



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

CAMPUS DI CESENA

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'ENERGIA ELETTRICA E
DELL'INFORMAZIONE "GUGLIELMO MARCONI"

Corso di Laurea in Ingegneria Biomedica

**IL SISTEMA WISE CRT:
UN'INNOVAZIONE WIRELESS
PER L'OTTIMIZZAZIONE
DELLA CRT**

Elaborato in:

Computational Cardiology

Relatore:

Prof.ssa Chiara Bartolucci

Correlatore:

Prof. Stefano Severi

Presentata da:

Jenny Tronconi

Sessione III

Anno Accademico 2023-2024

Introduzione

L'insufficienza cardiaca è una delle condizioni croniche più diffuse a livello globale, caratterizzata da elevati livelli di morbilità e mortalità, che influisce sulla qualità di vita dei pazienti. Quando la terapia farmacologica non riesce a lenire i sintomi dell'insufficienza cardiaca, i pazienti necessitano di trattamenti aggiuntivi, tra cui la terapia di risincronizzazione cardiaca (CRT). Questa terapia consente di ottenere una stimolazione simultanea dei ventricoli, tuttavia si è rivelata inefficace e rischiosa per pazienti con anatomie complesse o difficoltà nel posizionamento degli elettrocateri. Per ottimizzare questo tipo di trattamento, è stato sviluppato il sistema WiSE CRT (Wireless Stimulation Endocardial CRT), che elimina la necessità di elettrocateri nel ventricolo sinistro, grazie a una tecnologia wireless avanzata, superando le difficoltà di posizionamento degli elettrocateri e garantendo una maggiore efficacia clinica. Nel **Capitolo 1** si definirà nel dettaglio l'insufficienza cardiaca, con una panoramica sui sistemi di classificazione e sulle diverse forme della patologia. In aggiunta, verranno illustrati i principali trattamenti impiegati per gestire tale condizione. Nel **Capitolo 2** si esaminerà la terapia di risincronizzazione cardiaca, descrivendo il suo meccanismo di funzionamento e le limitazioni. In questo capitolo, la CRT convenzionale verrà confrontata con il sistema WiSE CRT, mettendo in luce le principali differenze. Nel **Capitolo 3** verrà fornita una descrizione dettagliata dei dispositivi che compongono il sistema WiSE CRT e del loro funzionamento complessivo. Saranno inoltre trattati i principali studi per valutarne l'efficacia e la sicurezza, oltre alle limitazioni emerse.

Indice

Introduzione	i
1 Definizione e trattamenti dell'insufficienza cardiaca	1
1.1 Descrizione della patologia	1
1.1.1 Sistemi di classificazione	3
1.1.2 Forme di insufficienza cardiaca	5
1.2 Trattamenti dell'insufficienza cardiaca	9
1.2.1 Trattamento farmacologico	10
1.2.2 Trattamento chirurgico	15
1.2.3 Trattamento di risincronizzazione cardiaca	17
2 Terapia di risincronizzazione cardiaca e sistema WiSE CRT	19
2.1 Meccanismi di funzionamento della CRT	19
2.1.1 Tipi di desincronia cardiaca	19
2.1.2 Selezione dei pazienti	21
2.1.3 Dispositivi impiegati nella CRT	25
2.2 Benefici e limitazioni della CRT	27
2.2.1 Miglioramenti dovuti alla CRT	28
2.2.2 Limitazioni della CRT	30
2.3 Sistema WiSE CRT	32
2.3.1 Criteri di inclusione dei pazienti	32
2.3.2 Componenti e impianto del sistema WiSE CRT	33

3	Funzionamento e vantaggi clinici del sistema WiSE CRT	37
3.1	Meccanismi di comunicazione tra trasmettitore ed elettrodo . .	37
3.1.1	Trasmettitore di ultrasuoni	38
3.1.2	Elettrodo endocardico	42
3.2	Studi clinici sul sistema WiSE CRT	45
3.2.1	Studio SELECT-LV	45
3.2.2	Registro di sorveglianza post-mercato WICS-LV	51
3.2.3	Studio SOLVE-CRT	54
3.3	Limitazioni del sistema WiSE CRT	60
	Conclusioni	61
	Bibliografia	63

Elenco delle figure

1.1	Diagramma del sistema di conduzione cardiaca	2
1.2	Rimodellamento ventricolare	6
1.3	Stadi di evoluzione di HF e terapia raccomandata	9
2.1	Blocco del ramo del fascio destro (RBBB) e sinistro (LBBB) .	20
2.2	Sistema CRT-P	26
2.3	Sistema CRT-D	26
2.4	Radiografia dopo il posizionamento di dispositivi CRT-P . . .	27
2.5	Studi clinici sulla CRT	29
2.6	Tasso di sopravvivenza in base alla classe NYHA	30
2.7	Sistema WiSE CRT	35
3.1	Lunghezze e larghezze della finestra acustica	39
3.2	Trasmettitore di ultrasuoni	40
3.3	Sistema di equazioni di deformazione-carica	40
3.4	Elettrodo endocardico	42
3.5	Endotelizzazione dell'elettrodo	43
3.6	Caratteristiche pazienti SELECT-LV	48
3.7	Variazione dei parametri dopo 6 mesi di follow-up	49
3.8	Risposta clinica a SELECT-LV confrontata agli studi sulla CRT convenzionale	50
3.9	Caratteristiche pazienti WICS-LV	52
3.10	Variazione percentuale di LVESV, LVEDV e di LVEF dopo 6 mesi di follow-up	57

3.11	Caratteristiche dei pazienti SOLVE-CRT	58
3.12	Complicazioni di tipo I	59

Capitolo 1

Definizione e trattamenti dell'insufficienza cardiaca

1.1 Descrizione della patologia

Prima di comprendere l'importanza del sistema WiSE CRT nella gestione dell'insufficienza cardiaca, è essenziale approfondire questa condizione clinica, che rappresenta una delle principali cause di morbilità e mortalità a livello globale.[1]

Il cuore è una pompa muscolare suddivisa in quattro camere: due atri superiori, che ricevono il sangue dalle vene cave, e due ventricoli inferiori, che lo eiettano verso i polmoni e il resto dell'organismo (*Figura 1.1*). La contrazione ritmica del cuore consente il trasporto continuo di sangue ed è possibile grazie alla capacità contrattile del tessuto cardiaco, chiamato miocardio, caratterizzato da cellule contrattili, ovvero i cardiomiociti. Questo processo è regolato dal propagarsi di potenziali d'azione, ovvero impulsi elettrici, che originano nel nodo-seno atriale, situato nell'atrio destro, e si propagano all'atrio sinistro. Gli impulsi raggiungono poi i ventricoli attraverso il nodo atrio-ventricolare. Di seguito, percorrono il fascio di His fino alle fibre di Purkinje, consentendo la contrazione simultanea di entrambi i ventricoli e la conseguente circolazione del sangue nell'organismo.[2]

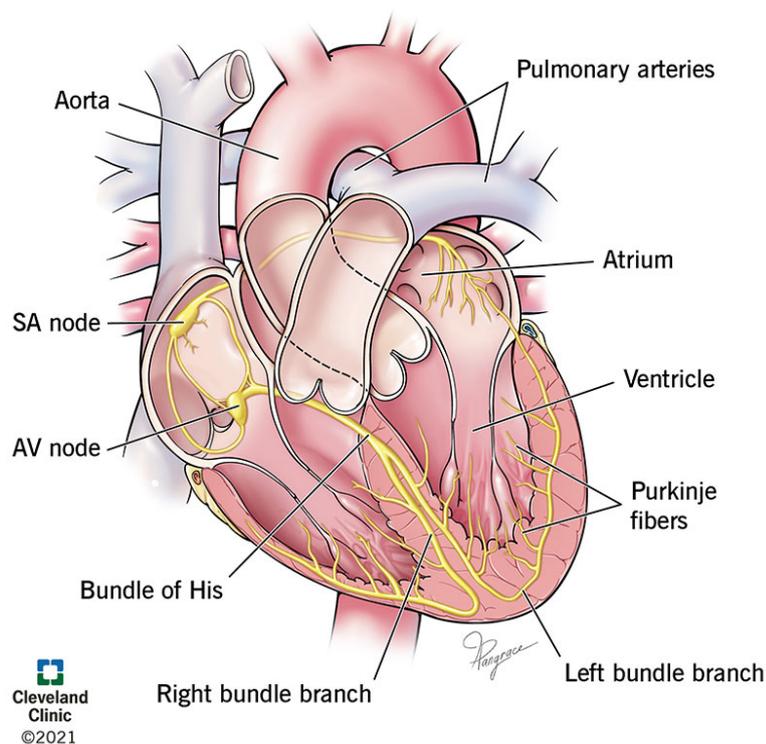


Figura 1.1: *Diagramma del sistema di conduzione cardiaca* [3]

Dopo la fase di contrazione, nota come sistole, segue una fase di rilassamento, la diastole, durante la quale le valvole poste tra atri e ventricoli si aprono, permettendo il flusso di sangue all'interno delle camere.[4]

L'insufficienza cardiaca consiste in una condizione cronica in cui il miocardio non è in grado di eiettare una quantità sufficiente di sangue per soddisfare le esigenze metaboliche dei tessuti. Per compensare questa carenza, il cuore può adottare diverse strategie:

- **Ingrossamento:** il cuore aumenta il proprio volume per contrarsi con maggiore forza e pompare una quantità maggiore di sangue;
- **Aumento della massa muscolare:** si verifica un ingrandimento delle cellule contrattili, che genereranno una forza maggiore;

- Aumento della frequenza cardiaca: il cuore accelera il ritmo per incrementare la capacità di pompaggio.

