

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

DISPOSITIVI CARDIACI
IMPIANTABILI:
PACEMAKER E DEFIBRILLATORI

Tesi in:
Strumentazione Biomedica

Relatore:
Prof.ssa Elisa Magosso

Presentata da:
Elisa Novelli

Sessione Terza
Anno Accademico 2011-2012

Parole chiave

Aritmie cardiache

Elettrostimolazione cardiaca

Pacemaker

Rate-responsive pacing

Defibrillatori

Sommario

Introduzione.....	7
--------------------------	----------

Capitolo I

Fisiologia del cuore e indicazioni all'impianto di pacemaker e defibrillatore.....	9
---	----------

1.1 Fisiologia del cuore.....	9
-------------------------------	---

1.2 Indicazioni all'elettrostimolazione permanente.....	22
---	----

1.2.1 Indicazioni all'impianto di pacemaker.....	22
--	----

1.2.2 Indicazioni all'impianto di defibrillatore.....	28
---	----

Capitolo II

I pacemaker.....	30
-------------------------	-----------

2.1 L'evoluzione dei pacemaker impiantabili.....	30
--	----

2.2 Il generatore di impulsi.....	35
-----------------------------------	----

2.3 La classificazione dei pacemaker.....	41
---	----

2.4 La batteria.....	45
----------------------	----

2.5 Gli elettrocateretri.....	48
-------------------------------	----

2.6 L'impianto di pacemaker.....	53
----------------------------------	----

Capitolo III

I pacemaker rate-responsive.....	58
---	-----------

3.1 Sensori rate-responsive tradizionali.....	61
---	----

3.2 Sensori rate-responsive emodinamici.....	71
--	----

Capitolo IV

I defibrillatori.....	79
------------------------------	-----------

4.1 L'evoluzione del defibrillatore.....	79
--	----

4.2 Il defibrillatore DC.....	81
-------------------------------	----

4.3 La cardioversione.....	88
----------------------------	----

4.4 I defibrillatori impiantabili.....	89
--	----

Conclusioni.....	97
-------------------------	-----------

Bibliografia.....	100
--------------------------	------------

Introduzione

Il cuore è uno dei principali organi vitali dell'organismo umano e la sua fisiologica attività è indispensabile per sostenere uno stile di vita adeguato alle esigenze del singolo individuo. Le aritmie cardiache - alterazioni del ritmo cardiaco - possono compromettere o limitare la vita di un paziente che ne è affetto. Un'aritmia cardiaca ostacola l'efficienza del sistema cardiocircolatorio e di riflesso quella degli altri sistemi dell'organismo come il sistema respiratorio, muscolare, ecc. In alcuni casi, le aritmie cardiache vengono trattate con l'impianto di dispositivi cardiaci impiantabili, quali pacemaker e defibrillatori, che generano una stimolazione elettrica nel tessuto cardiaco allo scopo di ripristinare un ritmo cardiaco fisiologico. In linea di massima i pacemaker vengono impiantati per la terapia di aritmie che implicano un ritmo cardiaco troppo lento, i defibrillatori un ritmo cardiaco troppo veloce o irregolare.

La presente Tesi si pone come obiettivo quello di descrivere e comprendere come tali dispositivi siano in grado di correggere le aritmie cardiache, garantendo la sicurezza del paziente e permettendogli di svolgere le normali attività quotidiane. Lo studio della tecnologia è svolto con due approcci diversi: il primo riguarda il design industriale dei dispositivi e le loro componenti principali; il secondo riguarda l'analisi funzionale del dispositivo all'atto dell'impianto.

La tesi è organizzata in quattro capitoli.

Il Capitolo I fornisce una breve descrizione del comportamento fisiologico del cuore dal punto di vista elettrico e meccanico. Tali principi di fisiologia sono utili a comprendere i diversi tipi di aritmie cardiache. Inoltre sono illustrati i principali disturbi per i quali si rende necessario l'impianto permanente di un dispositivo di elettrostimolazione cardiaco, rintracciabili nelle linee guida all'elettrostimolazione nazionali ed internazionali.

Il Capitolo II è dedicato al pacemaker e ai suoi componenti principali: il generatore di impulsi e gli elettrocateri. Il Capitolo tratta l'evoluzione in termini funzionali e in parallelo in termini tecnologici di questo dispositivo. Particolare attenzione è dedicata ai sistemi che operano in un pacemaker moderno e che lo rendono un computer impiantabile in grado di svolgere numerose funzioni, di essere programmato e di memorizzare una grande quantità di dati. Inoltre nel Capitolo viene illustrata la nomenclatura internazionale con cui i pacemaker vengono classificati sulla base delle

loro funzionalità. Infine vengono descritti la tecnica di impianto e i test di verifica, svolti per assicurare il corretto funzionamento del dispositivo, una volta impiantato nel paziente.

Nel Capitolo III vengono trattati nello specifico i pacemaker *rate-responsive*, che sono i più moderni tipi di pacemaker. Tali dispositivi sono in grado di regolare - grazie ad un sensore - la frequenza di stimolazione del cuore, in base alle esigenze metaboliche. Introdotto il principio di funzionamento di base di tali pacemaker, vengono distinti sensori tradizionali da sensori emodinamici e descritte le principali caratteristiche. Infine viene mostrata la tecnologia a due sensori, indirizzata a migliorare le prestazioni del dispositivo.

Il Capitolo IV è dedicato al secondo dispositivo cardiaco impiantabile trattato nell'elaborato: il defibrillatore. Chiarita l'indicazione per l'impianto, viene descritto il principio di base per la formazione dell'onda di defibrillazione nel defibrillatore esterno, comune a quello impiantabile. Viene illustrato un tipo particolare di terapia del defibrillatore: la cardioversione. Successivamente, viene trattato nello specifico il defibrillatore impiantabile e l'interazione tra i principali componenti nel realizzare la defibrillazione. Le tecniche di impianto e i test di verifica dei defibrillatori sono simili a quelli dei pacemaker ampiamente descritti nel Capitolo II.

Infine, sono espone le conclusioni in merito al presente elaborato.

Capitolo I

Fisiologia del cuore e indicazioni all'impianto di pacemaker e defibrillatore

1.1 Fisiologia del cuore

La conduzione elettrica nel cuore

Le cellule miocardiche devono depolarizzarsi e contrarsi in modo coordinato perché il cuore generi una forza sufficiente a svolgere il suo ruolo di pompa.

La comunicazione elettrica nel cuore si diffonde rapidamente alle cellule adiacenti attraverso le *gap junction* (o giunzioni comunicanti) nei dischi intercalari (Figura 1.1). L'onda di depolarizzazione è seguita da un'onda di contrazione che passa dapprima attraverso gli atri e poi si sposta verso i ventricoli.

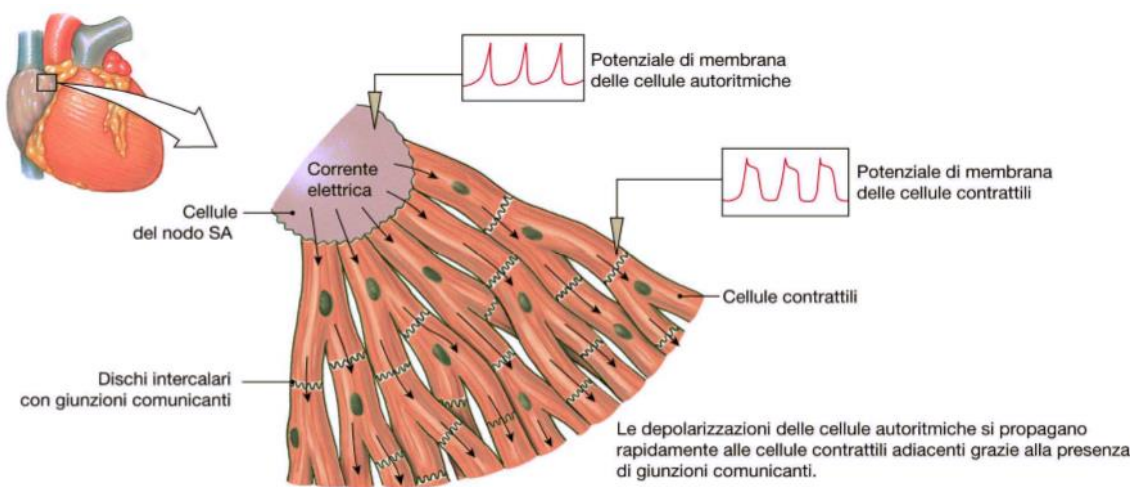


Figura 1.1. La conduzione nelle cellule miocardiche

La depolarizzazione comincia nel nodo senoatriale (nodo SA), le cellule autoritmiche nell'atrio destro che rappresentano il pacemaker principale del cuore (Figura 1.2a).

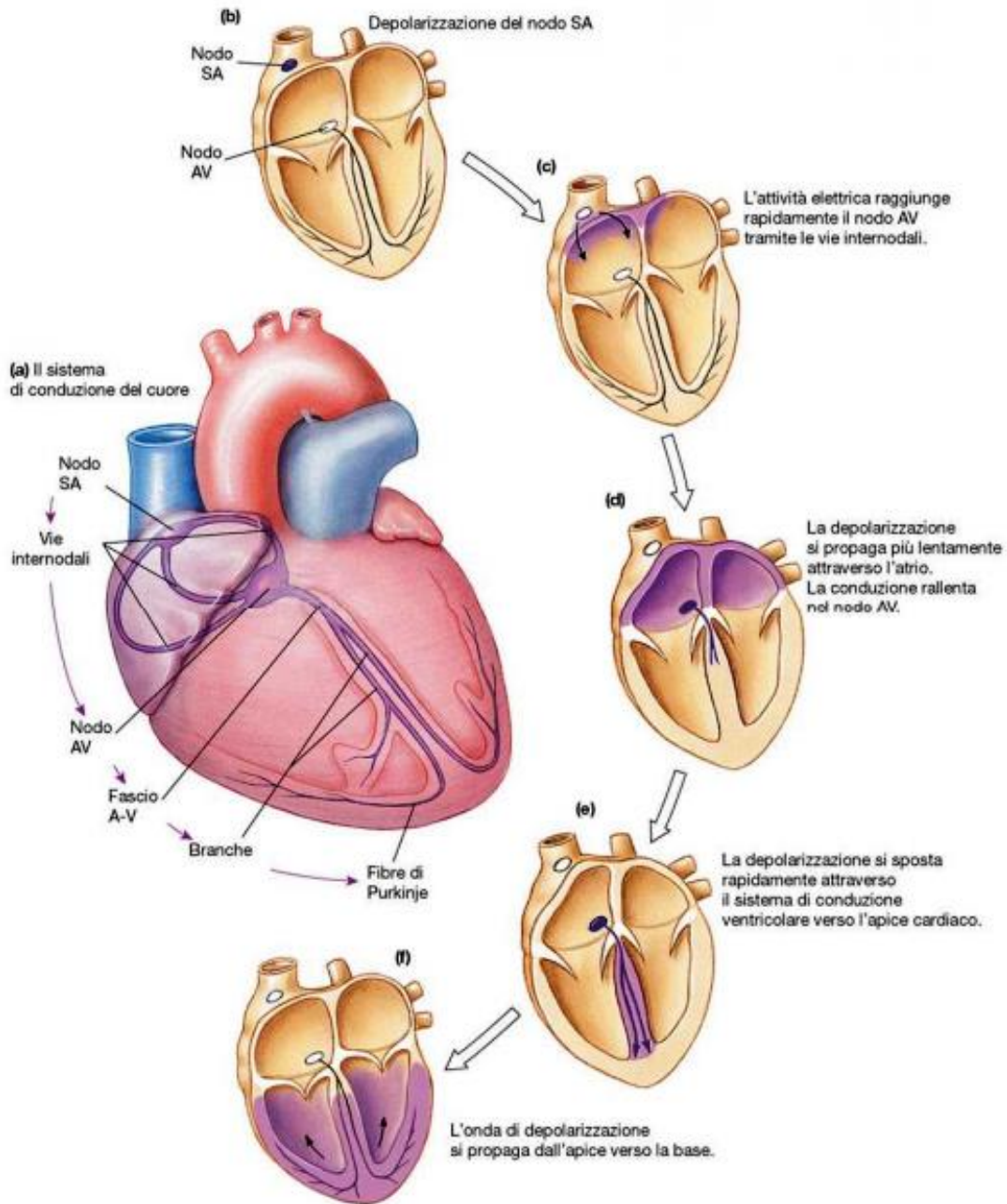


Figura 1.2. La conduzione elettrica nel cuore

L'onda di depolarizzazione si propaga poi velocemente lungo un sistema di conduzione specifico di fibre autoritmiche non contrattili. Una via internodale ramificata connette il nodo SA al nodo atrioventricolare (nodo AV), un gruppo di cellule autoritmiche localizzate vicino al pavimento dell'atrio destro. Dal nodo AV, la depolarizzazione si

sposta ai ventricoli. Le fibre del Purkinje sono cellule di conduzione specializzate e trasmettono segnali elettrici molto rapidamente lungo il fascio atrioventricolare (fascio AV, detto anche fascio di His) nel setto interventricolare. Dopo un breve percorso nel setto, le fibre dei fasci atrioventricolari si dividono in branca destra e branca sinistra. Le fibre delle branche continuano verso il basso all'apice del cuore, dove si dividono in fibre del Purkinje sempre più piccole che si diramano tra le cellule contrattili.

Il segnale elettrico che dà origine alla contrazione comincia quando il nodo SA innesca un potenziale d'azione e la depolarizzazione si diffonde alle cellule adiacenti attraverso le giunzioni comunicanti (Figura 1.2b). La conduzione elettrica è rapida lungo le vie internodali (Figura 1.2c), ma più lenta attraverso le cellule contrattili degli atri (Figura 1.2d). Quando i potenziali di azione si propagano attraverso gli atri, incontrano lo scheletro fibroso del cuore alla giunzione tra atri e ventricoli. Questa barriera impedisce il trasferimento dei segnali elettrici dagli atri ai ventricoli. Di conseguenza, il nodo AV è il solo percorso attraverso il quale i potenziali di azione possono raggiungere le fibre contrattili dei ventricoli. Il segnale elettrico passa dal nodo AV attraverso il fascio AV e poi alle branche, fino all'apice del cuore (Figura 1.2e). Le fibre del Purkinje trasmettono gli impulsi molto rapidamente, a una velocità di 4 m/s, così che tutte le cellule contrattili nell'apice si contraggono quasi simultaneamente (Figura 1.2f).

La funzione del nodo SA

Le cellule del nodo SA sono particolari cellule miocardiche. Tali cellule sono infatti autoritmiche, ossia in grado di generare spontaneamente potenziali d'azione in assenza di stimoli provenienti dal sistema nervoso. Questa capacità deriva dal loro potenziale di membrana instabile, che parte da -60 mV e sale lentamente verso un valore di soglia. Questo potenziale di membrana instabile è detto potenziale pacemaker piuttosto che potenziale di membrana a riposo, perché esso non si trova mai a un valore costante (Figura 1.1). Ogni qualvolta un potenziale pacemaker depolarizza la cellula portandola al valore soglia, la cellula autoritmica innesca un potenziale d'azione. Altre cellule nel sistema di conduzione, come il nodo AV e le fibre di Purkinje, hanno potenziali di riposo instabili. Tuttavia, dal momento che la loro frequenza intrinseca è più bassa di quella del nodo SA, di solito non hanno l'opportunità di scandire il battito cardiaco. Le

fibre del Purkinje, per esempio, possono innescare spontaneamente potenziali d'azione, ma la loro frequenza di innesco è molto bassa, tra i 25 e i 40 battiti al minuto.

Le cellule autoritmiche sono solo l'1% delle cellule miocardiche, costituite prevalentemente da cellule contrattili, che si differenziano dalle prime sia dal punto di vista anatomico che funzionale.

Le funzioni del nodo AV

Il nodo AV ha due importanti funzioni. Innanzitutto, se i segnali elettrici dagli atri fossero condotti direttamente nei ventricoli, i ventricoli inizierebbero la contrazione dall'alto e il sangue sarebbe spinto verso il basso e verrebbe intrappolato in fondo ai ventricoli. La contrazione dall'apice alla base spinge il sangue venoso verso gli osti arteriosi posti alla base del cuore. Inoltre il nodo AV ha la funzione di ritardare leggermente la trasmissione dei potenziali di azione, permettendo agli atri di completare la loro contrazione prima dell'inizio della contrazione ventricolare. Il ritardo del nodo AV è determinato da un rallentamento di conduzione attraverso le cellule nodali. I potenziali di azione nel nodo AV si propagano a una velocità che è circa 1/20 di quella alla quale si propagano i potenziali di azione attraverso la via internodale atriale. [1]

L'elettrocardiogramma

L'elettrocardiogramma (ECG) è una registrazione extracellulare che rappresenta la somma dei numerosi potenziali d'azione che hanno luogo nel miocardio. Le diverse componenti dell'ECG riflettono la depolarizzazione e la ripolarizzazione degli atri e dei ventricoli. Dal momento che la depolarizzazione dà inizio alla contrazione muscolare, gli eventi elettrici dell'ECG possono essere associati con la contrazione o il rilasciamento (eventi meccanici, che sono di poco in ritardo rispetto ai segnali elettrici). Viene riportato di seguito il segnale ECG in corrispondenza degli eventi elettrici (Figura 1.3). La prima onda è l'onda P e corrisponde alla depolarizzazione degli atri. Il tratto orizzontale (segmento PR) che segue rappresenta il ritardo a livello del nodo AV. Il complesso QRS rappresenta l'onda progressiva della depolarizzazione ventricolare e include la ripolarizzazione atriale.

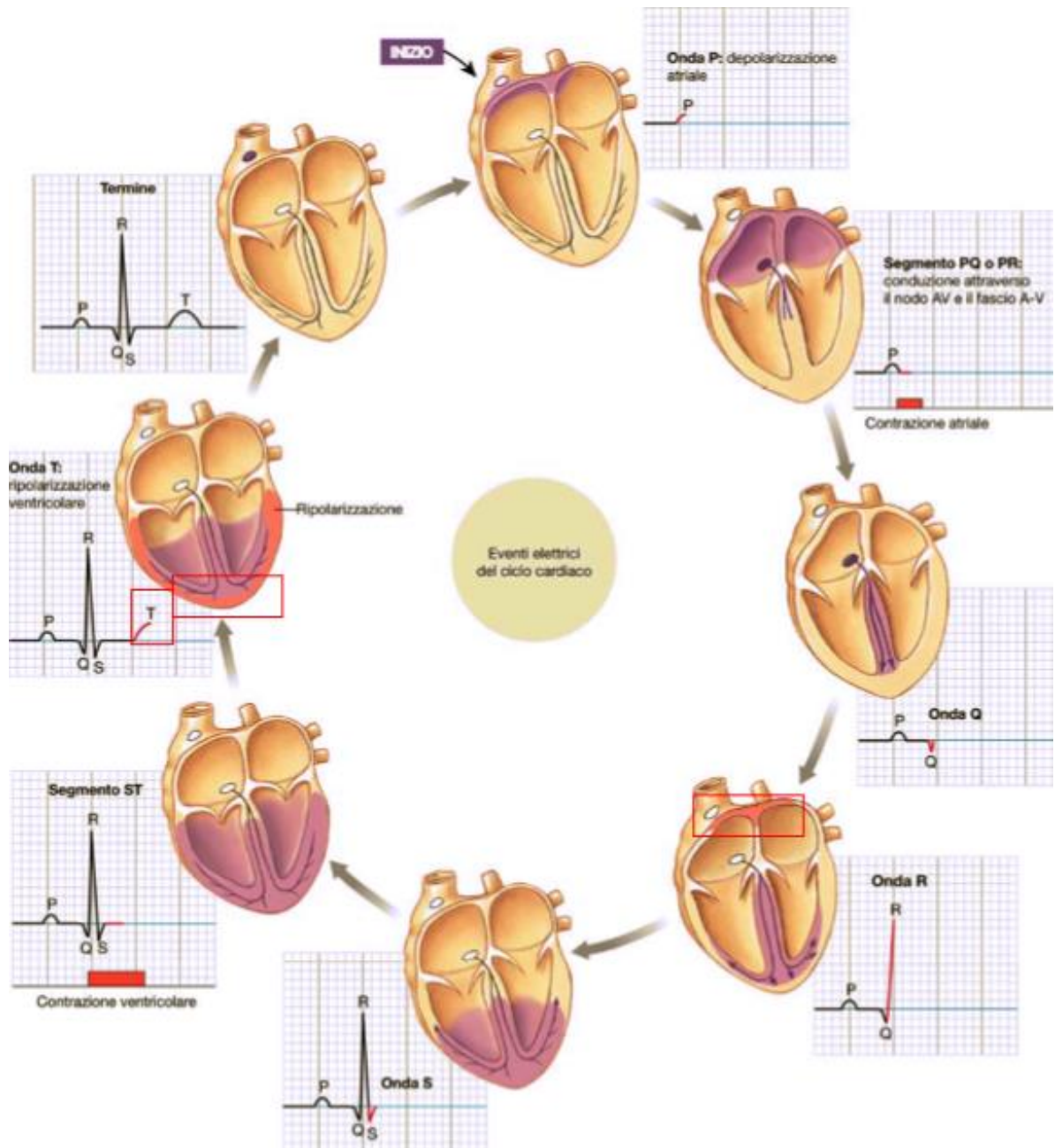


Figura 1.3. Corrispondenza tra ECG ed eventi elettrici nel cuore

Quando il cuore è completamente depolarizzato per un breve periodo non vi è alcuna attività elettrica (segmento ST). Quindi inizia la ripolarizzazione ventricolare, rappresentata dall'onda T. Segue infine un periodo in cui non vi è alcuna attività elettrica ed il tracciato resta orizzontale fino a che non si origina un nuovo impulso nel nodo SA.

La Figura 1.4 mostra un tracciato ECG registrato dalla derivazione I. [1,2]

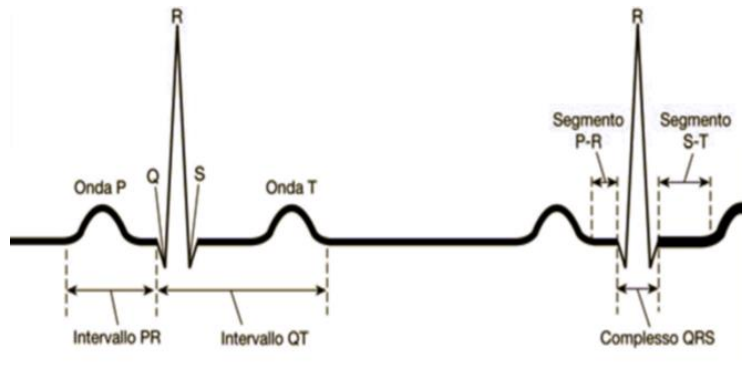


Figura 1.4. Onde e segmenti di un tracciato ECG

Gli eventi meccanici del ciclo cardiaco: sistole e diastole

Ogni ciclo cardiaco ha due fasi: la diastole, il periodo di tempo durante il quale il muscolo cardiaco si rilassa, e la sistole, il periodo di tempo durante il quale il muscolo si contrae. Dal momento che gli atri e i ventricolo non si contraggono contemporaneamente, questi eventi verranno discussi separatamente.

Si tenga presente che il sangue scorre da aree a pressione più elevata ad aree a pressione più bassa e che la contrazione aumenta la pressione mentre il rilasciamento la diminuisce.

Il ciclo cardiaco viene diviso nelle cinque fasi mostrate in Figura 1.5.

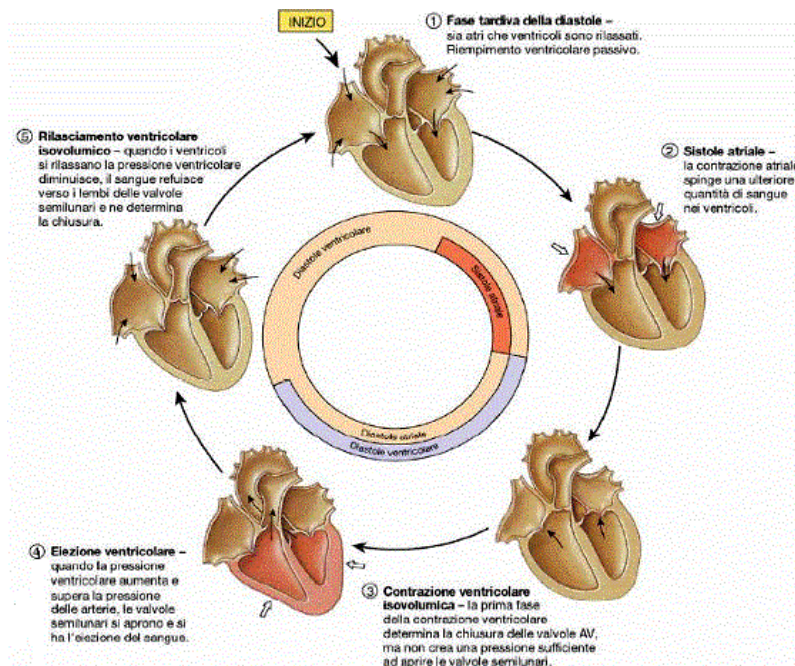


Figura 1.5. Eventi meccanici del ciclo cardiaco: sistole e diastole

1. Diastole atriale e ventricolare: il cuore è a riposo, sia gli atri che i ventricoli sono rilasciati, le valvole AV sono aperte. Gli atri si stanno riempiendo di sangue proveniente dalle vene. Il sangue fluisce dagli atri ai ventricoli per gradiente di pressione e i ventricoli si espandono per facilitare l'ingresso del sangue.

2. Sistole atriale e diastole ventricolare: sebbene la maggior parte del sangue entra nei ventricoli mentre gli atri sono rilasciati, il completo riempimento ventricolare avviene durante la contrazione atriale, quando gli atri si contraggono e spingono il sangue nei ventricoli (quando la frequenza cardiaca aumenta, come durante l'esercizio fisico, la contrazione atriale assume un ruolo rilevante nel riempimento ventricolare).

3. Sistole ventricolare isovolumetrica e diastole atriale: la sistole ventricolare ha inizio quando termina la sistole atriale e si chiudono le valvole AV. Le vibrazioni che seguono la chiusura delle valvole AV generano il primo tono cardiaco, S_1 . Con le valvole AV e semilunari (aortica e polmonare) chiuse i ventricoli continuano a contrarsi ma il volume di sangue non cambia. Nel frattempo inizia la diastole atriale.

4. Eiezione ventricolare e diastole atriale: la contrazione dei ventricoli è tale che la pressione è sufficiente da aprire le valvole semilunari e spingere il sangue nelle arterie. Nel frattempo gli atri si continuano a riempire e le valvole AV sono ancora chiuse.

5. Diastole ventricolare isovolumetrica e diastole atriale: al termine dell'eiezione la pressione ventricolare diminuisce e una volta che scende sotto quella delle arterie, le valvole semilunari si chiudono. Le vibrazioni generate dalle valvole semilunari costituiscono il secondo tono cardiaco, S_2 . A questo punto i ventricoli sono di nuovo isolati e sia le valvole semilunari che le AV sono chiuse. Questo periodo è detto rilasciamento ventricolare isovolumetrico perché il volume del sangue nei ventricoli non cambia. Quando il rilasciamento ventricolare provoca un abbassamento della pressione ventricolare al di sotto di quella atriale, le valvole AV si aprono. Il sangue che si è accumulato negli atri durante la contrazione ventricolare passa nei ventricoli e il ciclo cardiaco ricomincia.

Il diagramma di Wiggers del ciclo cardiaco

Il diagramma di Wiggers (Figura 1.6), dal nome del fisiologo che l'ha proposto, riassume eventi meccanici ed elettrici del ciclo cardiaco. Il diagramma mostra l'andamento della pressione e del volume del cuore sinistro parallelamente al tracciato ECG.

