica per fibrillazione atriale o si mostra propenso a svilupparla, è necessario porre attenzione ai parametri appositi del dispositivo CRT, in particolare alla possibilità di cambiare la modalità di stimolazione e bloccare i segnali provenienti dagli atri in presenza di tachiaritmie. Allo stesso modo, analizzare la sezione farmacologica dei diuretici permette di capire se è presente una congestione di fluidi che potrebbe influenzare negativamente il lavoro del dispositivo.

Il secondo passo è il controllo del dispositivo: una volta appurato tramite esami che gli elettrocateri nei ventricoli sono attivi e funzionanti, a ogni visita di controllo vanno monitorate le soglie di cattura e la sincronizzazione fra le camere cardiache, aggiustando i valori a seconda delle esigenze dei pazienti.

Se la dissincronia ventricolare continua a peggiorare nonostante tutto ciò, può essere necessario l'impianto di un nuovo elettrocateri nel ventricolo sinistro. La particolare struttura di questa derivazione la rende incline a creare problemi qualora non sia programmata in maniera ottimale, e i continui studi sull'argomento stanno mostrando come una parte dei non-responder sia tale proprio a causa di questa parte del dispositivo.

Infine, il rigurgito mitrale persistente può impattare in maniera molto severa la terapia CRT: purtroppo l'unica soluzione è un'operazione altamente invasiva per riparare la valvola mitralica, e diversi pazienti in HF possono non essere nelle condizioni migliori per essere sottoposti all'intervento.

6.3 Ritmi atriali anomali

Una percentuale sostanziale (fino al 30%) di pazienti in HF soffrono o possono sviluppare *fibrillazione atriale* (FA), un'aritmia sopraventricolare caratterizzata dall'attivazione veloce, frammentaria e caotica degli atri – e di conseguenza, da una risposta irregolare e continua nell'attivazione dei ventricoli. La presenza di un ritmo atriale anomalo, specie se permanente, può porre molti problemi nella cura dello HF se trattato con CRT senza attenzione: la stimolazione ventricolare è strettamente collegata al ritmo atriale, e la fibrillazione può quindi creare delle complicanze nello stimolare i ventricoli in maniera adeguata e continua. Ciononostante, alcuni studi hanno dimostrato che la CRT può essere un'ottima alternativa alla terapia farmacologica per AF e che, se attentamente monitorata la stimolazione biventricolare permanente, può essere utilizzata anche su quei pazienti che soffrono di fibrillazione atriale ma non hanno ancora sviluppato una condizione di HF sufficiente a selezionarli per la terapia di resincronizzazione.

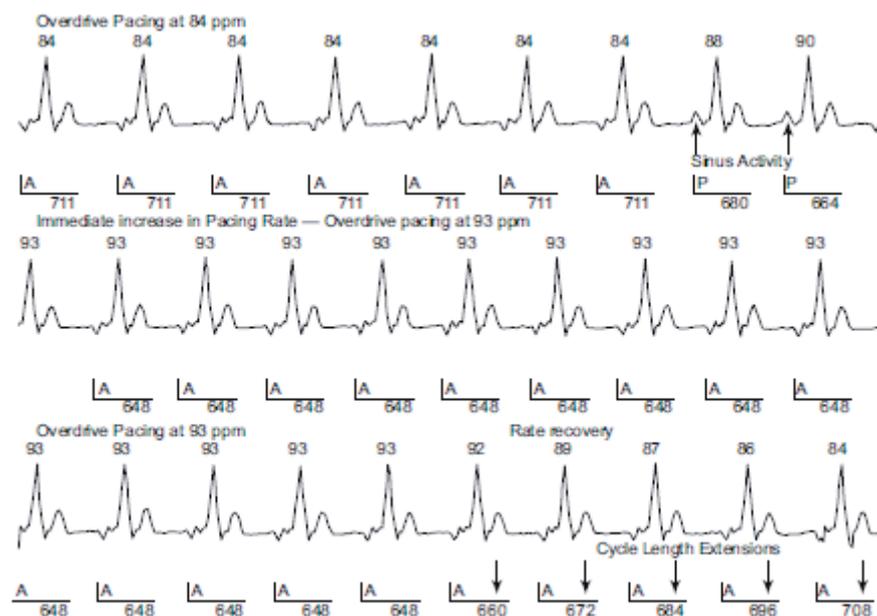


Figura 6.2: ECG che mostra l'algoritmo *AF Suppression*TM.

Esistono alcuni algoritmi specifici (es. *AF Suppression™*) che si attivano in maniera automatica una volta percepiti battiti atriali troppo veloci (che cominciano a presentarsi prima che il cuore entri in AF) e cambiano la velocità di stimolazione dei ventricoli, che altrimenti rischierebbero di andare in sovraccitazione: la vera sfida dei dispositivi CRT è quella di identificare un episodio di fibrillazione prima che il paziente lo percepisca in modo da evitare complicanze – in particolare shock inutili che metterebbero a rischio il cuore già sotto sforzo.

6.3.1 CRT dopo l'ablazione del nodo atrio-ventricolare

In caso di fibrillazione atriale permanente, una delle soluzioni più drastiche è l'operazione chirurgica di ablazione (rimozione di materiale biologico su una superficie tissutale) sul nodo atrio-ventricolare, dove si connettono elettricamente atri e ventricoli: in questo modo le camere cardiache atriali vengono disconnesse dai ventricoli, che dovranno poi essere stimolati con un pacemaker nella maniera più opportuna. Sebbene questa terapia non risolva la fibrillazione – gli atri continuano a contrarsi in maniera disordinata – essa è sufficiente a migliorare le condizioni dei pazienti, per cui è sufficiente mantenere un dispositivo cardiaco ben programmato in modo da avere un ritmo ventricolare normale.

Lo studio PAVE ha dimostrato come la stimolazione data da dispositivi CRT-P sia sul lungo termine migliore di quella dei semplici dispositivi monocamerale, che anzi possono contribuire a un peggioramento delle condizioni dei pazienti: per questo coloro che soffrono di AF e vengono sottoposti a un intervento di ablazione (che li pone a rischio di sviluppare successive tachiaritmie) sono oggi candidati all'impianto di dispositivi per la resincronizzazione cardiaca anche in assenza di HF conclamata.

6.4 Posizionamenti scorretti dei cateteri

Dei tre elettrocateteri necessari alla terapia di resincronizzazione cardiaca, quello impiantato nel ventricolo sinistro resta il più problematico: la camera ventricolare sinistra è il punto focale della stimolazione biventricolare, e già poche settimane dopo l'impianto le sue caratteristiche possono essere cambiate al punto da richiedere un nuovo settaggio dei parametri. Inoltre la punta del catetere non può essere fissata alla parete, ed è possibile che esso si sposti in maniera naturale in seguito a un forte shock o al rimodellamento.

Il vettore elettrico utilizzato per la stimolazione potrebbe necessitare di essere riprogrammato se i valori di soglia non sono più ottimali, o se si è riscontrata stimolazione del nervo frenico: ciò è possibile solo se almeno un elettrocatetere è di tipo bipolare, e in quel caso è possibile scegliere quella che mostrerà i migliori parametri.

Se ciò non è sufficiente, l'unica soluzione è un nuovo intervento chirurgico che permetta il riposizionamento del cavo in maniera adeguata, ricordando che esso non è mai definitivo e che esistono solo tre branche venose in cui il catetere può essere sistemato in maniera funzionale alla terapia CRT.

PARTE III

La tecnologia quadripolare

CAPITOLO 7

Introduzione

Come abbiamo visto, la terapia di resincronizzazione cardiaca si sta imponendo come una delle opzioni di cura più utili nel trattamento della sindrome dello scompenso cardiaco: molti studi a livello internazionale hanno dimostrato come alcune caratteristiche di questa terapia – stimolazione biventricolare, opzioni di defibrillazione, catetere in ventricolo sinistro – apportino molti benefici non solo ai pazienti che presentano i sintomi tipici del cuore in insufficienza cardiaca, ma anche a coloro che soffrono di tachiaritmie o hanno bisogno di un supporto tecnologico più avanzato rispetto a quello offerto dai normali dispositivi cardiaci. In aggiunta, ogni dispositivo CRT specifico permette di essere riconvertito a scopi già conosciuti – stimolazione monocamerale, vettori di stimolazione, defibrillazione – in maniera molto semplice e immediata.

Esistono ancora molti punti oscuri su cui si sta concentrando il mondo della cardiologia per poter affinare le potenzialità di questa terapia: selezione dei pazienti, monitoraggio più attento e meno dipendente dai ricoveri ospedalieri, ricerche per anticipare i sintomi dello scompenso, e miglior tecnologia per quanto concerne la costruzione e manutenzione del dispositivo. Allo stesso tempo, continuano ad essere sperimentati nuovi modi per aggirare i problemi che la resincronizzazione comporta come la stimolazione errata, mancante o non ottimale delle camere cardiache (in particolar modo del ventricolo sinistro) .

La multinazionale St. Jude Medical, Inc è una delle maggiori aziende impegnate nella tecnologia d'avanguardia in quattro grandi piattaforme tecnologiche per il trattamento delle malattie cardiache - controllo del ritmo cardiaco (*Cardiac Rhythm Management, CRM*), tecnologie cardiovascolari (*Cardiovascular*), fibrillazione atriale (*Atrial Fibrillation*)

– e neurologiche – neuromodulazione (*Neuromodulation*).

Nel campo della cardiologia è stata messa a punto la cosiddetta tecnologia quadripolare, un nuovo sistema basato sulla terapia di resincronizzazione con dispositivo CRT-D basato sul nuovo elettrocattetero quadripolare LV: utilizzando quattro elettrodi e dieci differenti configurazioni di stimolazione, essa si ripromette di semplificare il posizionamento e la programmazione del catetere impiantato in ventricolo sinistro, riducendo la necessità di nuovi interventi ed esami invasivi per correggere eventuali stimolazioni extracardiache e dannose, errate soglie di stimolazione e mancata risposta alla terapia CRT.

Mostreremo in questa parte, dopo il capitolo introduttivo riguardante i principali studi compiuti nell'ultimo anno sulla tecnologia quadripolare, le caratteristiche principali del sistema Quadra®, parlando delle sue due componenti principali: l'elettrocattetero per ventricolo sinistro Quartet® Lead LV (modello 1458Q) e il dispositivo compatibile CRT-D – nel nostro caso, il Promote Quadra® ICD (modello CD3239-40 e CD3239-40Q).

7.1 Studi principali

Lanciata sul mercato da poco più di un anno, la tecnologia quadripolare è attualmente al centro di pochi e mirati studi attivati all'interno della stessa azienda e di una buona presenza alle conferenze di cardiologia a livello mondiale: nuove indagini sono attive per poter confermare ulteriormente le potenzialità degli elettrocatteteri quadripolari, ancora sconosciuti in molti ambienti, rispetto ai dispositivi attuali.

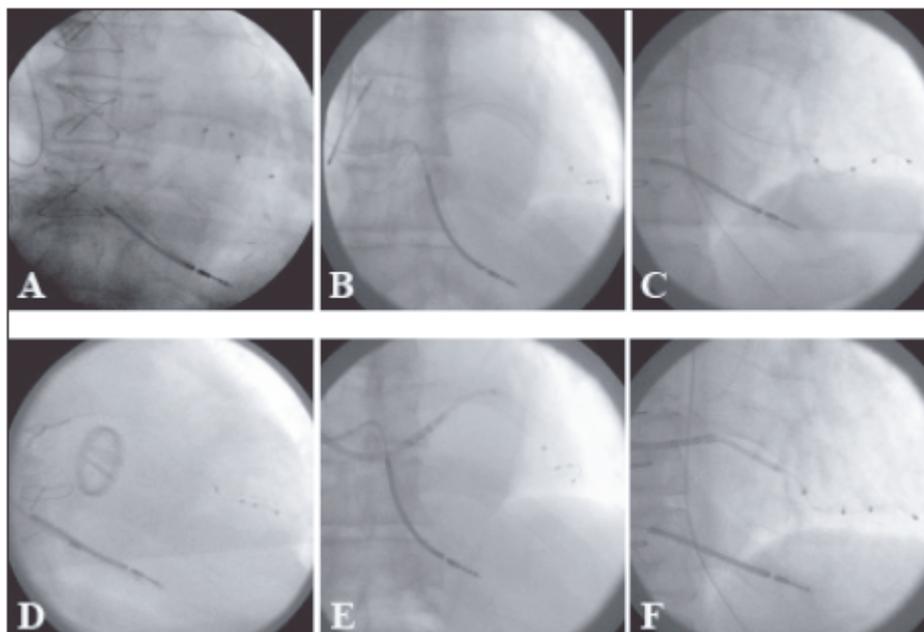


Figura 7.1: Elettrocatteteri quadripolari in diverse posizioni.

La maggior parte delle indagini si sono concentrate sull'efficacia dell'elettrocatteteri ventricolare sinistro nell'aggirare il problema della stimolazione del nervo frenico (*Phrenic Nerve Stimulation, PNS*). Questo particolare nervo si divide in due rami a livello del pericardio, passando da una parte sull'aorta (a sinistra) e dall'altra accanto alla vena cava superiore e alla vena branchioencefalica: qualora un dispositivo cardiaco arrivi a stimolare questa zona in maniera troppo marcata, il paziente avrà problemi nell'attività respiratoria. Si stima che più del 20% dei pazienti trattati con CRT ed elettrocatteteri bipolari soffrano di PNS ed abbiano quindi bisogno di un secondo intervento per poter correggerne la posizione, spostando il catetere in altri punti della branca del seno coronarico meno esposti a stimolazioni, ma con un conseguente rischio di ulteriori sposizionamenti.