Tuttavia, questi meccanismi di compensazione non risolvono il problema dell'insufficienza cardiaca, che continuerà a peggiorare fino a quando tali processi non saranno più in grado di sostenere adeguatamente la funzione cardiaca.[5]

1.1.1 Sistemi di classificazione

Classificazione ACC/AHA/HFSA

Per valutare la gravità dell'insufficienza cardiaca e monitorare la progressione strutturale della patologia, l'American Heart Association, l'American College of Cardiology e la Heart Failure Society of America hanno sviluppato un sistema di classificazione suddividendo la malattia in quattro stadi che rappresentano la sua evoluzione nel tempo:

Stadio A. Indica che il paziente è a rischio di insufficienza cardiaca. Non sono presenti sintomi, lesioni cardiache o biomarcatori di allungamento, che vengono rilasciati nel sangue in presenza di stress meccanico o a causa di allungamento delle cellule del cuore. Rientrano in questo stadio pazienti con ipertensione, malattia cardiovascolare arteriosclerotica, diabete, sindrome metabolica e obesità, varianti genetiche associate a cardiomiopia e coloro che sono entrati a contatto con agenti cardiotossici.

Stadio B. Per pazienti che non mostrano sintomi di insufficienza cardiaca ma presentano malattia cardiaca strutturale, con conseguente diminuzione della funzione ventricolare sinistra o destra e della frazione di espulsione, aumento di pressione di riempimento oppure ulteriori fattori di rischio.

Stadio C. In presenza di malattia cardiaca strutturale con manifestazione di sintomi di insufficienza cardiaca. I principali sintomi di insufficienza cardiaca sono i seguenti:

- Dispnea, ovvero mancanza di respiro, che può manifestarsi durante attività fisica o, in casi più gravi, a riposo;

- Eccessivo affaticamento;
- Edema, o accumulo di liquidi, che provoca gonfiore a piedi, caviglie gambe, a livello lombare, del fegato e dell'addome;
- Sensazioni di svenimento e/o vertigini.[6]

Stadio D. I sintomi dell'insufficienza cardiaca interferiscono con lo svolgimento delle attività quotidiane del paziente o portano a ricoveri plurimi.

Nel caso in cui a un paziente venga diagnosticata insufficienza cardiaca di stadio C o D, è necessario classificare la patologia secondo la classificazione NYHA.[7]

Classificazione NYHA

Questo sistema di classificazione è utilizzato per valutare la gravità delle limitazioni funzionali associate alla condizione di insufficienza cardiaca ed è stato sviluppato dalla New York Heart Association. Il sistema suddivide i pazienti in quattro classi, in base alla severità dei sintomi e all'impatto che questi hanno sulla loro vita quotidiana:

Classe I. Non sono presenti limitazioni riguardanti l'attività fisica e l'attività fisica quotidiana non causa affaticamento eccessivo, palpitazioni o dispnea.

Classe II. Lievi limitazioni dell'attività fisica, ma non si riscontrano disturbi a riposo. L'attività fisica quotidiana causa affaticamento, palpitazioni e/o dispnea.

Classe III. Evidente limitazione dell'attività fisica, ma non si riscontrano disturbi a riposo. Minimi sforzi causano affaticamento, palpitazioni e/o dispnea.

Classe IV. Incapacità di svolgere attività fisica senza la presenza di disagio e manifestazione di sintomi di insufficienza cardiaca a riposo. Nel caso in cui venga intrapresa qualsiasi forma di attività fisica, il disagio tende ad aumentare.

Determinata la classe di appartenenza del paziente, il personale medico può prendere decisioni informate sul trattamento più appropriato e monitorare l'evoluzione della malattia, adattando la terapia alle condizioni cliniche.[8]

1.1.2 Forme di insufficienza cardiaca

Come precedentemente illustrato, l'insufficienza cardiaca consiste in un malfunzionamento del miocardio. Esso può essere causato dalla presenza di anomalie della funzione sistolica e/o diastolica e può interessare la parte destra o sinistra del cuore. Determinare la specifica forma di insufficienza cardiaca che interessa il paziente è fondamentale per adottare trattamenti personalizzati e mirati, in quanto le diverse forme di insufficienza cardiaca possono richiedere approcci terapeutici differenti. Inoltre, consente di ottenere una valutazione accurata della prognosi del paziente e favorisce la ricerca e lo sviluppo di nuove terapie, contribuendo a una comprensione più approfondita della malattia.[9]

In presenza di disfunzioni durante la fase sistolica o diastolica è possibile identificare due tipologie di insufficienza cardiaca determinando la frazione di eiezione. Questa, indicata come EF, rappresenta la percentuale di sangue che viene pompato dal ventricolo sinistro ad ogni contrazione. La frazione di eiezione media per un cuore sano è compresa tra il 55 e il 70%. [10]

Insufficienza cardiaca sinistra

L'insufficienza cardiaca sinistra si verifica quando è presente una disfunzione del ventricolo sinistro, che porta a un'insufficiente erogazione di sangue agli organi vitali. Questa tipologia di insufficienza cardiaca può essere suddivisa in insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta (HFrEF) o con frazione di eiezione preservata (HFpEF).

In entrambe le patologie, il cuore cerca di sopperire allo scompenso cardiaco attraverso il rimodellamento cardiaco, un processo che comporta cambiamenti strutturali e funzionali. Quest'ultimo è causato principalmente da infarto del miocardio (MI) o cardiomiopatie dilatative. Nel caso di MI, nella fase

iniziale di post-infarto, il rimodellamento è caratterizzato dalla formazione di una cicatrice fibrotica, seguita da diradazione della zona infartata, ed è dovuto all'allungamento e all'ipertrofia dei miociti nel tessuto non infartuato, con conseguente aumento del volume ventricolare e cambiamento della forma della camera cardiaca da ellittica a sferica (*Figura 1.2*).

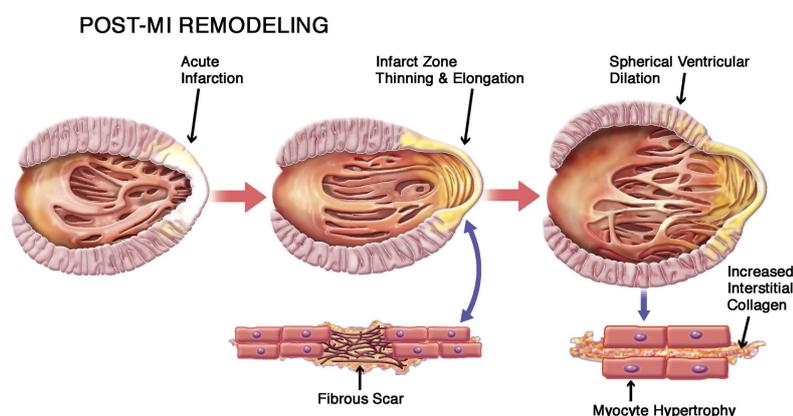


Figura 1.2: *Rimodellamento ventricolare* [11]

Il rimodellamento è strettamente legato all'attivazione dei sistemi neuro-ormonali, come il sistema renina-angiotensina-aldosterone, che si attiva in risposta allo stress sulla parete ventricolare come meccanismo compensatorio e, se non trattato, accelera il declino della funzione cardiaca.[11]

I principali fattori eziologici dell'insufficienza cardiaca sinistra sono la malattia coronarica e l'ipertensione. Quest'ultima, può portare a ipertrofia ventricolare sinistra, che inizialmente agisce come meccanismo compensativo per mantenere alta la gittata cardiaca; tuttavia, a lungo termine, può impedire un completo rilassamento del miocardio, compromettendo il riempimento cardiaco e diminuendo la produzione ventricolare sinistra. Ulteriori fattori di rischio includono diabete, fumo, obesità e uno stile di vita sedentario.[12]

- **Insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta (HFrEF)**

L'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta, più comunemente denominata scompenso cardiaco sistolico, è causata da un'alte-

razione funzionale del ventricolo sinistro, il quale, non è in grado di eiettare la quantità sufficiente di sangue attraverso l'aorta e, svuotandosi in modo inadeguato, compromette la perfusione degli organi. La disfunzione sistolica provoca una diminuzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro fino al 40% e sintomi caratteristici, tra cui un aumento del volume e della pressione diastolica, finalizzati a compensare la ridotta eiezione di sangue.[13]

- **Insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata (HF-pEF)**

Nell'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata, anche nota come scompenso cardiaco diastolico, si evidenzia una compromissione del riempimento ventricolare. La contrattilità e la frazione di eiezione rientrano nei limiti fisiologici, tuttavia è presente una disfunzione diastolica, caratterizzata da un ridotto rilassamento del ventricolo sinistro e una difficoltà nel suo adeguato riempimento. Tra le cause principali della disfunzione diastolica, vi sono l'ipertensione cronica non controllata e l'ipertrofia ventricolare sinistra. Inoltre, la presenza di più comorbidità, come diabete e fibrillazione atriale, può indurre a un'inflammazione sistemica, aumentando la rigidità del miocardio e contribuendo al deterioramento del processo di riempimento ventricolare.[14]