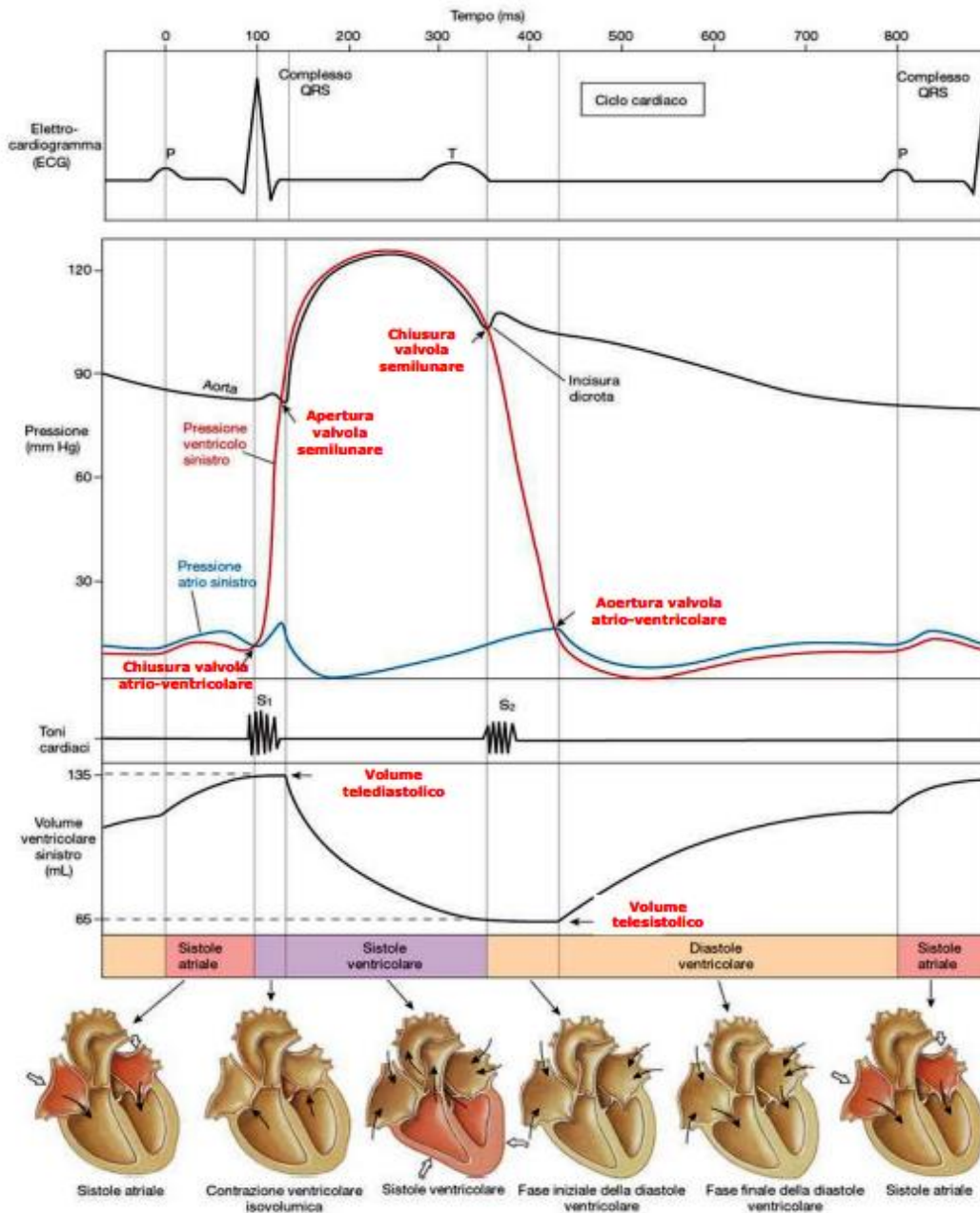


Figura 1.6. Diagramma di Wiggers

Il volume costante in tutta la contrazione isovolumetrica ventricolare è detto **volume telediastolico** (*End-Diastolic Volume, EDV*). In un uomo di 70 kg a riposo, questo volume è circa 135 mL, ma questo valore varia in base a diverse condizioni.

Siccome il cuore non si svuota completamente ogni volta che il ventricolo si contrae, la quantità di sangue residua alla fine della contrazione è nota come **volume telesistolico** (*End-Systolic Volume, ESV*) e rimane costante per tutta la fase di rilassamento isovolumetrico ventricolare. Il valore medio del volume telesistolico in un soggetto a riposo è di 65 mL.

A partire dalle due suddette definizioni, si definisce la **gittata sistolica (GS)** o **stroke volume (SV)** come la quantità di sangue pompata da un ventricolo durante una contrazione:

$$SV = EDV - EDV$$

Per la contrazione media di un soggetto a riposo lo stroke volume è: $SV = 135 \text{ mL} - 65 \text{ mL} = 70 \text{ mL}$. La gittata sistolica non è costante e può aumentare fino a 100 mL durante l'esercizio fisico. La gittata sistolica, come la frequenza cardiaca, è regolata da meccanismi che saranno trattati nel seguito.

Un parametro indicatore dell'efficacia del cuore come pompa è la **gittata cardiaca (GC)** o **cardiac output (CO)**, che corrisponde al volume di sangue pompato da un ventricolo in un dato periodo di tempo (l'unità di tempo considerata è un minuto). Può essere calcolata moltiplicando la frequenza cardiaca (numero di battiti al minuto) per la gittata sistolica (mL per battito o per contrazione):

$$CO = SV \times f$$

Per una frequenza cardiaca media a riposo di 72 battiti al minuto e una gittata sistolica di 70 mL per battito, si ha $CO = 72 \text{ batt/min} * 70 \text{ mL/batt} = 5040 \text{ mL/min}$ (circa 5 L/min). Di solito la gittata cardiaca è la stessa per entrambi i ventricoli. Tuttavia, se un lato del cuore comincia a non funzionare correttamente per una qualsiasi ragione e non è in grado di pompare sangue in modo efficace (cioè quel ventricolo diventa insufficiente), la gittata cardiaca dei due ventricoli diventa disuguale. Durante l'esercizio fisico, la gittata cardiaca può aumentare fino a 30-35 L/min. Cambiamenti omeostatici nella gittata cardiaca si realizzano mediante modificazioni della frequenza

cardiaca, della gittata sistolica o di entrambe. Meccanismi sia locali che riflessi possono alterare la gittata cardiaca, come vedremo a breve.

A partire dalle precedenti definizioni è fornito il parametro **frazione di eiezione (EF)**, indice della funzionalità ventricolare, ossia la percentuale di volume telediastolico eiettato in una contrazione:

$$EF = \frac{SV}{EDV}.$$

La regolazione della frequenza cardiaca

La frequenza cardiaca media del cuore in un adulto a riposo è di circa 70 battiti per minuto (bpm). L'ambito di normalità di questo parametro presenta tuttavia una considerevole variabilità. Atleti allenati possono avere una frequenza cardiaca a riposo di 50 bpm o meno, mentre un soggetto eccitato o ansioso potrebbe avere una frequenza di 125 bpm o superiore. Sebbene la frequenza media sia generata dalle cellule autoritmiche del nodo SA, essa è modulata da segnali nervosi e ormonali.

Le branche ortosimpatica e parasimpatica (di cui il nervo vago è la principale efferenza) del sistema nervoso autonomo influenzano la frequenza cardiaca attraverso un controllo antagonista (Figura 1.7). L'attività parasimpatica rallenta la frequenza cardiaca, mentre quella simpatica l'aumenta per cui la prima ha un **effetto cronotropo** negativo mentre la seconda un effetto cronotropo positivo. Il neurotrasmettitore parasimpatico acetilcolina rallenta la frequenza cardiaca, attivando i recettori colinergici muscarinici. Le **catecolamine** noradrenalina e adrenalina, agendo sui recettori β_1 , localizzati sulle cellule autoritmiche, aumentano la velocità di depolarizzazione delle cellule autoritmiche e, di conseguenza, la frequenza cardiaca.

Di norma, il controllo tonico della frequenza cardiaca è dominato dal parasimpatico. Infatti si dimostra, bloccando sperimentalmente l'influenza del sistema autonomo del cuore, che la frequenza di depolarizzazione spontanea del nodo SA è di 90-100/minuto. Per ottenere una frequenza cardiaca a riposo di 70 bpm, l'attività parasimpatica dovrà esercitare la sua azione riducendo il valore della frequenza intrinseca del nodo SA.

Un aumento della frequenza cardiaca può avvenire in due modi. Uno consiste nella diminuzione dell'attività parasimpatica, che agisce direttamente sulle cellule autoritmiche. In alternativa, un incremento dell'attivazione del simpatico consente di

aumentare la frequenza cardiaca al di sopra della frequenza intrinseca. Entrambe le branche del sistema nervoso autonomo sono in grado di modulare anche la velocità di conduzione (effetto dromotropo) attraverso il nodo AV. L'acetilcolina rallenta la conduzione del potenziale d'azione attraverso il nodo AV, aumentando così il ritardo della trasmissione a livello del nodo AV. Al contrario, adrenalina e noradrenalina accelerano la conduzione del potenziale d'azione attraverso il nodo AV e il sistema di conduzione.

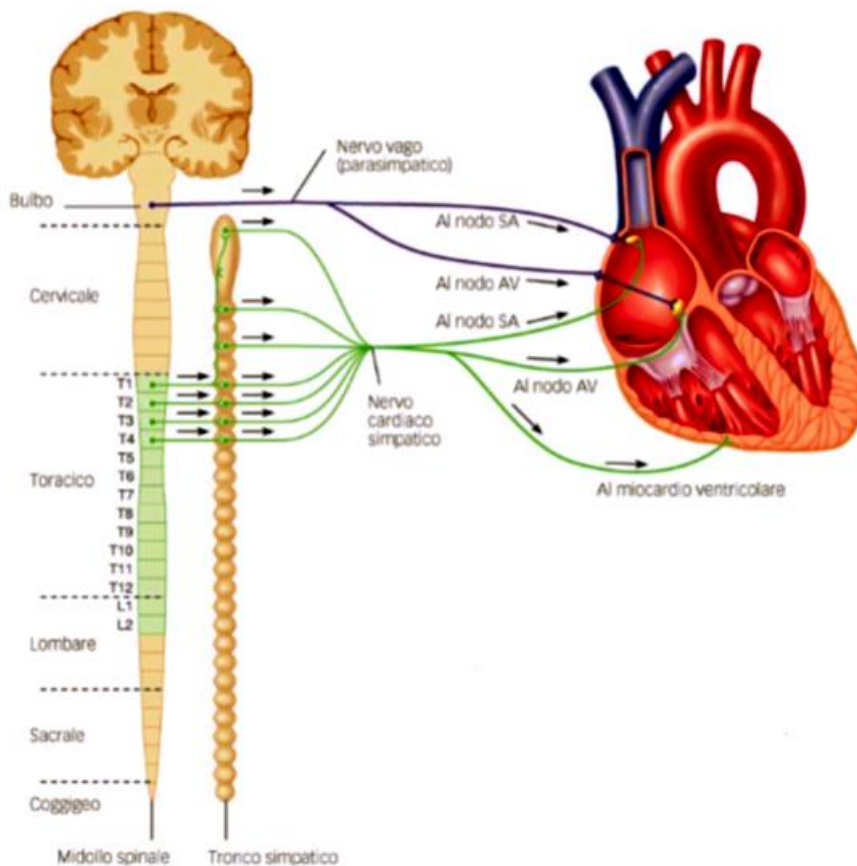


Figura 1.7. Le fibre nervose simpatiche e parasimpatiche modulano la frequenza

I fattori che influenzano la gittata sistolica

La gittata sistolica, cioè il volume di sangue pompato da ciascun ventricolo a ogni contrazione, è direttamente correlata alla forza generata dal muscolo cardiaco durante la contrazione. Normalmente, quando la forza di contrazione aumenta, la gittata sistolica aumenta.

Nel cuore isolato, la forza di contrazione ventricolare è influenzata da due parametri: la lunghezza delle fibre muscolari all'inizio della contrazione (1) e la contrattilità cardiaca (2).

1. La lunghezza delle fibre muscolari - La forza generata da una fibra muscolare cardiaca è direttamente correlata alla lunghezza del sarcomero. In un cuore sano, un allungamento della lunghezza del sarcomero e quindi delle pareti ventricolari, determinato dal volume di sangue nel ventricolo, corrisponde all'aumento della forza di contrazione e quindi della gittata sistolica. Il grado di stiramento miocardico prima dell'inizio della contrazione è detto **precarico** sul cuore, perché questo allungamento rappresenta il carico imposto alla muscolatura cardiaca prima che essa si contraiga. La relazione tra il volume telediastolico, che fornisce la misura dello stiramento dei ventricoli e la gittata sistolica, indicatore della forza di contrazione è rappresentata dalla **curva di Starling**. La curva (Figura 1.8) mostra che la gittata sistolica è proporzionale all'EDV; quindi, entro limiti fisiologici, secondo la legge del cuore di Frank-Starling, il cuore pompa tutto il sangue che riceve.

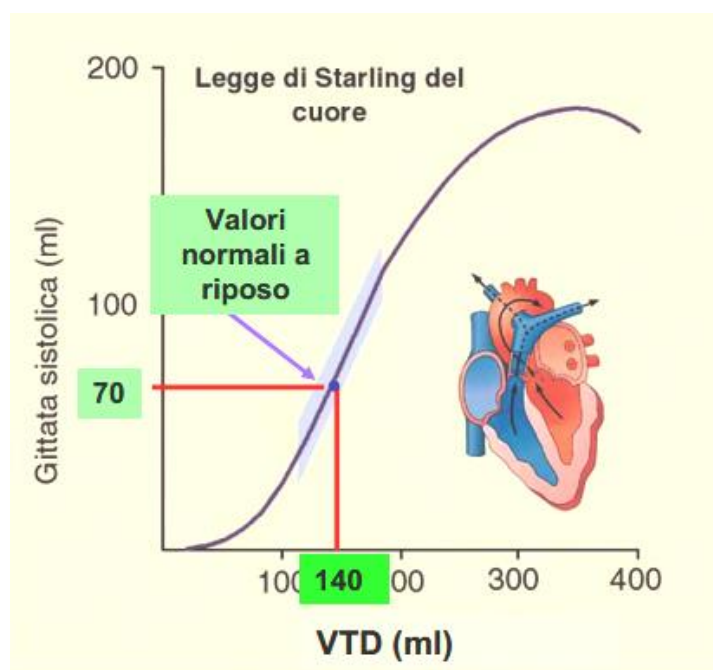


Figura 1.8. Curva di Starling: relazione tra la gittata sistolica (forza) e il volume telediastolico (allungamento)

Il volume telediastolico normalmente è determinato dal ritorno venoso, che è influenzato da tre fattori: contrazione o compressione delle vene che riportano il sangue

al cuore, variazioni di pressione nell'addome e nel torace durante la respirazione e innervazione simpatica delle vene.

Nel cuore non isolato, tuttavia, la forza ventricolare deve essere utilizzata per superare la resistenza offerta dal sangue che riempie il sistema arterioso, perciò si definisce **postcarico** il carico combinato di volume telediastolico e resistenza arteriosa durante una contrazione ventricolare. Nella pratica clinica la pressione arteriosa è spesso utilizzata come indicatore diretto del postcarico.

2. La contrattilità cardiaca - La contrattilità rappresenta la capacità intrinseca della fibra del muscolo cardiaco di contrarsi. Qualsiasi sostanza che influenzi la contrattilità è detta agente inotropo e la sua influenza è nota come **effetto inotropo**. Se una sostanza aumenta la forza di contrazione, si dice che questa ha un effetto inotropo positivo. Per esempio, le catecolamine adrenalina e noradrenalina e alcuni farmaci aumentano la contrattilità cardiaca e perciò producono effetto inotropo positivo. L'aumento della contrattilità indotto dalla noradrenalina modifica dunque la curva di Starling (Figura 1.9). A medesimi valori di volume telediastolico la gittata sistolica è decisamente maggiore sotto l'effetto inotropo positivo della noradrenalina rispetto a condizioni normali.

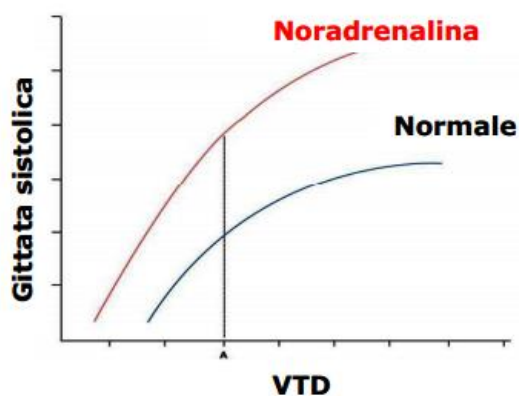


Figura 1.9. Effetto della noradrenalina sulla contrattilità cardiaca

Va specificato che la contrattilità è distinta dalla relazione lunghezza-tensione (curva di Starling) poiché un muscolo può rimanere a una determinata lunghezza (EDV costante per tutta la contrazione ventricolare isovolumetrica), ma mostrare un aumento di contrattilità. La contrattilità aumenta quando la quantità di calcio disponibile per la contrazione è maggiore. Oltre ad aumentare la forza di contrazione cardiaca, le catecolamine riducono anche la durata della contrazione. [1]

1.2 Indicazioni all'elettrostimolazione permanente

1.2.1 Indicazioni all'impianto di pacemaker

Come descritto nelle pagine precedenti, il ritmo cardiaco dipende dal continuo e fisiologico funzionamento delle cellule del nodo seno-atriale che fungono da pacemaker naturale. Quando, in situazioni patologiche, il pacemaker naturale cessa di funzionare o diventa inaffidabile, o se l'impulso di stimolazione non è in grado di raggiungere la muscolatura cardiaca a causa di un blocco nel sistema di conduzione dell'impulso, l'azione di pompa del cuore risulta compromessa. In tali situazioni, può rendersi necessaria l'applicazione di una opportuna stimolazione elettrica alla muscolatura cardiaca per regolare il ritmo cardiaco. Lo strumento in grado di fornire questa elettrostimolazione prende il nome di pacemaker.

La modalità di stimolazione cardiaca consente di distinguere due tipi di pacemaker: esterni ed impiantabili. I pacemaker esterni sono progettati per riattivare il normale ritmo del cuore nel caso di arresto cardiaco, in situazioni in cui si considera sufficiente la stimolazione per un breve periodo di tempo. Frequentemente, i pacemaker esterni sono usati per pazienti ricoverati per correggere i disturbi temporanei di conduzione dovuti alla chirurgia cardiaca. Quando il paziente recupera e si ristabilisce la normale conduzione si interrompe l'uso del pacemaker.

I pacemaker interni sono usati nel caso sia necessaria una stimolazione, per un periodo di tempo lungo, a causa di un danno permanente che impedisce la normale auto-attivazione del cuore. Il pacemaker impiantabile è progettato per essere interamente impiantato sotto pelle. Le indicazioni all'impianto sono reperibili nelle linee guida all'elettrostimolazione cardiaca pubblicate sia negli USA che in Europa. Le molteplici funzioni di cui sono dotati questi dispositivi rendono necessaria la rivalutazione periodica delle indicazioni all'impianto di uno stimolatore cardiaco. Tra le più importanti Associazioni Cardiologiche che svolgono questo ruolo si ricordano le italiane AIAC (Associazione Italiana di Aritmologia e Cardioritmo), ANMCO (Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri), SIC (Società Italiana di Chirurgia), e le americane ACC (*American College of Cardiology*), AHA (*American Heart Association*), NASPE (*North American Society for Pacing and Electrophysiology*).

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

- **Classe I:** condizioni per le quali vi è accordo generale sull'efficacia e l'utilità del trattamento;
- **Classe II:** condizioni per le quali vi è divergenza di opinioni e/o discordanza di dati sull'efficacia o sull'utilità di pacemaker permanente;
- **Classe III:** condizioni per le quali vi è accordo generale sull'inutilità o l'inefficacia e la possibile dannosità di un pacemaker permanente.

Di seguito vengono riportate le principali patologie che possono o devono essere trattate con l'elettrostimolazione permanente, a seconda del caso clinico specifico, e i relativi tracciati ECG.

La malattia del nodo del seno atriale (*Sick Sinus Syndrome, SSS*)

La malattia del nodo del seno è causata dal patologico comportamento elettrofisiologico di tali cellule che dà origine a diversi disturbi del ritmo cardiaco, illustrati di seguito.

- **Bradicardia sinusale:** frequenza di scarica del nodo SA inferiore a 60 bpm. Le onde P (Figura 1.10) hanno morfologia costante e sono sempre seguite da un QRS ma la frequenza delle onde P è inferiore ai 60 bpm.



Figura 1.10. Tracciato ECG in presenza di bradicardia sinusale

- **Arresto sinusale:** mancata formazione dell'impulso nel nodo SA con conseguente assenza di depolarizzazione atriale e periodi di asistolia ventricolare. Le onde P (Figura 1.11) hanno morfologia costante, seguite sempre da un QRS e con frequenza costante ad eccezione del momento in cui si verifica l'arresto sinusale: in questo caso la frequenza si riduce.



Figura 1.11. Tracciato ECG in presenza di arresto sinusale

- **Sindrome brady-tachy:** bradicardie persistenti che si alternano ad episodi parossistici di tachiaritmie sopraventricolari (Figura 1.12). La frequenza può essere 43 bpm durante la bradicardia sinusale e 130 bpm durante la tachicardia.



Figura 1.12. Tracciato ECG in presenza di sindrome brady-tachy

- **Incompetenza cronotropa:** incapacità da parte del nodo del seno di incrementare adeguatamente la frequenza cardiaca durante l'attività fisica (Figura 1.13), in particolare di raggiungere all'apice dello sforzo il 75% della sua frequenza massima prevista per l'età, calcolabile con la formula $220\text{bpm} - \text{età}$.

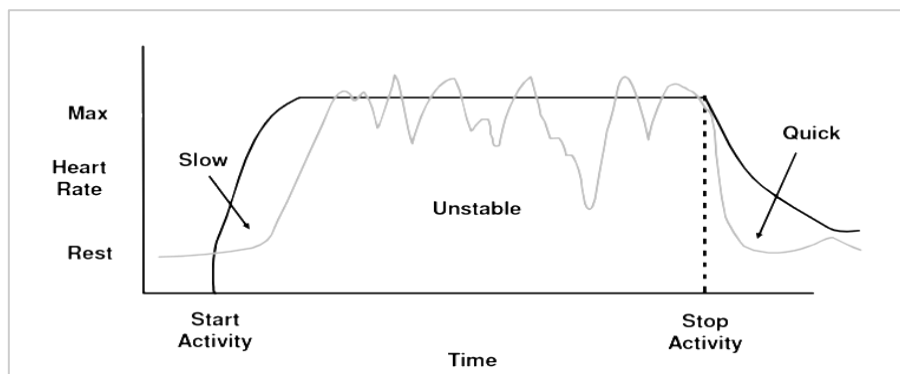


Figura 1.13. Andamento della frequenza nel tempo in un paziente con incompetenza cronotropa (grigio) e in paziente sano (nero)

Il blocco atrio-ventricolare (BAV)

I blocchi cardiaci rappresentano un disturbo della conduzione dell'impulso, transitorio o permanente, dovuto a una compromissione anatomica o funzionale del tessuto miocardico specifico. Quando il disturbo di conduzione degli impulsi è tra gli atri e i ventricoli si parla di blocco atrio-ventricolare. Viene suddiviso in tre gradi.

- **BAV di I grado:** ritardo nella conduzione dell'impulso. Si ha un PQ lungo e un PR superiore a 210 ms (Figura 1.14).



Figura 1.14. Tracciato ECG in presenza di BAV di I grado

- **BAV di II grado:**
 - **tipo Mobitz I:** progressivo rallentamento della conduzione fino al completo blocco di un impulso. Corrisponde nell'ECG al progressivo prolungamento dell'intervallo PQ fino alla comparsa di un'onda P bloccata (cioè non seguita dal complesso QRS) (Figura 1.15);



Figura 1.15. Tracciato ECG in presenza di BAV di II grado, tipo Mobitz I

- **tipo Mobitz II:** onde P, che in modo intermittente, sono bloccate (cioè non sono seguite dal complesso QRS) senza prolungamento dell'intervallo PQ. Le onde P sono bloccate ad intervalli 2:1, 3:1, ecc. Un

blocco 2:1 presenta due onde P per un complesso QRS, con frequenza ventricolare 60 bpm e frequenza atriale 110 bpm (Figura 1.16).

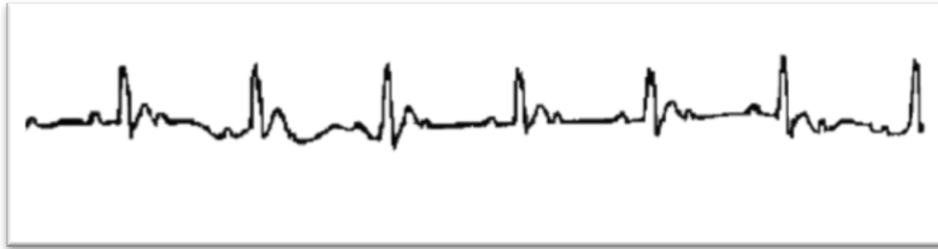


Figura 1.16. Tracciato ECG in presenza di BAV di II grado, tipo Mobitz II

- **BAV di III grado:** nessuna conduzione dell'impulso tra gli atri e i ventricoli. Si osservano delle onde P ed un ritmo di scappamento giunzionale (a QRS stretti) o idioventricolare (a QRS larghi) tra loro dissociati (Figura 1.17).



Figura 1.17. Tracciato ECG in presenza di BAV di III grado

Le tachicardie sopraventricolari

Le tachicardie sopraventricolari comprendono una serie di aritmie che partono a monte della biforcazione del fascio di His in un circuito di rientro. La diagnosi viene posta in presenza di una frequenza atriale superiore a 100 bpm. La frequenza ventricolare è talora inferiore se la conduzione AV è incompleta. Il flutter atriale e la fibrillazione atriale sono tachicardie sopraventricolari che associate a bradicardia o BAV rappresentano uno stato patologico per cui è indicato l'impianto di pacemaker.

- **Flutter atriale:** caratterizzato da un'attivazione atriale regolare (Figura 1.18), a frequenza molto rapida (240-300 bpm). A parte rare eccezioni, non tutti gli

impulsi raggiungono i ventricoli, per cui la frequenza ventricolare è inferiore a quella atriale. Il rapporto di conduzione A-V dipende dalla funzione di filtro del nodo A-V (1:1, 2:1, 4:1, ecc.).



Figura 1.18. Tracciato ECG in presenza di flutter atriale

- **Fibrillazione atriale:** l'attivazione degli atri è frammentaria e irregolare con la contemporanea presenza di più fronti d'onda che circolano in modo imprevedibile, cosicché la diffusione dell'impulso negli atri è continuamente variabile. L'impulso viene variamente bloccato a livello del nodo A-V; il grado di questo blocco determina la frequenza di attivazione dei ventricoli. L'attivazione dei ventricoli avviene in modo del tutto irregolare. Il tracciato ECG (Figura 1.19) mostra assenza di onde P e irregolarità degli intervalli R-R. L'attività atriale è assente o caotica sia in ampiezza sia in frequenza, con frequenza atriale di 300-600 bpm. L'intervallo R-R è variabile e il QRS ha l'aspetto abituale per il soggetto e la derivazione.

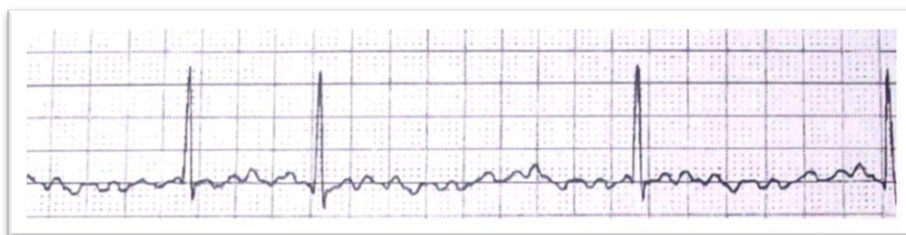


Figura 1.19. Tracciato ECG in presenza di fibrillazione atriale

1.2.2 Indicazioni all'impianto di defibrillatore

La fibrillazione ventricolare è una grave aritmia cardiaca derivante dalla contrazione asincrona del muscolo cardiaco. A causa dell'irregolare contrazione delle fibre muscolari i ventricoli tremano anziché pompare il sangue. Questo comporta una forte diminuzione della gittata cardiaca e può rivelarsi fatale se non vengono prese misure adeguate tempestivamente.

La fibrillazione può essere convertita in un ritmo efficiente applicando uno shock ad alta energia sul cuore. Lo shock, costringendo tutte le fibre muscolari a contrarsi simultaneamente, può ripristinare il normale ritmo fisiologico. Lo strumento che fornisce lo shock è chiamato defibrillatore.

Il defibrillatore può essere esterno oppure impiantabile. Il defibrillatore esterno viene impiegato negli ospedali, nelle ambulanze e spesso anche in aree pubbliche per trattare l'improvviso arresto cardiaco.

Il defibrillatore impiantabile è utilizzato come terapia per la prevenzione primaria e secondaria di aritmie potenzialmente fatali. Le indicazioni all'impianto di defibrillatore sono suddivise nelle stesse classi di quelle del pacemaker e ad opera delle stesse Associazioni. Le aritmie ventricolari per cui è indicato l'impianto del defibrillatore sono la tachicardia ventricolare e la fibrillazione ventricolare, due tipi di tachiaritmie ventricolari.

Le tachiaritmie ventricolari

Le tachiaritmie ventricolari riconoscono alla base della loro insorgenza eventi elettrici che si verificano al di sotto del nodo AV. Alla base dello scompenso emodinamico del paziente in corso di aritmie ventricolari sono l'irregolarità del ritmo cardiaco e/o la difficoltà di riempimento diastolico con conseguente sindrome da bassa portata. Le alterazioni emodinamiche variano in termini di intensità e gravità in relazione a due parametri fondamentali: le caratteristiche dell'aritmia in corso (durata e frequenza nel tempo, frequenza ventricolare) e le condizioni del substrato cardiaco a livello del quale essa si manifesta.

- **Tachicardia ventricolare:** definita come tre o più battiti prematuri ventricolari consecutivi caratterizzati da una frequenza compresa tra 100 e 125 bpm. Una

tachicardia ventricolare con origine nel ventricolo sinistro (Figura 1.20) ha un QRS largo. In un tracciato ECG non è visibile l'attività elettrica atriale.