Un obiettivo secondario è stato la possibilità di modificare in maniera più efficiente le soglie di stimolazione: una posizione molto distale dell'elettrocatteteri ventricolare sinistro, sebbene sia la migliore per

valori di stimolazione più bassi, non è sempre fattibile, obbligando a impiantare il catetere in zone prossimali dove la soglia di stimolazione è alta. Inoltre, le dimensioni ancora più ridotte dell'elettrocattetero quadripolare rispetto a quelli attualmente in commercio permettono un miglior controllo durante l'impianto, con tempi ridotti e una percentuale di insuccessi molto più bassa.

Mettendo a confronto gruppi di pazienti impiantati con i due tipi di elettrocatteteri – bipolare e quadripolare – è risultato che quelli appartenenti al secondo gruppo hanno avuto svariati benefici dalla presenza di più configurazioni di stimolazione, dimostrando la superiorità della tecnologia quadripolare nei casi più complessi.

Purtroppo i pochi studi attualmente conclusi hanno rilevato alcuni conflitti di interessi – personale impiegato appartenente alla stessa azienda che li ha commissionati – e si sono concentrati su gruppi ristretti di pazienti; gli stessi sono stati seguiti nelle visite di controllo per un breve periodo di tempo (da 1 a 3 mesi), pur ricordando che raramente gli elettrocatteteri ventricolari sinistri presentano nuovi problemi oltre i 6 mesi.

CAPITOLO 8

Elettrocattetere quadripolare Quartet® Lead

L'elemento più importante della tecnologia quadripolare di St.Jude Medical, Inc è attualmente l'elettrocattetere quadripolare ventricolare sinistro Quartet® (modello 1458Q), progettato prendendo come esempio il catetere bipolare QuickFlex® μ – prodotto dalla stessa azienda, con dimensioni e proprietà che lo rendono particolarmente maneggevole: composto da quattro elettrodi che possono essere utilizzati per programmare fino a dieci diverse configurazioni di stimolazione, esso permette il funzionamento nella zona di impianto senza dover ricorrere a nuovi interventi, garantendo una maggiore stabilità e miglior trattamento dei pazienti in HF.

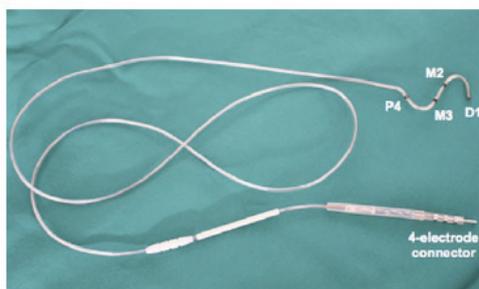


Figura 8.1: Elettrocattetere Quartet®.

8.1 Caratteristiche tecniche

L'elettrocattetere Quartet® è preformato in una curva ad S (particolarità propria dei cateteri prodotti da St. Jude Medical, Inc) in modo da permetterne la fissazione passiva nella branca venosa coronarica in maniera efficiente: su questa porzione ad arco lunga 16 mm si trovano tre elettrodi ad anello, distanti rispettivamente 20, 30 e 47 mm dal

quarto elettrodo nella punta distale. Il catetere viene proposto nei cataloghi di vendita in tre differenti misure da scegliere a seconda del paziente considerato, lunghezze 75, 86 e 92 cm.

Le dimensioni di spessore sono virtualmente identiche a quelle dei già conosciuti elettrocateteri bipolari, rendendoli altamente maneggevoli, semplici da posizionare, e capaci di muoversi entro le branche venose più difficili da raggiungere.



Figura 8.2: Attrezzi di supporto per l'impianto di Quartet®. Da sinistra: catetere interno CPS Aim® SL, stilette CPS Courier®, CPS Duo® con stiletto e guida.

I fili conduttori sono ricoperti dall'isolante Optim®, un ibrido specifico per i cateteri cardiaci che combina la stabilità e morbidezza delle gomme di silicone con la resistenza del poliuretano, creando un cavo sottile e antiabrasione, e dal rivestimento Fast-Pass® che ne aumenta la lubricità; in questo modo la punta può essere facilmente manovrata nei punti più stretti e il cavo si può piegare senza problemi. La sua alta accessibilità lo rende inoltre compatibile con l'approccio sia over-the-wire, che tramite stilette (quattro compatibili a scelta fra 2 morbidi, 1 duro e 1 extra-duro), che tramite il catetere interno CPS Aim® SL specifico per la cannulazione del seno coronarico.

Il connettore è specifico per la tecnologia quadripolare ed appartiene alla famiglia IS4, con una singola spina che riunisce tutte le terminazioni (a basso voltaggio, IS4-LLLL): sulla punta vi è una vite legata all'elettrodo distale, mentre per gli elettrodi ad anello vi sono tre diverse molle di contatto separate da anelli doppiamente sigillati.

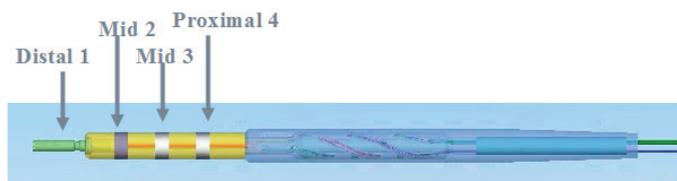


Figura 8.3: Connettore IS4-LLLL.

8.1.1 Gli elettrodi

I quattro elettrodi presente nell'elettrocaterere Quartet® sono denominati tramite un nome (codificato poi con una singola lettera) e un numero in maniera simile a un catetere EP – una punta distale Distal Tip 1 (D1), e a susseguirsi lungo la direzione del filo conduttore tre anelli definiti Mid 2 (M2), Mid 3 (M3), Proximal 4 (P4).

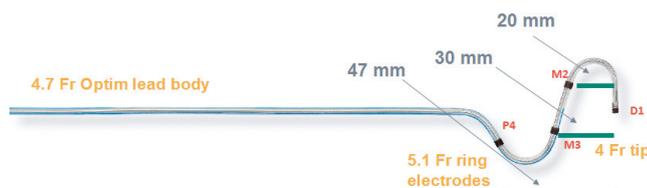


Figura 8.4: Particolari del corpo dell'elettrocaterere.

Essi sono costruiti in nitruro di titanio (TiN) rivestito di platino iridio, e utilizzano come materiale conduttore MP35N® LT (lega nickel cobalto di proprietà SPS Technologies).

Una particolarità vantaggiosa di questo tipo di catetere sono le dimensioni degli elettrodi in proporzione al corpo del filo (4.7 F spessore), in maniera simile al QuickFlex® μ : mentre gli anelli sono leggermente più grandi (5.1 F spessore, 7.4 mm² area di superficie), la punta distale a spirale è molto più piccola (4.0 F spessore, 4.9 mm² area di superficie), rendendola incredibilmente maneggevole all'interno dei vasi sanguigni più complessi da esplorare.

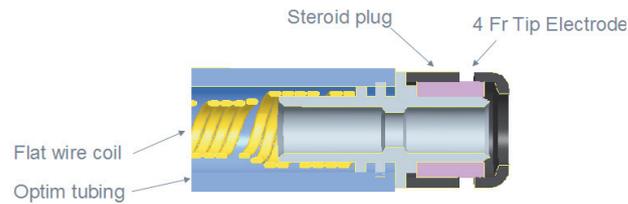


Figura 8.5: Schematizzazione della punta distale dell'elettrocattetero.

Ciò è possibile grazie alla sua forma a spirale piatta che forma un lumen (cavità) entro cui può passare uno stiletto o un filo di guida; sulla punta resta lo spazio sufficiente per una spina di steroidi che rilascia meno di 1 mg di desametasone fosfato di sodio. Gli anelli sono invece formati da un singolo filo conduttore formato da 19 microfili ciascuno.

8.2 VectSelect Quartet®

La presenza di quattro elettrodi invece di due permette al personale medico di scegliere un numero molto più alto di configurazioni per stimolare le camere cardiache rispetto agli attuali cateteri: questa evoluzione negli impianti per CRT è stata ideata nel tentativo di aggirare molti dei problemi che si tendono ad affrontare dopo il primo intervento chirurgico e che possono rendere necessaria una nuova operazione. Avere più opzioni di stimolazione permette infatti di riprogrammare l'elettrocattetero in caso di mancanza di stabilità (come nel caso di uno sposizionamento), di perdita di cattura (ed eventualmente di soglie troppo alte, cercando di trovare un altro punto di stimolazione con valori più ottimali), e specialmente nel caso di stimolazioni extracardiache come per PNS.

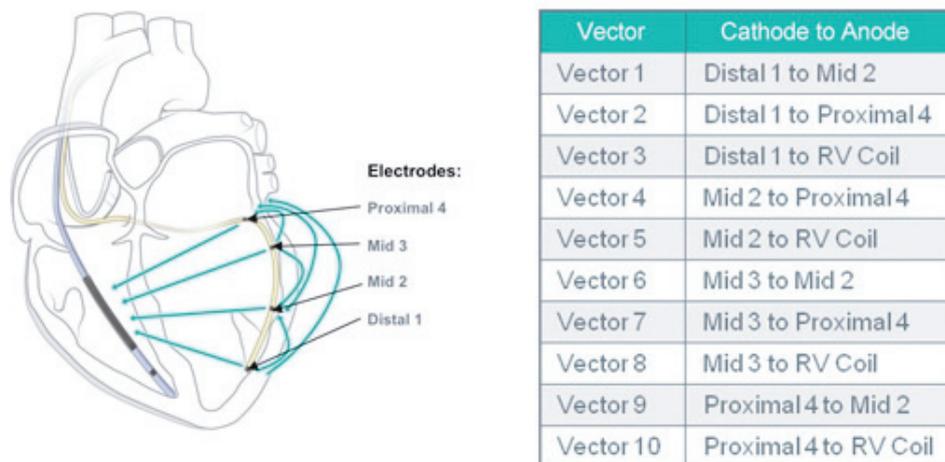


Figura 8.6: Configurazioni Quartet®.

Sono possibili 10 diversi vettori elettrici per la stimolazione biventricolare, dove vengono utilizzati come catodo gli elettrodi presenti sull'elettrocattetero quadripolare (3 configurazioni con D1, 2 con M2, 3 con M3, 2 con P4), e come anodi un anello intermedio (3 per M2), l'anello prossimale (3 per P4) e l'elettrodo del ventricolo destro (4 per RV Coil). Studi attualmente in corso stanno raccogliendo informazioni statistiche riguardo alle varie performance per le singole configurazioni, mettendo a confronto quelle classiche per i cateteri bipolari (utilizzabili con gli elettrodi D1 ed M2) e quelle nuove per il catetere quadripolare.

CAPITOLO 9

Defibrillatore compatibile Promote Quadra®

Vista la particolare tecnologia utilizzata per produrre l'elettrocatteter Quartet®, esso può essere connesso solo a dispositivi di ultima generazione con spine connettrici specifiche per quattro elettrodi (IS4) e che permettano la programmazione dei 10 vettori di stimolazione.

L'azienda St.Jude Medical, Inc produce per la terapia di resincronizzazione cardiaca dispositivi appartenenti ad entrambe le categorie principali: per i CRT-P (dispositivi CRT con caratteristiche da pacemaker) vengono prodotte le famiglie Anthem® e Frontier®, mentre per i CRT-D (dispositivi CRT con caratteristiche da defibrillatori, eventualmente riconvertibili per la semplice stimolazione) appartengono le famiglie Unify® e Promote®. Nota a parte per la famiglia Fortify® nei dispositivi defibrillatori ICD, che possiede molte caratteristiche della famiglia Unify® ed esiste nelle versione monocamerale (VR) e bicamerale (DR).

I primi dispositivi quadripolari lanciati sul mercato sono il sistema Unify® Quadra (mercato internazionale e US) e Promote Quadra® (solo mercato internazionale) nel 2012, entrambi utilizzabili con l'elettrocatteter quadripolare Quartet® e le caratteristiche *TailoredTherapy™* per poter personalizzare in maniera più efficace la terapia di ogni singolo paziente.

Parleremo in questo capitolo del sistema CRT-D Promote Quadra®, basandoci sia sui modelli utilizzati nelle prime sperimentazioni (modello CD3229-36 e 3229-36Q), sia su quelli usciti per il mercato internazionale (modello CD3239-40 e CD3239-40Q): dopo averne esposto le caratteristiche tecniche – con una particolare attenzione alla batteria già testata sulle altre famiglie di prodotti – parleremo della sua programmazione e delle opzioni di stimolazione Single Site e Multi Site.



Figura 9.1: Versioni CRT-D Promote Quadra® disponibili sul mercato, modello CD3239-40Q (sn) e modello CD3239-40 (dx).

9.1 Caratteristiche tecniche

La famiglia Promote Quadra® (costruita sul modello della famiglia Promote Accel®) è composta da due modelli la cui differenza principale risiede nel connettore per defibrillazione in ventricolo destro – nel modello CD32x9-xxQ è possibile inserire l'elettrocattetero quadripolare IS4-LLHH identico a quello per catetere LV nel connettore doppio DF4, mentre per il modello CD32x9-xx il connettore DF1 per defibrillazione accetta solo elettrocatteteri con spina IS1: per quanto riguarda i cateteri defibrillatori, la famiglia Durata® ha prodotti per entrambi i connettori solo sul mercato internazionale, e solo per DF4 sul mercato statunitense.

Questo si traduce in una differenza nelle dimensioni, in quanto il modello CD32x9-xx si presenta con un case leggermente più grande (81 invece di 74 mm); restano inalterate le altre misure (51x14 mm), mentre volume e peso differiscono fra 46 cc e 88 g per il modello CD32x9-xx e 44 cc e 87 g per il modello CD32x9-xxQ.