Insufficienza cardiaca destra

L'insufficienza cardiaca destra è caratterizzata da segni e sintomi legati a una disfunzione del cuore destro, in particolare del ventricolo destro. Questa patologia porta a un aumento della pressione venosa sistemica con conseguente edema periferico, oltre a una riduzione del mantenimento di un'adeguata perfusione tissutale. L'insufficienza cardiaca destra può derivare da qualsiasi malattia che coinvolga il cuore sinistro, come nel caso di cardiopatia ischemica, ipertensione, cardiomiopatie e malattie valvolari. Le manifestazioni cliniche più comuni includono ingrossamento delle vene giugulari ed edema

degli arti inferiori, che con il peggioramento possono evolvere in ascite, ovvero accumulo di liquido all'interno del cavo peritoneale, ed epatomegalia congestizia, condizione caratterizzata da una stasi venosa diffusa all'interno del fegato. La diagnosi dell'insufficienza cardiaca destra può essere confermata se sono presenti segni di pressione venosa elevata e deterioramento della funzione ventricolare destra o ipertensione polmonare. Questa patologia può essere classificata in due tipi principali in base alla velocità di peggioramento e all'insorgenza dei sintomi.[15]

- **Insufficienza cardiaca destra acuta**

L'insufficienza cardiaca destra acuta è principalmente causata da un improvviso aumento delle pressioni polmonari, legato a patologie della vascolarizzazione polmonare, come l'embolia polmonare, o a insufficienza cardiaca acuta del lato sinistro. Le cause secondarie comprendono danni miocardici acuti, come infarto o la miocardite, e disturbi del ritmo. Questa condizione è caratterizzata dall'incapacità del ventricolo destro di adattarsi a bruschi aumenti di pressione, determinando una riduzione della frazione di eiezione in risposta all'aumento della pressione sistolica arteriosa polmonare, portando alla compromissione della funzione cardiaca globale e della perfusione sistemica.

- **Insufficienza cardiaca destra cronica**

Le principali condizioni che possono provocare insufficienza cardiaca destra cronica includono quelle che causano un aumento cronico della pressione polmonare, come l'ipertensione polmonare primaria o l'insufficienza cardiaca cronica sinistra. Il sovraccarico di volume è generalmente dovuto a cardiopatia congenita o rigurgito valvolare. Inizialmente, la patologia si manifesta con una fase compensativa, caratterizzata da ipertrofia e fibrosi, progredendo verso disfunzione e dilatazione del ventricolo destro compromettendo la funzione cardiaca a lungo termine.[16]

1.2 Trattamenti dell'insufficienza cardiaca

In base alla tipologia e al grado di severità dell'insufficienza cardiaca, è possibile ricorrere a diversi approcci terapeutici, per migliorare la funzione cardiaca, alleviare i sintomi e diminuire il rischio di complicazioni (*Figura 1.3*). Per determinare la terapia ottimale da utilizzare, oltre alla classificazione della patologia, è necessario tener conto delle condizioni generali del paziente e della risposta al trattamento. I principali approcci terapeutici per la gestione di questa patologia includono l'utilizzo di farmaci, finalizzati a migliorare la funzione cardiaca, alleviare i sintomi e ridurre l'accumulo di liquidi. Nei casi più complessi, è adottata la chirurgia cardiaca per migliorare il flusso sanguigno nel cuore riparando o sostituendo una valvola difettosa. Infine, un altro metodo consiste nell'impiego di dispositivi impiantabili, in grado di risincronizzare la frequenza cardiaca di pazienti che soffrono di insufficienza cardiaca avanzata.[17]

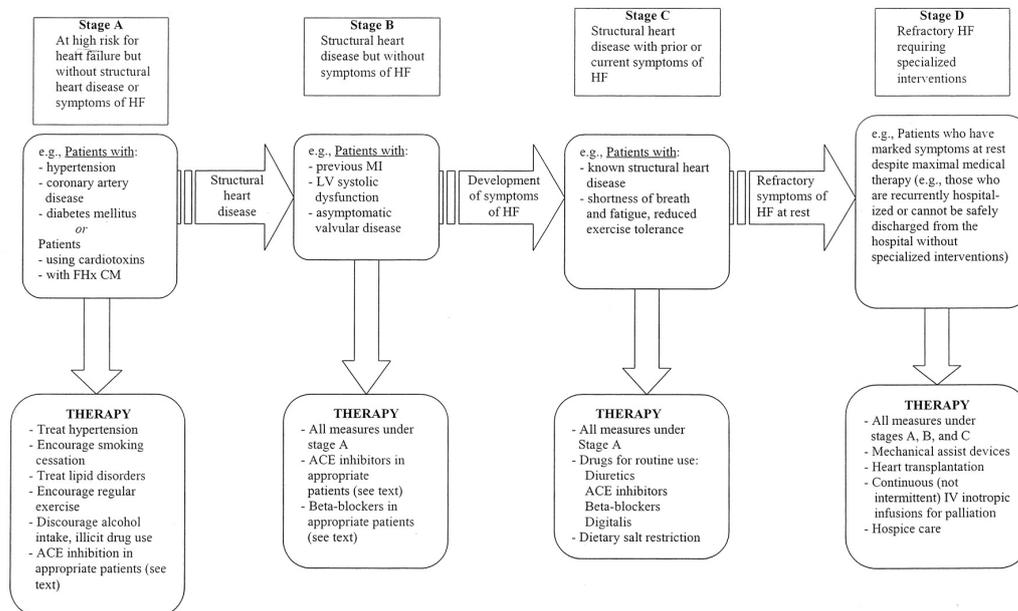


Figura 1.3: Stadi di evoluzione di HF e terapia raccomandata [18]

1.2.1 Trattamento farmacologico

La terapia farmacologica adotta un approccio mirato volto a migliorare la funzionalità cardiaca, alleviare i sintomi e ridurre la mortalità. Lo sviluppo di nuovi farmaci per il trattamento della patologia ha portato a progressi significativi, tra cui la riduzione del 50% del tasso di mortalità per i pazienti con insufficienza cardiaca moderata (classe II-III).[19] Questa tipologia di trattamento è principalmente rivolta a pazienti affetti da insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta (HFrEF) o preservata (HFpEF). I farmaci utilizzati possono mirare a due scopi diversi, in quanto o sono in grado di migliorare i sintomi, come nel caso di diuretici, nitrati e digossina, oppure migliorano la prognosi di vita, tramite l'utilizzo di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) o bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARB), beta-bloccanti, antagonisti dell'aldosterone, inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina (ARNI), inibitori del co-trasporto sodio-glucosio-2 (SGLT2-inibitori) e inibitori del seno.[20]

Classi di farmaci

Per migliorare la sintomatologia dell'insufficienza cardiaca, come precedentemente indicato, i principali farmaci utilizzati sono i seguenti:

Diuretici

I diuretici sono utilizzati in entrambe le forme di insufficienza cardiaca per alleviare i sintomi di congestione e ridurre l'accumulo di liquidi nel compartimento interstiziale. L'edema si presenta quando i meccanismi compensativi messi in atto dal cuore non sono più in grado di mantenere la pressione sanguigna e di fornire la quantità di sangue necessaria a tessuti e organi. In questa fase, si verifica un'eccessiva attivazione dei sistemi di ritenzione vasocostrittore-sodio e fallimento dei fattori natriuretici vasodilatatori, con conseguente eccesso di sale e acqua. I fattori natriuretici promuovono l'escrezione di sodio nei reni e inibiscono l'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS). Quest'ultimo è caratterizzato dall'attività della renina, proveniente dai reni e localmente espressa anche nel cuore durante insuffi-

ienza cardiaca, che è in grado di convertire l'angiotensinogeno circolante in angiotensina (Ang I), un peptide inattivo di 10 amminoacidi. Successivamente Ang I viene trasformata da ACE in Ang II, un peptide attivo di 8 amminoacidi, che si lega ai recettori dell'angiotensina II, presenti nei reni e nel cuore. Questo legame consegue la vasocostrizione delle arteriole afferenti ed efferenti, causado ipoperfusione renale e aumento della pressione arteriosa, oltre a ridurre il flusso sanguigno renale e l'escrezione urinaria di sodio, contribuendo all'espansione del volume extracellulare.[21]

Tramite l'utilizzo di diuretici è possibile eliminare il liquido extracellulare, in quanto sono in grado di aumentare la secrezione di sodio e acqua da parte dei reni. I diuretici dell'ansa agiscono sull'ansa di Henle, bloccando il cotrasportatore-2 di sodio-cloruro di potassio. Questo porta a un aumento della concentrazione di sodio nel lume tubulare, il che provoca un'osmosi concomitante d'acqua, favorendo la diuresi. Allo stesso modo, i diuretici tiazidici agiscono nel tubulo contorto distale, bloccando il cotrasportatore di cloruro di sodio, ed inibendo il riassorbimento del sodio. Tramite l'aumento dell'escrezione di sodio, si verifica anche un aumento del volume urinario che contribuisce alla riduzione all'eccessivo volume extracellulare.[22]