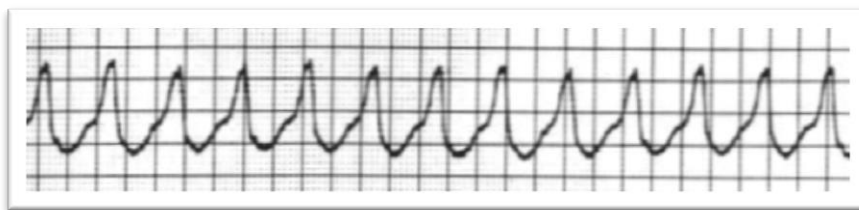


Figura 1.20. Tracciato ECG in presenza di tachicardia ventricolare

- **Fibrillazione ventricolare:** può conseguire ad una forma prolungata di tachicardia ventricolare, qualora quest'ultima non si risolva o non venga trattata. La caratteristica peculiare di questa aritmia consiste in un'attività elettrica totalmente disorganizzata (Figura 1.21), dovuta a gruppi di cellule che si contraggono in maniera casuale e irregolare. Tale condizione non è compatibile con la sopravvivenza: i ventricoli infatti non si contraggono in maniera efficace poiché il cuore fibrilla e non pompa sangue agli organi vitali quali il cervello, i polmoni e il cuore stesso. [3,4,5,6]

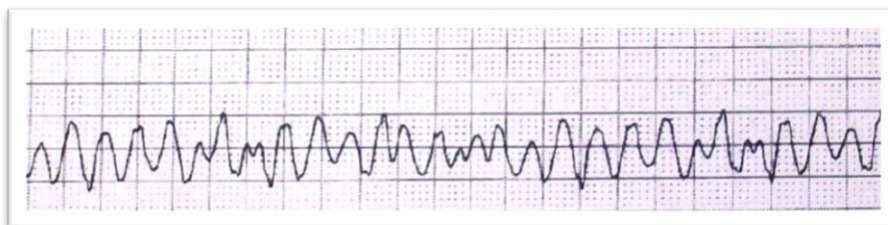


Figura 1.21. Tracciato ECG in presenza di fibrillazione ventricolare

Capitolo II

I pacemaker

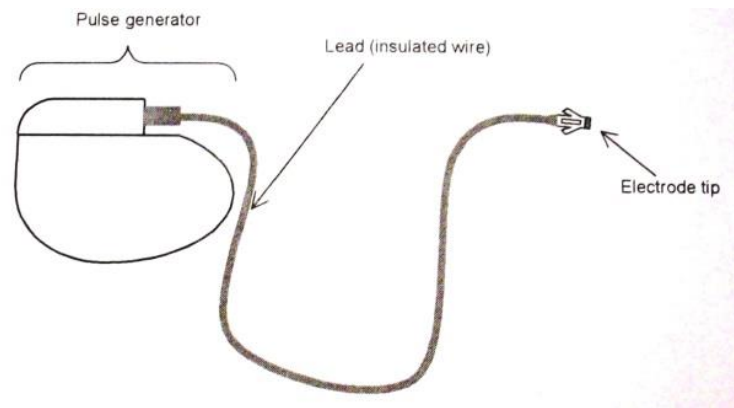


Figura 2.1. Pacemaker impiantabile

Un pacemaker impiantabile (Figura 2.1) è un dispositivo che invia uno stimolo elettrico controllato al muscolo cardiaco al fine di mantenere un efficace ritmo cardiaco per un lungo periodo di tempo, garantendo una prestazione emodinamica efficace. Si possono individuare tre elementi funzionali principali di un pacemaker impiantabile: il generatore di impulsi, la batteria e il sistema elettrocattetero più elettrodo. Il generatore di impulsi (Figura 2.2) è il vero e proprio pace-maker (dall'inglese "segna ritmo") e fornisce il segnale di uscita, che viene inviato alla muscolatura cardiaca. Il pacemaker utilizza l'energia immagazzinata nella batteria per stimolare il cuore. La connessione elettrica tra il cuore e il generatore di impulsi è fornita dall'elettrocattetero, che ha in punta l'elettrodo fissato al muscolo cardiaco.



Figura 2.2. Pacemaker impiantabile: generatore e batteria

2.1 L'evoluzione dei pacemaker impiantabili

Tipi di pacemaker

L'origine della stimolazione cardiaca moderna risale al 1958 quando il primo pacemaker, sviluppato dal Dr. Rune Elmqvist, fu usato in un paziente dal Dr. Ake Senning. Nel 1959, l'ingegnere Wilson Greatbatch e il cardiologo W.M. Chardack svilupparono il primo pacemaker completamente impiantabile. Questo dispositivo era essenzialmente usato per curare pazienti con completi blocchi AV e pertanto stimolava il ventricolo. Aveva un diametro di 6 cm, uno spessore di 1.5 cm, e pesava complessivamente circa 180 g. Il generatore emetteva un impulso di 1 ms, di ampiezza 10 mA con una frequenza di 60 bpm. La corrente media assorbita dal circuito sotto queste condizioni era 12 μ A, che, alimentata da dieci celle mercurio-zinco, consentiva un funzionamento continuo stimato per 5 anni. Poiché questo dispositivo stimola il cuore continuamente ad una frequenza fissata è chiamato *fixed-rate* o *asincrono*. La Figura 2.3 mostra il diagramma a blocchi di un *fixed-rate* pacemaker.

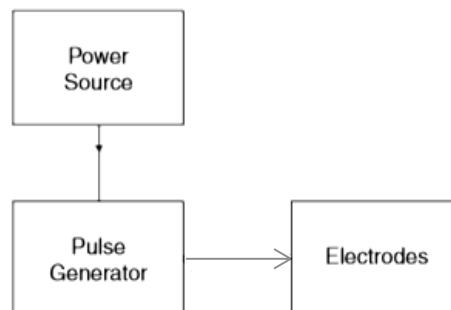


Figura 2.3. Diagramma a blocchi di un *fixed-rate* pacemaker

Un *fixed rate* pacemaker stimola il cuore indipendentemente dalla presenza di una attività ritmica spontanea del cuore, determinando quindi una competizione tra il ritmo del paziente e il ritmo del pacemaker. Tale competizione può indurre aritmie o avere conseguenze ancora più gravi quali la fibrillazione ventricolare. Aggiungendo un *sense amplifier* (cosiddetto 'circuitto di *sensing*') ad un pacemaker asincrono è possibile rilevare l'attività intrinseca del cuore ed eliminare quindi la competizione, ottenendo un *demand* pacemaker. Il *demand* pacemaker fornisce stimolazione elettrica al cuore solo in assenza di un naturale ritmo cardiaco. Un altro vantaggio del *demand* pacemaker

rispetto al *fixed-rate* pacemaker è quello di prolungare la vita della batteria in quanto gli impulsi elettrici vengono generati solo quando necessario. Berkovits [7] introdusse il concetto di *demand*, che è alla base di tutti i pacemaker moderni, nel giugno del 1964. La Figura 2.4 mostra il diagramma a blocchi di un *demand* pacemaker.

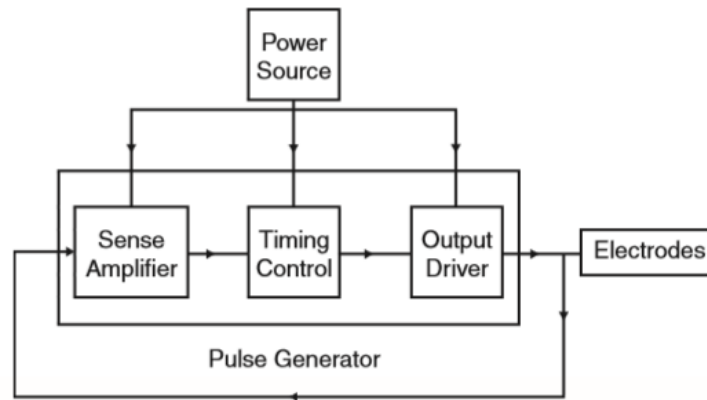


Figura 2.4. Diagramma a blocchi di un *demand* pacemaker

Gli elettrodi cardiaci dei pacemaker a domanda svolgono sia la funzione di stimolazione (*pacing*) che la funzione di rilevazione (*sensing*). Il *pacing* viene ottenuto applicando un breve impulso elettrico alla parete del miocardio, dove è attaccato l'elettrodo distale. Lo stesso elettrodo è utilizzato per rilevare l'attività intrinseca del cuore (ad es. l'onda R nel ventricolo). Il generatore di impulsi di questo dispositivo contiene i seguenti componenti: *sense amplifier* , *timing control circuit* e *output driver* . Il *timing circuit* inibisce l'impulso di stimolazione in uscita se è rilevato un segnale intrinseco. Il *sense amplifier* amplifica e filtra il segnale cardiaco (onda P e T se si vuole rilevare il complesso QRS) e il disturbo a 50-60 Hz. Per evitare danni al circuito dovuti a segnali ad alta tensione viene posizionato un diodo zener tra i terminali dell'elettrodo. Una variante del pacemaker a domanda appena descritto (che è del tipo *demand-inhibited*) è il *demand-triggered* pacemaker, che applica un impulso ogniqualvolta sente l'attività intrinseca; in tal caso lo stimolo cade in corrispondenza al QRS naturale. In assenza di attività intrinseca, applica uno stimolo ad intervalli di tempo prefissati. Dei pacemaker a domanda di tipo *inhibited* e *triggered* , verranno forniti maggiori dettagli più avanti in questo stesso capitolo.

Nel 1970 furono introdotti i ***dual-chamber*** pacemaker, i pacemaker bicamerale in grado di rilevare l'attività cardiaca in atrio e/o in ventricolo al fine di stabilire se è necessaria la stimolazione.

Quando la stimolo è necessario, gli impulsi di stimolazione dell'atrio e/o del ventricolo sono sincronizzati dal *timing control circuit*, in modo da simulare la naturale attività cardiaca. Tale dispositivo necessita di due elettrocateri (uno in atrio e uno in ventricolo) e di tre elettrodi (uno per l'atrio, uno per il ventricolo e uno neutro). Questi dispositivi sono capaci di trattare la maggior parte di quei pazienti che soffrono di disturbi del nodo seno-atriale. Nel 1997 furono usati per la prima volta pacemaker con attività di *sensing* e *pacing* in entrambe le camere.

Sebbene i *demand* pacemaker possano soddisfare alcune delle richieste fisiologiche per variazione di frequenza cardiaca, questi dispositivi non possono replicare le funzioni del cuore o rispondere alle richieste del corpo durante attività di stress come attività fisica. Pertanto, le ultime innovazioni riguardano lo sviluppo di pacemaker *rate-responsive* introdotti nel 1980, che possono regolare la loro frequenza di stimolazione sulla base di un parametro fisiologico/fisico - rappresentativo delle necessità metaboliche o dell'attività fisica del soggetto - misurato da sistema-sensore incorporato nel pacemaker e/o nell'elettrocatero. Il sistema-sensore consiste di un dispositivo che misura alcuni rilevanti parametri dal corpo (movimento del corpo, frequenza respiratoria, pH, intervallo QT, temperatura del sangue, ventilazione minuto, temperatura venosa centrale, impedenza intracardiaca ventricolare, ecc.) e un algoritmo in grado di adeguare la risposta del pacemaker in base al parametro misurato. Tale dispositivo è utilizzato per pazienti in cui, a causa di condizioni patologiche del nodo del seno, il pacemaker naturale del cuore non è in grado di incrementare la sua frequenza in risposta a richieste metaboliche. Il diagramma a blocchi di un *rate-responsive* pacemaker è mostrato in Figura 2.5.

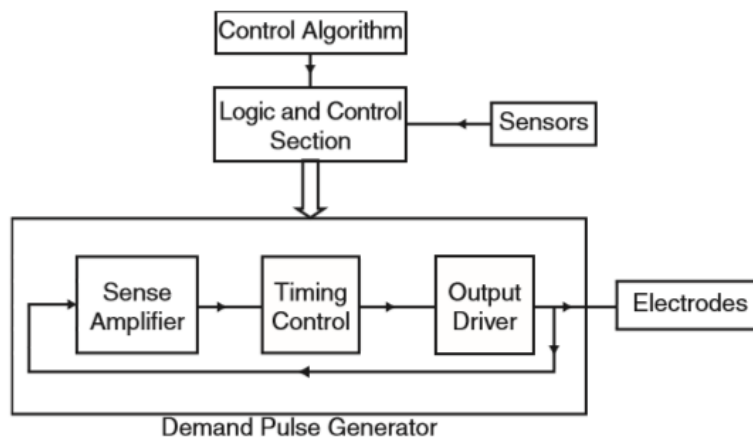


Figura 2.5. Diagramma a blocchi di un *rate-responsive* pacemaker

Il sistema è basato sul generatore di impulsi di un pacemaker *demand*, che è sensibile al parametro misurato. Il sensore converte la variabile misurata in un segnale elettrico che serve come *input* di un circuito controllore, che regola la frequenza di stimolazione artificiale. Oggi, la maggioranza dei *rate responsive* pacemaker, incorporano uno o più sensori. Il sensore può essere posizionato nel pacemaker stesso o localizzato in altre parti del corpo. Può accadere che ognuna delle variabili fisiologiche richieda un diverso algoritmo di controllo per il circuito di controllo. [6,7]. I pacemaker *rate responsive*, che costituiscono i pacemaker di ultima generazione, verranno approfonditi nel successivo capitolo (Cap. III).

Elettronica del pacemaker

Il primo pacemaker impiantabile del 1958 utilizzava due transistor (Figura 2.6). Era costituito da un oscillatore che generava l'impulso e un amplificatore.

Circuiti integrati (IC) o chips furono utilizzati per la prima volta nel 1971 e furono velocemente adottati come standard di design. L'ibridazione ha contribuito alla miniaturizzazione dei pacemaker moderni, condensando transistori, circuiti integrati, diodi, resistori e condensatori, interconnessi da un substrato di ceramica isolato. I chip sono infatti posizionati uno sull'altro.

Il livello di integrazione aumentò tanto che nel 1980 i circuiti integrati erano dell'ordine di qualche microns mentre oggi sono dell'ordine di $1\mu\text{m}$ o meno. L'utilizzo di *complementary metal oxide* (CMOS), a basso consumo di energia e elevata affidabilità, sostituirono la tecnologia bipolare. Funzioni digitali e analogiche vengono progettate sullo stesso chip.

Furono inoltre incorporati microprocessori nei pacemaker e/o programmatori, trasformando potenzialmente i sistemi in computer impiantabili. Questo fu possibile grazie alla tecnologia CMOS, con il suo basso consumo di corrente e l'alta affidabilità. I microprocessori offrono un elevato grado di flessibilità: un ampio range di prodotti può essere sviluppati con nuovi software, usando lo stesso microprocessore e lo stesso design di base del circuito. I microprocessori offrono la possibilità di revisioni più veloci della funzione del pacemaker.

Una architettura *PC-based* è risultata necessaria per implementare sempre più complesse funzioni di *pacing*. [8]

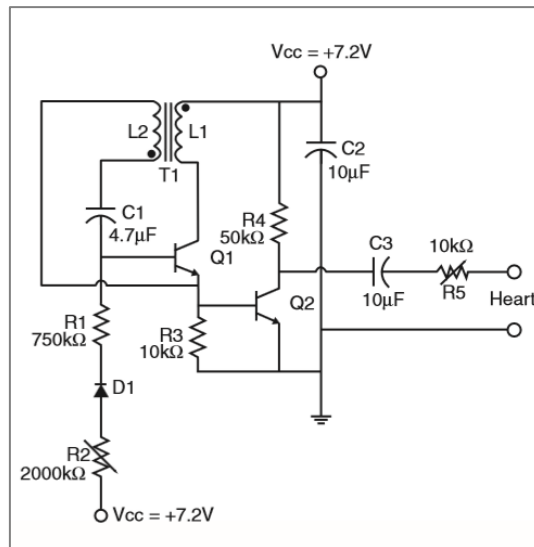


Figura 2.6. Schematizzazione circuitale del primo pacemaker impiantabile

2.2 Il generatore di impulsi

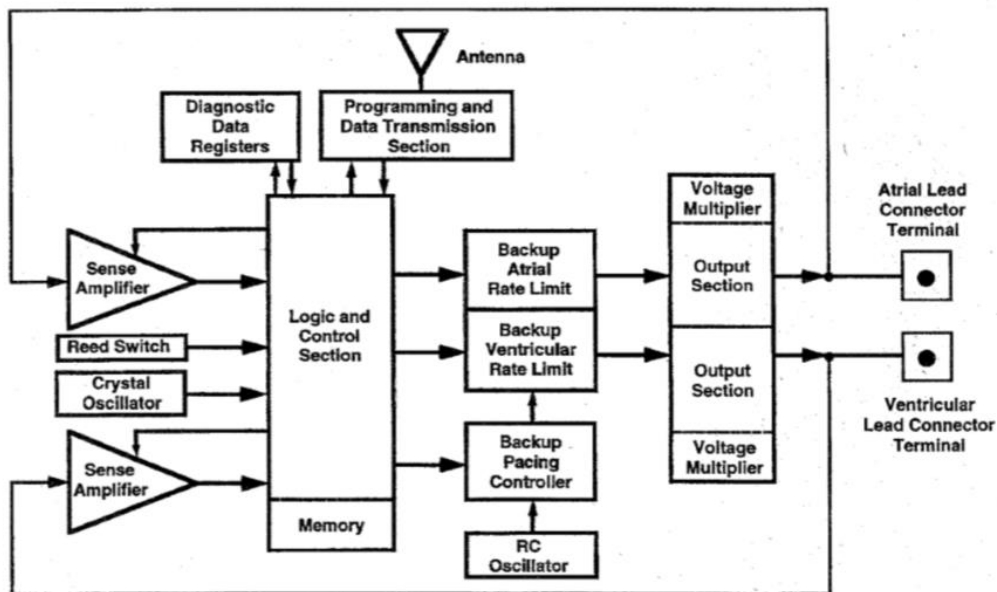


Figura 2.7. Diagramma a blocchi di un tipico generatore di impulsi moderno

Un moderno generatore di impulsi consiste di un sistema di telemetria, un circuito analogico di *sensing*, un circuito di *output* analogico, un microprocessore che funziona come un controllore e una memoria, che verranno di seguito illustrati. La Figura 2.7 mostra il diagramma a blocchi del funzionamento del generatore di impulsi e

l'interazione tra i sotto-sistemi indicati di seguito. Il diagramma in Figura 2.7 è relativo ad un pacemaker programmabile bicamerale.

Il circuito analogico di *sensing*

Il circuito analogico di *sensing* gioca un ruolo fondamentale nel fornire informazioni sulla attività cardiaca intrinseca del cuore. Il circuito filtra e amplifica il segnale spontaneo ed estrae un singolo evento (caratterizzato da un impulso binario), che viene fornito al microcontrollore; quest'ultimo stabilisce la terapia di *pacing* più appropriata che il generatore deve erogare. Negli anni, un enorme sforzo ha portato al miglioramento del circuito di rilevazione. L'ampiezza degli elettrogrammi sentiti in atrio e ventricolo da un elettrocatteter endocardico rientra tipicamente nel range 0.5-7 mV e 3-20 mV, rispettivamente (l'ampiezza dipende dall'area superficiale dell'elettrodo e dall'impedenza di carico del circuito di *sensing*). Le componenti spettrali del complesso QRS sono comprese nell'intervallo 10-30 Hz.

L'amplificazione del segnale cardiaco intrinseco richiede un circuito che sia robusto agli artefatti generati da sorgenti elettromagnetiche, non cardiache, localizzate fuori o dentro il paziente. Altre fonti di interferenze elettromagnetiche (EMI) includono i telefoni cellulari, il metal detector dell'aeroporto, le linee ad alta tensione, gli elettrobisturi e l'attrezzatura per la risonanza magnetica. Ogni tipo di EMI che abbia sufficiente ampiezza può causare una risposta indesiderata del pacemaker, inibendo o innescando la stimolazione. Gli algoritmi di riconoscimento del rumore ma soprattutto i circuiti forniscono una discriminazione affidabile tra EMI e attività cardiaca intrinseca.

La Figura 2.8 mostra un diagramma a blocchi di un amplificatore di *sensing* per la rilevazione del segnale cardiaco. Il circuito integrato (IC) o chip consiste di un convertitore tensione-corrente (V-I), un filtro passa banda, un circuito per il valore assoluto, un circuito di soglia adattiva e un circuito comparatore. In più, un filtro EMI è implementato fuori dal chip per eliminare le EMI. È un circuito passabanda del secondo ordine che elimina la corrente continua e i segnali oltre 1 kHz. Il convertitore V-I è necessario in quanto l'ingresso e l'uscita del filtro EMI sono tensioni, e la tecnica applicata al restante circuito di *sensing* lavora in corrente. Il filtro passabanda è utilizzato in particolare per selezionare segnali intracardiaci, che possono essere il complesso QRS o l'onda P, minimizzare l'effetto della sovrapposizione di interferenze miocardiche e artefatti di respirazione a bassa frequenza, e eliminare il disturbo a 50-60

Hz. Se il circuito deve filtrare solo il complesso QRS o l'onda R, il filtro passa banda ha una frequenza centrale di 25 Hz. La ragione per cui si usa un circuito per il valore assoluto è rendere il segnale indipendente dalla posizione dell'elettrodo nel cuore. L'*adaptive threshold circuit* ha il compito di regolare il valore di soglia con cui il segnale in valore assoluto (già filtrato e amplificato) dovrà essere confrontato dal comparatore. La possibilità di variare il livello di soglia del segnale consente di tener conto del fatto che l'ampiezza del segnale dipende anche dal suo valore medio. Infine il comparatore fornirà l'uscita 1 o 0 confrontando l'ampiezza del segnale e il valore di soglia adottato.

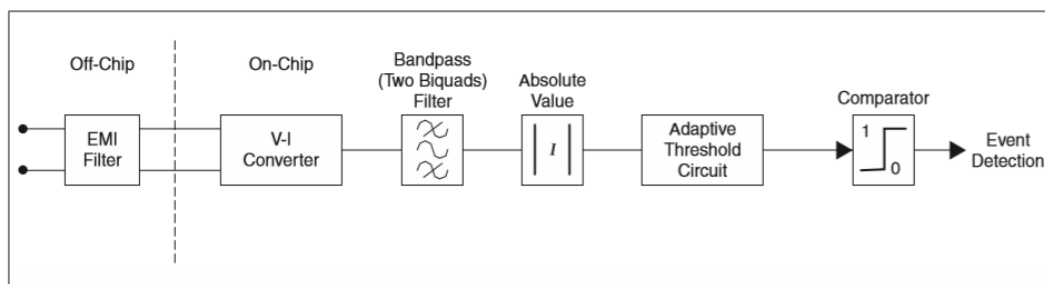


Figura 2.8. Diagramma a blocchi del circuito di sensing

Un tipico segnale intracardiaco misurato nel ventricolo e in ingresso al sistema è mostrato in Figura 2.9a. Il segnale ricevuto dal *sensing* non è quello del normale elettrocardiogramma (ECG), dato dalla somma dei potenziali di depolarizzazione dell'intero tessuto, ma un segnale intracardiaco. L'elettrogramma (EGM) intracardiaco rileva l'onda di depolarizzazione della sola porzione di muscolo adiacente all'elettrodo. La Figura 2.9b mostra la risposta del circuito. Tale sistema è chiaramente in grado di identificare l'onda R che rappresenta l'evento cardiaco che il dispositivo è progettato a rilevare. [7]

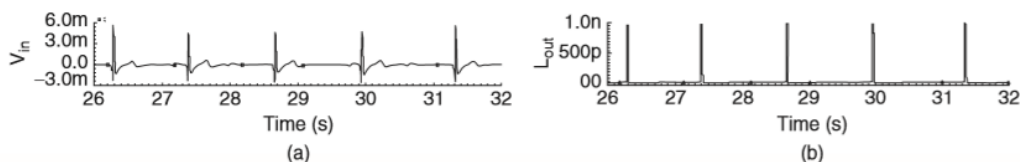


Figura 2.9. Tensione in ingresso (a) e corrente in uscita (b) al circuito di sensing

Il circuito analogico di *output*

Il circuito di *output* è il circuito che fornisce il segnale destinato alla stimolazione cardiaca, sotto il comando del microprocessore. Il segnale in uscita ha una specifica ampiezza, durata e frequenza. L'ampiezza può variare da 0.1 a 7.5 V. Poiché la batteria tipicamente usata eroga 2.8 V sono necessari dei moltiplicatori di tensione per raggiungere un voltaggio di ampiezza maggiore. Questo è reso possibile da elementi capacitivi in grado di accumulare, a partire dalla tensione della batteria, una tensione in uscita. Condensatori a capacità più piccola, caricati dalla batteria in parallelo, sono utilizzati in serie per caricare un condensatore a capacità maggiore. La Figura 2.10 mostra le due fasi sincronizzate da un clock.

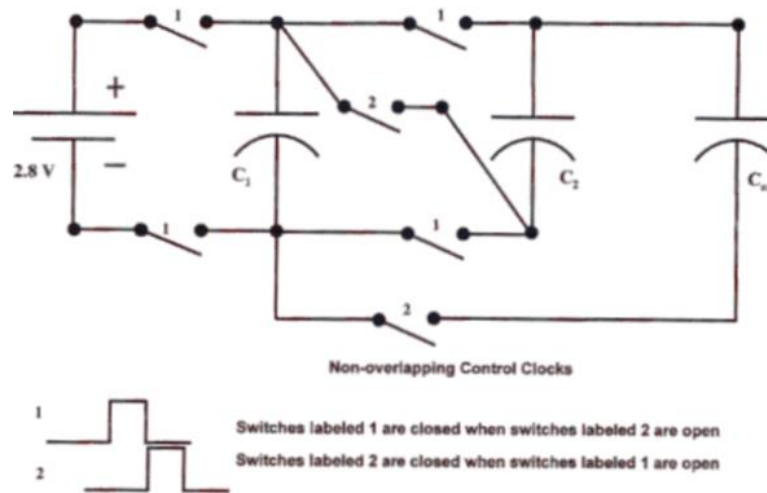


Figura 2.10. Circuito elettrico che schematizza il moltiplicatore di tensione

Le diverse forme d'onda del segnale in uscita sono mostrate in Figura 2.11:

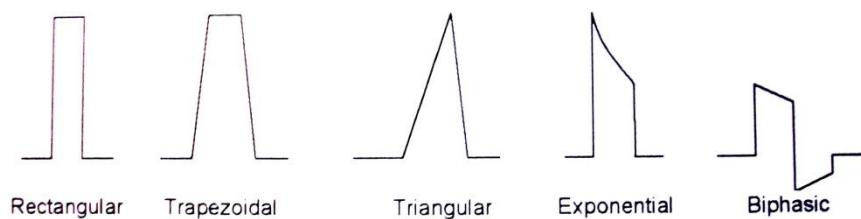


Figura 2.11. Forme d'onda di impulsi in uscita

Un segnale ad onda quadra può avere per esempio ampiezza 5 V e durata 500 ms. [3,5]

Il sistema di telemetria

Il più comune metodo di comunicazione tra il pacemaker e il programmatore è l'uso di onde elettromagnetiche a radio frequenza che vengono ricevute e trasmesse da una bobina che costituisce l'antenna telemetrica. La comunicazione è avviata ponendo la "testa di programmazione" sopra il generatore di impulsi; talvolta questa comprende un magnete che commuta il *reed-switch* in modo da rendere momentaneamente asincrono il pacemaker. [4]

La comunicazione tra il pacemaker e il programmatore consente l'interrogazione dei dati registrati dal pacemaker e la programmazione dei dati. Recenti pacemaker sono dotati di un sistema di telemetria remoto.

Un requisito essenziale di un pacemaker programmabile è che deve essere immune all'accidentale programmazione da sorgenti di energia che si verificano naturalmente. Per soddisfare tale requisito, l'informazione è di solito codificata e il pacemaker contiene un meccanismo di decodifica per riconoscere la corretta informazione. Il metodo di programmazione del codice di sicurezza fa sì che nella pratica sia impossibile riprogrammare un pacemaker impiantabile attraverso estranei e casuali campi magnetici.

Il tempo di trasmissione è preciso. Oscillatori di cristallo nel programmatore e nel generatore di impulsi controllano la frequenza di scambio dati. Ogni dato bit è trasmesso entro approssimativamente 1 ms. L'intero codice di comando e il suo complemento sono trasmessi entro approssimativamente 40 ms. [6]

Le informazioni che si ottengono a seguito dell'interrogazione del pacemaker sono generalmente tre: parametri programmati, parametri misurati, informazioni diagnostiche. Sono parametri programmabili la frequenza, la larghezza dell'impulso, l'ampiezza dell'impulso, la sensibilità, il periodo refrattario, l'isteresi, i codici di verifica, ecc. Sono parametri misurati l'impedenza dell'elettrocattetero, quale indice dell'integrità del sistema elettrocattetero più elettrodo e l'impedenza della batteria, indice affidabile dello stato di carica della batteria. Sono informazioni diagnostiche il segnale endocavitario istante per istante, i grafici della soglia di stimolazione, il conteggio dei battiti stimolati/rilevati, ed altri tra i più svariati dati a seconda del modello e della ditta. [4]. Tutti questi parametri sono indici delle prestazioni di un pacemaker. La Tabella 2.1 riporta i alcuni dei parametri già indicati, i rispettivi intervalli entro cui variano e il rispettivo valore nominale.

<i>Parameter</i>	<i>Capability</i>	<i>Nominal Setting</i>
Lower rate	30 to 175 min ⁻¹ (± 2 min ⁻¹)	60 min ⁻¹
ADL rate	10 to 189 min ⁻¹ (± 2 min ⁻¹)	95 min ⁻¹
Upper sensor rate	80 to 180 min ⁻¹ (± 2 min ⁻¹)	120 min ⁻¹
Amplitude	0.5 to 7.6 V ($\pm 10\%$)	3.5 V
Pulse width	0.12 to 1.5 ms (± 25 μ s)	0.4 ms
Atrial sensitivity	0.25 to 4 mV ($\pm 40\%$)	2.8 mV
Ventricular sensitivity	5.6 to 11.2 mV ($\pm 40\%$)	8.5 mV
Refractory period	150 to 500 ms (± 9 ms)	330 ms
Single chamber hysteresis	40 to 60 min ⁻¹ (± 1 min ⁻¹)	Off
Rate limit	200 min ⁻¹ (± 20 min ⁻¹)	Nonprogrammable

Tabella 2.1 Principali caratteristiche prestazionali

La *lower rate* è la minima frequenza di stimolazione programmata in assenza di stimolazione guidata da sensore.

L'*activities of daily living rate (ADL rate)* è la frequenza obiettivo, ovvero la frequenza cardiaca del paziente che è previsto venga raggiunta in una stimolazione guidata da sensore.

L'*upper sensor rate* è il limite più alto di frequenza che può indicare il sensore durante l'esercizio.