Per quanto riguarda le altre connessioni, il connettore specifico per

il ventricolo sinistro appartiene alla famiglia DF4 per accettare la spina IS4-LLLL dell'elettrocattetero quadripolare Quartet®, mentre il connettore per il catetere in atrio destro accetta prodotti con classica spina IS1 per sensing e pacing.

Entrambi i dispositivi utilizzano telemetria RF per lo scambio di informazioni.

9.1.1 La batteria QHR

Già appartenente alle famiglie Unify® e Fortify®, la batteria Q High Rate (marchio di proprietà Greatbatch, LTD) si è dimostrata essere ottima nei dispositivi su cui è stata montata, permettendo l'utilizzo della stimolazione multi sito combinata ad un'alta energia di defibrillazione a 40 J.

Incapsulata in un contenitore in titanio elettricamente attivo, essa utilizza una nuova chimica nel catodo – anidride vanadica e argento (SVO) e fluoruro di policarbonato (Cfx) – e litio nell'anodo: questa batteria è altamente longeva (requisito essenziale per la funzione di stimolazione su più siti) e permette un calcolo immediato della sua capacità e vita residua, cosicché non è necessario controllarla durante le visite e non viene misurata la carica in volt. Meno informazioni mostrate riguardo la batteria significa memoria non sprecata nelle misurazioni, a vantaggio della telemetria e funzionamento dei condensatori durante la visita di follow-up.

9.2 Programmazione

Il dispositivo può essere programmato per la stimolazione biventricolare avanzata, e con le opzioni di sensing disponibili solo per il ventricolo destro: l'allarme % *BiV-Pacing* si attiva qualora la soglia percentuale di pacing si abbassi sotto i valori programmati, e lo specifico filtro

Attenuazione di Bassa Frequenza riduce l'oversensig nelle onde T. Per quanto riguarda il monitoraggio e salvataggio delle informazioni, si possono memorizzare fino a 45 minuti di elettrocardiogrammi completi di note, compresi 60 secondi di informazioni prima di un evento per ogni elettrocardiogramma; si possono inoltre registrare fino a 60 episodi trigger completi includendo diagnosi, terapie, episodi atriali, terminazioni PMT (tachiaritmie causata da pacemaker), annullamento shock, reversione magnete, verifica della morfologia.

L'opzione *Safety Shock*, relativa alla scarica di energia del defibrillatore, provvede a migliorare l'ottimizzazione del DFT sia in sede di test che nella riposizione dei valori dopo un allarme; inoltre, il test automatico per l'integrità dell'elettrocatete (*ADHV Lead Integrity Test*) è attivo per un controllo giornaliero sulle condizioni del catetere per defibrillazione. Per le notifiche è attiva una vibrazione che possa consentire anche ai pazienti con problemi di udito di accorgersi di eventuali allarmi: il tutto è compatibile con il trasmettitore Merlin@Home®.

Nelle specifiche del prodotto sono indicati tutti i parametri e i dispositivi di supporto per l'utilizzo nel rispetto della massima sicurezza e comfort del paziente.

9.2.1 Opzioni avanzate

I dispositivi della famiglia Promote Quadra® possiedono diverse caratteristiche che li rendono ideali per pazienti con tendenza ad episodi di tachiaritmie.

La modalità *BiV™ Trigger* aiuta a mantenere un'alta percentuale di stimolazione rispondendo con una stimolazione regolata a un evento ventricolare catturato; è attiva l'opzione di isteresi negativa AV per ridurre il ritardo AV in caso di attività intrinseca e migliorare ulteriormente la percentuale di stimolazione ventricolare.

Per garantire la giusta risposta del miocardio al ritmo indotto sono stati aggiunti i parametri *BiVCap™*, *LVCap™*, *RVCap™* e *ACap™ Confirm*

che gestiscono la stimolazione in ogni camera cardiaca interessata. Per ridurre il rischio di shock defibrillatori inappropriati e migliorare le diagnosi per la terapia ICD possono essere programmati una discriminante per la morfologia (*Unique Morphology Discrimination*) e una discriminante SVT per la frequenza di branca atrio-ventricolare, una combinazione che avvicina le percentuali del dispositivo a 100% di sensibilità e 85% di specificità.

In caso di eventi atriali di fibrillazione o tachicardia, il dispositivo possiede un algoritmo specifico *AF Suppression™* per sopprimerne gli episodi parossimali o persistenti che si è dimostrato diminuire il 25% degli sforzi per fibrillazione; viene inoltre notificata la presenza di troppi episodi e soglie sia atriali che ventricolari anormali nell'eventualità che si stia sviluppando un disturbo del ritmo cardiaco di tipo permanente.

9.2.2 TailoredTherapy™

Ogni paziente ha esigenze particolari che possono rendere la terapia, altamente personalizzata, complessa da gestire: i dispositivi CRT-D dell'azienda St. Jude Medical, Inc hanno a disposizione una serie di funzioni per specializzare la terapia, riuniti sotto il nome *TailoredTherapy™*.

Di seguito quelle presenti in Promote Quadra®:

- *VectSelect™*: in versione avanzata, possibilità di programmare 10 diverse combinazioni di stimolazione in maniera non invasiva grazie alla presenza di quattro elettrodi nel catetere ventricolare sinistro;
- *CorVue™*: controllo congestione tramite monitoraggio dell'impedenza intratoracica del paziente su tutti i vettori, provvede inoltre ad avvisare in caso di accumulo liquidi;
- *ShockGuard®* con *DecisionTx®*: per ridurre gli shock non necessari o inappropriati al punto da eliminarli completamente a un anno dall'impianto;
- *Stimolazione antitachicardia (ATP)* legata a un filtro per sensing

più evoluto, che permette un maggior controllo nella categoria VF (tachiaritmie) sia prima che durante la carica;

- *SenseAbility™*: regolazione dei ritardi (*Decay Delay*) e soglie di partenza (*Threshold Start*) sui bisogni più specifici del paziente;
- *QuickOpt® Timing Cycle Optimization*: funzione di calcolo dei principali parametri di ritmo per ottimizzare i valori del sistema tramite un elettrocardiogramma intracardiaco (IECG). Essa si attiva per la stimolazione sul vettore attualmente in uso, mentre per il rilevamento dipenderà dalla configurazione – rileverà un bipolare Vettore 1 se il catodo è D1 o M2, altrimenti il Vettore 7 se il catodo è M3 o P4;
- *DeFT Response®*: questo gruppo di strumenti permette di lavorare su DFT alti in maniera non invasiva ed efficace. Fra gli altri, possibilità di programmare l'ampiezza degli impulsi, elettrodo in SVC (vena cava superiore) disattivabile, alta energia disponibile (40 J), quattro opzioni di copertura disponibili per le varianze fra pazienti.

9.2.3 VectSelect™

Opzione già presente per tutti i sistemi bipolari, in questo caso può essere programmato su un sistema quadripolare a 10 configurazioni: i vettori possono essere facilmente settati tramite il sistema Merlin nella sezione *Parametri* → *Brady* → *Cateteri*, scegliendo il catodo e l'anodo ideali.

Come abbiamo già scritto, questa modifica è stata fatta per permettere una programmazione non invasiva intorno a stimolazioni extracardiache (PNS), alte soglie di cattura, tessuti cicatriziali, mancate risposte alla terapia: in tal modo è possibile mantenere l'elettrocattetero sinistro nella vena con migliori proprietà emodinamiche (quindi nella posizione più stabile), senza però sacrificare la stimolazione ottimale in sito basale o laterale.

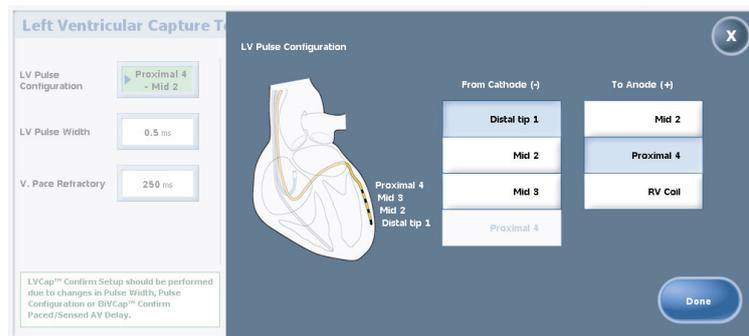


Figura 9.2: Schermata di Merlin per la programmazione del vettore di stimolazione.

La configurazione in ventricolo sinistro non viene mostrata nel sommario *FastPath™*: invece, durante il test di cattura la soglia verrà misurata per tutti i vettori e verrà quindi mostrata quella migliore. *LVCAP™ Confirm* utilizzerà quindi per la stimolazione quella salvata dopo il test, di cui può essere anche controllata l'impedenza.

In caso di cambio del vettore, esso sarà segnalato nella sezione *Trends*.

9.3 Multi Site Pacing

La stimolazione ventricolare in resincronizzazione cardiaca si è evoluta molto velocemente negli ultimi dieci anni: dalla scoperta della stimolazione bicamerale e biventricolare, alla progettazione degli elettrocateri prima unipolari e poi bipolari, la programmazione dei vettori ha fatto molti passi avanti ampliando sia l'area di azione che le possibili combinazioni. Quella attuale (stimolazione quadripolare biventricolare) è considerata la quarta generazione di sistemi CRT, e si sta lavorando alla prossima per potervi implementare la stimolazione su più siti.

Il concetto dietro la *stimolazione multi sito* è quello di poter depolarizzare più tessuto cardiaco (quindi più volume) e generare onde piatte più omogenee, di fatto accelerando i tempi di conduzione e stimolando più

zone allo stesso tempo: in questo modo si dovrebbe riuscire ad agire anche su alcuni pazienti non-responders che non ricevono impulsi nelle zone adeguate – per esempio, coloro che non hanno l'elettrocattetero ventricolare sinistro in posizione laterale ottimale.

Alcune opzioni di multi sito sono già state testate installando più di un elettrocattetero ventricolare sinistro (solo unipolari o bipolari), per esempio in due branche venose diverse: esistono tre studi sull'argomento che hanno affrontato diversi gruppi di pazienti con alcune opzioni di multi sito, e le conclusioni sono state incoraggianti.

Nel 2000, 14 pazienti con blocco della branca sinistra hanno ricevuto stimolazione ventricolare sinistra a doppio sito, che si è dimostrata migliore delle singole nelle pareti posteriori e laterali; nel 2007, l'impianto in triplo sito (doppio in ventricolo sinistro, singolo in ventricolo destro) ha saputo bilanciarne i tempi operatori molto più lunghi con una risposta alla terapia del 96.3% contro il 62.9% della classica; infine, nel 2008 gli stessi parametri di stimolazione in triplo sito sono stati applicati a un gruppo di pazienti in fibrillazione atriale permanente, ottenendo risultati migliori nella frazione di eiezione e nel volume sistolico in ventricolo sinistro.

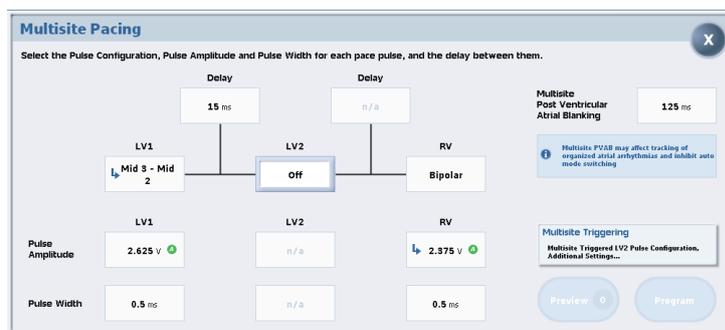


Figura 9.3: schermata di Merlin per la programmazione del Multi Site Pacing.

Attualmente, per *multisite LV pacing* si intende una doppia stimolazione tramite un elettrocatteter quadripolare in ventricolo sinistro: in questo modo l'utente potrà programmare un segnale prima su una configurazione, poi su una seconda – specificando il ritardo e l'energia – e infine sul ventricolo destro come nella normale stimolazione biventricolare, con ritardo ed energia programmati. Il dispositivo può autoprogrammare i ritardi, e si disattiverà automaticamente oltre i 110 battiti/min; è possibile anche attivare questa funzione solo su eventi di trigger programmati con *AT/AF Detection* e a seguito di un cambiamento con AMS, in maniera simile agli Anthem® e Accel®.

PARTE IV

Il registro osservazionale

CAPITOLO 10

Linee guida dello studio

Essendo stata messa in commercio da meno di un anno, non esistono ancora dati ufficiali riguardo alla funzionalità della nuova tecnologia St.Jude Medical, Inc in confronto a quella già presente sul mercato mondiale: in ogni caso, diversi studi hanno mostrato come l'elettrocattetero quadripolare preformato abbia migliori performance rispetto ai classici cateteri bipolari grazie al maggior numero di configurazioni di stimolazione in ventricolo sinistro.

L'azienda ha deciso di promuovere una raccolta dati sul territorio italiano per costruire un registro spontaneo, multicentrico, aperto e senza gruppo di controllo allo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza del catetere riguardo all'assenza di possibili complicanze nei successivi follow-up a 3 e 6 mesi – e in secondo luogo, la versatilità del catetere per quanto riguarda l'impianto, il possibile riposizionamento del vettore elettrico e il miglioramento dei parametri clinici, in particolar modo il rimodellamento cardiaco.

Una volta terminata la raccolta dei dati, essi sono stati analizzati a livello statistico e ne è stato pubblicato un *abstract*.