Nitrati

I nitrati sono una classe di vasodilatatori ampiamente utilizzati per ridurre l'impedenza aortica e aumentare la compliance vascolare.[23] L'utilizzo di questi farmaci ha dimostrato benefici nel trattamento di pazienti con HF_rEF, tra i quali l'attenuazione del rimodellamento del ventricolo sinistro e il miglioramento della funzione sistolica. Nei pazienti con HF_pEF l'impiego di nitrati, tra i quali isosorbide dinitrato, isosorbide-5-mononitrato (ISMN) e nitroglicerina, è in grado di diminuire i sintomi della patologia, ma nei soggetti anziani è presente il rischio di eccessiva ipotensione, in quanto la vasodilatazione può portare a una caduta eccessiva di pressione sanguigna. Quando i nitrati vengono somministrati, si verifica la formazione di ossido nitrico (NO) che attiva la guanilina ciclasi solubile nel muscolo liscio vascolare, portando alla sinte-

si della guanosina monofosfato ciclica (cGMP). Questo secondo messaggero, provoca l'attivazione di proteine effettrici cGMP, tra cui la chinasi proteica dipendente dal cGMP (PKG). L'attivazione di PKG porta alla riduzione di calcio intracellulare e quindi alla vasodilatazione.[24]

Digossina

La digossina è un glicoside cardiotonico utilizzato nel caso di HFrEF e agisce attraverso due meccanismi. Il farmaco può agire da inotropo positivo, inibendo la pompa Na^+/K^+ - ATPasi portando, di conseguenza, all'aumento della concentrazione di sodio intracellulare. L'aumento di sodio facilita un afflusso di calcio nel cuore, incrementando la contrattilità e la forza di contrazione cardiaca. Il secondo meccanismo consiste nell'inibizione del nodo atrio-ventricolare, poiché la digossina è in grado di stimolare il sistema parasimpatico, portando al rallentamento della conduzione elettrica nel nodo AV e, di conseguenza, a una diminuzione della frequenza cardiaca. Tuttavia, la digossina può indurre a effetti tossici che possono causare gravi aritmie cardiache, aumentando il rischio di mortalità nei pazienti in terapia. La frequenza stimata di tossicità è compresa tra lo 0.8% e il 4%, con un incremento significativo nel caso di somministrazione superiore a 2.0 ng/mL. La tossicità si può manifestare anche a livelli più bassi, nel caso di pazienti con basso peso corporeo, età avanzata, compromissione renale e ipopotassiemia.[25]

La terapia farmacologica per il trattamento a lungo termine dell'HFrEF e per una maggiore sopravvivenza è caratterizzata dai seguenti farmaci:

ACE-inibitori

Gli ACE-inibitori agiscono bloccando l'enzima che converte l'angiotensina I in angiotensina II, riducendo la vasocostrizione e la ritenzione di sodio e acqua. Questo meccanismo porta a una diminuzione del precarico e del postcarico, riducendo le resistenze vascolari e aumentando la gittata cardiaca, e anche a una maggiore escrezione di sodio, migliorando la funzione renale.[26]

β -bloccanti

I β -bloccanti sono una classe di farmaci in grado di bloccare i recettori β -adrenergici, sensibili alle catecolamine come l'adrenalina e la noradrenalina. La presenza eccessiva di catecolamine può portare a peggioramenti nella funzionalità cardiaca e, tramite l'utilizzo dei β -bloccanti, è possibile migliorare i sintomi, ridurre i ricoveri, indurre il rimodellamento inverso ventricolare sinistro e aumentare la sopravvivenza dei pazienti HFrEF che presentano comorbilità. Nonostante gli evidenti vantaggi clinici, l'utilizzo di questa classe di farmaci è limitato per evitare il presentarsi di effetti collaterali, tra i quali peggioramenti emodinamici, ipotensione e bradicardia.[27]

Antagonisti dell'aldosterone

Gli antagonisti dell'aldosterone sono somministrati a pazienti con sintomi di HFrEF da moderata a grave e a pazienti post-infarto miocardico con disfunzione ventricolare sinistra. Questa classe di farmaci migliora la sopravvivenza e riduce le ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca. Tra gli antagonisti dell'aldosterone più utilizzati vi sono la spironolattone, che ha mostrato benefici in pazienti con HFrEF severa, e l'eplerenone, che ha ridotto notevolmente la mortalità e la morbilità nei pazienti con infarto miocardico e disfunzione ventricolare sinistra. Gli antagonisti dell'aldosterone bloccano i recettori dell'aldosterone, un ormone prodotto dalle ghiandole surrenali che influisce negativamente sulla funzionalità cardiaca, in quanto promuove la ritenzione di sodio e la fibrosi cistica favorendo il rimodellamento del cuore in condizioni di insufficienza cardiaca.[28]

ARNI

Gli inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina sono utilizzati per gestire l'eccessiva attivazione di sistemi, tra cui il RAAS e il sistema nervoso simpatico (SNS), che si attivano nella fase iniziale della malattia, in risposta a lesione miocardiche o per aumenti del carico sul cuore. Con l'intensificarsi dell'attività di questi sistemi, aumenterà la quantità circolante di

Ang II, aldosterone e catecolamine, ovvero le principali molecole di segnalazione del RAAS e del SNS, che promuovono la vasocostrizione, la ritenzione di sale e acqua e il rimodellamento cardiaco disadattivo. Gli ARNI sono prodotti che comprendono un inibitore della neprilisina, coinvolta nel metabolismo di Ang II, e un ARB, ovvero un bloccante del recettore dell'angiotensina. Il principale ARNI utilizzato è il sacubitril-valsartan, che agisce secondo un doppio meccanismo. Valsartan è un bloccante del recettore dell'Ang II che inibisce il RAAS, riducendo la vasocostrizione e la ritenzione idrica, mentre sacubitril inibisce la neprilisina, un enzima che permette la degradazione dei peptidi natriuretici. Inibendo la neprilisina vi sarà una maggior quantità di questi peptidi che favoriscono la vasodilatazione, la diuresi, e la riduzione del rimodellamento cardiaco.[29]

SGLT2-inibitori

Gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio 2 sono una classe di farmaco recentemente utilizzata nella gestione di HFrEF e di HFpEF. Gli SGLT2-inibitori, originariamente utilizzati per il trattamento del diabete di tipo 2, hanno mostrato diversi benefici nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca, indipendentemente dallo stato diabetico. Questi inibitori sono in grado di bloccare il riassorbimento di glucosio e sodio a livello dei tubuli renali, favorendo l'escrezione di sodio e acqua, e contribuiscono alla riduzione del volume intravascolare e del sovraccarico dei liquidi, alleviando lo stress cardiaco e riducendo la congestione.[30]

Inibitori del seno

L'ivabradina, inibitore del nodo seno atriale, è utilizzata in presenza di frequenza cardiaca elevata nel caso in cui i beta-bloccanti o l'utilizzo di altri trattamenti non sono tollerati dall'organismo. Questo farmaco agisce a livello del nodo seno atriale ed è in grado di bloccare la corrente funny (I_f), generata dall'apertura di canali ionici che conducono una corrente mista sodio-potassio lenta e depolarizzante verso l'interno. L'ivabradina provoca quindi una ridu-

zione dose-dipendente della frequenza cardiaca, senza influenzare la forza di contrazione del cuore o la resistenza vascolare sistemica.[31]

1.2.2 Trattamento chirurgico

L'utilizzo della chirurgia nella gestione dell'insufficienza cardiaca comprende diversi tipi di interventi. La strategia da adottare è decisa in base all'eziologia dell'insufficienza cardiaca, al profilo di rischio del paziente e alla gravità della patologia. La chirurgia è utilizzata in pazienti con insufficienza cardiaca avanzata e comorbilità che non rispondono in modo ottimale alla terapia farmacologica o alla terapia di risincronizzazione cardiaca, come nel caso di rigurgito mitralico severo, cardiomiopatia ischemica o aneurismi ventricolari.

- **Riparazione o sostituzione della valvola mitrale**

Viene praticata in presenza di rigurgito mitralico (MR) e il tipo di intervento è deciso in base alla gravità dell'MR, alle condizioni specifiche del paziente e alla presenza di comorbilità. La riparazione della valvola mitrale consiste nel ripristinarne la funzionalità tramite l'utilizzo di anelli per stabilizzare l'annulo valvolare e può prevedere la gestione dell'allungamento dei muscoli papillari, che sono responsabili della corretta chiusura della valvola e se si allungano o danneggiano possono compromettere la capacità della mitralica di chiudersi correttamente.

- **Rivascolarizzazione coronarica**

Consiste in una procedura utilizzata per ripristinare il flusso sanguigno nelle arterie coronariche ostruite o ristrette, come nel caso di pazienti con cardiomiopatia ischemica. L'intervento comporta l'impiego di un bypass coronarico (CABG) e consiste nel prelevare un vaso sanguigno da un'arteria o vena presente dell'organismo e collegarlo alla arteria coronarica al di là dell'ostruzione, in modo da aggirare la parte ostruita dell'arteria.

- **Ricostruzione ventricolare**

Indicata nei pazienti con aneurisma ventricolare, spesso causato da infarto miocardico, questa tecnica è impiegata per ridurre le dimensioni del ventricolo sinistro e migliorarne la geometria. La ricostruzione consiste in una riparazione plastica che inizia con un'incisione longitudinale nell'aneurisma, durante la quale viene rimossa la maggior parte della dilatazione arteriosa in modo da eliminare il tessuto indebolito. La procedura prosegue con l'applicazione di una sutura endoventricolare per ottenere una forma più efficiente del ventricolo e, successivamente, viene suturato in posizione un cerotto in poliestere, rivestito da pericardio autologo, per chiudere il difetto residuo.