La *sensitivity* è il valore del segnale (in Volt) in uscita al circuito di *sensing* del pacemaker.

Il *refractory period* è il periodo refrattario, cioè il periodo di tempo a seguito dell'insorgenza di un potenziale di azione durante il quale il tessuto cardiaco non risponde né ad un impulso intrinseco né estrinseco.

L'*hysteresis* è un'operazione di stimolazione che consente di attendere un intervallo di "fuga", aggiunto all'intervallo programmato, dopo un evento intrinseco sentito. Aspettando un po' di più dopo un impulso intrinseco, si dà al cuore la possibilità di battere da solo (se la frequenza programmata è 60 e l'isteresi è 35, il ritmo spontaneo può scendere fino a 35 bpm, al di sotto inizierà la stimolazione a 60 bpm).

La *rate limit* è il limite superiore non programmabile della frequenza di un pacemaker. E' una tutela integrata per limitare la frequenza del generatore.

In generale, l'*acceptable lead impedance* di un pacemaker va da circa 200 a 1000 Ω . Molto spesso, un carico di 500 Ω del paziente è scelto per verificare i parametri del pacemaker. [5]

La memoria

I pacemaker moderni richiedono la memorizzazione di un significativo numero di dati. Due tipi di memoria sono coinvolti: memoria di sola lettura (ROM) e RAM (Memory Access Random).

Le istruzioni del software sono memorizzate nella RAM, con impostazioni programmabili come frequenza di stimolo, ampiezza dell'impulso, larghezza dell'impulso, guadagno di *sensing*. Anche dati come numero di serie, identificazione paziente e informazioni diagnostiche sono memorizzate nella RAM.

Il circuito ROM è progettato per verificare che l'informazione sia priva di errori, condurre auto-test di routine durante ogni operazione di *pacing* e passare ad un sistema di stimolazione di *backup* se sono rivelati degli errori, riducendo così le possibilità di errori del software, che causano comportamenti anomali di *pacing*. Il *back-up pacing controller* e l'*oscillator RC* appartengono al sistema di backup. Il primo testa l'integrità del catetere bipolare e, qualora rilevasse anomalie, il pacemaker adotta la stimolazione unipolare utilizzando la cassa come anodo. L'oscillatore fornisce un supporto di base di stimolazione nel caso di guasto al microprocessore, errori del software, guasti all'oscillatore di cristallo e altro. [8]

2.3 La classificazione dei pacemaker

Le principali funzioni che un pacemaker moderno può svolgere sono:

- **rilevare** il segnale spontaneo del cuore in modo da evitare inutile stimolazione (*sensing*);
- **stimolare** efficacemente il cuore (*pacing*);
- **rispondere** ad una richiesta metabolica accrescendo la frequenza della depolarizzazione cardiaca quando il cuore da solo non è in grado di farlo (*rate-modulated*);
- **fornire informazioni** sul funzionamento del cuore del paziente e del pacemaker (diagnostica).

Al fine di identificare in modo universale il tipo e la modalità di funzionamento del pacemaker è stato definito un codice universale **NBG**. La sigla NBG sta per *North American Society of Pacing and Electrophysiology* (NAPSE) e *British Pacing and Electrophysiology Group* (BPEG) *Generic* e comprende le due associazioni. Il codice, che un tempo consisteva in 3 lettere, è stato prolungato di due lettere a fronte degli sviluppi tecnologici riguardanti i pacemaker impiantabili. Tale codice universale permette la rapida identificazione del pacemaker nel caso in cui il portatore richieda un intervento immediato.

La Tabella 2.2 descrive il codice.

Codice pacemaker NBG				
Posizione I Camera stimolata	Posizione II Camera rilevata	Posizione III Risposta al <i>sensing</i>	Posizione IV Programmazione, risposta in frequenza	Posizione V Funzione antitachicardia
O - Nessuna	O – Nessuna	O - Nessuna	O - Non programmabile	O - Nessuna
V - Ventricolo	V – Ventricolo	T - Triggerato	P - Programmazione semplice	P - Stimolazione antitachicardia
A - Atrio	A – Atrio	I - Inibito	M - Multiprogrammazione	S - Shock
D - Entrambe	D – Entrambe	D - Entrambe	C - Comunicazione	D - Entrambe
S - Una sola camera	S - Una sola camera		R - Risposta in frequenza	

Tabella 2.2. Codice pacemaker NBG

La prima posizione indica la camera stimolata.

La seconda posizione indica la camera rilevata.

La terza posizione identifica il comportamento del pacemaker al rilevamento dell'attività elettrica. Il pacemaker può rispondere in due modi: inibizione (*inhibited*) o innesco (*triggered*). I due comportamenti sono identificati dal codice internazionale rispettivamente con le lettere I e T. Un pacemaker programmato in modalità I risponde al rilevamento dell'attività elettrica inibendosi e quindi non stimolando la camera sentita. Se un pacemaker è programmato alla frequenza di 60 b/min in modalità I, in presenza di attività elettrica a frequenza maggiore o uguale a quella programmata si inibisce, a frequenza minore stimola la camera cardiaca. Se invece un pacemaker è programmato alla frequenza di 60 b/min in modalità T, in presenza di attività elettrica a

frequenza inferiore si innesca e genera lo stimolo, a frequenza maggiore o uguale sente e subito dopo stimola. Se l'attività elettrica sentita è l'onda P o l'onda QRS, lo stimolo cade nel periodo refrattario ed è quindi inefficace.

La quarta posizione indica la programmabilità del pacemaker, la comunicazione e quindi il collegamento telemetrico e la risposta in frequenza ma è tipicamente utilizzato per indicare l'ultima.

La quinta posizione esprime la capacità del pacemaker di espletare funzioni antitachicardia. [4,6]

I seguenti esempi illustrano come interpretare il codice NBG.

Un pacemaker A00 stimola l'atrio a frequenza fissata indipendentemente dalla frequenza intrinseca del cuore. La A in prima posizione indica che solo l'atrio è stimolato mentre lo zero in seconda e terza posizione indicano che non è presente alcun tipo di *sensing* e di conseguenza nessuna risposta al *sensing*. Si tratta dunque di un *fixed-rate* pacemaker. La Figura 2.12 mostra la sequenza temporale di un pacemaker A00. AP sta per *pacing* dell'atrio e la linea obliqua indica il timer che tiene traccia dell'intervallo di stimolazione per cui è stato programmato. Quando il timer raggiunge lo zero viene generato un impulso di stimolazione.

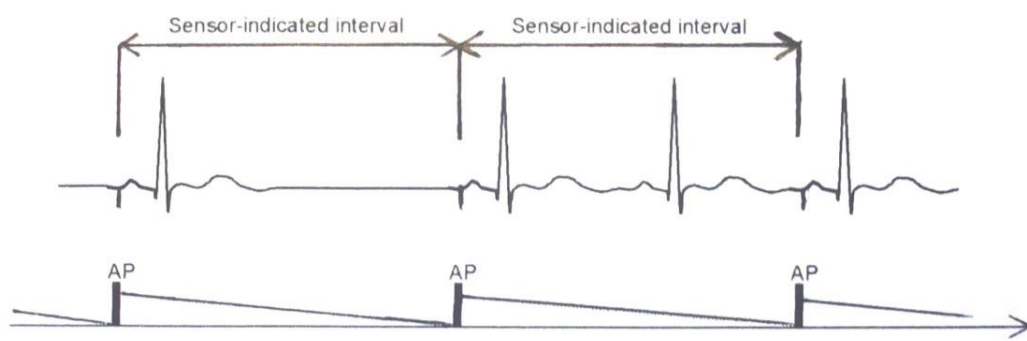


Figura 2.12. Modalità A00

Un pacemaker VVI (Figura 2.13) sente l'attività cardiaca del cuore e inibisce la stimolazione ventricolare se rileva l'onda R entro un prefissato intervallo di tempo, come mostrato dalla figura, in cui VP sta per stimolazione ventricolare, e VS per ventricolo sentito. Il timer si resetta ogni volta che viene rilevata una contrazione ventricolare intrinseca. Quando il cronometro raggiunge l'intervallo di tempo massimo di attesa, viene generato un impulso che contragga il ventricolo. I pacemaker VVI sono spesso utilizzati per curare pazienti con blocco di secondo grado. È un esempio di

demand pacemaker poiché per intervalli R-R superiori al valore prefissato ossia quando la frequenza naturale è inferiore a quella programmata, stimola, altrimenti rimane in attesa e il cuore è stimolato alla sua frequenza naturale.

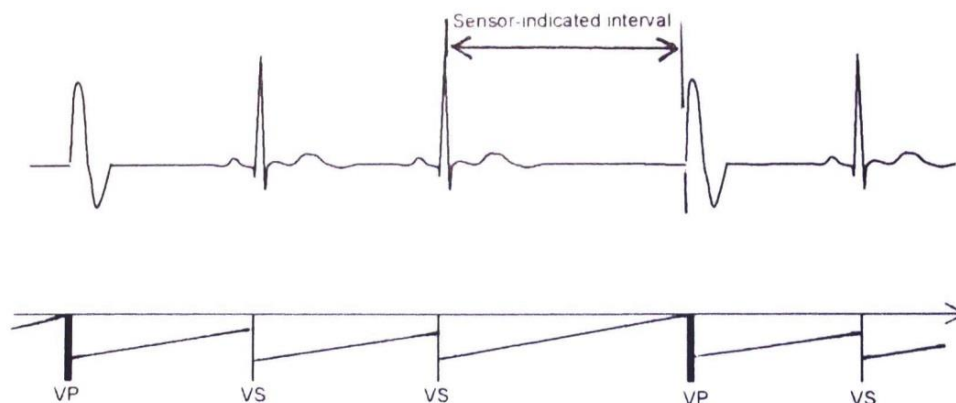


Figura 2.13. Modalità VVI

Un pacemaker DDD rileva entrambe le camere, stimola entrambe le camere e risponde al *sensing* sia inibendosi che triggerando. Quando non rileva la contrazione atriale attiva l'atrio. Dopo una contrazione atriale, che sia stimolata o naturale, e il ritardo temporale a livello del nodo AV, stimola il ventricolo se non rivela contrazione ventricolare altrimenti si inibisce. La principale indicazione a questo tipo di stimolazione è il BAV di III grado con nodo del seno intatto. La sequenza temporale di un pacemaker DDD è mostrata in Figura 2.14. AP sta per atrio stimolato, AS per atrio sentito, VP per ventricolo stimolato e VS per ventricolo sentito. In un pacemaker DDD sono necessari due conteggi diversi, uno per l'intervallo di stimolazione atriale e l'altro per la stimolazione ventricolare. La frequenza di stimolazione può variare se il pacemaker è rate-responsive ed in tal caso è codificato come DDDR. [5]

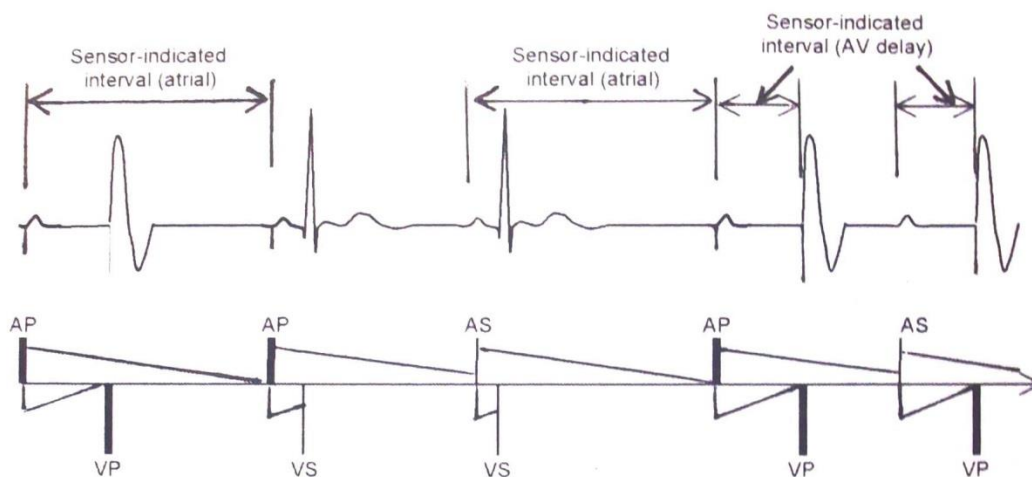


Figura 2.14. Modalità DDD

2.4 La batteria

La prima applicazione clinica di pacemaker cardiaco impiantabile usò pile al **nickel-cadmio** ricaricabili. Tali batterie furono abbandonate poiché caratterizzate da una forma di isteresi tale per cui all'aumentare del numero di ricariche diminuiva progressivamente l'autonomia della carica.

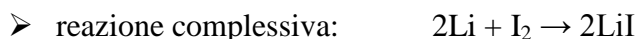
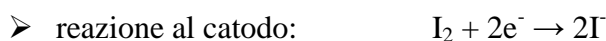
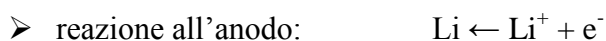
Il primo pacemaker impiantabile americano sviluppato nel 1959 da William Chardack e Wilson Greatbatch, aveva batterie **mercurio-zinco** con 120 mAh. Questa batteria produce 1.35 V. A seconda del pacemaker, venivano utilizzate da 3 a 5 batterie. La batteria zinco-mercurio è stata per molto tempo la fonte di energia preferita nell'impianto di pacemaker in quanto ha un'elevata densità di energia. Nonostante tutto è stato dimostrato che questa batteria era responsabile di molti guasti del pacemaker; la maggior parte dei guasti è attribuita alla degradazione del separatore (barriera al flusso ionico) ad opera dell'idrossido di sodio, elettrolita liquido molto corrosivo.

Diversi ricercatori negli anni '70 sperimentarono **batterie biologiche**. Erano principalmente celle galvaniche che usavano il liquido sanguigno come elettrolita. Col tempo però diventavano inoperative.

Furono anche impiantate **batterie nucleari** che utilizzavano plutonio 238 con un'emivita di 87 anni. L'energia liberata dal totale decadimento di 1 g di Pu 238 con una densità di potenza di 0.56 W/g è 780 kWh. Se si assume che questa energia primaria possa essere convertita in potenza elettrica ad un'efficienza dell'1% e poi che

si abbia bisogno solo di alimentare un generatore di impulsi, sarebbero necessari circa 20 mg di plutonio. La natura piroforica, che rende il plutonio 238 infiammabile al contatto con l'aria e per semplice sfregamento, richiedeva un impegnativo design meccanico dal quale conseguiva un unità pesante e ingombrante. Nonostante l'alta affidabilità e la longevità di questa batteria, è utilizzata in meno dell'1% dei pacemaker impiantabili.

Dal 1972 la maggior parte dei pacemaker usa batterie **litio-iodio** il cui utilizzo ha contribuito a un significativo progresso nella tecnologia dei pacemaker. La batteria al litio-iodio è a stato solido e consiste di un anodo in litio (Li) e un catodo di iodio (I₂). L'elettrolita solido consiste di cristalli di ioduro di litio (LiI). Le reazioni sono le seguenti:



La relativa facilità con cui la famiglia dei metalli alcalini, a cui il litio appartiene, perde l'elettrone del guscio esterno li rende i metalli più attivi. Il litio ha un elevato potenziale elettrochimico tanto da renderlo particolarmente indicato come anodo per batteria.

La batteria sviluppa una tensione di 2.8 V. È una batteria con elevata densità di energia ed elevata longevità; infatti ha una capacità di energia di 4.14 Ah e può durare per più di 10 anni.

La batteria litio-iodio mostra un continuo ma graduale calo di tensione su un periodo di anni, dovuto al lento incremento della resistenza interna, contemporaneamente all'aumento di volume dell'elettrolita solido (Figura 2.15). Una volta che la tensione è 3.3 V, producendo una diminuzione di 6 bpm nella frequenza di impulso, la sostituzione del generatore di impulsi è indicata. Questo accade quando la resistenza interna diventa 35-40 kΩ. Tenendo monitorato dunque lo stato della batteria è possibile fissare il ricambio.

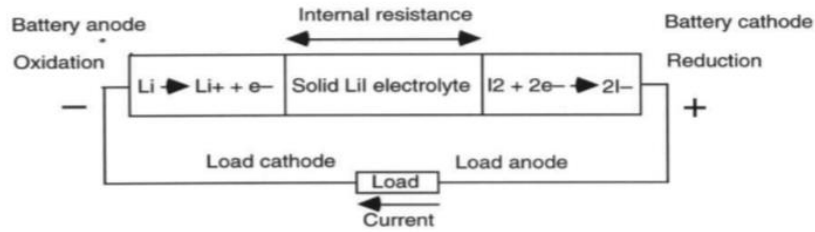


Figura 2.15. Schematizzazione di una batteria litio-iodio

Nessun gas si sviluppa dalla semplice reazione della cella; pertanto, la cella al litio può essere ermeticamente sigillata in un contenitore di acciaio inox saldato. Nelle batterie zinco-mercurio l'emissione di gas idrogeno poteva generare una pressione tale per cui queste batterie avevano bisogno di un adeguato sfiato e per questo non potevano essere sigillate ermeticamente. Pacemaker sigillati ermeticamente, solitamente con una cassa in acciaio inox o titanio, consentono all'ambiente interno di essere tenuto a un livello molto basso di umidità (il contatto con l'acqua promuove la formazione di aggregati cristallini di aspetto arboreo, chiamati dendriti, principale causa di guasto) e dall'ambiente corrosivo del corpo. I pacemaker di oggi sono tutti ermeticamente sigillati grazie alla diffusione dell'utilizzo di batterie litio-iodio. Questo ha permesso al circuito di non dover essere separato dalla batteria, aspetto molto importante in termini di packaging elettronico. Infatti il circuito elettronico ibrido e la batteria sono ermeticamente sigillati separatamente e poi entrambi sigillati in una cassa di acciaio inox.

Concludendo si può notare che una tale batteria soddisfa le caratteristiche di una batteria ideale per pacemaker, ossia:

- elevata densità di energia;
- elevata longevità;
- energia di riserva sufficiente tra i primi segni di esaurimento e il completo esaurimento, che consenta una sostituzione sicura.

L'elevata longevità dipende oltre che dalla disponibilità di energia nell'unità anche dal consumo di corrente del circuito che è diminuito grazie a sviluppi riguardanti il generatore di impulsi e gli elettrocateri. Infatti la possibilità di stimolare a *demand* e di programmare i parametri così come la diminuzione della soglia di stimolazione sono fattori che hanno contribuito a diminuire il consumo inutile di corrente.

L'utilizzo di una batteria ad alta densità di energia, lo sviluppo dei circuiti integrati e il sofisticato packaging ha permesso di realizzare pacemaker sempre più piccoli e più leggeri (25 g). [6,7,8]

Vediamo, come esempio, la stima della durata di una batteria a 2.8 V con capacità 3.5 Ah, supponendo che l'80% della batteria sia utilizzato per produrre impulsi. La batteria alimenta un pacemaker *fixed-rate* alla frequenza di 70 bpm con un impulso di durata 0.45 ms e ampiezza 3.5 V e impedenza di elettrocattetero 500 Ω .

Dati:

$$V = 3.5 \text{ V}$$

$$R = 500 \Omega$$

$$t_p = 0.45 \text{ s}$$

$$f = 70 \text{ bpm}$$

$$I \cdot t = 0.83 \text{ A} \cdot \text{h} = 0.83 \cdot 60 \cdot 60 = 2988 \text{ A} \cdot \text{s}$$

Calcoli:

$$\text{Periodo dell'impulso: } T = \frac{1}{f} = \frac{1}{\frac{70}{60}}$$

$$\text{Duty cycle: } d = \frac{t_p}{T}$$

$$\text{Potenza media in uscita: } P = V^2 * \frac{d}{R} = 13 \mu\text{W}$$

$$\text{Energia della batteria: } E = V * I * t = 3.4 \text{ kJ}$$

$$\text{Longevità della batteria: } t = \frac{0.8 \cdot E}{P} = 0.21 \text{ ns} = 6.6 \text{ anni. [5]}$$

2.5 Gli elettrocatteteri

I dispositivi dedicati alla trasmissione bidirezionale del segnale elettrico tra il cuore e il generatore di impulsi sono gli elettrocatteteri.

Gli elettrocatteteri possono assumere due tipi di configurazione: **unipolare** e **bipolare**.

Come si può notare dalla Figura 2.16, nella configurazione unipolare è usato un singolo filo conduttore di corrente. Un elettrodo, quello negativo è in punta all'elettrocateretere mentre l'altro è sulla cassa del generatore e rappresenta l'elettrodo di ritorno, positivo.

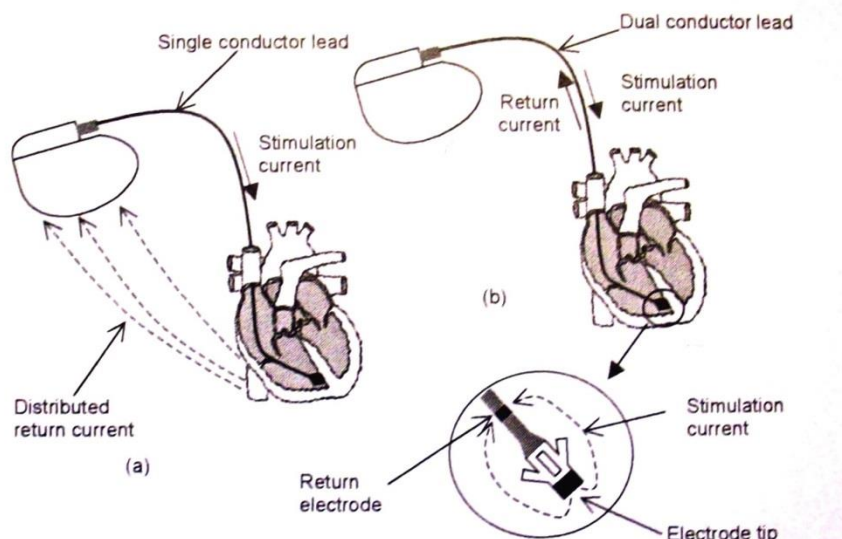


Figura 2.16. Configurazione degli elettrocateretere: unipolare (a) e bipolare (b)

Nella configurazione bipolare sono due i fili conduttori, pertanto l'elettrodo negativo è in punta di catetere mentre quello positivo è prossimale e anch'esso posizionato dentro al cuore. Allo stato attuale non vi sono differenze tra elettrocateretere unipolari e bipolari per quanto riguarda i parametri abitualmente misurati all'impianto e nel *follow-up*: soglia di stimolazione, ampiezza e qualità del segnale endocavitario, impedenza di stimolazione. Tuttavia le due configurazioni hanno vantaggi e svantaggi.

Poiché nella configurazione unipolare gli elettrodi sono distanti e la corrente attraversa il tessuto corporeo ha lo svantaggio di avere un *sensing* meno selettivo e di indurre la stimolazione del muscolo pettorale sottostante la cassa del pacemaker. La prima comporta rischi quali: fenomeno *far-field*, percezione nell'atrio di potenziali ventricolari, fenomeno del *cross-talk*, percezione in una camera cardiaca dello stimolo erogato nell'altra camera (tipicamente accade che lo stimolo atriale sia sentito nel ventricolo e venga quindi inibita la stimolazione in quest'ultimo, causando asistolia in paziente pacemaker-dipendente), *oversensing* di potenziali muscolari con conseguente inibizione dello stimolo (nei sistemi bicamerale un *oversensing* atriale può determinare un inappropriato coinvolgimento del ventricolo con conseguente aritmia e/o perdita del sincronismo atrio-ventricolare); interferenze elettromagnetiche esterne (EMI), che si possono verificare in presenza di campi elettrici molto intensi con conseguente

inibizione o aritmie dovute a *oversensing* del pacemaker. La configurazione bipolare ha il vantaggio invece di eliminare pressoché totalmente tali problemi, ottenendo un *sensing* più selettivo. I vantaggi della configurazione unipolare rispetto a quella bipolare sono lo spessore minore e la maggiore affidabilità a lungo termine, seppure la differenza non sia attualmente così significativa. Il diametro di un elettrocatteter bipolare coassiale è 4-5 F (1 French=0.33 mm).

Il corpo di un elettrocatteter è composto da un filo conduttore che porta la corrente dal generatore di impulsi alla punta dell'elettrodo stimolante. Questo conduttore è composto da una lega di nickel con altri metalli (cromo, cobalto, molibdeno) organizzati a spirale, con una parte cava interna attraverso cui si inserisce lo stiletto. I conduttori attuali sono multifilari, ossia composti ognuno da 4 fili rivestiti ciascuno da uno sottile strato isolante. La disposizione a spirale è stata studiata per consentire un'alta flessibilità e una grande resistenza alle torsioni a cui l'elettrodo viene sottoposto ad ogni battito cardiaco e durante l'impianto. Il conduttore ha una bassissima resistenza elettrica (poche decine di Ohm). Nella configurazione unipolare vi è solamente un conduttore quadrifilare (Figura 2.17), mentre nella bipolare due. Attualmente le due spirali sono una all'interno dell'altra (coassiali) in modo da rendere l'elettrocatteter sottile quasi quanto quello unipolare e più resistente alle sollecitazioni.

L'isolamento dell'elettrocatteter deve estendersi dal connettore al catodo stimolante, con l'interruzione dell'anodo se bipolare. I materiali utilizzati sono di due tipi: poliuretano e silicone (Figura 2.17).

L'elettrocatteter contiene oltre al filo conduttore del segnale di stimolazione anche quello di *sensing*, che conduce il segnale cardiaco intrinseco al circuito di *sensing*, ed eventualmente quello per la defibrillazione (Figura 2.17), qualora il pacemaker fosse abilitato a stimolare il cuore con segnali ad alta tensione. [4,5]

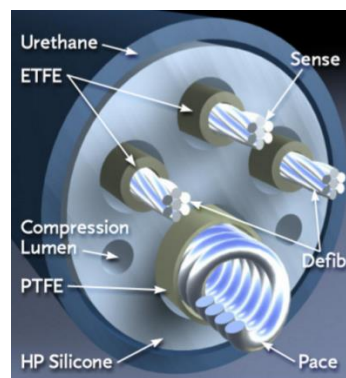


Figura 2.17. Sezione trasversale di un elettrocatteter unipolare

Gli elettrodi

I primi elettrodi avevano una superficie di stimolazione molto elevata (100 mm²). Poiché per la seconda legge di ohm si ha che

$$R = \rho * \frac{l}{A}$$

dove R rappresenta la resistenza dell'elettrodo, ρ la resistività del materiale, l e A rispettivamente lunghezza e area dell'elettrodo, si ha che tanto maggiore è la superficie elettrodica tanto minore è l'**impedenza** (resistenza) **di pacing** e quindi tanto maggiore il flusso di corrente e la soglia di stimolazione, se V è la tensione di stimolazione necessaria, in quanto per la prima legge di ohm:

$$V = R * I.$$

Per ovviare all'eccessivo consumo di corrente, alla fine degli anni '70 le superfici di stimolazione sono state ridotte a 10-12 mm² e le impedenze di *pacing* sono salite a 400-800 Ω , sino ad arrivare a superfici di 1,2 mm² e impedenza medie di 800-1000 Ω .

La riduzione della superficie di stimolazione dell'elettrodo determina un aumento della cosiddetta **impedenza di polarizzazione**. L'impedenza di polarizzazione è la resistenza al flusso di corrente causata dalla concentrazione di particelle cariche elettricamente (ioni) in prossimità dell'elettrodo. L'impedenza di polarizzazione diminuisce l'efficienza della stimolazione perché comporta uno spreco di energia. Il meccanismo con cui si genera questo tipo di impedenza è il seguente. Tutti i fluidi corporei sono elettroliti, vale a dire sostanze che contengono particelle cariche (ioni) e che sono in grado di condurre elettricità. Durante la stimolazione, l'elettrodo a contatto con il muscolo cardiaco si polarizza, ossia sulla sua superficie si accumula una certa quantità di cariche elettriche (positive o negative). Queste cariche attirano gli ioni di segno opposto presenti negli elettroliti che si trovano a contatto con l'elettrodo, cioè i fluidi presenti nel muscolo cardiaco. Gli ioni si raccolgono in prossimità della superficie dell'elettrodo formando una barriera di cariche di segno opposto a quelle raccolte nell'elettrodo stesso. Le due barriere di cariche formano un condensatore che per sua natura immagazzina una certa quantità di cariche durante un flusso di corrente. Questa quantità di carica immagazzinata determina una differenza di potenziale elettrico che si

oppone al flusso stesso, determinando quindi la necessità di aumentare l'energia erogata dalle batterie del generatore per ottenere la stessa quantità di flusso di carica elettrica (corrente).

Per ridurre l'impedenza di polarizzazione sono stati introdotti elettrodi la cui superficie è caratterizzata da un alto grado di porosità. L'elettrodo a **punta porosa** ha una superficie geometrica esterna piccola ma una superficie reale molto elevata a causa dell'estrema estensione degli spazi all'interno delle porosità, per cui ha una bassa impedenza di polarizzazione ma una elevata impedenza di *pacing*, che consentono un basso consumo di energia e quindi l'allungamento della durata delle batterie. Inoltre la riduzione di polarizzazione insieme all'aumento della superficie reale ha permesso di raggiungere una maggiore affidabilità di *sensing*.

I materiali usati per costruire la punta dell'elettrodo sono molteplici. Quando le superfici di stimolazione erano lisce, i materiali più utilizzati erano il platino e il platino-iridio, utilizzato per la sua elevata resistenza superficiale alla corrosione. Per ottenere superfici porose sono utilizzati molti materiali diversi, come platino, carbonio, titanio, trattati in vario modo per raggiungere la maggiore porosità possibile. Sono stati ottenuti materiali quali carbonio pirolitico, nitrato di titanio, titanio rivestito con ossido di iridio.