10.1 Sinossi del registro

A differenza dei pazienti arruolati in uno studio clinico, in questo registro osservazionale non c'è un gruppo di controllo e quindi i dati personali raccolti possono non essere completi; inoltre, il numero dei pazienti sotto osservazione giunti alla fine del follow-up è molto inferiore al numero degli arruolati, ma ciò non è da imputare necessariamente al mancato funzionamento dei dispositivi impiantati – non ci sono

indicazioni precise sulla sorte dei pazienti al di fuori delle visite stabilite, e non vi è possibilità di sapere la causa di una mancata presenza. L'obiettivo principale del registro è il monitoraggio delle complicanze che si presentano a 3 e 6 mesi dall'impianto che possono essere risolte dalle nuove funzionalità del Quartet® 1458Q, nello specifico:

- la stimolazione del nervo frenico, o PNS;
- cambiamento/perdita della soglia di cattura del segnale;
- complicanze non risolvibili con la semplice riconfigurazione del vettore elettrico, ma che necessitano di un nuovo intervento.

In secondo luogo avremo come obiettivi:

- controllo specifico delle caratteristiche delle 10 configurazioni;
- valutazione della sede di impianto e del vettore di stimolazione utilizzato;
- controllo sui tempi di impianto e scopia del nuovo elettrocattetero;
- valutazione della risposta al rimodellamento ventricolare nel follow-up a 6 mesi;
- valutazione della funzione *CorVue™* nel follow-up a 6 mesi.

Al momento dell'arruolamento (durato da ottobre 2010 a marzo 2011 circa) sono stati selezionati un campione di circa 120 pazienti maggiorenni (drop-out al 15% stimato) che comprendessero sia candidati alla terapia con CRT-D secondo le linee guida vigenti sottoposti a un impianto del nuovo hardware (Quartet® 1458Q e defibrillatore compatibile Promote Quadra® ICD), sia pazienti già sotto terapia che hanno ricevuto un upgrade del dispositivo impiantato (mono o bicamerale, Pmk o ICD) sostituendolo con la tecnologia quadripolare; i pazienti provengono da 29 diversi ospedali scelti casualmente sul territorio italiano dove fosse presente un supporto dell'azienda che si occupasse della raccolta dati su indicazione del personale medico.

Lo studio prevede tre stadi principali per la raccolta dei diversi dati: l'arruolamento al momento dell'impianto (o di poco precedente), un follow-up a 3 mesi per valutare un primo progresso dei dati clinici ed elettrici, un secondo follow-up a 6 mesi atto a controllare le complicanze

avvenute e il rimodellamento cardiaco.

La conclusione del registro si è avuta a ottobre 2011.

10.2 Schede di valutazione utilizzate

Ogni paziente viene identificato con un codice personale deciso all'arruolamento (*IDPaziente*, NNNLLFFG) e un ID relativo all'ospedale (*IDCentro*, ITXXXNN) che verranno utilizzati nelle successive visite, accompagnati dalla data di rilevamento (*Data*, GG/MM/AAAA): questi dati, riportati nell'intestazione di ogni scheda, vengono utilizzati per riconoscere i pazienti e la loro presenza nel registro, essendo questo anonimo.

Gli addetti responsabili della raccolta negli ospedali sono adibiti all'inserimento dei dati raccolti nelle apposite schede su file .pdf, che verranno poi inviati tramite posta elettronica alla sede principale e inseriti in un database elettronico protetto per una successiva consultazione: non è possibile salvare il modulo compilato una volta spedito, in maniera simile alle visite di follow-up (sezione finale di ogni scheda).

Si veda l'appendice per una copia delle schede utilizzate.

10.2.1 Arruolamento

SEZIONE A.

Viene indicato il criterio di inclusione del paziente considerato, specificando se si tratta del suo primo impianto o di un aggiornamento del dispositivo.

SEZIONE B.

Inserimento dei dati clinici del paziente. Nel database verrà aggiunta in seguito una colonna per calcolare l'età del paziente a seconda della

data di arruolamento.

Dopo i primi valori riguardanti le condizioni generiche, vengono richiesti alcuni dati ecocardiografici di base per valutare le condizioni del ventricolo sinistro; facoltativamente può essere indicata la disfunzione del ventricolo destro, le pressione delle arterie polmonari (*PAPs*) e l'escursione annuale della tricuspide (*TAPSE*).

Due sottosezioni sono dedicate rispettivamente alla diagnosi di cardiomiopatia dilatativa e a malattie concomitanti HF, chiedendo specifiche su eventuali fibrillazioni atriali e insufficienza renale cronica. Si chiede di indicare il tipo di prevenzione alla terapia CRT, se primaria (nessun sintomo di attività aritmica ma a rischio) o secondaria (sintomi conclamati).

SEZIONE C.

Questa sezione è dedicata alla terapia farmacologica, ed è necessario indicare le categorie di farmaci a cui il paziente è sottoposto.

SEZIONE D.

Ogni soggetto viene impiantato con un sistema CRT-D di ultima generazione per cui verranno indicati la marca (sempre SJM), il modello (elettrocatteter Quartet® 1458Q e defibrillatore Promote Quadra® 3239-40 o 3239-40Q) e il numero seriale. La data di impianto dovrebbe essere la stessa per il catetere e il defibrillatore compatibile, a meno di eventuali correzioni da parte dell'operatore in seguito a nuove operazioni.

SEZIONE E.

Al momento dell'impianto vengono rilevate alcune misure in sito tramite il sistema PSA: si possono scegliere da due a tre configurazioni fra quelle proposte dal sistema Quartet® su cui fare il test di cattura per la soglia e l'impedenza. Si ricerca anche una eventuale PNS a 7,5 V, indicando quali configurazioni l'hanno sperimentata.

SEZIONE F.

Al momento dell'impianto il dispositivo ICD viene testato su tutte le 10 combinazioni possibili per la tecnologia Quartet®, valutandone la soglia di cattura, l'impedenza e la soglia di PNS a 0,5 ms.

SEZIONE G.

In base alle misure elettriche effettuate in precedenza, il personale medico sceglierà il vettore che considera migliore per quanto riguarda i valori di soglia, impedenza e PNS (cercando di privilegiare una stimolazione in zona medio basale).

Viene anche specificata la posizione dei due elettrocateretri ventricolari – destro in apice, setto o esterno, sinistro indicando sia quella dell'elettrodo distale sia dell'elettrodo prossimale.

SEZIONE H.

Indicazione dei tempi utilizzati per la procedura di impianto (dalla cannulazione del seno coronarico fino al posizionamento) e di scopia (esame radioscopico completo).

SEZIONE I.

Una volta terminato il questionario, l'investigatore dovrà salvare i dati in formato Merlin da inviare come allegato alla casella elettronica adibita: è possibile anche stampare una copia del file o resettarlo.

10.2.2 Follow-up 3M

SEZIONE A.

Si richiede un primo aggiornamento dei parametri fisici principali del soggetto in esame: fra gli altri, una durata del QRS sia durante la stimolazione CRT che in fase spontanea, e il numero di ospedalizzazioni effettuate (divise fra normali e per HF) fra le due visite.

SEZIONE B.

In questa sezione vengono descritte le possibili complicanze avute a danno del ventricolo sinistro: si chiede il tipo di complicanza (PNS, perdita di cattura, innalzamento soglia di cattura, spostamento elettrodo, altro) e se si è potuto risolvere il problema tramite riprogrammazione del vettore di stimolazione o meno.

SEZIONE C.

La terapia farmacologica del soggetto può aver subito delle variazioni in risposta alla terapia CRT, e vengono richiesti nello specifico i farmaci interrotti, cominciati ed eventuali modifiche nel dosaggio.

SEZIONE D.

Il dispositivo ICD viene nuovamente testato su tutte le configurazioni disponibili, valutandone la soglia di cattura, l'impedenza e la soglia di PNS a 0,5 ms.

SEZIONE E.

Si indica il vettore di stimolazione deciso in sede di follow-up (non è indicato se è stato modificato rispetto all'impianto), l'ampiezza e la durata del segnale. Si deve anche indicare se il parametro *LVCapTM Confirm* per mantenere la configurazione di stimolazione è attivo o meno.

SEZIONE F.

Vengono registrate le informazioni di diagnostica rilevate durante la visita di controllo: l'operatore deve indicare le percentuali di *AP* (eventi atriali stimolati), *VP* (eventi ventricolari stimolati) e *AMS* (cambio automatico nella modalità di stimolazione).

SEZIONE G.

Attivazione della funzione CorVue™ per il follow-up successivo.

Si resetta la diagnostica, per poi salvare i dati in formato Merlin da inviare per email.

10.2.3 Follow-up 6M

SEZIONE A.

Il personale deve indicare se si sono registrate dall'ultima visita delle allerte da parte di *CorVue™*, controllando sulla cartella del paziente se sono state attivate delle misure come la modifica della terapia farmacologica o un'ospedalizzazione.

SEZIONE B.

Nuovo aggiornamento dei dati clinici del paziente, questa volta confrontando anche i valori ecocardiografici per avere una valutazione più completa del rimodellamento ventricolare sinistro.

Viene richiesto anche il numero di ospedalizzazioni generali (comprese per allerte riferite all'accumulo di fluidi) e per HF.

SEZIONE C.

Vengono nuovamente richieste le possibili complicanze avute a danno del ventricolo sinistro: si chiede il tipo di complicanza (PNS, perdita di cattura, innalzamento soglia di cattura, spostamento elettrodo, altro) e se si è potuto risolvere il problema tramite riprogrammazione del vettore di stimolazione o meno.

SEZIONE D.

Nuova richiesta di aggiornamento riguardo la terapia farmacologica decisa dal medico fra le due visite.

SEZIONE E.

Il dispositivo ICD viene nuovamente testato su tutte le configurazioni disponibili, valutandone la soglia di cattura, l'impedenza e la soglia di PNS a 0,5 ms.

SEZIONE F.

Si riconferma o meno la scelta del vettore di stimolazione (non indicato se rimasto uguale o meno), i valori di ampiezza e impedenza del segnale, e l'attivazione o meno di *LVCap™ Confirm*.

SEZIONE G.

Vengono registrate le informazioni di diagnostica rilevate durante la visita di controllo, in maniera simile al precedente follow-up.

SEZIONE H.

Si resetta la diagnostica, per poi salvare i dati in formato Merlin da inviare per email.

CAPITOLO 11

Risultati finali

Una volta terminata la raccolta delle schede di valutazione al secondo controllo (follow-up a 6 mesi dall'impianto), i dati sono stati inseriti all'interno di un database protetto e ripuliti per poter essere analizzati a livello statistico.

In data 27 gennaio 2012, il file .xls contenente il database è composto da tre fogli di lavoro in cui i dati sono suddivisi a seconda delle visite – arruolamento (Enroll), controllo a 3 mesi (3M), controllo a 6 mesi (6M): le prime tre colonne corrispondono sempre alla data d'incontro, al numero identificativo per l'ospedale e al codice del paziente, e quelle successive ai dati richiesti nelle schede di valutazione utilizzate dal personale.

11.1 Risultati dell'analisi statistica primaria

All'arruolamento sono stati reclutati un totale di 143 pazienti (età media: $27 \pm 10,22$ anni), la maggior parte dei quali sottoposti a primo impianto (81,8%), a prevenzione primaria (88,8%) e di sesso maschile (78,3%): ai due follow-up successivi il numero si è ridotto dapprima a 100, poi a 71 pazienti (4 dei quali non si erano presentati al FUP3M).

	Pazienti	Classi NYHA				Peso (kg)	Durata QRS (ms)	
		I	II	III	IV		Spontaneo	Stimolato
Arruolamento	143	1	38	94	8	76,9±15,2 [50;140]	149,5±24,2 [90;220]	
FUP3M	100	6	59	32	2	76,8±14,8 [55;135]	148,3±25,8 [100;240]	130,1±27,6 [230;80]
FUP6M	71	12	33	22	1	78,1±14,3 [47;121]	143,8±26,8 [100;210]	128,1±27,5 [80;200]

Tabella 11.1: Dati clinici dei pazienti ad arruolamento, FUP3M e FUP6M.

Nella valutazione clinica al primo incontro sono state riscontrate 48 fibrillazioni atriali (di cui 13 permanenti, fra queste 4 trattate con ablazione del nodo AV), 142 cardiomiopatie dilatative (66 non-ischemiche e 76 post-ischemiche), e altre patologie illustrate nelle tabelle sottostanti.

Malattie concomitanti		Cardiomiopia dilatativa		AF/Flutter atriale		
		Non-ischemica	Post-ischemica	Parossico	Permanente	
Dislipidemia/percolesterolemia	41					
Ipertensione	80	66	76	35	13	NAV: 4
Diabete	72		IMA Anteriore	36		
Valvulopatia	21		IMA Antero-Laterale	17		
Insufficienza renale	19	Oltre 2,5 mg/dl: 0	IMA Posteriore	8		
BCPO	34		BPAC	27		
Altro	20		PCI	30		

Tabella 11.2: Valutazioni cliniche dei 143 pazienti alla visita di arruolamento.

Acronimi: BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva), IMA (infarto miocardico acuto), BPAC (bypass aortico coronarico), PCI (angioplastica coronarica), AF (fibrillazione atriale).

I valori ecocardiografici sono stati rilevati in sede di arruolamento e durante il follow-up a 6 mesi, e mostrano in media un miglioramento delle condizioni dei pazienti; dove indicato, il personale medico ha anche annotato alcuni parametri opzionali – non rilevanti agli scopi del registro osservazionale.