- **Supporto meccanico circolatorio**

Prevede l'utilizzo di dispositivi temporanei o permanenti, in base alla durata dell'utilizzo, per supportare il cuore in casi di scompenso avanzato. Il supporto meccanico circolatorio temporaneo viene utilizzato in caso di shock cardiogeno, infarto miocardico con elevata instabilità e insufficienza cardiaca acuta scompensata. I dispositivi temporanei forniscono un supporto a breve termine, ovvero fino al massimo di 30 giorni, e includono diversi sistemi, tra cui la pompa a palloncino intra-aortico, TandemHeart, dispositivi Impella e l'ossigenazione a membrana extracorporea (ECMO). La pompa aumenta la pressione diastolica e riduce il post-carico del ventricolo sinistro. Il TandemHeart, è in grado di fornire bypass cardiaco sinistro o destro tramite cannulazione percutanea. I dispositivi Impella, supportano il cuore sinistro o destro attraverso il drenaggio e la ritenzione del sangue, mentre l'ECMO funge da bypass circolatorio biventricolare, sostenendo sia il cuore che i polmoni. I dispositivi durevoli vengono utilizzati in pazienti con insufficienza cardiaca avanzata che non rispondono alla terapia farmacologica e possono fornire assistenza ventricolare sinistra, destra o assistenza cardiaca totale. Nel primo caso, i dispositivi impiantati supportano il ventricolo sinistro e migliorano la funzione cardiaca a lungo termine; l'assistenza

ventricolare destra è impiegata in situazioni di insufficienza ventricolare destra, mentre l'assistenza cardiaca totale sostituisce entrambi i ventricoli.

- **Trapianto di cuore**

Il trapianto di cuore si rivela necessario in casi in cui l'insufficienza cardiaca permane in stadio avanzato nonostante l'utilizzo di trattamenti farmacologici e di terapia di risincronizzazione cardiaca, oppure in presenza di aritmie ventricolari ricorrenti e pericolose per la vita o, in casi più rari, per presenza di tumore cardiaco.[32]

1.2.3 Trattamento di risincronizzazione cardiaca

Oltre ai trattamenti farmacologici e chirurgici, la terapia di risincronizzazione cardiaca (CRT) rappresenta un progresso nel trattamento dell'insufficienza cardiaca avanzata. La CRT è in grado di ridurre la disincronizzazione meccanica ventricolare, conferendo al cuore un miglioramento istantaneo della sua funzione meccanica, che porta all'aumento della gittata cardiaca. Ulteriori benefici comprendono il miglioramento della struttura e della funzione cardiaca, che a lungo termine, portano a un rimodellamento inverso, ovvero alla riduzione delle dimensioni del ventricolo sinistro.[33]

I meccanismi di funzionamento della CRT insieme al sistema WISE CRT, che rappresenta un'evoluzione della prima, verranno trattati in dettaglio nel capitolo successivo.

Capitolo 2

Terapia di risincronizzazione cardiaca e sistema WiSE CRT

2.1 Meccanismi di funzionamento della CRT

La terapia di risincronizzazione cardiaca (CRT) è un trattamento utilizzato per pazienti con frazione di eiezione ridotta (HFrEF), che, nonostante l'utilizzo di una terapia medica ottimale, presentano desincronia ventricolare, una condizione che affligge un terzo dei pazienti con insufficienza cardiaca sistolica altamente sintomatica. La CRT riduce il ritardo della conduzione intraventricolare, favorendo un vantaggio meccanico immediato che migliora la gittata cardiaca. A lungo termine, l'utilizzo di questa terapia induce il rimodellamento cardiaco inverso, generato da una serie di cambiamenti della struttura e della funzione cardiaca, e la riduzione della morbilità e della mortalità dei pazienti.[34]

2.1.1 Tipi di desincronia cardiaca

Desincronizzazione elettrica

La contrattilità dei ventricoli di un cuore sano consiste nella propagazione del potenziale d'azione generato nel nodo seno-atriale attraverso il sistema His-Purkinje, con conseguente depolarizzazione sincronizzata dei ventricoli.

Nel cuore affetto da insufficienza cardiaca, il substrato elettrochimico risulta modificato, causando variazioni nella velocità e nell'uniformità di conduzione delle fibre, come nel caso del blocco del ramo del fascio sinistro o destro (Figura 2.1), e portando a un ritardo di attivazione. Questo ritardo può essere valutato tramite ECG e si manifesta tramite l'allungamento del complesso QRS. Il complesso QRS rappresenta il vettore somma delle forze elettriche generate dal miocardio ventricolare durante la sistole e, nel caso risulti allungato, significa che la velocità di conduzione è compromessa, generando desincronia elettrica.

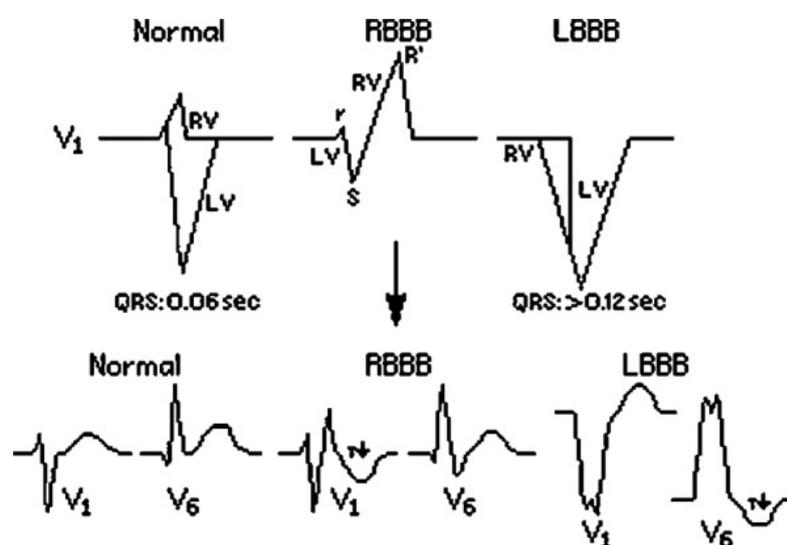


Figura 2.1: Blocco del ramo del fascio destro (RBBB) e sinistro (LBBB) [33]

Desincronizzazione meccanica

La desincronizzazione meccanica è causata da una mancata capacità del cuore di coordinare la contrazione dei ventricoli, compromettendo l'efficienza del pompaggio del sangue. Questo tipo di desincronizzazione può essere la manifestazione fisica della desincronizzazione elettrica e si presenta in 3 forme diverse. La prima è la dissincronia intraventricolare, che si presenta nel ventricolo sinistro soprattutto nel caso di blocco del ramo del fascio sinistro (LBBB). In questo caso, si presenta un ritardo dovuto all'attivazione precoce del setto interventricolare e tardiva della parete posterolaterale. La seconda

tipologia è la dissincronia interventricolare tra il ventricolo sinistro e destro, nella maggior parte dei casi dovuta all'attivazione ritardata del ventricolo sinistro, causata da LBBB. Infine, vi è la desincronizzazione atrioventricolare, dovuta a una conduzione nodale AV prolungata o assente e può essere associata alla disfunzione del sistema His-Purkinje.[33]

2.1.2 Selezione dei pazienti

Come precedentemente discusso, la CRT è in grado di invertire gli eventi meccanici asincroni e, secondo le linee guida tradizionali, può essere presa in considerazione in pazienti classificati come NYHA III-IV, con HFrEF e QRS prolungato, ovvero superiore a 120 ms. Tuttavia, questo tipo di selezione può portare a una risposta non positiva in circa il 30% dei pazienti sottoposti alla CRT e, per evitare questo rischio, è necessario integrare nella selezione dei pazienti parametri meccanici, rilevabili tramite l'utilizzo dell'ecocardiografia. Con l'ausilio dell'ecocardiografia, è stato possibile determinare che la desincronizzazione meccanica si presenta con un prolungamento del complesso QRS nel 64% dei pazienti e, tramite il solo utilizzo dell'elettrocardiogramma come metodo di selezione, non verrebbero tenuti in considerazione una prevalenza relativamente inferiore di pazienti, pari a circa il 43%, che presenta desincronizzazione meccanica e complessi QRS stretti. Questo indica che basare la selezione dei pazienti unicamente sull'allungamento del complesso QRS può escludere degli individui che sarebbero comunque adatti all'utilizzo di questa terapia. Per selezionare correttamente i pazienti, è necessario valutare il tipo di desincronizzazione meccanica, identificando specifici parametri ecocardiografici che permettano di individuare eventuali asincronie ventricolari anche in assenza di allungamento del complesso QRS.

Per diagnosticare una desincronia atrioventricolare viene valutata la sincronità degli eventi meccanici atriali e ventricolari tramite la misurazione del parametro meccanico LVFT (left ventricular filling time). Questo parametro consiste nel rapporto tra il tempo di riempimento del ventricolo sinistro, determinato tramite Doppler pulsato, e la durata dell'intervallo RR, dall'ECG

di superficie. Valori di LVFT $< 40\%$ indicano la presenza di desincronizzazione atrioventricolare.