All'interfaccia elettrodo-tessuto miocardico si verifica una reazione infiammatoria da corpo esterno, causando un aumento della soglia di stimolazione, dovuto alla riduzione di densità di corrente in prossimità delle cellule attive del cuore, soprattutto nei giorni successivi all'impianto (approssimativamente nel primo mese). Questo accade perché l'elettrodo stimolante è composto dall'elettrodo reale con sovrapposta la capsula fibrosa. Una bassa soglia di stimolazione si ottiene riducendo la reazione infiammatoria e quindi la riduzione di formazione di tessuto fibroso attorno all'elettrodo. Per ridurre l'infiammazione e quindi la capsula fibrosa sono stati introdotti gli elettrodi a **rilascio di steroide**. Un elettrodo di questo tipo, come si vede dalla Figura 2.18, ha dietro alla punta uno spazio contenente gomma siliconica impregnata di corticosteroide (1 mg di desametasone sodio fosfato), che viene gradualmente liberato nel tempo verso l'esterno dall'elettrodo nel punto di contatto con il miocardio.

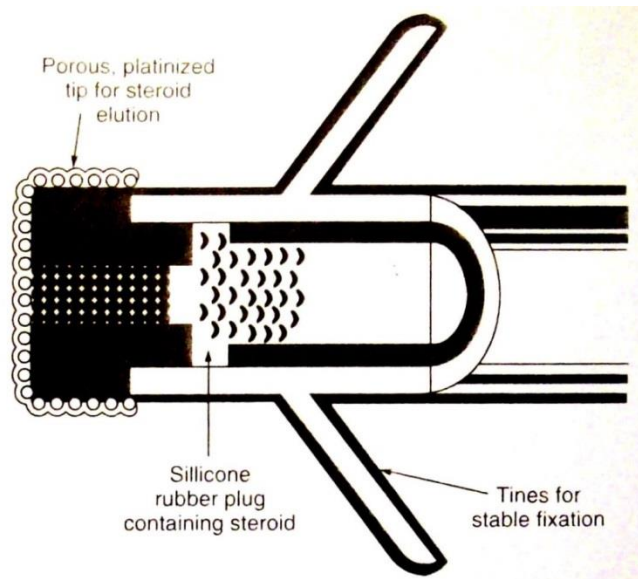


Figura 2.18. Elettrodo poroso a rilascio di steroide

L'efficacia è dimostrata dalla quasi completa eliminazione dell'aumento di soglia di stimolazione nei giorni successivi all'impianto. Questo ha permesso di ridurre la quantità di energia richiesta e di allungare la vita della batteria.

Tipicamente gli elettrodi sono fissati al tessuto tramite alette (elettrodo poroso) o tramite vite. Il traumatismo prodotto dalla vite è nettamente maggiore e di conseguenza la soglia di stimolazione e il *sensing* sono generalmente peggiori.

Il segnale intrinseco che deve essere rilevato incontra un'impedenza, definita come impedenza di *sensing* elevata che non è dovuta in modo preponderante né all'impedenza dell'elettrodo (che è la stessa sia per il *pacing* che per il *sensing* e che non è maggiore a $1.5 \text{ k}\Omega$), né al filo conduttore ma all'impedenza di ingresso del circuito di rilevazione che può essere $20 \text{ k}\Omega$ o superiore. Un'alta impedenza di ingresso permette di degradare il meno possibile il segnale intrinseco. [4,5]

2.6 L'impianto di pacemaker

L'aspetto chirurgico

L'impianto più comune è quello con cateteri endocardici che si differenziano dagli epimiocardici per la fissazione degli elettrodi. I primi hanno gli elettrodi fissati nella parte interna della camera cardiaca mentre gli altri sono connessi alla parete esterna del

cuore. Nel secondo caso l'intervento viene fatto a cuore aperto, in anestesia totale, e per questo eseguito in una vera e propria sala operatoria. L'impianto endocardico avviene in anestesia locale e può essere realizzato in un laboratorio di elettrofisiologia che ha comunque le stesse condizioni di pulizia e sterilità di tipo chirurgico.

L'impianto (con cateteri endocardici) di tipo convenzionale (Figura 2.19) prevede la stimolazione dell'atrio e/o del ventricolo destro. La procedura inizia con una incisione su una vena (cefalica o succlavia, raramente giugulare), viene poi spinto l'elettrocattetero fino all'atrio destro ed eventualmente attraverso la valvola atrioventricolare destra e il ventricolo destro, grazie all'introduttore (tubicino con valvola emostatica all'estremità esterna che costituisce la comunicazione diretta tra l'operatore e l'interno del corpo) e alla guida.

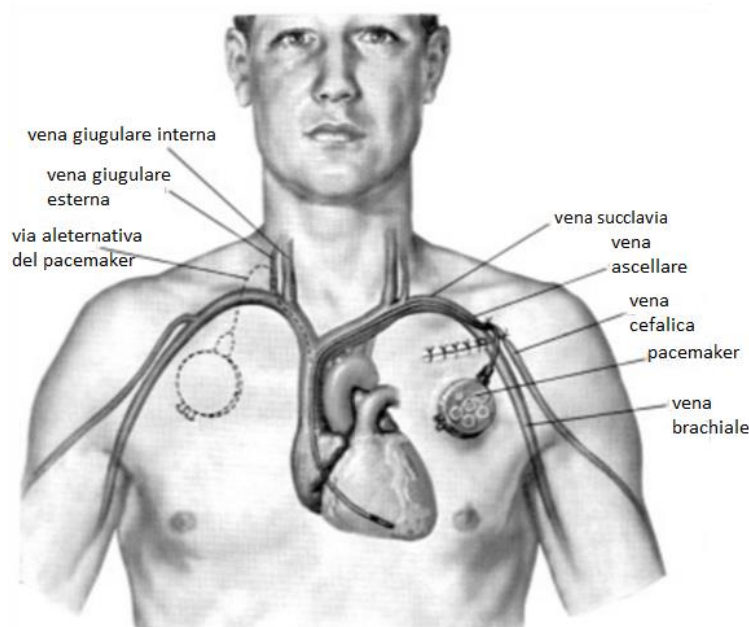


Figura 2.19. Impianto di pacemaker con accesso venoso cefalico

Generalmente il catetere ventricolare è posizionato all'apice del ventricolo destro mentre quello atriale nell'auricola atriale destra. La fluoroscopia è spesso usata durante la procedura per assicurare il corretto posizionamento del catetere (confermato dalle verifiche della soglia di *pacing* e *sensing*). Una incisione superficiale è poi fatta in una zona appropriata del torace superiore, ad esempio sotto la clavicola. Il generatore è messo nella tasca fatta dall'incisione. Il catetere raggiunge il generatore percorrendo un tunnel sottocutaneo ed è collegato ad esso attraverso i connettori. Per completare la

procedura le due incisioni sono chiuse. Dopo la procedura, i parametri del pacemaker sono programmati sulla base delle condizioni del paziente.

L'impianto di catetere non convenzionale, ossia nel cuore sinistro, indispensabile ad esempio per la stimolazione biventricolare, richiede l'impiego di tecniche diverse. La via di inserzione del catetere segue la metodica appena descritta. Raggiunta la cavità atriale destra, viene reperito l'ostio del seno coronarico e introdotto il catetere nel vaso fino a raggiungere una diramazione venosa corrispondente alla parete del cuore sinistro. Tale tecnica richiede un cateterismo diverso, a cui possono essere correlate complicanze dovute principalmente alla grande variabilità anatomica del seno coronarico. Talvolta può risultare impossibile il reperimento e la cateterizzazione del vaso.

I test elettrici

Dopo aver posizionato i cateteri, viene verificata l'adeguatezza dell'interfaccia punta elettrodo-endocardio eseguendo alcuni test elettrici: soglia di stimolazione, soglia di rilevazione e impedenza di stimolazione. Il rilevamento di questi parametri avviene mediante un apparecchio dedicato, connesso agli elettrocateteri, già posizionati nelle cavità cardiache.

L'analizzatore può generare impulsi di frequenza, durata e ampiezza regolabili e misura gli impulsi intrinseci.

- La **soglia di stimolazione** è la più bassa ampiezza di voltaggio richiesta per depolarizzare efficacemente il cuore. La soglia può variare in rapporto al tipo di elettrodo, alla sede di stimolazione e alla durata dello stimolo, come si vede in Figura 2.20a. Il grafico spiega che per stimolare il cuore con 1 V, è necessario un segnale di durata maggiore o uguale a 0.7 ms. Valori tipici di soglia di stimolazione, subito dopo l'impianto, misurati ad una durata dell'impulso di 0.5 ms, sono quelli a tensione minore o uguale a 1.0 V, sia per la cattura (termine tecnico con cui si intende l'efficace stimolazione) dell'atrio che del ventricolo. Il calcolo della misurazione della soglia di stimolazione in genere si esegue facendo diminuire gradualmente la tensione dell'impulso elettrico, erogata per una durata costante in genere di 0.5 ms. Come già anticipato, la tensione di

soglia cresce bruscamente dopo l'intervento e si stabilizza dopo alcuni mesi come si può notare dalla Figura 2.20b.

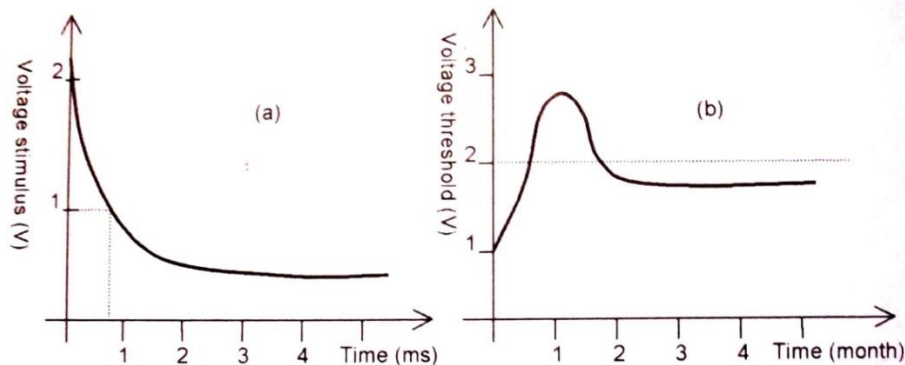


Figura 2.20. Relazione tra la tensione e la durata dello stimolo (a); relazione tra la soglia di stimolazione e il tempo (b)

- La **soglia di rilevazione** rappresenta l'ampiezza del segnale intracardiaco spontaneo rilevato. Come per la determinazione della soglia di stimolazione è importante correlare i valori dell'analizzatore con quelli del generatore. Valori tipici per la soglia di rilevazione sono superiori a 1 mV in atrio (onda P) e superiori a 5 mV (onda R) in ventricolo. In pazienti con soglie di rilevazione ventricolare ai limiti dei valori accettabili, 4-5 mV, è particolarmente importante la misura della *slew rate* (variazione di voltaggio). Se infatti il paziente ha un valore tipico di 3 V/s è assicurata una adeguata rilevazione del segnale anche nel caso appena descritto. Una *slew rate* e una soglia di stimolazione basse rispetto ai loro valori nominali comportano problemi di *sensing*, tra cui la discriminazione tra onda R e onda T.
- L'**impedenza di stimolazione** è la resistenza che oppongono il filo conduttore e l'interfaccia elettrodo-tessuto e si misura normalmente stimolando il cuore a tensione costante di 5 V per una durata di 0.5 ms, e registrando la corrente. L'impedenza si ricava dalla prima legge di Ohm. Valori tipici di impedenza sono compresi tra 500 e 1500 Ω .

Riassumendo,

- Soglia di stimolazione: $\leq 1 \text{ V}$ in atrio
 $\leq 1 \text{ V}$ in ventricolo
- Soglia di rilevazione: $\geq 1 \text{ mV}$ in atrio
 $\geq 5 \text{ mV}$ in ventricolo
- Impedenza di stimolazione: $500 \Omega \leq R \leq 1500 \Omega$

La misura delle soglie serve per programmare con adeguato margine di sicurezza i valori di *sensing* e di *pacing*. Il margine di sicurezza per la stimolazione rappresenta la quota minima di energia da sommare al valore di soglia per garantire, con ragionevole sicurezza, una stimolazione efficace nel tempo, comprendendo anche tutte quelle condizioni che determinano più o meno transitori incrementi della soglia di stimolazione (scompenso cardiaco, alcuni farmaci, ipotiroidismo, infarto miocardico, esercizio fisico). Poiché possiamo esprimere l'energia di uno stimolo come

$$E = \frac{V^2 * t}{R}$$

dove V è la tensione dell'impulso, t la durata dell'impulso e R la resistenza di stimolazione, si può raddoppiare la tensione di soglia misurata così da avere un fattore di sicurezza pari a 4. Infatti l'energia comprendente il margine di sicurezza diventa, chiamando la tensione di soglia misurata V_S

$$E = \frac{(2 * V_S)^2 * t}{R} = 4 * \frac{V_S^2 * t}{R}$$

Si può anche considerare la tensione di soglia misurata e prendere una durata dell'impulso pari al triplo di quella utilizzata nella misurazione.

Con riferimento al *sensing*, un adeguato margine di sicurezza prevede l'impostazione di un valore di soglia pari alla metà dell'ampiezza del segnale misurato.

La misura delle soglie va eseguite anche nei primi follow-up che seguono l'impianto. Successivamente i test possono poi essere rinviati se non necessari. [4,5,6]

Capitolo III

I rate-responsive pacemaker

Come descritto nei precedenti capitoli, i primi pacemaker erano progettati per funzionare ad una frequenza di stimolazione fissa, senza alcun tentativo di riprodurre il normale funzionamento del cuore. Successivamente, i progressi tecnologici hanno permesso di sviluppare pacemaker in grado di adattare la frequenza di stimolazione all'attività spontanea residua del cuore, rilevando l'attività atriale intrinseca e regolando di conseguenza la frequenza di stimolazione ventricolare.

A partire dalla metà degli anni '80, l'evoluzione tecnologica dei pacemaker con l'introduzione di sensori artificiali (pacemaker *rate-responsive*) ha permesso di superare il problema dell'incompetenza cronotropa nei soggetti destinati all'impianto di pacemaker. L'incompetenza cronotropa indica l'incapacità del cuore di regolare in modo appropriato la frequenza cardiaca in risposta a stress fisiologico. La prevalenza di incompetenza cronotropa è stimata essere presente dal 20% al 58% nei destinatari di pacemaker. Diversi studi hanno dimostrato il beneficio clinico della stimolazione *rate-responsive*, con conseguente miglioramento del *cardiac output*, durante l'attività fisica nei pazienti con incompetenza cronotropa (conseguente alla malattia del nodo seno o un avanzato blocco atrio-ventricolare), confrontata con la stimolazione a frequenza programmata. Molti altri studi hanno dimostrato che la capacità di esercizio, la variazione di *stroke volume* negli esercizi e il consumo massimo di ossigeno dipendono prevalentemente dalla variazione di frequenza cardiaca in molti soggetti.

La stimolazione a frequenza adattabile è stata progettata per incrementare la frequenza cardiaca in accordo ai bisogni metabolici durante attività fisiche, mentali e emotive. Pacemaker *rate responsive* controllano la frequenza cardiaca rilevando, oltre alla frequenza atriale, segnali fisiologici o fisici. Idealmente i sensori *rate-adaptive* dovrebbero riprodurre il più possibile la funzione del nodo del seno. A tale scopo, diverse proprietà devono essere soddisfatte:

1. l'uscita cronotropa dovrebbe rispondere tanto prontamente quanto il normale nodo del seno;
2. i sensori dovrebbero eseguire una rilevazione altamente specifica e sensibile della necessità di incrementare la frequenza cardiaca;

3. i sensori dovrebbero fornire un'uscita proporzionale alla domanda metabolica;
4. la riduzione di frequenza durante il recupero successivo all'attività dovrebbe seguire le esigenze metaboliche (quindi dovrebbe essere rapida dopo esercizio breve mentre la riduzione di frequenza dovrebbe avvenire più lentamente o dopo una attività più lunga e intensa in risposta al debito di ossigeno o condizioni patologiche come l'insufficienza cardiaca);
5. il sistema *rate-responsive* dovrebbe operare idealmente in un sistema a circuito chiuso, rendendo la frequenza adattiva insensibile a *inputs* non correlati al cuore.
6. sensori dedicati dovrebbero evitare *overpacing* indesiderato e il bisogno di complessa programmazione.

Sono stati investigati parametri differenti per controllare la frequenza del pacemaker: saturazione dell'ossigeno, pH venoso, intervallo QT, movimento del corpo, frequenza respiratoria, *stroke volume*, temperatura venosa centrale, ventilazione al minuto, picco di accelerazione endocardica, variazioni dell'impedenza del ventricolo destro durante il ciclo cardiaco e dell'impedenza transvalvolare. Studi clinici hanno delineato vantaggi e limiti dei diversi parametri rilevati. Infine la complessità dell'impianto e della programmazione, l'evidente instabilità dovuta all'influenza di condizioni esterne o malattie concomitanti, hanno definito l'inadeguatezza di alcuni di questi parametri, e solo alcuni di questi indicatori sono utilizzati nella tecnologia a sensore singolo o doppio.

Sistemi *closed loop* e *open loop*

Un sistema *rate-adaptive* può operare come circuito aperto (*Open Loop*) o come circuito chiuso (*Closed Loop System, CLS*). In un sistema a circuito chiuso (Figura 3.1), la variazione di un parametro fisiologico è utilizzata per regolare la frequenza cardiaca, che a sua volta modifica il parametro misurato in direzione opposta, di modo che il parametro fisiologico torni al suo valore di base.

Un esempio di sistema a circuito chiuso è la rilevazione della saturazione di ossigeno nel sangue venoso misto (*Content Venous Oxygen, CVO₂*). L'esercizio fisico in assenza di un adeguato *cardiac output* comporta un aumento dell'estrazione di ossigeno, ad opera dei tessuti, e quindi una diminuzione del *CVO₂*. In un sistema *rate-adaptive* la diminuzione di *CVO₂* prevede l'aumento di frequenza cardiaca fino a quando il *cardiac output* non raggiunge il livello adeguato all'esercizio con conseguente riduzione

dell'estrazione di ossigeno e un aumento di CVO_2 . Sotto condizioni di equilibrio, la frequenza di stimolazione si autoregola per mantenere il massimo CVO_2 . Perciò, un sistema a circuito chiuso è caratterizzato da un *feedback* negativo.

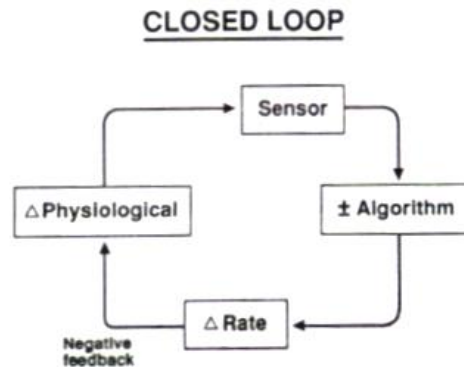


Figura 3.1. Sistema a sistema chiuso: una variazione fisiologica rilevata dal sensore è convertita in una variazione di frequenza usando un algoritmo. La variazione di frequenza risultante induce una variazione del parametro fisiologico nella direzione opposta, stabilendo quindi un feedback negativo

L'intervento del medico sulle impostazioni dell'algoritmo è minimo poiché il sistema è completamente automatico. Inoltre, ogni successiva variazione nelle condizioni cardiovascolari del paziente non richiede l'intervento del medico poiché il sistema ottimizzerà automaticamente il CVO_2 . Il medico può indirettamente controllare le variazioni di frequenza in un sistema a circuito chiuso decidendo la velocità della frequenza di stimolazione nel raggiungere il livello ideale di CVO_2 , oltre che agendo sulla *lower rate* e sull'*upper limit rate*. Un sistema a circuito chiuso è altamente fisiologico sebbene i parametri spesso richiedono l'uso di uno speciale elettrodo di stimolazione per la rilevazione.

La logica a circuito aperto è usata nella maggior parte dei sensori attualmente disponibili, che rilevano sia un parametro fisiologico che fisico (Figura 3.2). In un tale sistema, la variazione di frequenza non innesca un *feedback negativo* sul valore del parametro iniziale. Perciò, il medico gioca un ruolo importante nel relazionare le variazioni del parametro rilevato dal sensore con le variazioni in frequenza clinicamente desiderate. Un esempio è il sistema che rileva il movimento del corpo (*activity sensing*). L'esercizio fisico provoca un'accelerazione che viene rilevata da questo tipo di sensore

e che può essere usata per incrementare la frequenza di stimolazione. Tuttavia, l'aumento della frequenza di stimolazione non modificherà il movimento del corpo.

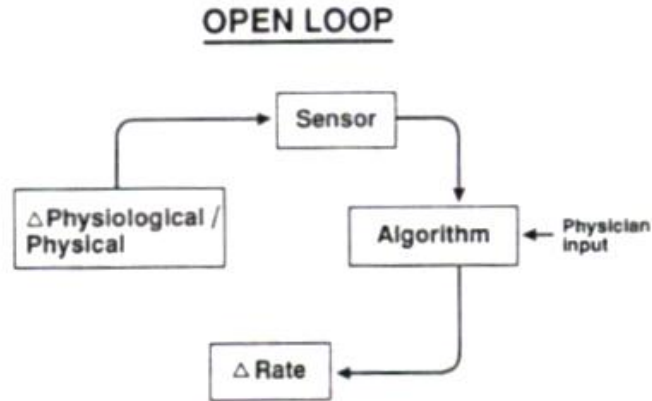


Figura 3.2. Sistema a circuito aperto: una variazione fisica/fisiologica rilevata dal sensore è convertita in una variazione di frequenza usando un algoritmo. La risultante variazione di frequenza non ha un feedback negativo sul parametro fisico/fisiologico.

Il principale vantaggio di un sistema a circuito aperto è la facilità di implementazione, che spesso non richiede speciali elettrodi di stimolazione. Oltre ad essere meno fisiologico del sistema a circuito chiuso e a richiedere una considerevole programmazione clinica, tale sistema può a volte essere soggetto ad un feedback positivo che porta ad un eccessivo aumento di frequenza. Per esempio, nei primi sistemi con sensore sensibile all'intervallo QT, che usavano una relazione lineare, l'incremento di frequenza durante l'esercizio fisico poteva accorciare eccessivamente l'intervallo QT. Questo evento poteva essere interpretato erroneamente dal pacemaker come una richiesta di aumento di frequenza. [9,10,11]

3.1 Sensori rate-responsive tradizionali

pH sensing

A metà degli anni '70, Cammilli et al. [9] dotarono un dispositivo impiantabile di un sensore chimico che rilevava il pH nel sangue venoso. Un incremento del metabolismo

dei tessuti (in particolare i muscoli) durante attività fisica determina un incremento di produzione di anidride carbonica e una conseguente diminuzione di pH nel sangue venoso (che trasporta l'anidride carbonica per l'eliminazione nei polmoni). Nei pazienti con incompetenza cronotropa e con una inadeguata gittata cardiaca, il cambiamento del pH venoso è maggiore che in individui sani, perciò la rilevazione di pH fu usata come parametro per la risposta in frequenza.

Il sensore consisteva in un elettrodo di *sensing* ad anello in iridio/ossido di iridio, situato a livello atriale di un convenzionale catetere ventricolare, e un elettrodo di riferimento (argento/cloruro di argento), inserito nella cassa del pacemaker (Figura 3.3a). L'esercizio fisico induceva una rapida caduta del pH del sangue con corrispondente aumento della frequenza di stimolazione. Il livello di pH tornava al valore di base dopo circa quindici minuti dal termine dell'attività fisica (Figura 3.3b). Il sensore era anche in grado di rispondere a stimoli emozionali e al freddo.

Purtroppo questo sensore non si dimostrò stabile a lungo termine e fu abbandonato. Studi più recenti suggeriscono l'uso di iridio/ossido di iridio come elettrodo di riferimento.

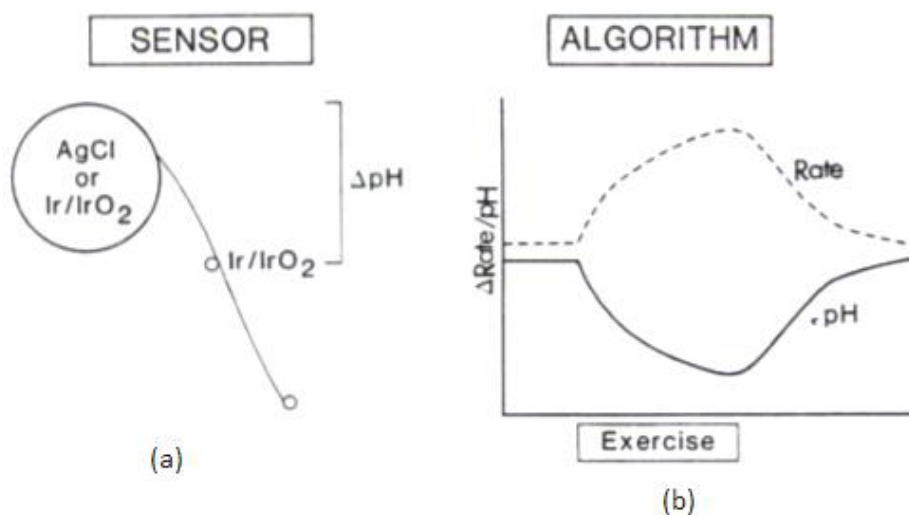


Figura 3.3. Sensore di pH venoso (a); algoritmo del sensore (b)

Temperatura venosa centrale

Weisswange et al. [11] suggerirono per primi di utilizzare le variazioni di temperatura del sangue venoso centrale (*Central Venous Temperature, CVT*) durante esercizio fisico come biosensore della domanda metabolica. Durante l'attività fisica il calore generato dai muscoli comporta una variazione di temperatura nel sangue venoso. Laczkovics et al. [11], usando un termistore (sensore di temperatura che sfrutta la variazione di resistenza elettrica), collocato nel ventricolo destro, mostrarono un aumento di temperatura fino a 1.5°C, dopo un ritardo di 20-40 secondi dall'inizio dell'attività (Figura 3.4a). Parte di questo ritardo è dovuto alla diminuzione di temperatura causato dal ritorno venoso del sangue periferico a temperatura più bassa. Questa riduzione di temperatura è variabile e può dipendere anche dall'assenza o dalla presenza di esercizi fisici precedenti. Inoltre, la variazione di temperatura, nel sangue venoso centrale, può essere influenzata anche da altri fattori quali: riduzione di flusso del sangue venoso periferico, ridotta dissipazione di calore in pazienti anziani. Tenendo conto di questo abbassamento di temperatura iniziale, sono stati studiati alcuni algoritmi che regolano la risposta della frequenza di stimolazione in vari modi. Uno di questi prevede l'innalzamento della frequenza di stimolazione in presenza di una marcata riduzione della temperatura del sangue venoso centrale. Tale valore di stimolazione viene mantenuto fino a quando la temperatura non ritorna a valori di base ed eventualmente viene incrementato se aumenta la temperatura (Figura 3.4b). Un altro algoritmo ignora la riduzione di temperatura iniziale e mantiene la frequenza di stimolazione. Quando la temperatura supera il valore di base aumenta la frequenza di stimolazione in maniera proporzionale al CVT (Figura 3.4c).

Tale sistema è affetto da diverse complicazioni tecniche. Innanzitutto è sensibile ai cambiamenti nella temperatura dovuti per esempio ad una bevanda fresca o alla febbre. Inoltre nel primo algoritmo illustrato la frequenza di stimolazione che si instaura a seguito dell'iniziale abbassamento di temperatura nel sangue venoso è un valore del tutto arbitrario e non tiene conto nel tipo di attività che effettivamente il paziente sta svolgendo. La riduzione di temperatura è imprevedibile perché potrebbe non presentarsi all'inizio di un esercizio fisico se questo è stato preceduto da un'altra attività che ha portato all'aumento della temperatura nel sangue venoso. La riduzione di temperatura che segue l'inizio dell'esercizio inoltre può essere confusa dall'algoritmo con quella che fisiologicamente si verifica alla fine dell'attività fisica. Infine, nei pazienti con

disfunzione cardiaca, la latenza nell'inizio dell'incremento della frequenza di stimolazione può risultare ancor più pronunciata.