	Insuf. mitralica (grado)				Volumi LV (ml)		EF (%)	Disf. diastolica RV (grado)					TAPSE (mm)	PAPs (mmHg)
	A	L	M	S	LVESV	LVEDV		0	1	2	3	4		
IMP	9	42	62	12	122,8±58,8 [28;328]	162,62±78,2 [28;406]	27,6±6,4 [15;65]	2	1	4	3	1	18,1±2,7 [14;22]	39,5±12,6 [20;70]
6M	5	28	13	4	117,6±74,0 [30;520]	163,3±59,5 [57;291]	34,9±8,12 [20;54]	2	2	5	0	0	19,2±6,82 [10;38]	35,2±10,3 [24;60]

Tabella 11.3: Valori ecocardiografici. Acronimi: LVESV (volume ventricolare sinistro sistolico), LVEDV (volume ventricolare sinistro diastolico), EF (frazione di eiezione), RV (ventricolo destro), TAPSE (escursione sistolica del piano annulare), PAP (pressione arteria polmonare).

Sempre in sede di impianto sono stati effettuati alcuni test per l'elettrocatteterismo ventricolare sinistro con il sistema PSA, scegliendo per ogni paziente dalle due alle tre configurazioni di prova: nella tabella sottostante sono stati raccolti i valori medi di impedenza e soglia di cattura. Da notare che il vettore di stimolazione in cui si sono verificate più PNS (a 7,5 V e 0,5 ms) è stato il primo con una percentuale del 53,2%.

Impedenza PSA (Ohm)	Soglia PSA (V)	PNS	
931±267,9 [491;1900]	1,8±1,3 [0,3;5,5]	62	
		Vettore 1	33
		Vettore 2	9
		Vettore 3	6
		Vettore 4	2
		Vettore 5	2
		Vettore 6	5
		Vettore 7	5

Tabella 11.4: Risultati delle prove PSA in sede di impianto.

Per quanto riguarda le misurazioni effettuate sulle singole configurazioni con il dispositivo ICD, i risultati mostrano che i vettori 1, 2 e 4 tendono ad avere le migliori prestazioni riguardo a impedenza e soglia di cattura sui pazienti ma un'alta incidenza di PNS a valori minori: di conseguenza, la configurazione più scelta è stata la 1 con percentuali simili nelle tre occasioni (44 casi, 30,8% all'impianto; 35 casi, 35% al FUP3M; 21 casi, 29,6% al FUP6M).

I valori della diagnostica mostrano un leggero miglioramento nelle percentuali di stimolazione e cambio modalità.

	AP (%)	VP (%)	AMS (%)
FUP3M	(n=90)	(n=100)	(n=90)
	29,2±33,2 [0;99]	94,1±11,6 [0;99]	6,16±20,9 [0;99]
FUP6M	(n=61)	(n=69)	(n=52)
	35,2±36,0 [0;99]	96,7±3,62 [0;99]	1,94±9,56 [0;99]

Tabella 11.5: Diagnostica ICD in sede di follow-up. Acronimi: AP (eventi atriali stimolati), VP (eventi ventricolari stimolati), AMS (cambio automatico modalità di stimolazione).

È stato inoltre eseguito il T-test su alcuni parametri rilevanti allo studio confrontando le distribuzioni ad arruolamento e follow-up a 6 mesi (considerando i soli pazienti arrivati in fondo allo studio): tutti i test sono di tipo accoppiato.

PARAMETRI	n	T-TEST p	Verso
Classe NYHA	66	0	Negativo
Peso (kg)	56	0,91	Negativo
QRS spontaneo (ms)	55	0,04	Negativo
EF (%)	57	0	Positivo
LVESV (ml)	40	0,16	Positivo
LVEDV (ml)	44	0,63	Positivo
Durata scelta finale (ms)	63	0,03	Negativo
Ampiezza scelta finale (V)	63	0	Negativo
Impedenza di cattura (Ohm)			
Vettore 1	70	0,77	Negativo
Vettore 2	71	0,1	Negativo
Vettore 3	71	0	Positivo
Vettore 4	70	0	Positivo
Vettore 5	69	0	Positivo
Vettore 6	64	0	Positivo
Vettore 7	63	0	Positivo
Vettore 8	65	0,04	Positivo
Vettore 9	64	0	Positivo
Vettore 10	64	0	Positivo
Soglia di cattura (V)			
Vettore 1	66	0,17	Negativo
Vettore 2	67	0,03	Negativo
Vettore 3	67	0	Negativo
Vettore 4	66	0,01	Positivo
Vettore 5	68	0	Positivo
Vettore 6	65	0,27	Positivo
Vettore 7	65	0,45	Positivo
Vettore 8	65	0,64	Negativo
Vettore 9	65	0,05	Positivo
Vettore 10	65	0,24	Positivo

Tabella 11.6: Risultati del T-test per i 71 pazienti a fine studio.

11.2 Obiettivi del registro

Onde valutare l'efficacia dell'elettrocattetero quadripolare, deve essere fatto un primo controllo sulle complicanze riscontrate nei pazienti a 3 e 6 mesi dall'impianto sia riguardo alle specifiche del ventricolo sinistro, sia sulle allerte per l'accumulo di fluidi notificate da *Corvue™*.

FUP3M	n	Cambiamento vettore	Altro
Tipo a. (PNS)	5	7 → 10 (mantenuto a FUP6M) 10 → 2 (mantenuto a FUP6M) 2 → 6 (mantenuto a FUP6M) 4 → 2 (cambiato a FUP6M in 6)	Un caso di microsposizionamento di cui non c'è notizia perché il paziente non torna in FUP6M.
Tipo b. (perdita di cattura)	1	7 → 1 (mantenuto a FUP6M)	
Tipo c. (innalzamento soglia >3,0 V)	7	5 → 1 (mantenuto a FUP6M) 4 → 8 (mantenuto a FUP6M), leggero arretramento catetere 9 → 1 (non torna a FUP6M) 5 → 5 (non torna a FUP6M) 1 → 1 (mantenuto a FUP6M) (?)	Un caso di PNS spontaneamente scomparsa pochi giorni dopo impianto. Un caso di vettori diversi usati per stimolazione e soglia.
Tipo d. (sposizionamento catetere)	2		Un caso di nuova procedura d'impianto (non pervenuti dati su posizione precedente/successiva). Un caso di microsposizionamento favorevole alla soglia di cattura.
Tipo e. (altro, con note)	2		Un paziente proaritmico dove si è disattivata la stimolazione e di cui non c'è più notizia nel FUP6M. Un caso di riposizionamento, ma mantenimento del vettore precedente.
FUP6M			
Tipo a. (PNS)	1	1 → 10	

Tabella 11.7: Complicanze rilevate in sede di follow-up.

Alla prima visita sono stati rilevati 14 pazienti che hanno avuto bisogno di essere ospedalizzati – di cui 2 pazienti per 2 visite, e un totale di 6 diagnosi per HF: sono state registrate 17 complicanze risolte in 11 casi (64,7%) da un semplice cambiamento del vettore elettrico, mentre per le restanti ci sono state 2 nuove operazioni per cambiare posizione all'elettrocattetero (senza ulteriori notizie al riguardo), 2 casi che si sono risolti naturalmente, e 2 soggetti in cui la stimolazione non era più possibile che non si sono ripresentati alla visita successiva. Durante il follow-up dei 6 mesi ci sono stati 10 pazienti con precedenti

ospedalizzazioni, 7 dei quali specifici per la diagnosi di HF – in particolare, un paziente è stato ospedalizzato 2 volte e un altro 3, sempre per HF: l'unica complicanza registrata per PNS è stata risolta con la riprogrammazione del vettore elettrico.

Il dispositivo ha inoltre registrato 13 allerte per accumulo di fluidi, 1 risolta con una ospedalizzazione (fra 3 dichiarate, ha mantenuto la classe NYHA) e 2 con una modifica ai medicinali (entrambi hanno visto un miglioramento nella classe NYHA rispetto all'arruolamento); nei 10 casi in cui non ci sono stati interventi, 2 hanno visto un miglioramento della classe NYHA, 2 un peggioramento (e hanno entrambi avuto ospedalizzazioni per HF) e 6 sono rimasti stabili (un paziente è stato ricoverato una volta per HF).

11.2.1 Vettori di stimolazione

Al momento dell'operazione sono stati registrati i tempi di scopia (inteso come l'esame radioscopico durante tutta la procedura) e di impianto (dalla cannulazione dell'ostium al posizionamento finale dell'elettrocatteter), e le medie sono risultate essere 24,5 minuti ($\pm 23,6$) e 36,2 minuti ($\pm 100,8$) – contando in entrambi i casi solo i 71 pazienti giunti alla fine dei follow-up: in confronto alla normale procedura di impianto CRT (con tempi che variano tra 46 e 140 minuti a seconda della tecnologia e abilità degli operatori), essi risultano essere molto buoni. Per quanto riguarda il posizionamento degli elettrocatteteri, il ventricolare destro è stato sistemato in apice in 86 pazienti (60,1%) e in setto in 48 (33,6%), mentre per il ventricolare sinistro si veda la tabella sottostante (Tabella 11.8, dati raccolti su 69 pazienti): vengono anche indicati i vettori di stimolazione scelti in sede di impianto e all'ultimo follow-up. La configurazione D1/P4 più utilizzata è stata la 8/2 su 21 pazienti (30,4%), seguita dalla 9/3 su 9 pazienti (13%), seconda la preferenza di una stimolazione medio-basale laterale.

		V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10
D.1/P.1	Enroll				1*				1*		
	6M							1	1		
D.2/P.8	Enroll	1		2*	1			1			
	6M	1	1	1	1			1			
D.2/P.2	Enroll	1				2*					
	6M	1			1	1					
D.2/P.9	Enroll		1*			1	1*	2*			
	6M				1	1	1	1			1
D.2/P.3	Enroll		1								
	6M		1								
D.2/P.1	Enroll	1									
	6M	1									
D.3/P.9	Enroll		1				1		1*		
	6M		1				2				
D.3/?	Enroll			1							
	6M			1							
D.6/P.6	Enroll			1							
	6M			1							
D.7/P.1	Enroll	2									
	6M	2									
D.7/P.2	Enroll							1*			
	6M						1				
D.7/P.7	Enroll								1		
	6M								1		
D.8/P.1	Enroll	2									
	6M	2									
D.8/P.2	Enroll	3	2*	1	4**	4**	2*	3**		1	1*
	6M	6	1	2	3	2	2	1	2	2	
D.8/P.3	Enroll					1*					
	6M	1									
D.8/P.8	Enroll				1*						
	6M	1									
D.8/?	Enroll	3*		1*			1				1*
	6M	2	3				1				
D.9/P.2	Enroll							1*			1
	6M								1		1
D.9/P.3	Enroll	4**			2*	2*				1*	
	6M	3	1		2	2	1				
D.9/P.10	Enroll	1									
	6M	1									
TOT	Enroll	19	5	5	9	10	5	8	3	2	3
	6M	21	8	5	8	6	8	4	5	2	2

Tabella 11.8: Posizioni dell'elettrocattetero ventricolare sinistro e vettori di stimolazione scelti all'arruolamento e a 6 mesi. L'asterisco indica un cambiamento di configurazione; il numero in grassetto un riposizionamento.

Come abbiamo già detto nel paragrafo precedente, i vettori corrispondenti alle configurazioni già disponibili negli elettrocateretri bipolari hanno una presenza maggiore di PNS a bassi valori di soglia, ma migliori parametri per la cattura (Tabella 11.9): queste configurazioni restano dunque le più utilizzate e le prime ad essere scelte per favorire una stimolazione ottimale, mentre i nuovi vettori sfruttabili grazie alla tecnologia quadripolare vengono considerati come seconda opzione.

		Soglia (V)	Impedenza (Ohm)	PNS	PNS soglia (V)
Vettore 1	IMP	2,25±2,22	1068,41±281,98	18	4,14±1,94
	FUP 3M	1,8±1,57	1027,93±242,06	21	4,58±2,46
	FUP 6M	1,94±1,49	1059,3±207,8	23	4,88±2,34
Vettore 2	IMP	2,14±1,96	1046,04±235,78	17	4,53±2,13
	FUP 3M	1,77±1,59	985,13±215,14	18	4,86±2,33
	FUP 6M	1,82±1,38	973,13±213,94	24	4,56±2,34
Vettore 3	IMP	1,7±1,65	683,79±200,58	22	4,27±2,14
	FUP 3M	1,18±1,03	606,42±155,32	23	4,1±2,4
	FUP 6M	1,27±1,04	595,97±130,04	24	3,95±2,37
Vettore 4	IMP	2,28±1,62	837,72±198,94	16	3,7±2
	FUP 3M	2,72±1,8	922,45±201,5	18	4,42±2,4
	FUP 6M	2,84±1,98	952,05±183,97	22	3,81±2,49
Vettore 5	IMP	1,58±1,18	496,21±153,11	21	3,5±2,21
	FUP 3M	1,76±1,24	553,43±148,22	19	3,88±2,59
	FUP 6M	1,98±1,43	586,03±144,33	28	3,44±2,32
Vettore 6	IMP	2,63±1,85	824,18±223,96	11	3,95±1,33
	FUP 3M	3,03±2,02	917,27±207,08	11	4,95±2,49
	FUP 6M	2,87±1,79	950±203,07	15	4,43±2,65
Vettore 7	IMP	2,85±2,07	811,99±239,83	11	3,77±1,54
	FUP 3M	3,09±2,04	882,99±173,36	13	5,02±2,42
	FUP 6M	2,99±1,87	888±187,82	7	4,56±2,51
Vettore 8	IMP	2,2±1,89	521,07±288,77	13	4,08±2,45
	FUP 3M	2,21±1,75	537,31±136,96	17	4,38±2,62
	FUP 6M	2,15±1,59	544,46±135,08	12	4,56±2,35
Vettore 9	IMP	3,6±1,75	846,46±245,3	11	4,45±1,53
	FUP 3M	4,15±2,07	914,18±189,08	11	5,57±2,47
	FUP 6M	3,79±1,63	932,15±184,01	4	5,5±1,8
Vettore 10	IMP	3,24±2,1	470,56±258,97	13	5,06±2,31
	FUP 3M	3,59±2,13	483,58±141,9	10	4,73±2,78
	FUP 6M	3,48±2,08	500,15±180,83	12	5,04±2,2

Tabella 11.9: Medie±deviazioni standard dei valori trovati nei vettori di stimolazione durante i test di cattura, valutati sui 71 pazienti giunti a fine studio.