In presenza di dissincronia interventricolare, la sincronicità dei ventricoli può essere valutata attraverso due metodi. La prima tecnica consiste nel misurare il ritardo meccanico interventricolare (IVMD) e si basa sull'uso dell'ecocardiografia Doppler per misurare le onde di flusso sanguigno polmonare e aortico nei tratti di deflusso RV e LV. Durante questa misurazione, viene valutato l'intervallo di pre-eiezione, ovvero il tempo che intercorre dall'inizio del complesso QRS all'inizio del flusso sanguigno polmonare (RV) e aortico (LV). Per calcolare l'IVMD si sottrae l'intervallo di pre-eiezione del RV da quello del LV e, se la differenza tra i due è superiore a 40 ms, questo è considerato un indicatore di dissincronia interventricolare. Il secondo metodo si avvale del Doppler tissutale, che misura l'intervallo di tempo tra l'inizio del complesso QRS e l'inizio dell'accorciamento del miocardio durante la sistole. Successivamente, si confrontano i tempi di attivazione meccanica del RV e del LV e la differenza di questi tempi, se supera i 56 ms, rappresenta un ulteriore indice di dissincronia interventricolare.

Invece, nel caso di dissincronia intraventricolare, la valutazione di questa è fondamentale per prevedere la risposta del paziente alla CRT. A tal fine, possono venire impiegate diverse metodologie e dispositivi per misurare i ritardi meccanici e la sincronia del movimento ventricolare. I metodi più significativi risultano i seguenti:

- **Ritardo del movimento setto-posteriore derivato dalla modalità M (SPWMD)**

Viene valutata la sincronicità del movimento radiale del setto anteriore e delle pareti posteriori attraverso il calcolo della differenza di tempo, che corrisponde al SPWMD, tra l'insorgere del complesso QRS e il picco del movimento del setto e della parete posteriore. Se SPWMD è superiore a 130 ms indica la presenza di dissincronia intraventricolare;

- **Ritardo della parete opposta da parte dell'imaging Doppler tissutale (TDI)**

Il TDI misura le velocità sistoliche longitudinali delle pareti del ventricolo sinistro. In seguito, viene calcolato il Time to Peak Delay, differenza di tempo tra le pareti opposte, e, se ha valori superiori a 65 ms, è presente desincronizzazione intraventricolare;

- **Deviazione standard delle velocità sistoliche longitudinali time-to-peak o indice di dissincronia**

Tramite il colored-tissue Doppler si determina la deviazione standard (SD) del tempo medio dall'inizio del complesso QRS alla velocità longitudinale di picco nella fase di eiezione. Un valore di SD superiore a 32,6 ms indica dissincronia;

- **Differenza di velocità di picco (PVD)**

Consiste nella misurazione del tempo dall'inizio del complesso QRS fino al raggiungimento della massima velocità longitudinale di picco durante la fase di eiezione o durante l'accorciamento post-sistolico, mediante l'uso del coloured-tissue Doppler. Successivamente, si calcola la differenza di tempo massima tra le diverse pareti ventricolari registrate. La PVD è ottenuta confrontando i tempi di picco delle varie pareti e calcolando la differenza massima e, se risulta superiore a 110 ms, indica che il paziente potrebbe rispondere positivamente alla CRT;

- **Mappatura dello spostamento**

Calcola l'integrale velocità-tempo della velocità del tessuto e visualizza la curva di movimento regionale dell'asse lungo. Questa tecnica utilizza un modello a 6 o 12 segmenti ed è in grado di misurare il parametro Td, che rappresenta la deviazione standard del tempo necessario per raggiungere il picco di movimento delle pareti cardiache oppure del massimo ritardo tra di esse. Valori del Td superiori a 75 ms o valori della deviazione standard rispetto il ritardo massimo maggiori di 205 ms sono indice di dissincronia intraventricolare;

- **Somma del massimo ritardo elettromeccanico RV-LV**

Misura il tempo dall'inizio del QRS all'inizio della curva di velocità

longitudinale registrata dalle pareti laterali, settali e posteriori basali attraverso uno spectral-tissue Doppler a 3 segmenti. Di seguito, viene calcolato il massimo ritardo elettromeccanico (MED) tramite la differenza tra gli intervalli di tempo più lunghi e più brevi. Una somma di LV MED e RV MED superiore a 102 ms prevede la risposta positiva alla CRT;

- **Imaging di sincronizzazione dei tessuti (TSI)**

Utilizza un algoritmo specifico che, basandosi sulla velocità miocardica, ottenuta tramite il colour-tissue Doppler imaging, valuta qualitativamente la sincronicità del LV. L'algoritmo calcola e codifica il tempo necessario per raggiungere la velocità di picco del tessuto in ogni regione dell'immagine. La gravità del ritardo è rappresentata in un'immagine 2D, dove la velocità miocardica assume colorazione verde, gialla, arancione o rossa, in base alla gravità del ritardo regionale;

- **Indice di dissincronia sistolica mediante ecocardiografia tridimensionale**

Questo indice valuta le variazioni di volume regionale, calcolando la deviazione standard del tempo necessario per raggiungere il volume sistolico minimo in ciascun segmento miocardico. La presenza di dissincronia intraventricolare è confermata se l'indice di dissincronia sistolica risulta superiore al 5.6%;

- **Ritardo longitudinale della parete opposta mediante imaging vettoriale di velocità**

Si effettua il tracciamento automatizzato delle velocità tissutali da immagini ottenute tramite la modalità B. Tramite queste immagini vettoriali di velocità si ottiene sia una valutazione visiva qualitativa che una valutazione quantitativa della sincronicità del LV. Il massimo ritardo della velocità longitudinale del picco della parete opposta durante la fase di espulsione o post-espulsione, misurato dalle tre viste apicali, determina la presenza di dissincronia se ha valore superiore a 75 ms;

- **Flash settale**

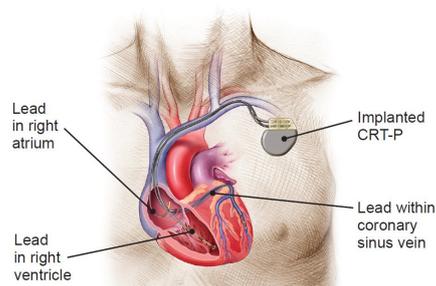
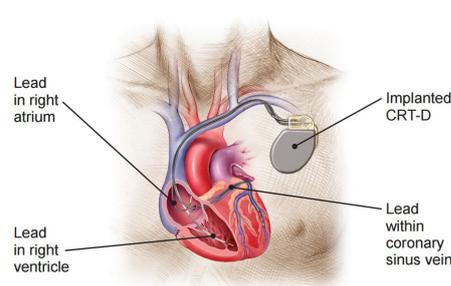
La contrazione disincrona causata da LBBB ha come conseguenza l'attivazione precoce del setto, denominata flash settale. Quest'ultimo, può essere valutato nelle sezioni trasversali (SAX) o parasagittali (PAX) tramite diverse modalità ecografiche, come l'imaging in scala di grigi o l'ecocardiografia Doppler a colori. Misurando le velocità settali radiali è possibile valutare l'estensione e la tempistica del flash settale, la quale presenza rappresenta un parametro indicativo di dissincronia intraventricolare. Gli studi hanno dimostrato che l'individuazione del flash settale ha una sensibilità del 64% e una specificità del 55% nel prevedere la possibile risposta alla CRT.[35]

2.1.3 Dispositivi impiegati nella CRT

La CRT consiste nell'inserimento di un elettrocattetero nel ventricolo sinistro, collegato a un sistema standard di pacemaker (CRT-P) o defibrillatore (CRT-D). Questo sistema include un elettrocattetero ventricolare destro e, eventualmente, un elettrocattetero atriale destro. L'elettrocattetero RV si posiziona all'apice del ventricolo destro, mentre l'elettrocattetero LV viene inserito attraverso il seno coronarico fino alla parete laterale o posterolaterale del ventricolo sinistro. L'attivazione simultanea degli elettrocatteteri genera una stimolazione coordinata dei ventricoli sinistro e destro.[33]

In base all'utilizzo di un pacemaker o di un defibrillatore si possono evidenziare due tipologie di CRT. La CRT-P è un dispositivo che funge esclusivamente da pacemaker biventricolare, stimolando i ventricoli per sincronizzarli (*Figura 2.2*). La CRT-D, oltre a svolgere la funzione di risincronizzazione, presenta un defibrillatore impiantabile, in grado di intervenire per prevenire aritmie pericolose, come la fibrillazione o la tachicardia ventricolare, emettendo un impulso elettrico, che arresta il ritmo anormale (*Figura 2.3*).[36]

Per impiantare i dispositivi CRT-P e CRT-D viene utilizzato come accesso venoso la vena cefalica tramite dissezione e visualizzazione diretta, in modo da posizionare i tre elettrocatteteri, due nei ventricoli e uno nell'atrio destro.

Figura 2.2: *Sistema CRT-P* [36]Figura 2.3: *Sistema CRT-D* [36]

Se la vena cefalica non è adeguata all'inserimento degli elettrocatteteri possono essere utilizzati altri accessi venosi, come la vena subclaviana o la vena ascellare, altrimenti può essere utilizzato l'accesso intratoracico.