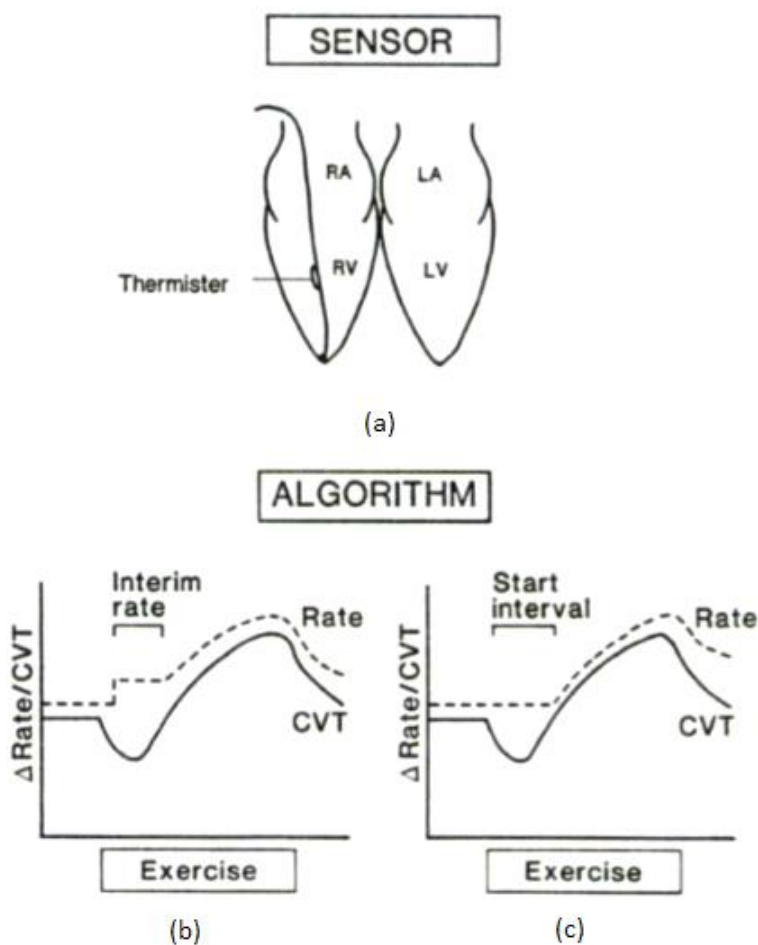


Figura 3.4. Sensore della CVT: termistore in ventricolo destro (a); due tipi di algoritmi del sensore CVT (b)

Saturazione di ossigeno nel sangue venoso misto

Variazioni del contenuto di ossigeno nel sangue venoso misto, misurate come saturazione di ossigeno nel ventricolo destro, furono successivamente valutate come possibili indicatori per il controllo della frequenza di stimolazione. Infatti l'attività fisica incrementa l'uscita cardiaca e l'estrazione di ossigeno dal sangue da parte dei tessuti. Se l'uscita cardiaca non aumenta in modo sufficiente da soddisfare l'aumentata estrazione di ossigeno, si verifica una brusca diminuzione della concentrazione di ossigeno nel sangue venoso misto. La misura della saturazione di ossigeno nel sangue

venoso misto (nel ventricolo destro) si basava sull'utilizzo di un sensore ottico e un diodo ad emissione di luce (LED), incorporati nella struttura dell'elettrodo (Figura 3.5a). Il principio alla base del funzionamento è lo stesso dei dispositivi esterni che misurano la saturazione del sangue, conosciuti come ossimetri. L'ossimetria è una tecnica di indagine che sfrutta il diverso modo di riflettere la luce dell'emoglobina e dell'emoglobina ossigenata.

Le variazioni di saturazione di ossigeno nel sangue possono essere utilizzate in un sistema a circuito chiuso (CLS), infatti ogni cambiamento nella frequenza di stimolazione aumenta la gittata cardiaca che riporta valori di ossigeno fisiologici anche durante l'attività fisica (Figura 3.5b).

Il principale problema tecnico che implicava l'uso di questo biosensore era che il segnale ricevuto dal sensore di ossigeno mostrava fluttuazioni dinamiche che dipendevano da numerosi fattori: le mutevoli condizioni di riflessione della luce attorno all'elettrodo, il movimento di eritrociti con diverso livello di saturazione di ossigeno, l'incompleta miscelazione del sangue, la posizione del sensore nella cavità ventricolare destra, e la direzione del fascio di luce emesso. Un ulteriore limite di questo sensore risiedeva nell'eventuale deposito di fibrina e trombi sul sensore ottico che influenza la rilevazione della saturazione dell'ossigeno. Questo problema fu tuttavia superato usando un assorbimento differenziale con due emettitori di luce a diversa lunghezza d'onda, piuttosto che il valore assoluto misurato con una sola lunghezza d'onda, di modo da annullare l'effetto dei depositi, uguale su entrambi i sensori.

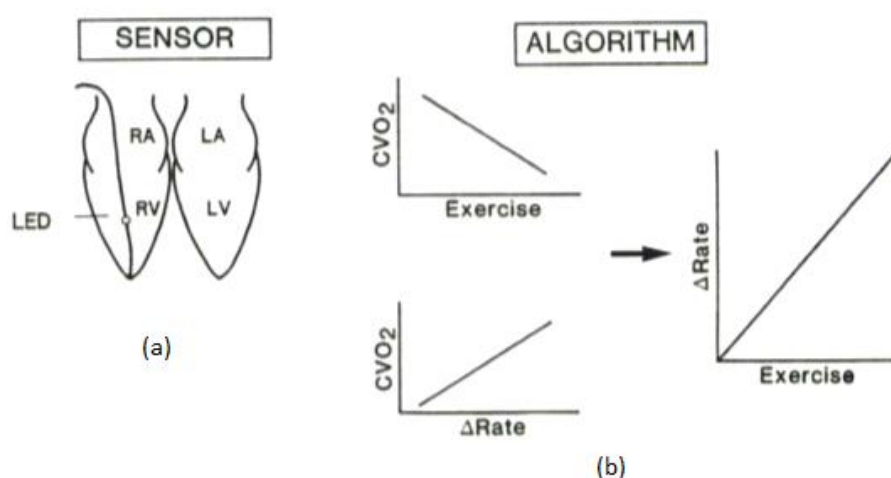


Figura 3.5. Sensore di saturazione di ossigeno nel sangue venoso misto (a); algoritmo del sistema a circuito chiuso del sensore (b)

Intervallo QT

L'intervallo QT è un altro parametro che è stato studiato per controllare la frequenza di stimolazione. Questo intervallo è accorciato dall'aumento di catecolamine circolanti, che costituiscono un indicatore fisiologico per adattare la frequenza di stimolazione in risposta all'aumento dell'attività simpatica indotta dall'esercizio o dall'emozione. Il sensore misura l'intervallo tra lo *spike* ventricolare (onda indotta dalla stimolazione sul ventricolo) e l'onda T endocavitaria corrispondente (Figura 3.6a). Quando l'intervallo dell'onda T rientra all'interno di una finestra temporale programmata, occorre una risposta modulata in frequenza. Inizialmente l'algoritmo del sensore si basava sulla relazione lineare tra la frequenza cardiaca e l'intervallo QT. Quando però si scoprì che la relazione non era lineare, furono inventati nuovi algoritmi (Figura 3.6b).

I sensori che misurano l'intervallo QT sono altamente specifici; forniscono incremento sostenuto di frequenza cardiaca, guidata dal sensore, durante il recupero post esercizio, per compensare il debito di ossigeno e sono sensibili allo stress mentale. Tuttavia, la misurazione dell'intervallo QT può essere inaffidabile a causa della mancata rilevazione di un'onda T; questo sensore non può essere utilizzato in pazienti con infarto miocardico acuto, è influenzato da farmaci, disturbi elettrolitici, incremento di catecolamine circolanti, condizione comune in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia. Siccome richiede la stimolazione ventricolare, in quanto misura l'intervallo di tempo tra lo stimolo ventricolare generato e il picco dell'onda T, non può essere usato in modalità AAIR.

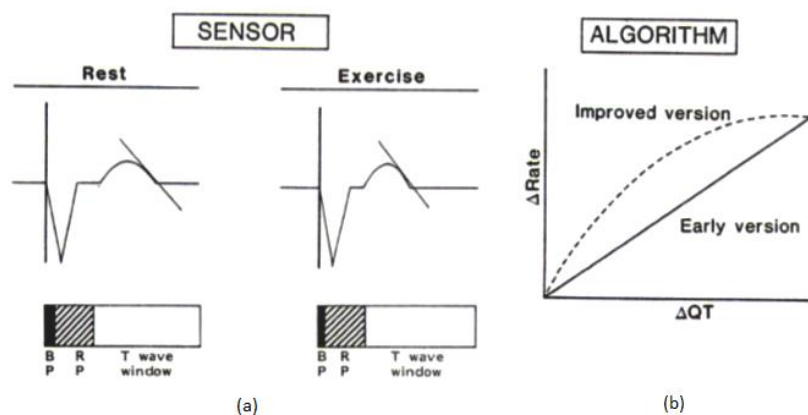


Figura 3.6. Il sensore misura l'intervallo QT che si accorcia durante l'attività fisica (a); versione iniziale e migliorata della relazione tra la variazione di frequenza e la variazione della durata dell'intervallo QT

Variabili respiratorie

La respirazione è stata usata come sensore per stabilire il controllo della frequenza fisiologica del cuore. La rilevazione delle variabili respiratorie (frequenza respiratoria e ventilazione minuto) viene monitorata dalle variazioni di impedenza transtoracica, misurata tra due elettrodi, attraverso i quali viene fatta circolare una corrente alternata a bassa intensità.

Nel 1983 fu impiantato il primo pacemaker sensibile alla frequenza respiratoria (*Respiratory Rate*, RR). L'uso della RR come sensore dimostrò un significativo miglioramento della tolleranza all'esercizio, in confronto alla stimolazione a frequenza programmata.

L'impedenza veniva misurata tra la cassa del pacemaker e l'elettrodo in punta di un elettrocaterere ausiliario impiantato per via sottocutanea (Figura 3.7a). Recentemente, viste le problematiche dovute all'uso di un elettrodo dedicato, è stato introdotto nell'elettrocaterere stimolante un elettrodo ausiliario che viene a trovarsi all'altezza della vena cava superiore. Rossi et al. [11] dimostrarono che tra la frequenza di stimolazione e il consumo di ossigeno vi era una relazione lineare (Figura 3.7b) nel 70% dei pazienti, mentre nel 20% era lineare fino alla soglia anaerobica, da qui in poi la frequenza tendeva a diminuire nonostante l'aumento del carico di lavoro e del consumo di ossigeno. Nel 10% dei pazienti la rilevazione della respirazione si dimostrava errata a causa di enfisema polmonare, obesità, posizione inadeguata dell'elettrodo ausiliario o ad artefatti dovuti al movimento degli elettrodi.

In seguito, ebbe molto successo l'utilizzo della ventilazione minuto (*Minute Ventilation*, VM), aria mobilizzata in un minuto, un indice più attendibile per rilevare la risposta sinusale durante l'attività fisica. In un soggetto normale, all'inizio di un esercizio, per incrementare la ventilazione minuto ($MV = \text{volume corrente} \times \text{frequenza respiratoria}$) contribuisce di più l'aumento del volume corrente rispetto a quello della frequenza respiratoria. Pacemaker che usano questo tipo di sensore elettrico cambiano la frequenza di stimolazione in risposta sia alla frequenza respiratoria che al volume corrente. La VM può essere misurata dalle variazioni di impedenza, utilizzando l'elettrodo ad anello prossimale dell'elettrocaterere bipolare e la cassa del generatore come coppia di elettrodi alimentati e l'elettrodo distale e la cassa come coppia di elettrodi rilevati (Figura 3.7c). Sebbene l'attività nervosa comporti variazioni quasi istantanee della ventilazione all'inizio di un esercizio, l'algoritmo utilizzato per il

calcolo della VM nei pacemaker mostrava un ritardo di 35-40 secondi prima che si potesse osservare una risposta in frequenza. La velocità della risposta in frequenza è stata migliorata nei nuovi sensori di VM (Figura 3.7d).

I limiti di questi sensori includono una bassa affidabilità in soggetti con malattia polmonare ostruttiva, falsa reazione positiva in iperventilazione e interferenze con monitor cardiaco o la postura.

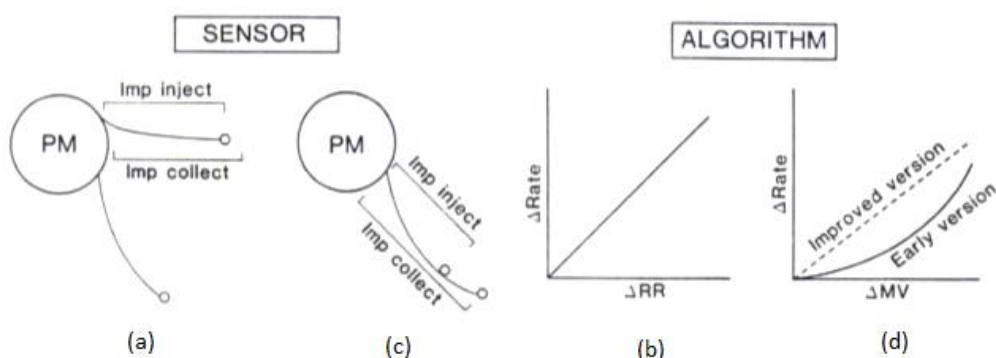


Figura 3.7. Sensore di RR (a) e di MV (b); algoritmo del sensore RR (c) e del sensore MV iniziale e migliorato (d)

Sensori di attività (*Activity sensing*)

I sensori di attività (che rilevano i movimenti e le vibrazioni corporee) sono i primi ad essere stati proposti, e di gran lunga i più comuni e ampiamente usati. L'attività può essere rilevata sia da un cristallo piezoelettrico (PZ) che da un accelerometro (Ac).

Il principio di funzionamento del cristallo piezoelettrico è basato sul riconoscimento delle onde di pressione muscolari, prodotte dall'attività fisica. Queste onde provocano una deflessione minima della cassa del pacemaker alla cui parete interna è attaccato il cristallo piezoelettrico (Figura 3.8a) che converte le onde in segnali elettrici. Le vibrazioni al di sopra di una certa soglia programmabile vengono contate (Figura 3.8b). La frequenza di tali vibrazioni può poi essere convertita in frequenza di stimolazione.

Il principio di funzionamento degli accelerometri si basa sulla rilevazione delle accelerazioni dovute ai cambiamenti posturali e i movimenti del corpo connessi all'attività fisica. L'accelerometro è posto all'interno della cassa del pacemaker (Figura

3.8c), collegato al circuito elettronico (E). Non presenta alcun collegamento con la parete della cassa per cui non è sensibile all'influenza della pressione muscolare. La risposta in frequenza alle accelerazioni misurate è programmabile (Figura 3.8d).

I sensori di attività hanno il vantaggio di essere di dimensioni ridotte e compatibili con pacemaker e cateteri standard, di richiedere un'energia minima, di offrire una rapida risposta, una veloce reazione al termine di un piccolo sforzo fisico e semplicità tecnica. Tuttavia, dopo esercizi più lunghi, un debito di ossigeno può richiedere un incremento di frequenza sostenuto, che non è fornito da sensori di attività durante il recupero perché questi sensori non sono in grado di riconoscere il debito di ossigeno. Comunque, bassa specificità con inappropriato incremento di frequenza in condizioni che non sono legate ad attività fisica (come ridere, tossire, guidare), il fatto che i sensori di attività non rispondono alle attività non collegate ai movimenti del corpo (esercizi isometrici, stress mentale o inadeguatezza metabolica in seguito a condizioni patologiche), e la possibile mancata corrispondenza tra intensità di esercizio e aumento di frequenza, rappresentano i principali limiti dei sensori di attività. [9,10,11]

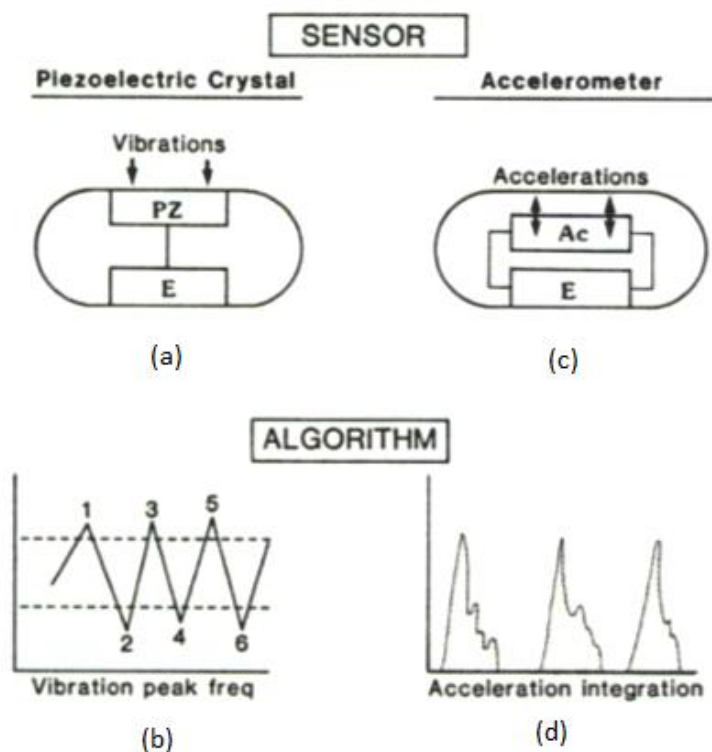


Figura 3.8. Sensori di attività: cristallo piezoelettrico (a) e accelerometro (b); algoritmo PZ (c) e Ac (d)

Combinazione e ottimizzazione dei sensori

Come descritto precedentemente, nessun singolo sensore (ed algoritmo ad esso associato) è in grado di soddisfare le specifiche richieste per riprodurre il comportamento del nodo del seno in tutte le diverse attività della vita quotidiana. Per superare questi limiti una possibile opzione è la combinazione di sensori diversi, che permette di combinare i vantaggi di differenti sensori, riducendone gli svantaggi. In tal modo, la combinazione di diversi sensori potrebbe imitare maggiormente la frequenza cardiaca intrinseca, se i sensori scelti sono complementari. La più comune combinazione include l'associazione di un sensore di attività, che dà una rapida risposta per attività fisica leggera e di breve durata, e un sensore metabolico, come l'intervallo QT o la VM, che fornisce una ritardata ma proporzionale e stabile accelerazione ad attività sostenuta e decelerazione durante il recupero. Un'altra opzione nei dispositivi *rate responsive* è di ottenere variazione circadiana di frequenza cardiaca con due differenti frequenze, una per il giorno e una per la notte. Sensori fisiologici e sensori di attività possono fornire variazioni di frequenze in base a quanto sollecitati. Sono programmate due frequenze cardiache più basse. Quando il sensore è costantemente sollecitato, è usata la frequenza diurna più bassa. Al contrario, quando il livello del segnale del sensore è basso per un periodo costante di tempo, il dispositivo commuta alla frequenza più bassa notturna. Sensori metabolici possono fornire una modulazione della pendenza della curva dell'algoritmo in accordo all'attività a lungo termine.

Indipendentemente dalla scelta dei sensori e dalla modalità di integrazione, le performance dei pacemaker possono essere aumentate, migliorando gli algoritmi che convertono le uscite dei sensori in cambiamenti di frequenza di *pacing*. La combinazione di sensori con diverse risposte in frequenza richiede adeguata miscelazione delle rispettive uscite dei sensori. La miscelazione può essere compiuta alla produzione del segnale. Il segnale risultante trasmesso all'algoritmo è una miscela dei due segnali forniti dai due sensori, ovvero la combinazione di una certa percentuale del segnale proveniente dal sensore di attività e una percentuale complementare del segnale proveniente dall'altro sensore.

Un altro criterio per la combinazione di sensori consiste nel dare priorità all'uno o all'altro sensore: il sensore di attività inizialmente determina una accelerazione del ritmo cardiaco da frequenza più bassa ad un plateau (programmabile 90-95 b/min). La frequenza torna più bassa se l'attività si ferma, o viene proporzionalmente aumentata a

partire dal valore di plateau fino alla frequenza massima programmata nel sensore, se è attivo il sensore della VM. Le informazioni dal sensore VM vengono utilizzate per il controllo della frequenza cardiaca durante la fase di recupero, post-attività. Il *sensors cross checking* (cioè il controllo incrociato tra sensori) è usato per evitare inappropriati incrementi di frequenza. Durante il controllo incrociato entrambi i sensori possono controllare l'altro e la frequenza di stimolazione cambia solo se entrambi o il sensore predominante è d'accordo. Per esempio, dopo la somministrazione di farmaco che accorcia l'intervallo QT, un sensore ad intervallo QT indicherebbe il bisogno di aumento di frequenza ma la frequenza di stimolazione non cambia perché il sensore di attività non è attivato. Al contrario, movimenti passivi del dispositivo attiveranno il sensore di attività e indicherebbero un incremento di frequenza, ma la frequenza di stimolazione non si modifica perché il sensore a intervallo QT non sarebbe attivato da questa manovra.

Algoritmi per l'ottimizzazione dei sensori definiscono la performance di sistemi di stimolazione a frequenza adattiva con sensore doppio. L'impostazione automatica è stata sviluppata in pacemaker complessi per semplificare la programmazione e ottimizzare il tempo. Tuttavia è necessario che il medico possa essere in grado di verificare che il pacemaker a frequenza adattabile risponda correttamente, in accordo alla necessità del paziente. Perciò, anche se questi sistemi sono generalmente affidabili, l'accesso manuale alla programmabilità del sensore è importante e deve essere eseguita dai medici con una conoscenza approfondita delle capacità dei sensori. [10]

3.2 Sensori rate-responsive emodinamici

I sensori emodinamici rilevano variazioni dell'attività emodinamica del cuore, che parzialmente dipende dal sistema nervoso autonomo il quale induce la regolazione inotropica (cioè di contrattilità) delle fibre del miocardio. Sotto condizioni fisiologiche, proprietà inotrope e cronotrope sono controllate allo scopo di modulare sinergicamente il *cardiac output* in base alla richiesta metabolica. Una volta che la compensazione emodinamica è raggiunta, la risposta autonoma viene ridotta. Grazie a questo intrinseco *feedback* negativo, nel caso di incompetenza cronotropica, la valutazione della contrattilità cardiaca consentirebbe un tempestivo adattamento con ridotto rischio di *overpacing*.

Specifici sensori emodinamici sono stati progettati per misurare la differente espressione della forza di contrazione cardiaca. I principali sensori che oggi sembrano misurare meglio i parametri dell'emodinamica sono: *Peak Endocardial Acceleration* (PEA) (1), impedenza ventricolare che guida una stimolazione a circuito chiuso (CLS) (2), impedenza transvalvolare (*Transvalvular Impedence* TVI) (3). [9]

1. *Peak Endocardial Acceleration*

Teoricamente, lo stato di contrazione del cuore può essere identificato in termini di meccanica ventricolare dalla massima velocità di accorciamento di elementi contrattili miocardici *unloaded*. Più di 20 anni fa, un pacemaker *rate-responsive*, basato sulla rilevazione del picco della funzione dP/dt del ventricolo destro, fu analizzato per guidare la frequenza di stimolazione; mentre il picco della dP/dt del ventricolo destro era stato dimostrato riflettere discretamente la totale proprietà contrattile del cuore, teoricamente le principali difficoltà potevano essere nella rilevazione a lungo termine di dP/dt , a causa dell'incapsulamento nel tessuto e al muscolo ventricolare che premeva sulla membrana del trasduttore.

La misura della vibrazione endocardica, per mezzo di un accelerometro nel ventricolo destro - solo durante la fase di sistole isovolumetrica - consente di valutare un parametro della contrattilità del cuore: il picco di accelerazione, detto *Peak Endocardial Acceleration* (PEA) (Figura 3.9). Il PEA è registrato da un accelerometro, posto sulla punta dell'elettrocatetere dedicato. Il sensore è alloggiato all'interno di una capsula rigida, perfettamente ermetica, che previene la generazione di artefatti che possono sorgere dalla compressione dell'elettrodo nel muscolo cardiaco durante la contrazione. Perciò, il sensore è sensibile solo alle vibrazioni della parete del ventricolo destro, generate dall'attività meccanica del cuore; un circuito elettronico associato pre-elabora il segnale per garantire la sua corretta trasmissione attraverso il catetere.

E' stato dimostrato che il PEA incrementa durante la stimolazione adrenergica e che segue le variazioni di frequenza cardiaca. E' interessante notare che, anche se il sensore è localizzato nel ventricolo destro, l'ampiezza del PEA è determinata dalla forza di contrazione del ventricolo sinistro, dove le vibrazioni miocardiche sistoliche sono generate. Il monitoraggio dinamico del PEA è in grado di fornire rapide risposte in frequenza con rendimento a lungo termine del catetere-sensore anche in pazienti con insufficienza cardiaca e ampi complessi QRS.

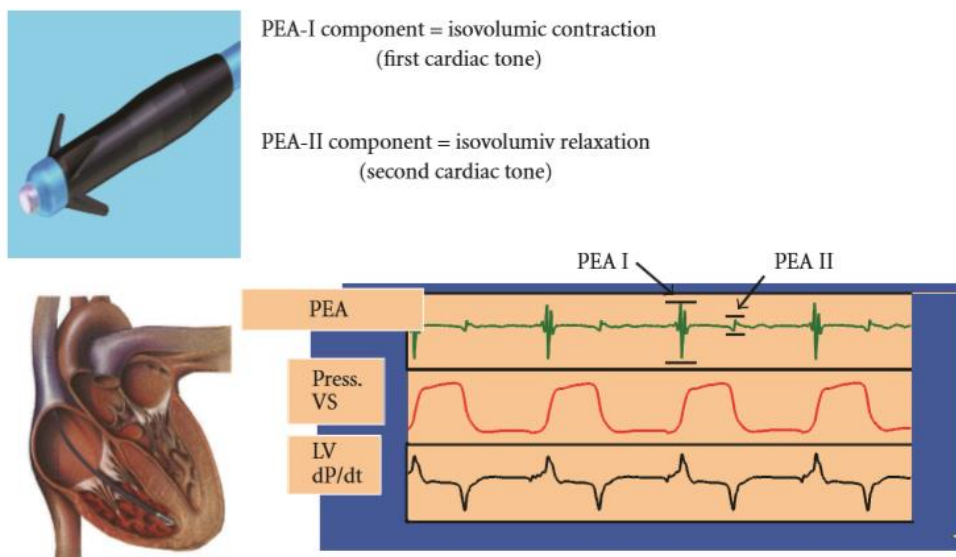


Figura 3.9. Sensore PEA: un accelerometro, collocato sulla punta dell'elettrocatteter, posizionato nel ventricolo destro, rileva PEA-I, relativo alla contrazione isovolumetrica, e il PEA-II, relativo al rilassamento isovolumetrico

Più recentemente, fu introdotta un'altra applicazione di accelerometro intracardiaco. In aggiunta al primo PEA (PEA I), registrato durante la sistole isovolumetrica, il sensore può rilevare un ulteriore segnale, che è definito PEA II (Figura 3.9). Il PEA II è registrato durante il rilassamento isovolumetrico e corrisponde al secondo tono cardiaco. Studi sperimentali indicano che l'ampiezza del PEA II riflette la velocità di crescita del gradiente di pressione attraverso la valvola aortica al momento della chiusura della valvola, che dipende sia dalla velocità di riduzione della pressione ventricolare (dP/dt negativa) che dal postcarico, sebbene il suo ruolo nella misurazione della funzione diastolica non sia ancora stato confermato.

Il segnale PEA può essere registrato in diverse posizioni del cuore; è stato recentemente dimostrato che il segnale PEA misurato in atrio è affidabile e proporzionale al segnale registrato in ventricolo. Dati sperimentali in animali indicano che il monitoraggio del PEA è possibile anche durante la fibrillazione atriale.

Il sensore PEA è solitamente combinato con sensori di attività, tuttavia, in vista della sua rapida e appropriata risposta alla frequenza cardiaca in condizioni diverse, la possibilità di usare il sensore PEA come singolo sensore deve essere considerata.

Il principale svantaggio della registrazione del PEA è la necessità di un catetere dedicato contenente l'accelerometro intracardiaco, che potrebbe limitare il numero di pazienti in grado di usufruire di questo tipo di sistema di sensore. [9,10]

2. Impedenza intracardiaca ventricolare

Un modo affascinante per ottenere un pacemaker in grado di riprodurre il controllo fisiologico della frequenza cardiaca sarebbe l'integrazione del dispositivo di stimolazione nel naturale sistema cardiocircolatorio. Questo concetto è stato realizzato nel sistema di stimolazione a circuito chiuso (CLS), che converte l'informazione della circolazione proveniente dal ventricolo destro in una frequenza cardiaca concorde. Anche sotto condizioni fisiopatologiche, le dinamiche della contrazione miocardica riflettono l'informazione proveniente dalla circolazione.

La regolazione inotropica influenza la contrattilità del miocardio, che di conseguenza riflette l'informazione sullo stato emodinamico e le richieste. Basati su questa relazione, i pacemaker CLS (Biotronik Gmb et Co., Germania) rilevano le variazioni della contrazione miocardica attraverso una misura intracardiaca e le trasforma in frequenza di stimolazione individuale. In questi pacemaker, le variazioni nella contrattilità miocardica riflettono le variazioni dell'impedenza intracardiaca, misurata tra l'elettrodo di punta ventricolare di un convenzionale elettrocatetere bipolare e la cassa del pacemaker. Durante la contrazione miocardica, le quantità di sangue e miocardio variano nelle vicinanze dell'elettrodo di punta: durante la pre-eiezione più sangue e meno muscolo, durante l'eiezione meno sangue e più muscolo (Figura 3.10a). Siccome la specifica resistenza del sangue differisce significativamente da quella del miocardio, le dinamiche della contrazione miocardica possono essere ben rilevate in una curva impedenza-tempo. Un incremento del volume sanguigno (e di conseguenza dell'angolo solido Ω) produce un decremento dell'impedenza intracardiaca (Figura 3.10b). Pertanto, monitorando l'impedenza intracardiaca, le variazioni nella contrattilità del miocardio possono essere misurate in modo affidabile (Figura 3.10c).