11.2.2 Rimodellamento ventricolare sinistro

La risposta alla terapia da parte dei pazienti viene valutata al follow-up dei 6 mesi esaminando i valori della frazione di eiezione e dei volumi del ventricolo sinistro (diastolico e sistolico): i risultati mostrano un miglioramento medio delle condizioni dei pazienti. Controllando anche l'indice di insufficienza mitralica – non sempre rilevato, tranne che per esigenze particolari – si può vedere come in alcuni casi gravi si arrivi a una condizione più lieve.

	LVESV (ml)	LVEDV (ml)	EF (%)	INSUFF.MITRALICA			
				A	L	M	S
Impianto	119±54 [40;265]	156±77 [28;340]	28,0±5,4 [15;39]	7	23	24	8
FUP6M	109±49 [30;221]	163±60 [57;291]	34,9±8,1 [20;54]	5	27	13	14

Tabella 11.10: Medie±deviazioni standard (e range) dei valori di rimodellamento ventricolare sinistro per i 71 pazienti arrivati a fine studio. Acronimi: LVESV (volume ventricolare sinistro sistolico), LVEDV (volume ventricolare sinistro diastolico), EF (frazione di eiezione).

11.3 Considerazioni finali

Durante i 6 mesi in cui i pazienti sono stati tenuti sotto controllo vi sono stati dei cambiamenti in positivo nelle medie dei parametri di classe NYHA (da 2,7 a 2,2), di QRS spontaneo (da 151 a 142,47 ms), e di EF (da 27,8% a 34,9%); allo stesso modo cambiano l'ampiezza (da 2,78 a 2,30 V) e la durata (da 0,57 a 0,63 ms) del segnale di stimolazione.

Analizzando i vettori scelti per i 71 pazienti fra la visita di arruolamento e quella a 6 mesi è possibile vedere come siano state inizialmente preferite le configurazioni per la stimolazione classiche – migliori per i valori di soglia e per la posizione medio-basale; alle visite successive,

i vettori propri della tecnologia quadripolare sono stati utilizzati per quei pazienti che sperimentavano stimolazioni errate o peggioramento nella soglia di cattura.

Vettori scelti (71 pazienti)					
	Impianto	FUP6M			
Vettore 1	20	21			
Vettore 2	5	8			
Vettore 3	6	5			
Vettore 4	9	8			
Vettore 5	10	7			
Vettore 6	5	8			
Vettore 7	8	4			
Vettore 8	3	5			
Vettore 9	2	2			
Vettore 10	3	3			
	INVARIATI	38			
	CAMBIATI	FUP 3M	33	FUP 6M	13

Tabella 11.11: Distribuzione dei vettori scelti sui 71 pazienti giunti a fine studio.

Si sono presentati dei problemi con le soglie di cattura al primo follow-up a 3 mesi, 1 perdita di cattura e 7 innalzamenti oltre 3,0 V (8%), ma sono stati corretti tramite riprogrammazione dei vettori di stimolazione; risolte allo stesso modo le complicanze per PNS a 3 mesi (5%) e 6 mesi (1,4%).

La risposta alla terapia CRT è stata controllata calcolando sia i responder clinici (attraverso classe NYHA) sia i responder ecocardiografici (attraverso EF, dove non sufficiente LVEDV e LVESV). Su un gruppo di 66 pazienti, 24 hanno mantenuto la loro classe NYHA e 33 hanno avuto un miglioramento di una o due classi (risposta 86,4%); su un gruppo di 57 pazienti 43 di loro hanno avuto un miglioramento del valore di EF (in 36 casi superiore al 15%), 2 un mantenimento di EF ma un miglioramento dei volumi del ventricolo sinistro LVEDV e LVESV, e 12 un tendenziale peggioramento dei valori eco (risposta 79%).

Laddove fossero indicati entrambi i fattori (56 pazienti con NYHA ed EF), ci sono state 44 risposte positive (risposta 78,6%), confermando quindi una percentuale di non-responder intorno al 20% – poco inferiore a quella per i dispositivi CRT classici.

Il registro osservazionale (considerando i suoi limiti per quanto riguarda la raccolta e il controllo dei dati dei pazienti in esame) ha dunque mostrato che le nuove funzionalità offerte dalla tecnologia quadripolare portano a migliori prestazioni in sede di impianto – tempi minori, più percentuali di successo e maggiori possibilità di posizionamento del catetere in zona ottimale con buoni valori di soglia – e a meno interventi in seguito a complicanze; le nuove configurazioni, preferite da subito solo nei casi più complessi durante la procedura d'impianto, si sono dimostrate sufficienti a correggere le stimolazioni extracardiache e i peggioramenti nella soglia di cattura, permettendo di seguire il decorso del paziente (specialmente il rimodellamento ventricolare) in maniera più semplice ed efficace. Il miglioramento della percentuale dei responder non è stato particolarmente significativo e necessita di ulteriori studi, ma è comunque incoraggiante e mostra che un numero più alto di configurazioni di stimolazione può essere una soluzione ottimale per la ricerca di una cura personalizzata, specialmente verso quei pazienti che durante l'impianto verrebbero esclusi per mancanza di stimolazioni corrette e possono, in questo modo, rientrare nella terapia fin dall'inizio.

APPENDICE

Schede di valutazione del registro osservazionale

QUARTET LEAD & PROMOTE QUADRA ICD REGISTRO OSSERVAZIONALE

ID Centro (ITXXXNN)

--	--	--	--	--	--	--	--

ID Paziente (NNNLLFFG)

--	--	--	--	--	--	--	--

Data di Arruolamento (GG/MM/AAAA)

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Arruolamento

A. Criteri di Inclusione

1. Recente impianto di elettrodo quadripolare da stimolazione sinistra e dispositivo CRT-D compatibile.
2. Upgrade da dispositivo mono o bicamerale (Pmk o ICD) con elettrodo quadripolare da stimolazione sinistra e dispositivo CRT-D compatibile.

B. Dati Clinici

1. Anno di nascita (AAAA):

--	--	--	--

 2. Sesso: M F 3. Classe NYHA:

--

 4. Peso (Kg):

--	--	--
5. Durata QRS¹ (msec):

--	--	--

 6. Eco: EF (%):

--	--

 LVEDV (ml):

--	--	--

 LVESV (ml):

--	--	--

 Insuff. Mitralica (A/L/M/S)²:

--
7. Indicazione all'impianto: Prevenzione Primaria Prevenzione Secondaria
8. Cardiomiopatia dilatativa: Non-Ischemica Post-Ischemica: \longrightarrow IMA (A/A-L/P)³:

--

 BPAC PCI
 Valvulopatia Diabete Ipertensione Dislipidemia/Ipercolesterolemia
9. Malattie concomitanti: AF/A.Flutter \longrightarrow Parossistico/Persistente Permanente \longrightarrow Ablazione NAV
 Insuff. Renale Cronica BPCO Altro:

--

C. Terapia Farmacologica

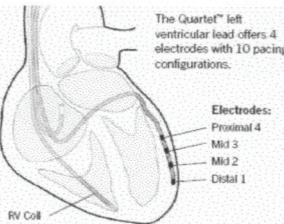
- | | | | |
|---|--|---------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> ACE - Inibitori | <input type="checkbox"/> Betabloccanti | <input type="checkbox"/> Antiaritmici | |
| <input type="checkbox"/> Antagonisti dell'Angiotensina II (ARBs) | <input type="checkbox"/> Digitale | <input type="checkbox"/> Diuretici | |
| <input type="checkbox"/> Altro (specificare): <table border="1"><tr><td> </td></tr></table> | | | |
| | | | |

D. Informazioni sul Dispositivo Impiantato

	Marca	Modello	Serial Number	Data di Impianto (GG/MM/AAAA)								
Defibrillatore	SJM	<table border="1"><tr><td>3239-40Q</td></tr></table>	3239-40Q	<table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>							<table border="1"><tr><td> </td></tr></table>	
3239-40Q												
Catetere Ventricolare Sinistro	SJM	Quartet™ 1458Q	<table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>							<table border="1"><tr><td> </td></tr></table>		

E. Misure Elettriche del Catetere Ventricolare Sinistro all'Impianto (PSA)

Effettuare le misure in almeno due configurazioni a scelta tra le 10 disponibili, verificando la presenza di PNS (7,5V @ 0,5 ms)

 <p>The Quartet™ left ventricular lead offers 4 electrodes with 10 pacing configurations.</p> <p>Electrodes: Proximal 4 Mid 3 Mid 2 Distal 1</p> <p>RV Coil</p>	Bipolo (specificare)	Soglia di cattura (V) @ 0,5 ms	Impedenza (Ω)	PNS (7,5V @ 0,5 ms)						
	<table border="1"><tr><td> </td></tr></table>		<table border="1"><tr><td> </td></tr></table>		<table border="1"><tr><td> </td></tr></table>		<table border="1"><tr><td> </td></tr></table>		<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
<table border="1"><tr><td> </td></tr></table>		<table border="1"><tr><td> </td></tr></table>		<table border="1"><tr><td> </td></tr></table>		<table border="1"><tr><td> </td></tr></table>		<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	
<table border="1"><tr><td> </td></tr></table>		<table border="1"><tr><td> </td></tr></table>		<table border="1"><tr><td> </td></tr></table>		<table border="1"><tr><td> </td></tr></table>		<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	

¹ Misurata dalla derivazione dove è maggiore.

² Insufficienza Mitralica: Assente = A; Lieve = L; Moderata = M; Severa = S.

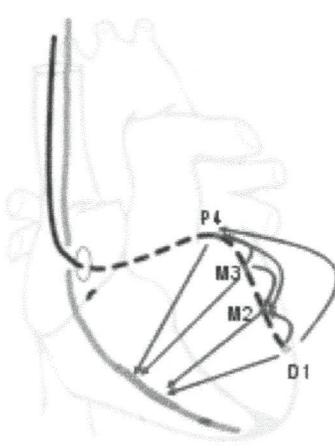
³ IMA: Anteriore = A; Antero-Laterale = A-L; Posteriore = P.

QUARTET LEAD & PROMOTE QUADRA ICD REGISTRO OSSERVAZIONALE

Arruolamento

F. Misure Elettriche del Catetere Ventricolare Sinistro all'Impianto (ICD) - 10 Configurazioni

Riportare le misure effettuate col dispositivo nelle 10 configurazioni disponibili, valutando la soglia di PNS (@ 0,5 ms)

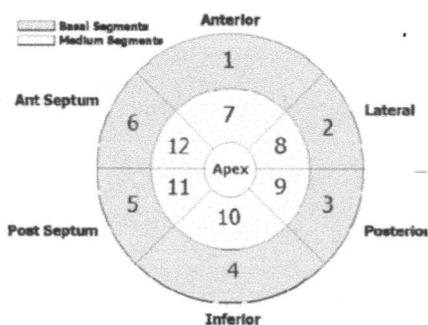
	Vettore	Bipolo	Soglia di cattura (V) @ 0,5 ms	Impedenza (Ω)	Soglia PNS (V) @ 0,5 ms
	1		Distal 1 → Mid 2	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2		Distal 1 → Prox 4	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3		Distal 1 → RV Coil	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
4		Mid 2 → Prox 4	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5		Mid 2 → RV coil	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
6		Mid 3 → Mid 2	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
7		Mid 3 → Prox 4	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
8		Mid 3 → RV Coil	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
9		Prox 4 → Mid 2	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
10		Prox 4 → RV Coil	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

G. Scelta della sede e del vettore di stimolazione del Catetere Ventricolare Sinistro e Destro

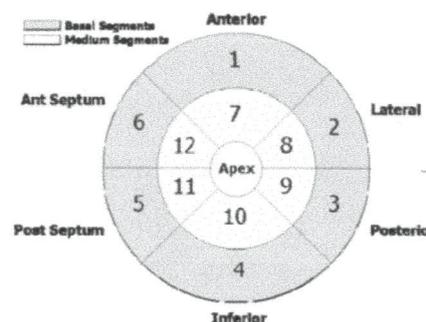
1. Indicare il vettore di stimolazione selezionato secondo i criteri di miglior soglia, maggiore impedenza e minor rischio di stimolazione del frenico, prediligendo, dove possibile, le configurazioni che permettono di stimolare il ventricolo sinistro da posizione medio-basale (1+10): 2. Ampiezza (V): 3. Durata (ms):

4. Specificare la posizione del catetere ventricolare destro (Apice/Setto/RVOT):

5. Indicare la posizione finale dell'elettrodo distale (Distal 1) del catetere sinistro:



6. Indicare la posizione finale dell'elettrodo prossimale (Proximal 4) del catetere sinistro:



H. Tempi di procedura

1. Durata della procedura - dalla cannulazione del CS alla posizione finale dell'elettrodo sinistro (min.):

2. Tempo totale di scopia (min.):

I. Procedure

- Salvare su chiavetta USB la sessione in formato Merlin.net ed inviarla in allegato.