Per i dispositivi CRT-D, vengono inseriti due fili guida idrofilici all'interno della vena cefalica per l'impianto degli elettrocatteteri. Inizialmente, viene fatta avanzare una guaina su uno dei fili guida, per fornire un canale sicuro per l'introduzione dell'elettrocattetero defibrillatore ventricolare destro (RV) e, quando si trova in posizione, la guaina viene tagliata. Dopo il posizionamento del cavo RV, vengono utilizzate 2 guaine separate, che vengono fatte avanzare sui fili guida per permettere l'inserimento dell'elettrocattetero ventricolare sinistro (LV) e l'elettrocattetero atriale destro (RA). Questo processo viene svolto mantenendo fissato il cavo RV, in modo da evitarne spostamenti accidentali. Per prevenire eventuali interazioni tra i cavi, che possono causare malfunzionamenti e dislocazioni, le guaine utilizzate per l'inserimento dei cavi LV e RA non vengono aperte fino al completo inserimento di tutti gli elettrocatteteri. Successivamente, viene introdotto un catetere guida, tramite la guaina utilizzata per il cavo LV, all'interno del seno coronarico. Il catetere consente il corretto posizionamento dell'elettrocattetero LV nel seno coronarico, dove il cavo andrà a stimolare la contrazione del ventricolo sinistro.

Anche nel caso di dispositivi CRT-P, vengono posizionati due fili guida idrofilici all'interno della vena cefalica. Di seguito, viene fatta avanzare una guaina su un filo guida per l'introduzione dell'elettrocattetero RV, con conseguente taglio della guaina. Posizionato il cavo RV, vengono fatte avanzare due guai-

ne sui fili guida, dove una di queste guaine viene adoperata per l'introduzione di un catetere guida, per il posizionamento del cavo LV. La seconda guaina è impiegata per mettere in posizione il cavo RA.

Terminato l'inserimento degli elettrocateri, in entrambi i tipi di procedure, le guaine vengono tagliate e i cavi suturati medialmente sul muscolo pettorale. Il generatore di impulsi si colloca in una tasca creata chirurgicamente medialmente sopra il muscolo pettorale (*Figura 2.4*).[37]

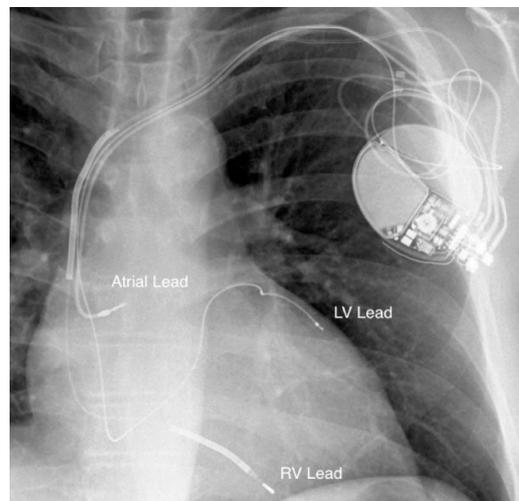


Figura 2.4: Radiografia dopo il posizionamento di dispositivi CRT-P [33]

2.2 Benefici e limitazioni della CRT

Nonostante l'introduzione di trattamenti farmacologici innovativi, l'insufficienza cardiaca rimane una delle principali cause di ospedalizzazione acuta con livelli di mortalità e morbilità elevati. L'adozione della CRT è stata oggetto di diversi studi clinici, i quali hanno dimostrato evidenti effetti benefici, come il miglioramento dei sintomi e la riduzione della mortalità. Queste ricerche cliniche si concentrano su soggetti accuratamente selezionati, quindi i risultati di tali studi non possono essere applicati alla popolazione generale. Le indagini su larga scala, che considerano una popolazione più ampia ed

eterogenea, hanno dimostrato che la CRT aumenta effettivamente il tasso di sopravvivenza e riduce il tasso di ri-ospedalizzazione. L'indagine europea sulla CRT, attuata dalla Heart Failure Association e dall'European Heart Rhythm Association, ha evidenziato che, a un anno di follow-up, l'81% dei pazienti ha riscontrato un miglioramento dei sintomi. Tuttavia, l'indagine ha anche rilevato una percentuale significativa di pazienti che ha riscontrato effetti avversi, infatti circa il 25% di questi ha subito un peggioramento, che in casi più gravi ha portato a ricoveri plurimi o morte.[38]

2.2.1 Miglioramenti dovuti alla CRT

L'utilizzo della CRT in pazienti con insufficienza cardiaca moderata o grave e con ritardo della conduzione intraventricolare ha ridotto i sintomi e migliorato la tolleranza all'attività fisica. Il primo studio clinico a dimostrare l'efficacia della CRT, il Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE), è stato condotto nel 2002 e ha incluso un periodo di follow-up di 6 mesi per valutare l'impatto della terapia sui pazienti, determinando che l'impiego della CRT migliora significativamente la qualità di vita (QOL). In studi successivi, come nell'indagine CARE-HF, è stato considerato un follow-up di 29,4 mesi, e anche in questa indagine è stato confermato il miglioramento della QOL e della prognosi rispetto alla sola terapia farmacologica ottimale (OMT). Un altro studio importante, il Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION), oltre ad aver rilevato una riduzione degli eventi di insufficienza cardiaca e un miglioramento della prognosi, ha constatato che l'impianto di un defibrillatore di risincronizzazione cardiaca (CRT-D), che combina le funzioni di un pacemaker con quelle di un defibrillatore cardioverter impiantabile (ICD), è associato a un'evidente riduzione della mortalità rispetto l'impianto di un pacemaker CRT (CRT-P). Nel caso dell'insufficienza cardiaca lieve (NYHA I-II), l'indagine Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) ha dimostrato l'efficacia della CRT. Gli studi più recenti comprendono il Resynchronization-Defibrillation

for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT) e il REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE), i quali hanno rispettivamente confermato l'effetto positivo della CRT sull'insufficienza cardiaca di classe NYHA II-III e NYHA I-II (*Figura 2.5*).

Trial	Published Year	Study patients	Sample size (n)	Comparison groups	Follow-up period	End point
MIRACLE	2002	NYHA III, IV	453	OMT vs. CRT	6 months	NYHA class, Quality of life, 6 min-walk distance
CARE-HF	2004	NYHA III, IV	813	OMT vs. CRT	29.4 months	Death, Hospitalization for MACE
COMPANION	2004	NYHA III, IV	1520	OMT vs. CRT/CRT-D	11.9 months	Death, Hospitalization
REVERSE	2008	NYHA I, II	610	OMT vs. CRT	12 months	HF hospitalization, cardiac function
MADIT-CRT	2009	NYHA I, II	1820	CRT-D vs. ICD	2.4 years	Death, HF events
RAFT	2010	NYHA II, III	1798	CRT-D vs. ICD	40 months	Death, HF hospitalization

CARE-HF, Cardiac Resynchronization - Heart Failure; COMPANION, Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure; CRT, cardiac resynchronization therapy; HF, heart failure; MACE, major cardiovascular event; MADIT-CRT, Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy; MIRACLE, Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation; NYHA, New York Heart Association; OMT, optimal medical therapy; RAFT, Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial; REVERSE, REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular

Figura 2.5: *Studi clinici sulla CRT* [39]

Da queste analisi è emerso che nell'insufficienza cardiaca di classe NYHA IV l'utilizzo della CRT non è in grado di rallentare o arrestare la progressione della patologia, per cui sarebbe auspicabile impiegare la CRT in fasi precedenti dell'insufficienza cardiaca, al fine di migliorare il tasso di sopravvivenza, obiettivo difficilmente raggiungibile per insufficienza cardiaca di classe NYHA IV (*Figura 2.6*).[39] Gli unici effetti che la CRT può indurre su pazienti di tale classe sono dei miglioramenti emodinamici e lievi miglioramenti della qualità di vita, senza però ottenere dei benefici a lungo termine in termini di mortalità. Nel caso di NYHA III-II, sono stati evidenziati riduzioni delle ospedalizzazioni ed evidenti miglioramenti della qualità di vita. In particolare, per i pazienti NYHA II poco sintomatici la CRT migliora il rimodellamento del ventricolo sinistro, senza però migliorare i sintomi o la capacità di esercizio.[40]

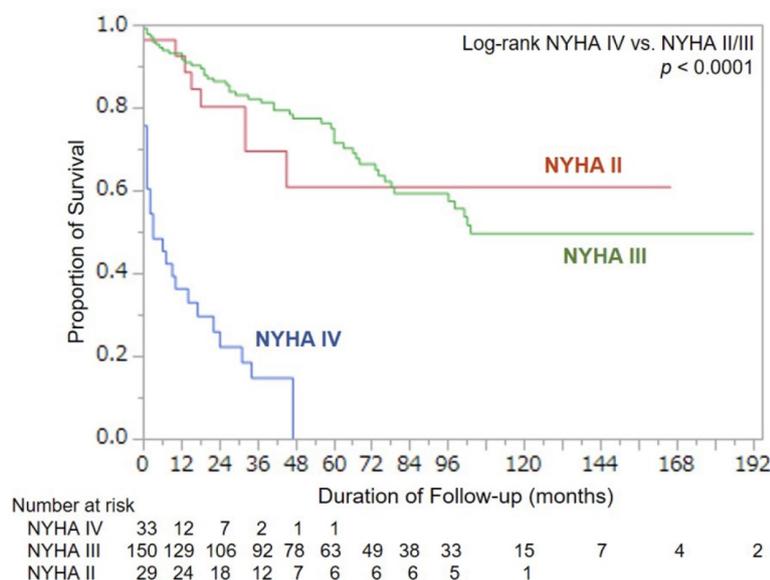


Figura 2.6: Tasso di sopravvivenza in base alla classe NYHA [39]