In studi recenti, è stato dimostrato che un pacemaker CLS-guidato, in una popolazione di pazienti con incompetenza cronotropica, consentiva risposte cardiovascolari complessivamente comparabili a quelle di individui sani durante tutto l'esercizio. [9]

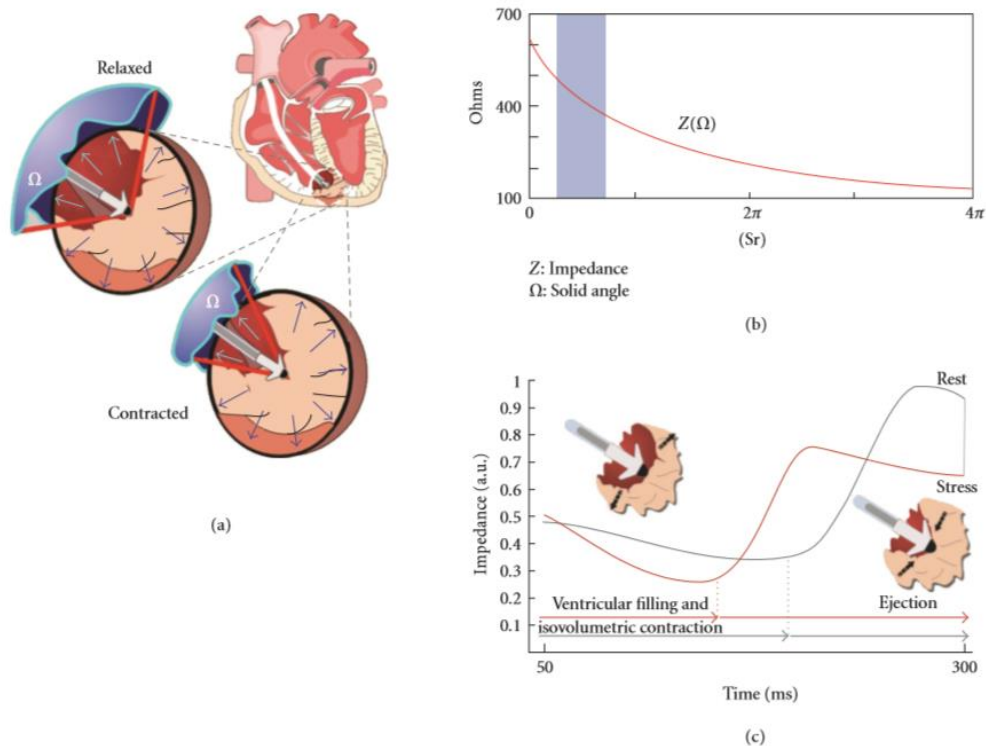


Figura 3.10. Sistema CLS: Variazioni di impedenza cardiaca sono strettamente correlate al rapporto miocardio-sangue nel volume attorno alla punta dell'elettrocatteter ventricolare (a); curva dell'impedenza in funzione dell'angolo solido (b); variazioni della dinamica contrattile si riflettono nella curva di impedenza: la curva di impedenza in caso di stress è spostata verso sinistra rispetto a quella in caso di riposo (c)

3. Impedenza transvalvolare (TVI)

L'impedenza cardiaca potrebbe essere applicata al rilevamento delle variazioni del volume ventricolare di fine diastole (volume telediastolico) così come le variazioni di volume dalla diastole alla fine della sistole. Questo è possibile se i segnali di impedenza ottenuti sono altamente affidabili, stabili e privi di rumore. Questo traguardo è stato raggiunto grazie a recenti sviluppi nei metodi di registrazione, per mezzo dei quali l'impedenza è rilevata tra l'atrio destro e il ventricolo destro in tutti gli impianti bicamerale, utilizzando opzionalmente elettrodi in contatto con il miocardio o con il volume ematico (come gli elettrodi ad anello di cateteri bipolari) (Figura 3.11).

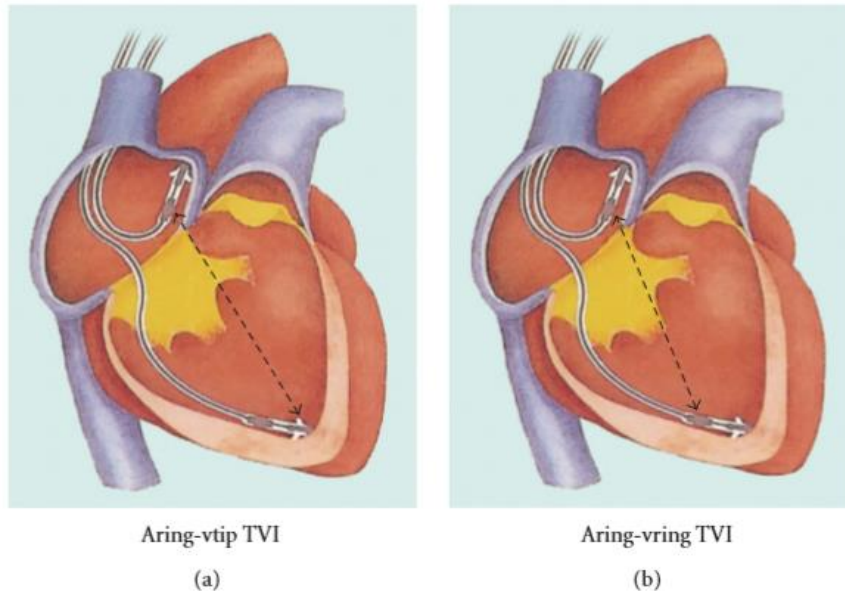


Figura 3.11. Sistema TVI: il segnale di impedenza è rilevato tra l'atrio e il ventricolo destro. L'elettrodo atriale è ad anello mentre quello ventricolare può essere in punta (a) o ad anello (b)

Tale impedenza è chiamata impedenza transvalvolare (TVI) ed è una forma d'onda regolare periodica con un valore minimo durante la sistole atriale (teoricamente corrisponde alla fase di fine diastole ventricolare) e un massimo alla fine dell'intervallo QT (teoricamente corrispondente alla fase di fine sistole ventricolare) (Figura 3.12). L'ampiezza delle variazioni tra diastole e sistole è compresa tra 25 e 130 Ohm se si utilizza l'elettrodo ventricolare di punta e tra 10 e 60 Ohm se si utilizza l'elettrodo ventricolare ad anello. Le configurazioni finora adottate per la misura dell'impedenza cardiaca, intraventricolari o transtoraciche (impedenza ventricolare unipolare) forniscono spesso segnali di impedenza piccoli: le variazioni tra diastole e sistole sono limitate a pochi Ohm e tendono a confondersi con il rumore di fondo.

Il segnale è molto stabile e regolare e non risente dei movimenti del torace. Anche se i dati della TVI sono riferiti al ventricolo destro, l'informazione emodinamica essenziale vale per la circolazione sistemica purché, sotto condizioni costanti, lo *stroke volume* sia lo stesso nell'arteria polmonare e nell'aorta.

La minima TVI, che è registrata vicino al riempimento ventricolare massimo, è sensibile a tutte le condizioni note per modificare il precarico. La massima TVI, che è registrata quando la sistole ventricolare è terminata, corrisponde al volume ventricolare minimo (volume telesistolico) ed è sensibile alle variazioni della contrattilità cardiaca.

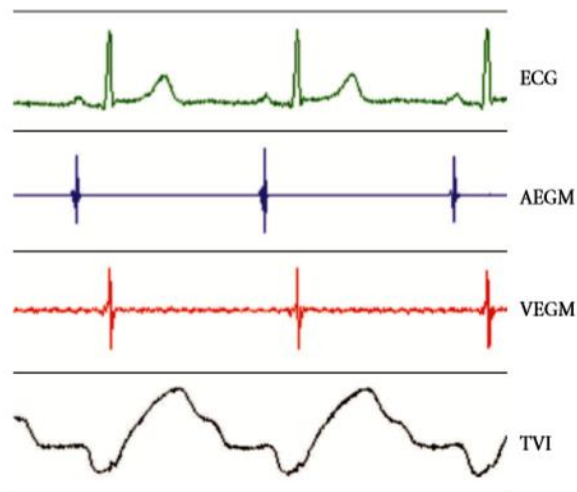


Figura 3.12. Andamento nel tempo dei seguenti segnali: elettrocardiogramma (ECG), elettrogramma atriale (AEGM), elettrogramma ventricolare (VEGM), impedenza transvalvolare (TVI)

Generalmente, i sensori emodinamici sono stati utilizzati nel *pacing rate-responsive* per rilevare le modifiche della forza di contrazione ventricolare e adeguare la frequenza di stimolazione al tono inotropo. Va sottolineato che la forza di contrazione ventricolare dipende sia dalla regolazione neurovegetativa (estrinseca) che dal precarico (intrinseco), secondo la legge di Frank-Starling. Tuttavia, le variazioni della forza di contrazione, quando prodotte dalla regolazione intrinseca, non sono correlate alle variazioni cronotrope. Un sistema come quello del sensore TVI, che prevede il monitoraggio contemporaneo delle variazioni della gittata sistolica e del precarico, consente di distinguere gli effetti emodinamici della regolazione intrinseca da quelli della regolazione estrinseca. Dunque per questo motivo è possibile eliminare gli effetti della regolazione intrinseca ed ottenere un indice inotropo che dipenda esclusivamente dalla regolazione estrinseca e perciò in grado di replicare precisamente la frequenza sinusale individuale in pazienti con incompetenza cronotropa.

Infine, la prospettiva di ottenere informazioni diagnostiche dall'andamento del riempimento ventricolare diastolico, come dal volume di sangue eiettato, nelle variabili condizioni di vita quotidiana da un dispositivo impiantabile, fa della TVI un nuovo interessante strumento nella cura medica dei pazienti. [9,12]

Impatto clinico dei sensori emodinamici

La stimolazione *rate-responsive* è solo una delle molte potenziali applicazioni dei sensori emodinamici nei pacemaker impiantabili. Anch'essi possono essere combinati con sensori di attività. Specialmente in pazienti con insufficienza cardiaca essi possono assicurare un ottimo controllo dell'*upper rate limit*, riducendo inappropriate risposte in frequenza indotte da sensori di movimento.

Se applicati a defibrillatori cardioverter impiantabili (ICD), essi potrebbero essere usati per discriminare le tachiaritmie sopraventricolari e le tachiaritmie ventricolari maligne: potrebbero essere utilizzati come marker di deterioramento emodinamico durante le tachiaritmie e potrebbero guidare la stimolazione antitachicardia (ATP) o la terapia di shock.

Nel monitoraggio dell'impedenza intracardiaca, un sensore emodinamico anche se non sviluppato per guidare la risposta in frequenza, ha dimostrato di ridurre ricoveri per pazienti con insufficienza cardiaca. Inoltre, quando combinato con altre informazioni, come fibrillazione atriale di lunga durata specialmente con rapida frequenza ventricolare, la bassa attività del paziente, l'alta frequenza cardiaca notturna, la bassa variabilità della frequenza cardiaca, potrebbero predire il deterioramento clinico dei soggetti ambulatoriali con insufficienza cardiaca.

Nella terapia cardiaca di risincronizzazione, i sensori emodinamici potrebbero fornire indicazioni sul migliore sito di stimolazione del ventricolo sinistro o il miglior ritardo atrioventricolare da applicare.

Inoltre, i sensori emodinamici potrebbero giocare un ruolo nel monitoraggio a lungo termine dell'insufficienza cardiaca, aiutando il medico nella cura individuale di ogni paziente. Questo ultimo compito sarebbe molto interessante, specialmente se il sistema diagnostico dà informazioni sull'andamento delle principali variabili emodinamiche come il precarico, il postcarico, lo *stroke volume*, e la frazione di eiezione del ventricolo sinistro. [9]

Capitolo IV

I defibrillatori

La fibrillazione ventricolare è uno stato patologico di emergenza che deriva dalla contrazione asincrona del muscolo cardiaco. Questo movimento scoordinato delle pareti del ventricolo del cuore può essere causato da un'occlusione coronarica, uno shock elettrico o anomalie chimiche nel corpo. A causa di questa irregolare contrazione delle fibre muscolari, il ventricolo trema, appunto "fibrilla", invece di pompare sangue efficientemente, provocando una forte diminuzione del *cardiac output*. Durante la fibrillazione, il principale problema è che le fibre del muscolo cardiaco sono continuamente stimulate da cellule adiacenti per cui non vi è una successione sincronizzata di eventi. Tale condizione non può essere superata attraverso la normale stimolazione di un pacemaker. Il dispositivo in grado di convertire la fibrillazione ventricolare in un ritmo funzionale è il defibrillatore, che applica uno shock elettrico ad alta energia sul cuore. Lo shock improvviso costringe tutte le fibre muscolari a contrarsi simultaneamente rendendo possibile la risposta ai normali stimoli di un pacemaker. [6]

4.1 L'evoluzione del defibrillatore

Prevost e Battelli nel 1889 descrissero per la prima volta la possibilità di interrompere, con l'applicazione di corrente elettrica, la fibrillazione ventricolare (FV) indotta nel cane. Nonostante queste precocissime osservazioni, passarono molti decenni prima che il trattamento elettrico delle aritmie ventricolari potesse essere applicato nell'uomo. Fu infatti solo nel 1947 che Beck eseguì per la prima volta una defibrillazione elettrica a torace aperto nell'uomo. Dopo la pubblicazione di tale risultato, i defibrillatori entrarono progressivamente nelle sale operatorie di tutto il mondo occidentale. Il loro uso, tuttavia, era limitato dalla necessità di una toracotomia per l'applicazione diretta degli elettrodi sul cuore. Questo problema fu risolto da Zoll, che nel 1956 descrisse la prima defibrillazione elettrica a torace chiuso nell'uomo. Confinata fino ad allora in ambito ospedaliero, la terapia elettrica delle aritmie maligne divenne esportabile sul

territorio all'inizio degli anni '60 con l'introduzione del defibrillatore portatile. In seguito, tuttavia, nonostante la rapida diffusione di tali dispositivi abbia sicuramente contribuito ad evitare morti aritmiche, la gestione extraospedaliera delle tachiaritmie ventricolari maligne è rimasta insoddisfacente, soprattutto per la frequente impossibilità di realizzare un tempestivo intervento terapeutico sul territorio. Al fine di combattere le recidive aritmiche in soggetti già sopravvissuti a un arresto cardiaco, alla fine degli anni '60, Mirowski presentò un progetto di defibrillatore automatico impiantabile nell'uomo. L'idea fu inizialmente criticata poiché si riteneva inconcepibile modificare le dimensioni di un dispositivo voluminoso e potente, come i defibrillatori dell'epoca, al punto da poterlo impiantare nel corpo umano. Mirowski non si lasciò scoraggiare dalle iniziali risposte negative e continuò le sue ricerche fino ad arrivare, nel 1980, al primo impianto di defibrillatore automatico nell'uomo. I voluminosi dispositivi iniziali, posizionati in addome e non programmabili, potevano efficacemente interrompere aritmie ventricolari maligne, ma richiedevano una toracotomia per l'impianto epicardico degli elettrodi. In seguito, grazie a una rapida e continua evoluzione tecnologica in grado di realizzare dispositivi estremamente efficaci e impiantabili in sede pettorale con approccio transvenoso, nei Paesi industrializzati si è registrata una crescita esponenziale del numero di defibrillatori cardioverter impiantabili (ICD). Nel corso dell'ultimo decennio, la grande efficacia terapeutica dell'ICD, in termini di prevenzione primaria e secondaria della morte cardiaca improvvisa (MCI), è stata definitivamente confermata dai risultati di diversi trial.

Le aritmie più frequentemente responsabili della MCI infatti sono le tachiaritmie ventricolari come la fibrillazione ventricolare o la tachicardia ventricolare. Numerosi studi hanno dimostrato che il trattamento con ICD è superiore alla migliore terapia farmacologica antiaritmica nel prolungare la sopravvivenza dei sopravvissuti ad arresto cardiaco. La prevenzione secondaria della MCI è quella effettuata in pazienti che hanno già sofferto di un evento aritmico maggiore e/o MCI abortita, mentre la prevenzione primaria interessa pazienti senza pregressi episodi ma che fanno parte di categorie a rischio di possibili eventi. [4]

4.2 Il defibrillatore DC

Forme d'onda della defibrillazione

I primi defibrillatori sperimentali usavano corrente alternata (AC) a 60 Hz e un trasformatore di *step-up* che creava e incrementava il voltaggio di defibrillazione.

Scariche di diverse centinaia di Volts di sinusoidi venivano applicate attraverso la parete toracica per un periodo di tempo compreso tra 0.25 a 1 secondo. I defibrillatori a corrente alternata richiedevano l'uso di trasformatori molto pesanti e ingombranti che ne impedivano la portabilità. La necessità di portabilità del defibrillatore ha portato allo sviluppo di defibrillatori a corrente continua (DC). Nel defibrillatore DC, un condensatore viene preventivamente caricato ad alta tensione; quindi l'energia immagazzinata sul condensatore viene scaricata sul paziente, attraverso un circuito di uscita che determina la forma d'onda della scarica (detto appunto circuito di formazione della forma d'onda). Un defibrillatore DC usa una batteria come fonte di energia cosicché la connessione alla tensione di rete non sia necessaria durante la defibrillazione. La batteria può essere sostituita o ricaricata dopo l'uso. Fu scoperto più tardi che lo shock DC era più efficace dello shock AC.

I defibrillatori DC per molto tempo hanno utilizzato uno dei due tipi di forme d'onda monofasiche: monofasica sinusoidale smorzata (*monophasic damped sinusoidal*, MDS) e monofasica esponenziale troncata (*monophasic truncated exponential*, MTE).

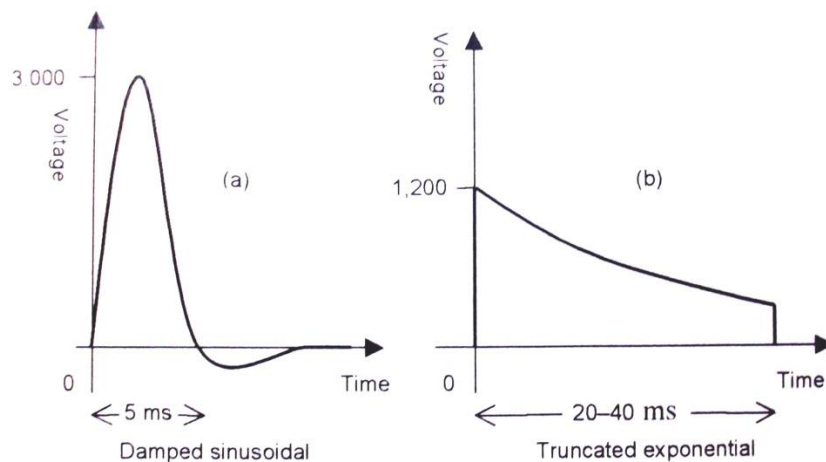


Figura 4.1. Forme d'onda di defibrillazione monofasiche: MDS e MTE

La Figura 4.1 mostra una tipica forma d'onda di defibrillazione MDS e MTE. Si noti che la forma d'onda tipica MDS ha una piccola componente negativa, perciò in senso stretto non è veramente monofasica.

Forme d'onda monofasiche richiedono un alto livello di energia (fino a 360 J) per defibrillare efficacemente. Una forma d'onda MDS richiede un'alta tensione di picco (per esempio 5000 V) per emettere tale energia. La forma d'onda MTE usa simili impostazioni di energia. Tuttavia, usa una tensione più bassa della forma d'onda MDS. Per liberare la stessa quantità di energia, la forma d'onda MTE richiede una maggiore durata. Gli studi associarono a tensioni di picco elevate danni al miocardio e a shock di lunga durata una maggior probabilità di re-fibrillazione.

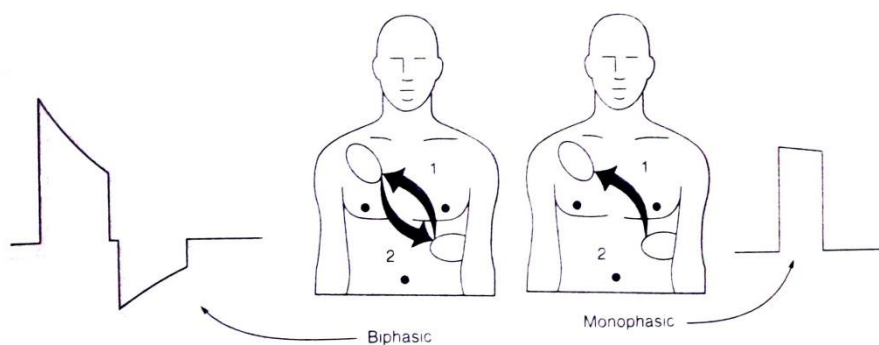


Figura 4.2. Forma d'onda monofasica e bifasica

Gli studi dei primi anni '90 mostrarono che le forme d'onda di defibrillazione bifasiche erano più efficaci di quelle monofasiche. Infatti la forma d'onda bifasica è diventata la forma d'onda standard per i defibrillatori cardiaci impiantabili (ICD) da quando è stata introdotta. Con le forme d'onda bifasiche, la corrente di defibrillazione passa attraverso il cuore in una direzione e poi nella direzione opposta (Figura 4.2). Un certo numero di forme d'onda bifasiche sono incorporate dai diversi produttori di defibrillatori. La Figura 4.3 mostra una di queste. Gli studi hanno dimostrato che le forme d'onda bifasiche non solo defibrillano come le tradizionali forme d'onda monofasiche ma sono anche associate ad una migliore funzione cardiaca post-shock, meno aritmie post-shock, e migliori risultati neurologici nei sopravvissuti. Inoltre, defibrillatori bifasici hanno mostrato di produrre gli stessi risultati dei defibrillatori monofasici ad alta energia con impostazioni di energia inferiori.

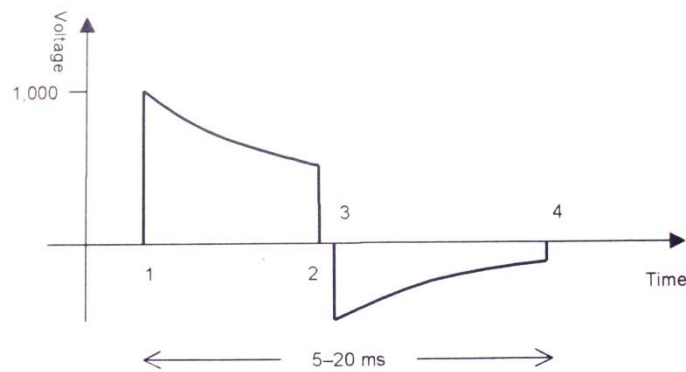


Figura 4.3. Forma d'onda bifasica

Circuiti di formazione dell'onda

La Figura 4.4 mostra un semplice diagramma a blocchi di funzionamento del defibrillatore cardiaco DC. Il principale componente di un defibrillatore è il condensatore per l'accumulo dell'energia. Il condensatore è caricato da un circuito di carica (*charging circuit*), che utilizza l'energia dell'alimentazione (*power supply*), che può derivare dalla tensione di rete o da una batteria. Il circuito di controllo di carica (*charge control circuit*) monitora la quantità di energia immagazzinata nella capacità. Il processo di carica termina quando viene accumulata un'energia sufficiente. Il controllo di scarica (*discharge control*) rilascia l'energia immagazzinata sul condensatore al paziente, quando l'utilizzatore attiva i bottoni di scarica. Il circuito di formazione della forma d'onda produce il particolare tipo di forma d'onda che attraversa il miocardio per effettuare la defibrillazione. Di seguito vengono discussi tre dei più comuni circuiti di formazione.

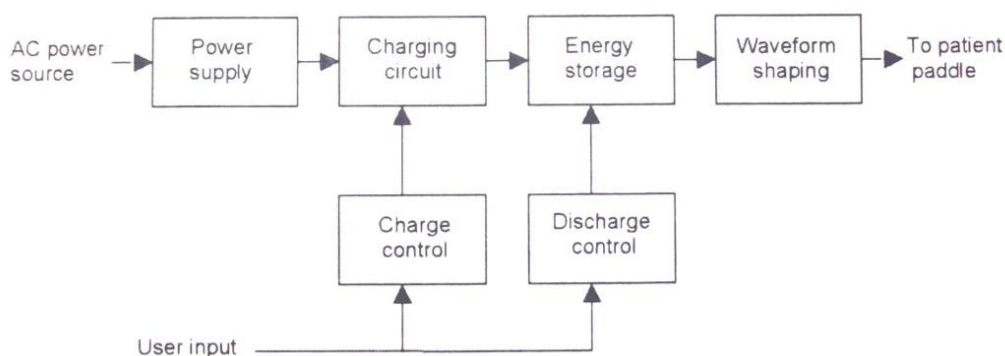


Figura 4.4. Diagramma a blocchi di un defibrillatore DC

Forma d'onda monofasica sinusoidale smorzata (MDS)

La Figura 4.5 mostra un circuito semplificato per produrre un'onda di defibrillazione MDS.

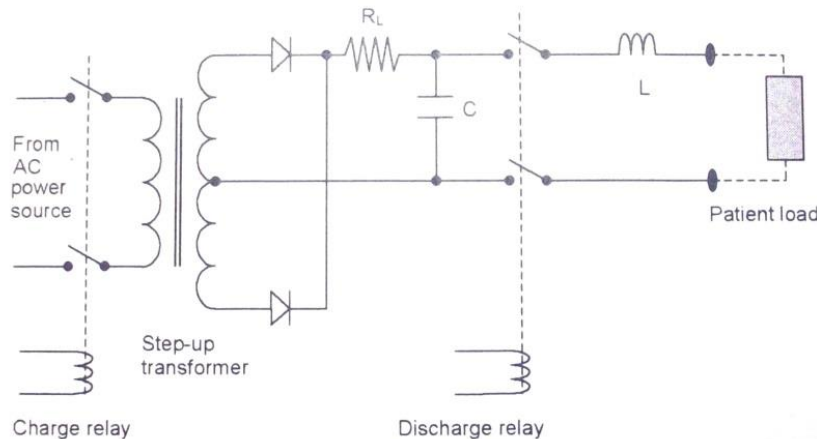


Figura 4.5. Semplificazione del circuito per la formazione dell'onda di defibrillazione MDS

Consiste di un condensatore C , che immagazzina l'energia, un trasformatore di *step-up*, un raddrizzatore, un relay di carica, e un induttore L . Durante la carica, il relay di carica è attivato, e la tensione AC proveniente dall'alimentazione è incrementata al livello desiderato dal trasformatore di *step-up*. Il circuito di carica (raddrizzatore a onda intera) converte la tensione AC in DC. Il condensatore si carica verso questo livello di tensione DC fino a che l'energia immagazzinata non è sufficiente. L'energia immagazzinata nel condensatore E_C è legata alla tensione V ai capi del condensatore attraverso la capacità del condensatore secondo la relazione:

$$E_C = \frac{1}{2} CV^2.$$

Se un defibrillatore cardiaco è progettato per liberare fino a 400 J di energia (E) durante la scarica, la tensione minima (V) su un condensatore con capacità $C= 16\mu\text{F}$, si ricava dalla formula inversa:

$$V = \sqrt{\frac{2 \times E}{C}} = 7000 \text{ V.}$$

La tensione sul condensatore è monitorata per determinare la quantità di energia immagazzinata. Il relay di carica è disattivato quando l'energia immagazzinata sul condensatore è sufficiente. Quando l'operatore preme il pulsante di scarica, il relay di scarica è attivato. L'energia immagazzinata nel condensatore fluisce nel paziente attraverso l'induttore L. Per una facile analisi, il carico del paziente è assimilato ad una resistenza R di 50 Ω. La corrente di scarica attraverso questo circuito LRC produce una forma d'onda sinusoidale smorzata.

Nella pratica, non tutta l'energia immagazzinata nel condensatore è liberata sul paziente durante la scarica. Un po' di energia, per esempio, è persa sotto forma di calore nella fase di scarica (attraverso la resistenza parassita dell'induttore). L'energia rilasciata sul paziente (E_D) è una percentuale dell'energia immagazzinata nel condensatore (E_C). Assumendo che il carico del paziente sia una resistenza costante, l'energia liberata sul paziente E_D per un defibrillatore con forma d'onda MDS è data da:

$$E_D = \int_{t=0}^{t=T} \frac{V^2}{R} dt = \frac{1}{R} \int_{t=0}^{t=T} V^2 dt.$$

Un tipico valore dell'induttore per produrre una forma d'onda MDS è 50 mH. La funzione della resistenza R_L è di limitare l'iniziale irruzione di corrente al condensatore quando il relay di carica è attivato per la prima volta. Senza R_L , la grande corrente di irruzione potrebbe danneggiare i componenti del circuito di carica. Un tipico valore di R_L è 3 kΩ, che limiterà l'iniziale corrente di irruzione nel caso peggiore di 2.3 A (7000 V/3 kΩ).

Forma d'onda monofasica esponenziale troncata (MTE)

La Figura 4.6 mostra un circuito semplificato dell'onda di defibrillazione MTE. Il circuito è identico a quello appena descritto per l'onda MDS ad eccezione dell'assenza dell'induttore nel circuito di scarica. Un tipico valore della capacità del condensatore è 200 μF. Senza l'induttore, il circuito di scarica è un circuito RC invece che un circuito LRC dove R è il carico del paziente (*patient load*). Una scarica nel circuito RC produce una curva con decadimento esponenziale. Invece di attendere il tempo necessario alla scarica di tutta l'energia immagazzinata nel condensatore, la scarica viene terminata una

volta che è stata liberata energia sufficiente per il paziente. Durante la defibrillazione, la tensione attraverso gli elettrodi è monitorata e la quantità di energia scaricata nel paziente E_D è determinata dalla seguente relazione:

$$E_D = \int_{t=0}^{t=T} \frac{V^2}{R} dt = \frac{1}{R} \int_{t=0}^{t=T} V^2 dt.$$

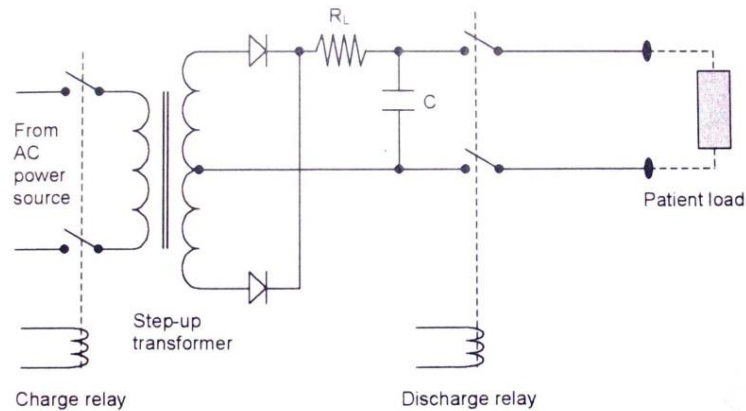


Figura 4.6. Semplificazione del circuito per la formazione dell'onda di defibrillazione MTE

Forma d'onda bifasica

La Figura 4.7 mostra un circuito semplificato del generatore di forma d'onda bifasica esponenziale troncata (*biphasic truncated exponential, BTE*).