Reset CRF

Stampa CRF

Invia per Email

QUARTET LEAD & PROMOTE QUADRA ICD REGISTRO OSSERVAZIONALE

ID Centro (ITXXXNN)

--	--	--	--	--	--	--	--

ID Paziente (NNLLFFG)

--	--	--	--	--	--	--	--

Data della Visita (GG/MM/AAAA)

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Follow Up 3M

A. Valutazione Clinica

1. Classe NYHA: 2. Peso (Kg): 3. Durata QRS¹ (msec): Spontaneo: Stimolato²:

4. Numero di Ospedalizzazioni per ogni causa : 5. Numero di Ospedalizzazioni per scompenso:

B. Complicanze

1. Dal precedente Follow Up si sono verificate complicanze a carico del catetere ventricolare sinistro?
 No
 Si → Specificare (vai alla sezione B.2)

2. Specificare il tipo di complicanza:

- a. Stimolazione del nervo frenico (PNS) b. Perdita di cattura
 c. Innalzamento della soglia di cattura (> 3,0V)³ d. Sposizionamento dell'elettrodo
 e. Altro (specificare):

3. La complicanza è stata risolta mediante riprogrammazione del vettore di stimolazione?
 No (specificare nelle Note come si è risolta la complicanza)
 Si → Specificare (vai alla sezione E)

Note:

C. Terapia Farmacologica

Terapia invariata dall'ultima visita Terapia modificata dall'ultima visita

ACE - Inibitori	<input type="checkbox"/> Iniziato	<input type="checkbox"/> Interrotto	<input type="checkbox"/> Incrementato	<input type="checkbox"/> Ridotto
Antiarritmici	<input type="checkbox"/> Iniziato	<input type="checkbox"/> Interrotto	<input type="checkbox"/> Incrementato	<input type="checkbox"/> Ridotto
Antagonisti dell'Angiotensina II (ARBs)	<input type="checkbox"/> Iniziato	<input type="checkbox"/> Interrotto	<input type="checkbox"/> Incrementato	<input type="checkbox"/> Ridotto
Betabloccanti	<input type="checkbox"/> Iniziato	<input type="checkbox"/> Interrotto	<input type="checkbox"/> Incrementato	<input type="checkbox"/> Ridotto
Digitale	<input type="checkbox"/> Iniziato	<input type="checkbox"/> Interrotto	<input type="checkbox"/> Incrementato	<input type="checkbox"/> Ridotto
Diuretici	<input type="checkbox"/> Iniziato	<input type="checkbox"/> Interrotto	<input type="checkbox"/> Incrementato	<input type="checkbox"/> Ridotto
Altro (specificare): <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Iniziato	<input type="checkbox"/> Interrotto	<input type="checkbox"/> Incrementato	<input type="checkbox"/> Ridotto

¹ Misurata dalla derivazione dove è maggiore.

² Utilizzando la configurazione di stimolazione preesistente.

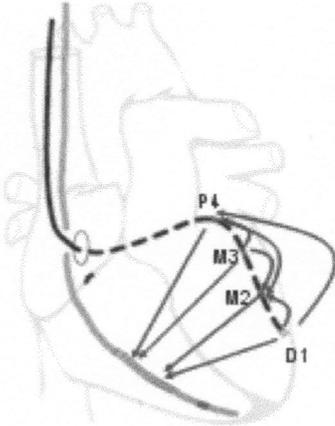
³ Specificare nelle Note se l'innalzamento della soglia di cattura è da attribuirsi ad altre concause.

QUARTET LEAD & PROMOTE QUADRA ICD REGISTRO OSSERVAZIONALE

Follow Up 3M

D. Misure Elettriche del Catetere Ventricolare Sinistro all'Impianto (ICD) - 10 Configurazioni

Riportare le misure effettuate col dispositivo nelle 10 configurazioni disponibili, valutando la soglia di PNS (@ 0,5 ms)

	Vettore	Bipolo	Soglia di cattura (V) @ 0,5 ms	Impedenza (Ω)	Soglia PNS (V) @ 0,5 ms
	1	Distal 1	Mid 2	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2	Distal 1	Prox 4	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3	Distal 1	RV Coil	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
4	Mid 2	Prox 4	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5	Mid 2	RV coil	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
6	Mid 3	Mid 2	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
7	Mid 3	Prox 4	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
8	Mid 3	RV Coil	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
9	Prox 4	Mid 2	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
10	Prox 4	RV Coil	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

E. Configurazione di stimolazione del Catetere Ventricolare Sinistro

Indicare la configurazione finale dell'elettrodo di stimolazione in base alle misure elettriche effettuate o alle eventuali complicanze riscontrate:

Vettore di stimolazione (1+10): Ampiezza (V): Durata (ms): LV Cap™ Confirm

Note:

F. Diagnostica ICD

1. AP (%):

2. VP (%):

3. AMS (%):

G. Procedure

- Attivare diagnostica e allerte per il monitoraggio dell'accumulo dei fluidi (CorVue™).
- Cancellare la diagnostica.
- Salvare su chiavetta USB la sessione in formato Merlin.net ed inviarla in allegato.

Reset CRF

Stampa CRF

Invia per Email

QUARTET LEAD & PROMOTE QUADRA ICD REGISTRO OSSERVAZIONALE

ID Centro (ITXXXNN)

ID Paziente (NNNLLFFG)

Data della Visita (GG/MM/AAAA)

Follow Up 6M

A. Allerte monitoraggio accumulo fluidi (CorVue™)

Dal precedente Follow Up 3M si sono registrate allerte per accumulo di fluidi?

No

Si

- a. Il paziente è stato Ospedalizzato (vai alla sezione B.6)
- b. Modifica alla terapia farmacologica (vai alla sezione D)
- c. Nessuna azione intrapresa

B. Valutazione Clinica

1. Classe NYHA: 2. Peso (Kg): 3. Durata QRS¹ (msec): Spontaneo: Stimolato²:

4. Eco: EF (%): LVEDV (ml): LVESV (ml): Insuff. Mitralica (A/L/M/S)³:

5. Numero di Ospedalizzazioni per ogni causa: 6. Numero di Ospedalizzazioni per scompenso:

C. Complicanze

1. Dal precedente Follow Up si sono verificate complicanze a carico del catetere ventricolare sinistro?

No

Si → Specificare (vai alla sezione C.2)

2. Specificare il tipo di complicanza:

- a. Stimolazione del nervo frenico (PNS)
- b. Perdita di cattura
- c. Innalzamento della soglia di cattura (> 3,0V)⁴
- d. Sposizionamento dell'elettrodo
- e. Altro (specificare):

3. La complicanza è stata risolta mediante riprogrammazione del vettore di stimolazione?

No (specificare nelle Note come si è risolta la complicanza)

Si → Specificare (vai alla sezione F)

Note:

¹ Misurata dalla derivazione dove è maggiore.

² Utilizzando la configurazione di stimolazione preesistente.

³ Insufficienza Mitralica: Assente = A; Lieve = L; Moderata = M; Severa = S.

⁴ Specificare nelle Note se l'innalzamento della soglia di cattura è da attribuirsi ad altre concause.

QUARTET LEAD & PROMOTE QUADRA ICD REGISTRO OSSERVAZIONALE

Follow Up 6M

D. Terapia Farmacologica

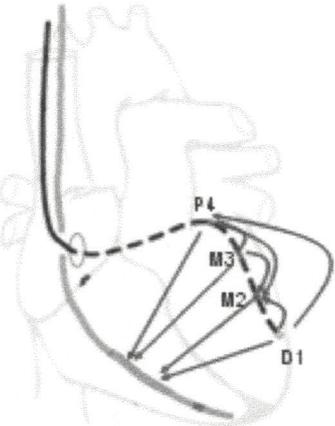
 Terapia invariata dall'ultima visita

 Terapia modificata dall'ultima visita

ACE - Inibitori	<input type="checkbox"/> Iniziato	<input type="checkbox"/> Interrotto	<input type="checkbox"/> Incrementato	<input type="checkbox"/> Ridotto
Antiarritmici	<input type="checkbox"/> Iniziato	<input type="checkbox"/> Interrotto	<input type="checkbox"/> Incrementato	<input type="checkbox"/> Ridotto
Antagonisti dell'Angiotensina II (ARBs)	<input type="checkbox"/> Iniziato	<input type="checkbox"/> Interrotto	<input type="checkbox"/> Incrementato	<input type="checkbox"/> Ridotto
Betabloccanti	<input type="checkbox"/> Iniziato	<input type="checkbox"/> Interrotto	<input type="checkbox"/> Incrementato	<input type="checkbox"/> Ridotto
Digitale	<input type="checkbox"/> Iniziato	<input type="checkbox"/> Interrotto	<input type="checkbox"/> Incrementato	<input type="checkbox"/> Ridotto
Diuretici	<input type="checkbox"/> Iniziato	<input type="checkbox"/> Interrotto	<input type="checkbox"/> Incrementato	<input type="checkbox"/> Ridotto
Altro (specificare): <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Iniziato	<input type="checkbox"/> Interrotto	<input type="checkbox"/> Incrementato	<input type="checkbox"/> Ridotto

E. Misure Elettriche del Catetere Ventricolare Sinistro all'Impianto (ICD) - 10 Configurazioni

Riportare le misure effettuate col dispositivo nelle 10 configurazioni disponibili, valutando la soglia di PNS (@ 0,5 ms)

Vettore	Bipolo	Soglia di cattura (V)	Impedenza (Ω)	Soglia PNS (V)
		@ 0,5 ms		@ 0,5 ms
	1	Distal 1 → Mid 2	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	2	Distal 1 → Prox 4	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	3	Distal 1 → RV Coil	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	4	Mid 2 → Prox 4	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	5	Mid 2 → RV coil	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	6	Mid 3 → Mid 2	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	7	Mid 3 → Prox 4	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	8	Mid 3 → RV Coil	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	9	Prox 4 → Mid 2	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	10	Prox 4 → RV Coil	<input type="text"/>	<input type="text"/>

F. Configurazione di stimolazione del Catetere Ventricolare Sinistro

Indicare la configurazione finale dell'elettrodo di stimolazione in base alle misure elettriche effettuate o alle eventuali complicanze riscontrate:

Vettore di stimolazione (1+10): Ampiezza (V): Durata (ms): LV Cap™ Confirm

Note:

G. Diagnostica ICD

1. AP (%):

2. VP (%):

3. AMS (%):

H. Procedure

- Cancellare la diagnostica.
- Salvare su chiavetta USB la sessione in formato Merlin.net ed inviarla in allegato.

BIBLIOGRAFIA

S. Yusuf, J. Cairns, J. Camm, E. L. Fallen, B. J. Gersh, *“Evidence-Based Cardiology, 3rd Edition”* - Wiley-Blackwell BMJI Books. 2009.

V. Fuster, R. O'Rourke, R. Walsh, P. Poole-Wilson, *“Hurst's The Heart (vol. 1), 12th Edition”* - 2008.

M. Santini, R. P. Ricci, *“Manuale di elettrofisiologia ed elettrostimolazione cardiaca per infermieri e tecnici di cardiologia”* - Centro Scientifico Editore. 2006.

T. Kenny, *“The Nuts and Bolts of Cardiac Resynchronization Therapy”* - Blackwell Futura. 2007.

C.-M. Yu, D. L. Hayes, A. Auricchio, *“Cardiac Resynchronization Therapy, 2nd Edition”* - Blackwell Futura. 2008.

F. Manna, Elaborato in: *“Terapia di resincronizzazione cardiaca: Aspetti clinici e tecnologici”* - tesi per corso di laurea in ingegneria biomedica, Alma Mater Studiorum Università di Bologna, sede di Cesena. 2008-2009.

R. Mosconi, Elaborato in: *“Sviluppo di algoritmi per la valutazione della posizione dell'elettrodo in seno coronarico nella terapia di resincronizzazione cardiaca”* - tesi per corso di laurea specialistica in ingegneria biomedica, Alma Mater Studiorum Università di Bologna, sede di Cesena. 2007-2008.

Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, Mortensen P, Klein H, *“The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure*

(PATH-CHF) study: rationale, design, and endpoints of a prospective randomized multicenter study” - Am J Cardiol. 1999.

Stellbrink C, Auricchio A, Butter C, Sack S, Vogt J, Böcker D, Block M, Kirkels H, Ramdat-Misier A, PATH-CHF II Study Group, “*Pacing Therapies in Congestive Heart Failure II study*” - Am J Cardiol. 2000.

Linde C, Braunschweig F, Gadler F, Bailleul C, Daubert JC, “*Long-term improvements in quality of life by biventricular pacing in patients with chronic heart failure: results from the Multisite Stimulation in Cardiomyopathy study (MUSTIC)*” - Am J Cardiol. 2003.

Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P, Djiane P, Mabo P, Levy T, Gadler F, Bailleul C, Daubert JC, “*Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation (MUSTIC-AF)*” - Eur Heart J. 2002.

Leclercq C, Cazeau S, Lellouche D, et al. “*Upgrading from right ventricular pacing to biventricular pacing in previously paced patients with advanced heart failure: a randomized controlled study [the RD-CHF Trial]*” - European Society of Cardiology Congress, Vienna, Austria, 30 August–3 September 2003

Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J, MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation, “*Cardiac resynchronization in chronic heart failure*” - N Engl J Med. 2002 Jun 13.

Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B,

Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S, Wheelan K, Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators, *“Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial”* - JAMA. 2003 May 28.

Abraham WT, Young JB, León AR, Adler S, Bank AJ, Hall SA, Lieberman R, Liem LB, O’Connell JB, Schroeder JS, Wheelan KR, Multicenter InSync ICD II Study Group, *“Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure”* - Circulation 2004.

Higgins SL, Yong P, Sheck D, McDaniel M, Bollinger F, Vadecha M, Desai S, Meyer DB, *“Biventricular pacing diminishes the need for implantable cardioverter defibrillator therapy. Ventak CHF Investigators”* - J Am Coll Cardiol. 2000.

Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, Boehmer JP, Higginbotham MB, De Marco T, Foster E, Yong PG, *“Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias (CONTAK-CD)”* - J Am Coll Cardiol. 2003.