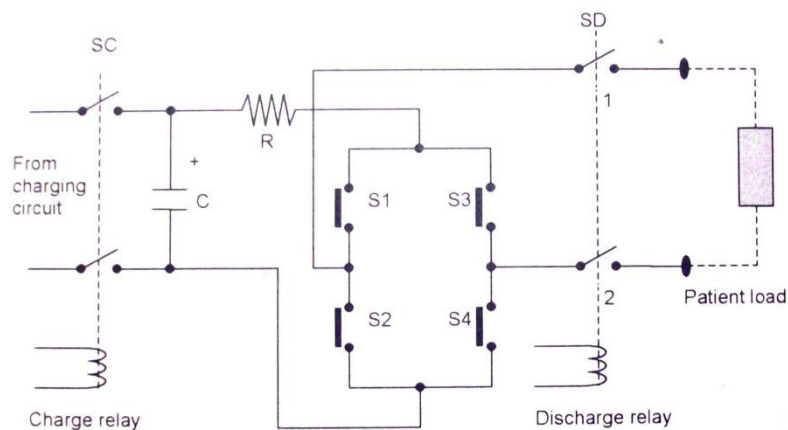


Figura 4.7. Semplificazione del circuito per la formazione dell'onda di defibrillazione BTE

Rispetto al precedente circuito MTE descritto è aggiunto un blocco di interruttori. Chiudendo e aprendo i quattro interruttori bifasici S1, S2, S3, S4, viene prodotta l'onda bifasica.

La Tabella 4.1 mostra la sequenza di *switching* degli interruttori e dei relay di carica e scarica e le funzioni di scarica di energia (*energy dumping*). Il simbolo "X" indica che l'interruttore è chiuso. Nella sequenza di scarica ci sono quattro fasi: positiva (P1), zero (P2), negativa (P3), e scarica (P4). Durante il periodo di carica, il relay di carica è attivato e l'interruttore di carica è chiuso in modo tale che il condensatore possa essere caricato dal circuito di carica. L'interruttore SC si apre quando l'energia immagazzinata nel condensatore è sufficiente. Nella fase positiva della sequenza di scarica, S₁, S₄ e SD sono chiusi. Il percorso della corrente dal condensatore è: R → S₁ → SD₁ → paziente → SD₂ → S₄, poi torna al condensatore. Durante la fase zero, solo SD è chiuso. La fase di zero fornisce un tempo di separazione per assicurare che S₁ e S₄ siano aperti prima che S₂ e S₃ siano chiusi. Nella fase negativa S₂ e S₃ sono chiusi. Il percorso della corrente dal condensatore è R → S₃ → SD₂ → paziente → SD₁ → S₂, poi torna al condensatore. Dopo che viene scaricata un'energia sufficiente, tutti gli interruttori bifasici e SD sono chiusi per consentire di rimuovere la carica rimanente immagazzinata nel condensatore. Le fasi precedentemente descritte completano la sequenza di scarica. Se il condensatore è carico ma la defibrillazione non è necessaria, l'energia immagazzinata nel condensatore deve essere rimossa per ragione di sicurezza. Tutti i defibrillatori moderni hanno una sequenza di scarica programmata per rimuovere tutta la carica immagazzinata se la defibrillazione non è eseguita entro un periodo prefissato (per esempio dopo 60 secondi) e anche quando un altro livello di energia è selezionato (per evitare elevati residui di energia immagazzinata). Per scaricare l'energia immagazzinata, tutti gli interruttori bifasici sono chiusi per consentire all'energia di scaricarsi attraverso la resistenza R.

SC e SD sono interruttori meccanici mentre gli interruttori bifasici sono a stato solido. La funzione della resistenza R è di limitare la corrente durante la scarica del condensatore o scaricare l'energia (*energy dump*). Alcuni produttori possono introdurre un induttore per modificare la forma d'onda. Per esempio si può usare una resistenza di 5 Ω e un'induttanza di 700 μH. [5]

	<i>SC</i>	<i>S1</i>	<i>S2</i>	<i>S3</i>	<i>S4</i>	<i>SD</i>	
Charging	X						
P1 (1-2)		X			X	X	Positive
P2 (2-3)						X	Zero
P3 (3-4)			X	X		X	Negative
P4 (4-5)		X	X	X	X	X	Discharge
Energy dump		X	X	X	X		

Tabella 4.1. Sequenza di switching nel generatore di onda bifasica

4.3 La cardioversione

Quando il defibrillatore viene usato per correggere la fibrillazione atriale, si parla di cardioversione. Lo shock di defibrillazione, quando applicato per correggere la fibrillazione atriale, può attivare la fibrillazione ventricolare. Durante la fibrillazione atriale o il flutter atriale, solo il muscolo atriale si contrae in modo irregolare, i ventricoli possono ancora contrarsi a intervalli regolari e fornire una certa quantità di *cardiac output*. Gli studi hanno dimostrato che un impulso di defibrillazione in un cuore non fibrillante applicato durante l'onda T può indurre aritmie più severe come la fibrillazione ventricolare. Perciò, in cardioversione, un circuito di sincronizzazione è necessario per evitare complicazioni a fronte di aritmie come la fibrillazione atriale, il flutter atriale ma anche la tachicardia ventricolare o altri disturbi.

La finestra temporale di scarica per una cardioversione sicura inizia immediatamente dopo il complesso QRS e prima dell'onda T. Un circuito di cardioversione con sincronizzazione consiste di un rilevatore di onda R (*R wave detector*) e un circuito di ritardo temporale (*time delay circuit*) per sincronizzare la scarica entro l'intervallo temporale (Figura 4.8). Un segnale di abilitazione è inviato al controllo di scarica 30 ms dopo la rilevazione dell'onda R (quindi ben prima del verificarsi dell'onda T). Quando è selezionata l'impostazione di cardioversione sincrona, si dovrebbe aver cura di verificare che il dispositivo sia in grado di rilevare l'onda R (di solito, una rilevazione di successo dell'onda R è evidenziata dal display di ECG). L'utilizzatore può incrementare il livello di sensibilità dell'ECG per fornire ampiezze sufficienti dell'onda R al rilevatore di onda R. [5]

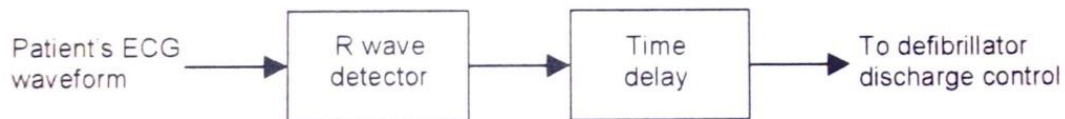


Figura 4.8. Cardioversione: stimolazione sincronizzata

4.4. I defibrillatori impiantabili

L'uso di defibrillatori impiantabili automatici si raccomanda per pazienti che sono ad alto rischio di fibrillazione ventricolare. Il defibrillatore impiantabile fu introdotto in commercio negli USA nel 1985, a seguito di tre anni di test clinici. Una volta che il beneficio clinico del defibrillatore impiantabile fu comprovato e accettato clinicamente, i rapidi sviluppi tecnologici furono facilitati dall'uso di circuiti integrati per ridurre le dimensioni e aumentarne le funzionalità. Un moderno defibrillatore impiantabile (Figura 4.9) è un microprocessore che memorizza le registrazioni dei segnali cardiaci del paziente e raccoglie la storia della terapia e i dati diagnostici per aiutare il medico nell'individuazione del comportamento del dispositivo per ogni paziente. Con un volume minore di 70 cc e con oltre 30 milioni di transistori, questi dispositivi impiantabili consumano meno di 20 μ A durante anni di costante monitoraggio dello stato cardiaco del paziente.

Inoltre i dispositivi sono sigillati ermeticamente e biocompatibili. I dispositivi oggi disponibili combinano un defibrillatore, che libera elevata energia su un cuore che si contrae in maniera irregolare e molto velocemente, con un pacemaker (monocamerale, bicamerale o biventricolare), che fornisce terapie sia per incrementare che per diminuire la frequenza cardiaca. Un pacemaker con la capacità di defibrillare è un **defibrillatore cardioverter impiantabile (ICD)**, che può essere programmato per la defibrillazione, la cardioversione, la stimolazione antitachicardia (*antitachycardia pacing*, ATP) e la stimolazione antibradicardia.

Un defibrillatore impiantabile monitora continuamente il ritmo cardiaco di un paziente. Se il dispositivo rileva fibrillazione, i condensatori del dispositivo sono caricati fino a 750 V. I condensatori sono poi scaricati sul cuore descritto come un carico resistivo di valore 50 Ω per portare il cuore ad un ritmo normale. Questo può richiedere più di un impulso ad alta energia. Comunque, la maggior parte dei dispositivi non eroga più di

4/5 shock di energia durante ogni singolo evento aritmico. La durata dello shock per un'efficiente defibrillazione è approssimativamente 4-8 ms che corrisponde al rilascio approssimativamente di 30-35 J a 750 V.

Come già anticipato, l'onda bifasica esponenziale troncata (BTE) è diventata la forma d'onda standard per la maggior parte dei produttori di defibrillatori impiantabili.

I principali componenti che costituiscono un defibrillatore impiantabile sono: il generatore di impulsi (il vero e proprio defibrillatore), che comprende il *sensing*, il *pacing*, il sistema di defibrillazione e il sistema di comunicazione telemetrico, la batteria e gli elettrocateretri.



Figura 4.9. Moderno defibrillatore impiantabile

Schema a blocchi del defibrillatore impiantabile

Il diagramma a blocchi di Figura 4.10 schematizza il funzionamento del defibrillatore impiantabile, mettendo in relazione i principali componenti che ne fanno parte, il cui ruolo è di seguito chiarito. Il microprocessore controlla le funzioni del sistema. La ROM fornisce una memoria non volatile per operazioni di avvio del sistema e funzionamento dei programmi, mentre la RAM è utilizzata per memorizzare i parametri di funzionamento e archiviare i dati ECG.

Il sistema di controllo include un circuito di supporto per il microprocessore come l'interfaccia per la telemetria. La comunicazione telemetrica bidirezionale, stabilita tra la bobina del programmatore (dispositivo esterno) e quella contenuta nel dispositivo impiantato, può essere usata per recuperare in tempo reale e memorizzare l'ECG intracardiaco, la storia della terapia, lo stato della batteria e altre informazioni che riguardano le funzioni del dispositivo.

I circuiti ad alta energia convertono i 3-6 V di tensione della batteria nei 750 V necessari per un impulso di defibrillazione, immagazzinano l'energia in condensatori ad alto voltaggio ed infine scaricano (attraverso degli *switch*) l'alta tensione sul tessuto cardiaco o scaricano l'alta tensione internamente se l'aritmia cardiaca auto-termina. I principali componenti di questi circuiti sono la batteria, il convertitore DC-DC, i condensatori che immagazzinano l'energia di uscita e gli interruttori d'uscita per l'erogazione dell'energia. L'energia necessaria per il circuito viene fornita da batterie litio-ossido di argento e vanadio (Li SVO). L'alimentazione a basso voltaggio è utilizzata per il *pacing* e per il controllo del circuito di carica. La configurazione più comune prevede due batterie in serie in grado di fornire una tensione di circa 6V. Diversamente dalle batterie litio-iodio, le celle litio SVO sono caratterizzate da una bassa impedenza interna per tutta la loro durata di vita. Il convertitore DC-DC è utilizzato per convertire i 6 V della batteria in 750 V. La maggior parte dei produttori utilizza almeno due condensatori ad alto voltaggio in serie per fornire la tensione necessaria alla defibrillazione.

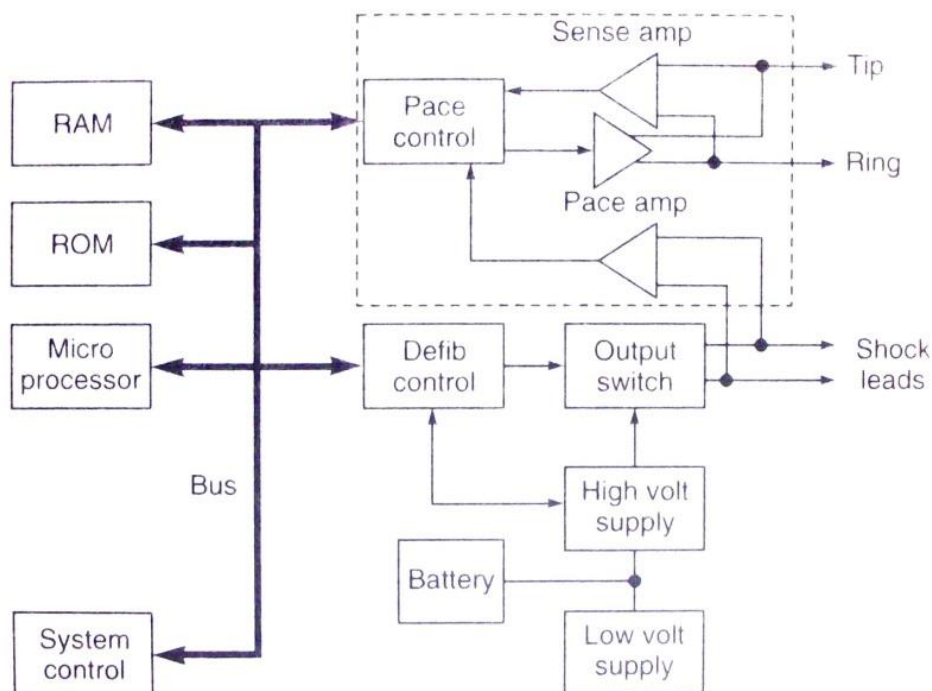


Figura 4.10. Schema a blocchi del defibrillatore impiantabile

Un adeguato rilevamento dell'attività elettrica richiede *sensing* preciso e discriminazione di ogni componente del segnale intracardiaco affinché sia possibile

distinguere la tachicardia ventricolare dalla fibrillazione ventricolare. Inoltre il circuito di rilevazione (*sense amplifier*) deve essere immune dalle sorgenti di interferenza fisiologiche ed esterne. Dal punto di vista elettrico, l'amplificatore deve essere in grado di operare adeguatamente in un ampio range che va da 30 a 360 bpm. L'amplificatore deve anche essere in grado di rispondere velocemente e accuratamente all'ampia varietà intracardiaca dei segnali presenti durante un'aritmia. Il guadagno di amplificazione è modificato da un circuito dedicato (*gain control circuit*) perché il circuito di *sensing* possa rilevare correttamente sia un'onda R che una fibrillazione. Per fare questo è necessaria una soglia dinamica che permette di minimizzare il consumo di energia, aumentando la longevità del dispositivo, dal momento che in un defibrillatore impiantabile il circuito di *sensing* è attivato sempre. La tecnologia CMOS e BICMOS IC sono le più adatte per un design a basso consumo. [6]

Gli elettrocateri

Per molto tempo il sistema di elettrodi degli ICD era suddiviso in una componente dedicata alle convenzionali funzioni di *pacing* e *sensing* e una componente dedicata all'erogazione degli shock elettrici ad alta energia. La componente dedicata all'erogazione di shock era costituita da patch elettrodi con una superficie attiva di 12-20 cm² che venivano posizionati sull'epicardio con differenti tecniche toracotomiche (Figura 4.11a). Le funzioni di *sensing* e *pacing* invece venivano garantite da convenzionali elettrodi a fissazione attiva, anch'essi posizionati sull'epicardio. Nel 1989 la tecnica di impianto degli ICD veniva rivoluzionata dall'introduzione di nuovi sistemi elettrodi per impiego transvenoso in cui le due componenti di defibrillazione e di *pacing/sensing* risultavano integrate in un unico elettrocateri (Figura 4.11b). Grazie all'avvento dei sistemi elettrodi transvenosi (non toracotomici) e la continua evoluzione tecnologica, l'impianto di ICD è divenuto sostanzialmente sovrapponibile a quello dei pacemaker.

I primi elettrodi transvenosi utilizzavano una defibrillazione bipolare tra due particolari elettrodi a spirale (*coil*), uno posto in ventricolo destro e l'altro in una regione prossimale. Le due spirali erano inserite in un unico elettrocateri transvenoso oppure in due elettrocateri distinti.

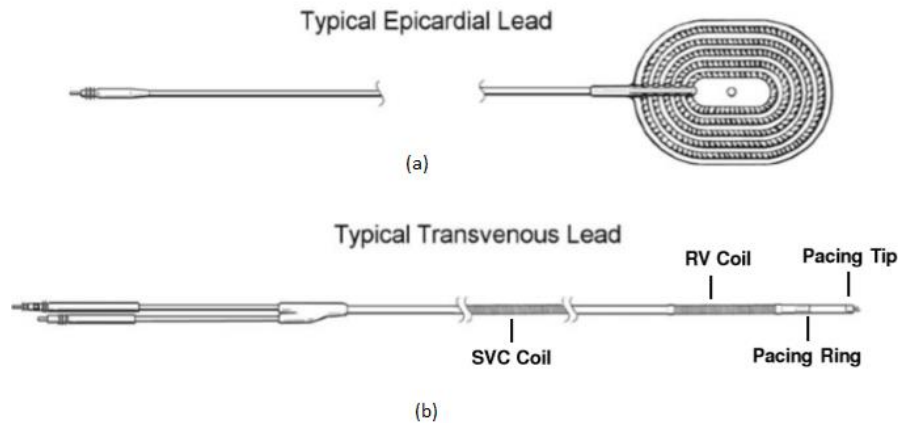


Figura 4.11. Tipico elettrocatteter epicardico (a); tipico elettrocatteter transvenoso che integra l'attività di pacing/sensing (attraverso elettrodo distale in punta e elettrodo prossimale ad anello) con l'erogazione di shock (attraverso elettrodi a spirale posizionati in ventricolo destro e in vena cava superiore) (b)

Al fine di ottenere una più bassa soglia di defibrillazione, sono state provate varie configurazioni. Una di queste utilizza la cassa in titanio come elettrodo per cui lo shock viene erogato tra la spirale distale del catetere transvenoso posizionato nell'apice del ventricolo destro e la cassa attiva dell'ICD impiantata in sede pettorale (Figura 4.12a). Più recentemente è stato introdotto un sistema tripolare caratterizzato dall'erogazione di shock che dalla spirale distale posta in apice ventricolare destro si dirige contemporaneamente sia verso la spirale prossimale posta in vena cava superiore sia verso la cassa attiva (Figura 4.12b). [4,6]

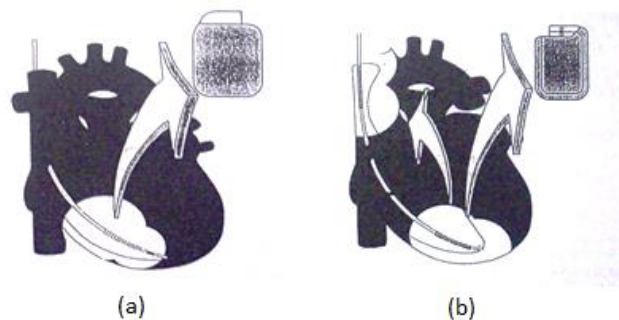


Figura 4.12. Configurazione degli elettrodi bipolare (a) e tripolare (b)

L' impianto del defibrillatore

Come già anticipato, l'impianto di defibrillatore è divenuto una procedura del tutto simile a quella del pacemaker sia per quanto riguarda l'aspetto chirurgico che quello elettrico.

La misurazione delle soglie (*sensing* e *pacing*) e dell'impedenza di stimolazione viene eseguita con lo stesso dispositivo esterno utilizzato negli impianti di pacemaker, collegandolo agli elettrocateri mediante cavi sterili. Analoga misurazione può essere fatta dopo il collegamento del defibrillatore con gli elettrocateri, utilizzando l'apposito programmatore esterno. In più viene misurata l'**impedenza di shock**, che ha valori nominali tra i 30 e i 100 Ω , per assicurare che siano effettuati correttamente tutti i collegamenti e che non vi siano anomalie nel circuito di carica dell'ICD e di conseguenza la soglia di defibrillazione.

Nella defibrillazione cardiaca la **soglia di defibrillazione** (*Defibrillation Threshold*, DFT) viene definita come la quantità minima di energia necessaria a defibrillare il cuore con costante efficacia nel tempo. Grazie all'applicazione della tecnica transvenosa e all'utilizzo di shock bifasici, la defibrillazione attraverso l'ICD ha raggiunto un'efficacia molto elevata. Nonostante ciò, per garantire un sufficiente margine di sicurezza e identificare casi critici è necessario effettuare in sede di impianto una prova di defibrillazione con l'ICD appena impiantato. La DFT non può essere espressa da un unico valore, in termini di voltaggio, energia o corrente, al di sotto del quale lo shock risulterà inefficace e al di sopra del quale lo shock risulterà costantemente efficace nell'interruzione della fibrillazione ventricolare, come invece accade per la soglia di stimolazione. A causa di molteplici fattori, la DFT viene espressa da una curva sigmoideale che indica, in senso probabilistico, la relazione esistente tra il valore dell'energia erogata e le percentuali di successo dello shock di defibrillazione.

Pertanto, per assicurare la costante efficacia dello shock di defibrillazione e mantenere un margine di sicurezza per tutto il periodo di utilizzazione del sistema impiantato, all'impianto è necessario testare un'energia con un margine di sicurezza sufficiente (almeno 10 J) inferiore rispetto alla massima energia erogabile dall'ICD. Normalmente, dopo l'anestesia del paziente vengono eseguiti due test di defibrillazione che, se a esito positivo (cioè se il margine di sicurezza è garantito), assicurano un'elevata probabilità di efficacia di defibrillazione del sistema impiantato. La determinazione della vera DFT viene effettuata solo per ricerche cliniche; essa richiede, infatti, l'induzione di ripetuti

episodi di fibrillazione ventricolare e la loro successiva interruzione con shock di energia progressivamente decrescenti erogati da un ICD.

E' lo stesso ICD impiantato che è in grado di indurre, mediante l'apposito programmatore, la fibrillazione ventricolare e di erogare gli shock di defibrillazione all'energia programmata. L'induzione della fibrillazione ventricolare può avvenire in diverse modalità: erogazione di uno shock sull'onda T o stimolazione ad alta frequenza. Inizialmente, viene testato un determinato livello di energia (per esempio 15 J) che, se efficace nell'interrompere l'episodio di fibrillazione ventricolare indotto in due successivi tentativi, consente di stabilire che la probabilità di defibrillazione con 15 J è elevata e l'ICD, programmato a erogare uno shock di 30 J, garantisce un margine di sicurezza adeguato. Nel caso, invece, non si riesca a interrompere la fibrillazione ventricolare con un margine di sicurezza soddisfacente (<10 J), è possibile, per esempio, modificare la forma d'onda di defibrillazione, cambiare la posizione dello shock *coil* ventricolare, utilizzare un ICD a maggior energia, ecc. Tutto ciò consente di modificare la configurazione dell'erogazione dello shock e favorire un abbassamento della DFT.

Oltre a valutare il margine di sicurezza nella defibrillazione, il test di DFT consente di verificare la capacità dell'ICD di rilevare correttamente le onde di fibrillazione ventricolare. Nel caso in cui il rilevamento di tali onde non sia perfetto è possibile agire sui parametri del canale di ingresso del dispositivo, e nel peggiore dei casi riposizionare l'elettrocattetero. [4]

Conclusioni

I pacemaker impiantabili, nel corso di pochi decenni, hanno subito una grande evoluzione grazie allo sviluppo tecnologico, allo studio dei materiali e alla ricerca scientifica. L'evoluzione ha permesso di migliorare la terapia e la tecnica di impianto e di ridurre le dimensioni e il peso del dispositivo.

Dal punto di vista funzionale i maggiori progressi riguardanti il generatore di impulsi si devono all'integrazione del sistema di *sensing*, del sistema di gestione automatica, del sistema di programmazione e del sistema di controllo remoto. Per quanto riguarda gli elettrocaterteri, i progressi più importanti riguardano la fissazione endocardica, la configurazione bicamerale e biventricolare, il sistema sensoriale integrato per la risposta in frequenza, ed elettrodi sempre più affidabili. Le superiori prestazioni dei moderni pacemaker impiantabili rispetto ai primi sono state rese necessarie dalla varietà di aritmie per cui questo dispositivo è indicato. Si evince dunque, alla luce delle prestazioni attualmente disponibili, come tali dispositivi siano nati per salvare la vita e siano in grado, ad oggi, di migliorare la vita dei pazienti portatori di pacemaker. Basti pensare che il primo pacemaker impiantabile stimolava solo in ventricolo, indipendentemente dall'eventuale presenza di un ritmo intrinseco, in pazienti con completo blocco AV. Un pacemaker moderno non solo è in grado di rilevare l'attività intrinseca cardiaca, inibendo lo stimolo se adeguata, ma è anche in grado di adattare la frequenza di stimolazione grazie a uno o più sensori, in base all'esigenza metabolica, in pazienti con incompetenza cronotropa. La risposta in frequenza può avvenire anche integrando il dispositivo nel naturale sistema cardiocircolatorio, richiedendo una programmazione minima, come accade per i sistemi *closed loop*. Sensori più moderni sono inoltre in grado di fornire informazioni emodinamiche utili dal punto di vista clinico. Il fatto di poter registrare l'attività elettrica sia intrinseca che indotta e poter programmare i parametri utili al funzionamento del dispositivo ha reso disponibile una numerosa quantità di dati che ha migliorato l'analisi clinica da parte del medico specialista.

L'avvento del defibrillatore e il relativo sviluppo è successivo a quello dei pacemaker. Diversamente dal pacemaker, il defibrillatore è nato come dispositivo "salva vita" e ha mantenuto tale caratteristica nel tempo. Il dispositivo ha ereditato gli stessi sviluppi riguardanti il pacemaker poiché di fatto un defibrillatore è un dispositivo in grado di

rilevare l'attività intrinseca e stimolare il cuore sia attraverso impulsi a bassa energia che ad alta energia. Ciò che quindi lo distingue dal pacemaker a livello circuitale è appunto la capacità di generare segnali ad alta energia. La necessità di integrare nello stesso dispositivo attività di defibrillazione e di normale stimolazione è dovuta al fatto che spesso pazienti che subiscono una terapia di shock necessitano in seguito di una normale stimolazione.

I dispositivi cardiaci impiantabili, sia pacemaker che defibrillatori, richiedono un approccio ingegneristico non solo in fase di ricerca, sviluppo e produzione industriale ma anche in fase di impianto. Le conoscenze tecniche sono indispensabili per verificare l'affidabilità e l'efficacia della terapia e programmare i parametri correttamente, in relazione alle esigenze cliniche del singolo paziente. I test elettrici in fase di impianto svolgono pertanto un ruolo importante nel verificare che il dispositivo, una volta impiantato, possa effettivamente realizzare le terapie con il massimo rendimento. La misura della soglia di stimolazione, per esempio, che consente di verificare l'adeguatezza dell'interfaccia elettrodo-tessuto, può suggerire il riposizionamento dell'elettrodo dell'elettrocattetero evitando così di programmare un valore troppo elevato del parametro, che implicherebbe un inutile consumo della batteria.

Bibliografia

1. Dee Unglaub Silverthorn, Edizione italiana cura di Magda Passatore, Silvestro Roatta, Franca Vellea Sacchi. Fisiologia umana, Un approccio integrato. Pearson Benjamin Cummings Ed., 2010, 14:486-513.
2. Stephen Scheidt. Elettrocardiografia di base: derivazioni, assi e aritmie. 8-11.
3. Ing. Valeria Ricci, Technical Consultant Coordinator Medtronic Italia S.p.A. Seminario sul tema “Stato dell’arte di pacemaker e defibrillatori impiantabili”, 2012.
4. Massimo Santini, Renato P. Ricci. Manuale di elettrofisiologia ed elettrostimolazione cardiaca per infermieri e tecnici di cardiologia. Centro Scientifico Ed., 1: 28-45; 2:57-61, 2:65-66, 2:71-91, 3:107-113, 4:159-168, 4:183-184.
5. Anthony Y.K. Chan. Biomedical Device Technology – Principles and Design. Charles C. Thomas-Publisher Ltd Ed., 21: 337-354; 22:355-370.
6. R.S. Khandpur. Biomedical Instrumentation Technology and Applications. McGraw Hill Ed., 2005, 25:687-713, 26:714-727.
7. Sandro A.P. Haddad, Richard P.M. Houben, and Wouter A. Serdijn . The Evolution of Pacemakers. IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine, 2006, 38-48.
8. Richard S. Sanders and Michael T. Lee . Implantable Pacemakers. Proceeding of the IEEE, vol. 84, no. 3, 1996, 480-486.
9. Eraldo Occhetta, Miriam Bortnik, and Paolo Marino. Usefulness of Hemodynamic Sensors for Physiologic Cardiac Pacing in Heart Failure Patients. SAGE-Hindawi Access to Research, Cardiology Research and Practice, 2011, 1-8.
10. Simonetta Dell’Orto, Paolo Valli, Enrico Maria Greco. Sensors for Rate Responsive Pacing. Indian Pacing and Electrophysiology Journal, 2004, 137-145.

11. C.P. LAU . The Range of Sensors and Algorithms Used in Rate Adaptive Cardiac Pacing. *Pacing Clinical Electrophysiology (PACE)*, vol. 15, 1992, 1177-1210

12. Monitoraggio emodinamico intracardiaco mediante rilevazione dell'impedenza transvalvolare (TVI): applicazioni in un pacemaker impiantabile. *G Ital Aritmol Cardiosim (GIAC)*, vol. 8, 2005, 2:88-94.