Michael R. Bristow, M.D., Leslie A. Saxon, M.D., John Boehmer, M.D., Steven Krueger, M.D., David A. Kass, M.D., Teresa De Marco, M.D., Peter Carson, M.D., Lorenzo DiCarlo, M.D., David DeMets, Ph.D., Bill G. White, Ph.D., Dale W. DeVries, B.A., and Arthur M. Feldman, M.D., Ph.D. for the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators, *“Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure”* - N Engl J Med 2004.

Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators, *“The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure”* - N Engl J Med. 2005.

Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH, Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators, *“Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure”* - N Engl J Med. 2005.

Bruce L. Wilkoff, MD, Peter J. Kudenchuk, MD, Alfred E. Buxton, MD, Arjun Sharma, James R. Cook, MD, Anil K. Bhandari, MD, Michael Biehl, MD, Gery Tomassoni, MD, Anna Leonen, Linette R. Klevan, Alfred P. Hallstrom, PhD *“The DAVID (Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator) II Trial”* - 2008.

Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan MH, Pires LA, PAVE Study Group, *“Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation”* - J Cardiovasc Electrophysiol. 2005.

H. Burger MD, T. Schwarz MD, W. Ehrlich MD, J. Sperzel MD, W.-P. Kloevekorn MD, T. Ziegelhoeffer MD PhD, *“New generation of transvenous left ventricular leads – first experience with implantation of multipolar left ventricular leads”* - Exp. Clin. Cardiol. 2011.

P. A. Mehta, A. K. Shetty, M. Squirrel, J. Bostock, C. A. Rinaldi, *“Elimination of phrenic nerve stimulation occurring during CRT. Follow-up in patients implanted with a novel quadripolar pacing lead”* - J. Interv. Card. Electrophysiol. Springer Science+Business Media, LLC 2011.

B. Thibault, E. Karst, K. Ryu, P. Paiement, T. G. Farazi, *“Pacing electrode selection in a quadripolar left heart lead determines presence or absence of phrenic nerve stimulation”* - European Society of Cardiology. Europace Advance Access 2010.

J. Sperzel, W. Dänschel, K.-J. Gutleben, W. Kranig, P. Mortensen, D. Connelly, H.-J. Trappe, K. Seidl, G. Duray, B. Pieske, J. Stockinger, G. Boriani, W. Jung, R. Schilling, L. Saberi, B. Hallier, M. Simon, C. A. Rinaldi, *“First prospective, multi-centre clinical experience with a novel left ventricular quadripolar lead”* - European Society of Cardiology. Europace Advance Access 2011.

G. B. Forleo MD PhD, D. G. Della Rocca MD, L. P. Papavasileiou MD, A. Di Molfetta Msc, L. Santini MD PhD, F. Romeo MD, *“Left ventricular pacing with a new quadripolar transvenous lead for CRT: Early results of a prospective comparison with conventional implant outcomes”* - Heart Rhythm Society. 2011.

Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gulletta S, Salvati A, Dicandia C, Santinelli V, Mazzone P, Veglia F, Ding J, Sallusti L, Spinelli J, Vicedomini G, *“Cardiac pacing in heart failure patients with left bundle branch block: impact of pacing site for optimizing left ventricular resynchronization”* - Ital Heart J. 2000.

Leclercq C, Gadler F, Kranig W, Ellery S, Gras D, Lazarus A, Clémenty J, Boulogne E, Daubert JC; TRIP-HF (Triple Resynchronization In Paced Heart Failure Patients) Study Group, *“A randomized comparison of triple-site versus dual-site ventricular stimulation in patients with congestive heart failure”* - J Am Coll. Cardiol. 2008

R. Lenarczyk, O. Kowalski, T. Kukulski, P. Pruszkowska-Skrzep, A. Sokal, M. Szulik, T. Zielińska, J. Kowalczyk, S. Pluta, B. Średniawa,

A. Musialik-Łydka, Z. Kalarus, “*Mid-term outcomes of triple-site vs. conventional cardiac resynchronization therapy: A preliminary study*”
- First Department of Cardiology, Silesian Medical School, Silesian Center for Heart Disease, ul. Szpitalna 2, 41-800 Zabrze, Poland 2007

www.greatbatch.com

www.spstech.com

www.sjmprofessional.com/innovation/quadripolar-technology

www.sjm.com/corporate

Cataloghi dei prodotti CRM (Cardiac Rhythm Management) Division,
anno 2012 – Mercato internazionale, St. Jude Medical

Cataloghi dei prodotti CRM (Cardiac Rhythm Management) Division,
anno 2012 – Mercato statunitense, St. Jude Medical

Presentazione .ppt dall'azienda St.Jude, *Promote Quadra & Quartet short training*

Quartet Lead & Promote Quadra ICD – *Registro Osservazionale:*

- Sinossi
- Schede di valutazione
- Database
- Report finale

Presentazione .ppt del dottor Stefano Maffè, “*Il problema dei non responder alla terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT)*” – Novara, 16 gennaio 2010.

FONTI DELLE FIGURE UTILIZZATE

CAPITOLO 1:

Immagine 1.1: composizione di due tabelle da C.-M. Yu, D. L. Hayes, A. Auricchio, “*Cardiac Resynchronization Therapy, 2nd Edition*” - Blackwell Futura. 2008. (pag. 428-432).

CAPITOLO 2:

Immagine 2.1: tabella rielaborata da The Criteria Committee of the New York Heart Association, *Diseases of the Heart and Blood Vessels: Nomenclature and Criteria for Diagnosis* – 1994.

Immagine 2.2: tabella rielaborata da Hunt SJ, Baker DW, Chin MH et al, *ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary*. - Circulation. 2001.

Immagine 2.3: immagine presa da <http://www.texasheartspecialist.com/>.

Immagine 2.4: immagine presa da <http://www.free-ed.net/sweethaven/MedTech/Cardiac/571.asp?iNum=0102>.

Immagine 2.5: immagine presa da T. Kenny, “*The Nuts and Bolts of Cardiac Resynchronization Therapy*” - Blackwell Futura. 2007. (pag.151).

Immagine 2.6: schema preso da C.-M. Yu, D. L. Hayes, A. Auricchio, “*Cardiac Resynchronization Therapy, 2nd Edition*” - Blackwell Futura. 2008. (pag. 19).

CAPITOLO 3:

Immagine 3.1: tabella rielaborata da C.-M. Yu, D. L. Hayes, A. Auricchio, “*Cardiac Resynchronization Therapy, 2nd Edition*” - Blackwell Futura. 2008. (pag. 275).

Immagine 3.2: immagine presa da T. Kenny, “*The Nuts and Bolts of Cardiac Resynchronization Therapy*” - Blackwell Futura. 2007. (pag.36).

Immagine 3.3: immagine presa dal sito di Boston Scientific (<http://www.bostonscientific.com/>), sezione prodotti legati alla terapia di resincronizzazione cardiaca (COGNIS®).

Immagine 3.4: immagine presa da T. Kenny, “*The Nuts and Bolts of Cardiac Resynchronization Therapy*” - Blackwell Futura. 2007. (pag.68).

Immagine 3.5: immagini prese dai siti di St.Jude (www.sjmprofessional.com/innovation/), Medtronic (<http://www.medtronic.com>), Boston Scientific (<http://www.bostonscientific.com/>).

Immagine 3.6: stampata anonima da una visita di follow-up.

Immagine 3.7: tabella rielaborata da North American Society of Pacing and Electrophysiology and British Pacing and Electrophysiology Group Code. *THE NBG CODE, NASPE/BPEG Generic*.

Immagine 3.8: tabella presa da T. Kenny, “*The Nuts and Bolts of Cardiac Resynchronization Therapy*” - Blackwell Futura. 2007. (pag.119).

Immagine 3.9: immagine presa da T. Kenny, *“The Nuts and Bolts of Cardiac Resynchronization Therapy”* - Blackwell Futura. 2007. (pag.146).

CAPITOLO 4:

Immagine 4.1: immagine presa da C.-M. Yu, D. L. Hayes, A. Auricchio, *“Cardiac Resynchronization Therapy, 2nd Edition”* - Blackwell Futura. 2008. (pag. 232).

Immagine 4.2: immagine presa da M. Santini, R. P. Ricci, *“Manuale di elettrofisiologia ed elettrostimolazione cardiaca per infermieri e tecnici di cardiologia”* - Centro Scientifico Editore. 2006 (pag.81).

Immagine 4.3: immagine presa da C.-M. Yu, D. L. Hayes, A. Auricchio, *“Cardiac Resynchronization Therapy, 2nd Edition”* - Blackwell Futura. 2008. (pag. 201).

Immagine 4.4: immagine presa dal sito St.Jude Medical (www.sjmprofessional.com/innovation/), sezione prodotti dedicati al controllo del ritmo cardiaco e immagine presa da *Cataloghi dei prodotti CRM (Cardiac Rhythm Management) Division*, anno 2012 – Mercato statunitense, St. Jude Medical.

Immagine 4.5: immagine presa da T. Kenny, *“The Nuts and Bolts of Cardiac Resynchronization Therapy”* - Blackwell Futura. 2007. (pag.169).

Immagine 4.6: immagine presa da C.-M. Yu, D. L. Hayes, A. Auricchio, *“Cardiac Resynchronization Therapy, 2nd Edition”* - Blackwell Futura. 2008. (pag.233).

Immagine 4.7: immagine presa da C.-M. Yu, D. L. Hayes, A. Auricchio, “*Cardiac Resynchronization Therapy, 2nd Edition*” - Blackwell Futura. 2008. (pag.191).

Immagine 4.8: immagine presa da M. Santini, R. P. Ricci, “*Manuale di elettrofisiologia ed elettrostimolazione cardiaca per infermieri e tecnici di cardiologia*” - Centro Scientifico Editore. 2006 (pag.87)

Immagine 4.9: immagine presa da C.-M. Yu, D. L. Hayes, A. Auricchio, “*Cardiac Resynchronization Therapy, 2nd Edition*” - Blackwell Futura. 2008. (pag.234).

CAPITOLO 5:

Immagine 5.1: immagine presa da *Cataloghi dei prodotti CRM (Cardiac Rhythm Management) Division*, anno 2012 – Mercato internazionale, St. Jude Medical.

Immagine 5.2: immagine presa da T. Kenny, “*The Nuts and Bolts of Cardiac Resynchronization Therapy*” - Blackwell Futura. 2007. (pag.97).

Immagine 5.3: immagine presa da T. Kenny, “*The Nuts and Bolts of Cardiac Resynchronization Therapy*” - Blackwell Futura. 2007. (pag.175).

Immagine 5.4: immagini prese da T. Kenny, “*The Nuts and Bolts of Cardiac Resynchronization Therapy*” - Blackwell Futura. 2007. (pag.170-172-173).

Immagine 5.5: immagini prese da T. Kenny, “*The Nuts and Bolts of Cardiac Resynchronization Therapy*” - Blackwell Futura. 2007.

(pag.95-100).

Immagine 5.6: immagine presa da T. Kenny, *“The Nuts and Bolts of Cardiac Resynchronization Therapy”* - Blackwell Futura. 2007. (pag.141).

CAPITOLO 6:

Immagine 6.1: immagine presa da *Cataloghi dei prodotti CRM (Cardiac Rhythm Management) Division*, anno 2012 – Mercato internazionale, St. Jude Medical.

Immagine 6.2: immagine presa da T. Kenny, *“The Nuts and Bolts of Cardiac Resynchronization Therapy”* - Blackwell Futura. 2007. (pag.154).

CAPITOLO 7:

Immagine 7.1: immagine presa da H. Burger MD, T. Schwarz MD, W. Ehrlich MD, J. Sperzel MD, W.-P. Kloevekorn MD, T. Ziegelhoeffer MD PhD, *“New generation of transvenous left ventricular leads – first experience with implantation of multipolar left ventricular leads”* - Exp. Clin. Cardiol. 2011.

CAPITOLO 8:

Immagine 8.1: immagine presa da G. B. Forleo MD PhD, D. G. Della Rocca MD, L. P. Papavasileiou MD, A. Di Molfetta Msc, L. Santini MD PhD, F. Romeo MD, *“Left ventricular pacing with a new quadripolar*

transvenous lead for CRT: Early results of a prospective comparison with conventional implant outcomes” - Heart Rhythm Society. 2011.

Immagine 8.2: immagini prese da *Cataloghi dei prodotti CRM (Cardiac Rhythm Management) Division*, anno 2012 – Mercato statunitense, St. Jude Medical.

Immagine 8.3: immagine presa da presentazione .ppt dall'azienda St.Jude, *Promote Quadra & Quartet short training*.

Immagine 8.4: immagine presa da presentazione .ppt dall'azienda St.Jude, *Promote Quadra & Quartet short training*.

Immagine 8.5: immagine presa da presentazione .ppt dall'azienda St.Jude, *Promote Quadra & Quartet short training*.

Immagine 8.6: immagine presa dal sito St.Jude Medical (www.sjmprofessional.com/innovation/), sezione prodotti collegati alla tecnologia quadripolare (Unify® Quadra e Promote Quadra®).

CAPITOLO 9:

Immagine 9.1: immagine presa dal sito St.Jude Medical (www.sjmprofessional.com/innovation/), sezione prodotti collegati alla tecnologia quadripolare (Promote Quadra®).

Immagine 9.2: immagine presa da presentazione .ppt dall'azienda St.Jude, *Promote Quadra & Quartet short training*.

Immagine 9.3: immagine presa da presentazione .ppt dall'azienda St.Jude, *Promote Quadra & Quartet short training*.

CAPITOLO 11:

Tutte le tabelle sono state elaborate utilizzando i dati statistici ottenuti dal registro osservazionale.

APPENDICE:

Schede di valutazione tratte da Quartet Lead & Promote Quadra ICD
– *Registro Osservazionale*.