2.2.2 Limitazioni della CRT

Circa un terzo dei pazienti che risultano possibili beneficiari della CRT non rispondono positivamente alla terapia. Per dispositivi CRT senza defibrillatore il tasso di successo dell'impianto è del 93%, con presenza di complicazioni peri-impianto nel 4,3% dei casi e lo 0,3% dei pazienti ha subito decessi peri-impianto. Dopo un follow-up di 6 mesi, il 5% dei dispositivi ha riscontrato malfunzionamento e l'1,8% dei pazienti è stato ricoverato per infezioni nel sito di impianto. Successivamente, durante un follow-up di 11 mesi, sono avvenuti dei problemi con gli elettrocateri collegati al dispositivo nel 6,6% dei casi. Anche per dispositivi CRT con defibrillatore le percentuali di successo sono di circa il 93%, e si presentano le medesime complicazioni dei dispositivi CRT senza defibrillatore, con un aumento di complicazioni ai cavi fino al 7,2%. Un posizionamento inadeguato del cavo, che nella maggior parte dei casi riguarda l'elettrocatero posizionato nel ventricolo sinistro, può portare a una mancata risincronizzazione meccanica, la quale può causare un aumento dell'ospedalizzazione e una riduzione del

tasso di sopravvivenza.[41] Questo elettrocateretere risulta complicato da posizionare, in quanto dovrebbe essere inserito all'interno di una vena coronarica e lontano da eventuali cicatrici miocardiche, che potrebbero causare una risposta inefficace della CRT oppure effetti pro-aritmici. Il tessuto cicatriziale provoca un rallentamento della conduzione che interferisce con la sincronizzazione. Studi clinici hanno dimostrato che la stimolazione di una cicatrice miocardica comporta un'aumento della frequenza di morte cardiovascolare, morte cardiaca improvvisa e un minor rimodellamento inverso del ventricolo sinistro. Per ottenere un corretto posizionamento del cavo, viene utilizzata l'angiografia fluroscopica durante la procedura d'impianto. L'uso di questa tecnica non risulta sufficiente per ottenere un'anticipazione pre-procedurale dell'anatomia venosa coronarica effettiva del paziente, che è caratterizzata da un'elevata variabilità per quanto riguarda la traiettoria, il numero e la forma delle vene presenti, cosa che può rendere l'impianto più complicato. Un metodo per valutare l'anatomia coronarica consiste nell'uso dell'imaging cardiaco a risonanza magnetica (CMR), tecnica in grado di determinare la cicatrice miocardica ma con una risoluzione spaziale molto ridotta, che non permette la visualizzazione ottimale di vasi sanguigni di piccole dimensioni. Ulteriori metodi utilizzabili per migliorare l'impianto del cavo LV consistono nell'attivazione tardiva, un'approccio basato sulla mappatura elettroanatomica del sistema venoso coronarico o sull'imaging elettrocardiografico, che mira a collocare l'elettrocateretere nella zona del cuore che si attiva per ultima durante il ciclo elettrico cardiaco, in modo da stimolarla per ottenere una pre-attivazione della regione e un miglioramento della sincronizzazione della contrazione cardiaca. Circa un terzo dei pazienti sottoposti a tale tecnica, hanno presentato cicatrici miocardiche in quella zona, impedendo la posizione ottimale del catetere e determinando un'ulteriore limitazione nell'impiego della CRT.[42]

2.3 Sistema WiSE CRT

Come discusso precedentemente, la CRT è un metodo utilizzato per trattare pazienti con ridotta funzione ventricolare sinistra e insufficienza cardiaca NYHA III-IV. Nonostante la CRT sia un trattamento consolidato, il 20-40% dei pazienti non ottiene benefici significativi o, nel peggiore dei casi, sviluppa problematiche ulteriori. Il fallimento della CRT può essere dovuto a difficoltà di inserimento corretto degli elettrocateri, causato da variazioni anatomiche del paziente, difficoltà di stimolazione adeguata o a complicazioni chirurgiche. Per prevenire l'insorgere di queste problematiche, è stata sviluppato un sistema per ottimizzare il funzionamento della CRT, ovvero il sistema WiSE CRT. L'acronimo WiSE definisce il funzionamento di tale sistema, in quanto significa Wireless Stimulation Endocardially, ovvero Stimolazione Endocardica Wireless. Questo sistema rappresenta un'evoluzione nella risincronizzazione cardiaca, introducendo un nuovo approccio tecnico, basato sulla stimolazione a ultrasuoni e senza l'utilizzo di fili, che è in grado di superare i limiti della CRT convenzionale.[43]

2.3.1 Criteri di inclusione dei pazienti

Come precedentemente accennato, il sistema WiSE CRT viene impiegato nei pazienti in cui l'utilizzo convenzionale della CRT non ha portato a benefici o, per difficoltà anatomiche e tecniche, non è stato possibile l'impianto dell'elettrocatero nel ventricolo sinistro. I pazienti non-rispondenti alla CRT sono stati definiti come quelli che non hanno riscontrato alcun cambiamento o in cui si è verificato un peggioramento dei sintomi o della classe funzionale NYHA dopo sei mesi di trattamento. L'impossibilità o il fallimento dell'inserimento del cavo nel ventricolo sinistro può essere causato da vincoli anatomici, come presenza di stenosi o di occlusione venosa centrale, alte soglie di cattura o stimolazione del nervo frenico, che può causare contrazioni involontarie del diaframma, generando spasmi o difficoltà respiratorie. Un altro gruppo di pazienti idonei al sistema WiSE CRT include quelli che ne-

cessitano di un aggiornamento della CRT, per i quali l'accesso venoso risulta difficoltoso o sconsigliabile, come nel caso di infezioni pregresse nella sede di impianto.[44]

2.3.2 Componenti e impianto del sistema WiSE CRT

Il sistema WiSE CRT è composto da tre elementi principali (*Figura 2.7*):

- **Trasmettitore ad ultrasuoni**

Impiantato in prossimità del cuore, è in grado di percepire il picco di stimolazione ventricolare destra e, con un ritardo tecnico di circa 10ms, invia un impulso ultrasonico preprogrammato all'elettrodo;

- **Elettrodo endocardico**

Posizionato direttamente nel ventricolo sinistro ed ha la capacità di convertire l'energia ultrasonica in energia elettrica, utilizzata per stimolare il ventricolo sinistro;

- **Batteria esterna**

Collegata tramite un cavo, alimenta il sistema e garantisce un funzionamento duraturo.

Prima di effettuare l'impianto di questi componenti, viene effettuato uno screening degli spazi intercostali per misurare la grandezza della finestra acustica, una zona libera dal tessuto costolare e polmonare, che non viene occupata dai polmoni durante l'inspirazione e che deve avere dimensioni minime di 1 x 2.5 cm per consentire l'impianto del trasmettitore. Determinata la posizione del trasmettitore, la distanza dall'elettrodo non deve superare i 10 cm per non alterare l'intensità degli ultrasuoni e mantenere il fabbisogno energetico del sistema basso. Oltre lo screening vengono effettuati anche un esame ecocardiografico, per controllare il diametro della parete nel sito di impianto dell'elettrodo, il quale deve avere uno spessore superiore di 5 mm, e un'analisi radiale della deformazione ventricolare, in modo da determinare con precisione la regione ottimale della stimolazione ventricolare.

La procedura di impianto si svolge nell'arco di uno o due giorni consecutivi, per consentire un adeguato monitoraggio dell'anticoagulazione, e si divide in due parti: nella prima, viene impiantato il trasmettitore con la batteria e, di seguito, si procede con l'impianto dell'elettrodo. Prima dell'inserimento del trasmettitore, una volta determinata la finestra acustica, si effettua un'incisione cutanea verticale con successiva preparazione dei muscoli intercostali, per facilitare l'accesso del dispositivo. In seguito, viene effettuata un'incisione lungo la linea mid-ascellare, dove viene creata una tasca per permettere l'inserimento della batteria e, per ottenere un collegamento tra trasmettitore e batteria, viene scavato un canale sottocutaneo. Il trasmettitore viene posizionato nella finestra acustica con 2-4 suture alla cartilagine costolare per garantirne la stabilità e, di seguito, la batteria, collegata al cavo, viene inserita nella tasca e fissata con 2 suture. La seconda fase della procedura prevede l'impianto dell'elettrodo, che richiede la creazione di un accesso arterioso mediante una guaina, introdotta tramite puntura femorale. Attraverso la guaina viene introdotto un catetere a punta morbida nel ventricolo sinistro, su cui è montato l'elettrodo per posizionarlo sulla parete laterale del ventricolo stesso e il sito ottimale è determinato utilizzando la mappatura elettrocardiografica o elettroanatomica, insieme alla misurazione della percezione e della soglia di stimolazione. La posizione della punta del catetere durante la procedura è visibile mediante fluoroscopia, grazie a un palloncino riempito di mezzo di contrasto situato sulla punta del catetere. Determinata la zona ottimale, l'elettrodo si fissa alla parete endocardica tramite 5 punte integrate e, successivamente, si eseguono test per verificare che la posizione e i parametri elettrici siano adeguati e che l'allineamento e la distanza con il trasmettitore ad ultrasuoni siano corretti. Dopo aver confermato il corretto posizionamento e il funzionamento dell'elettrodo, il sistema di cateteri viene rimosso e l'accesso arterioso femorale viene chiuso.

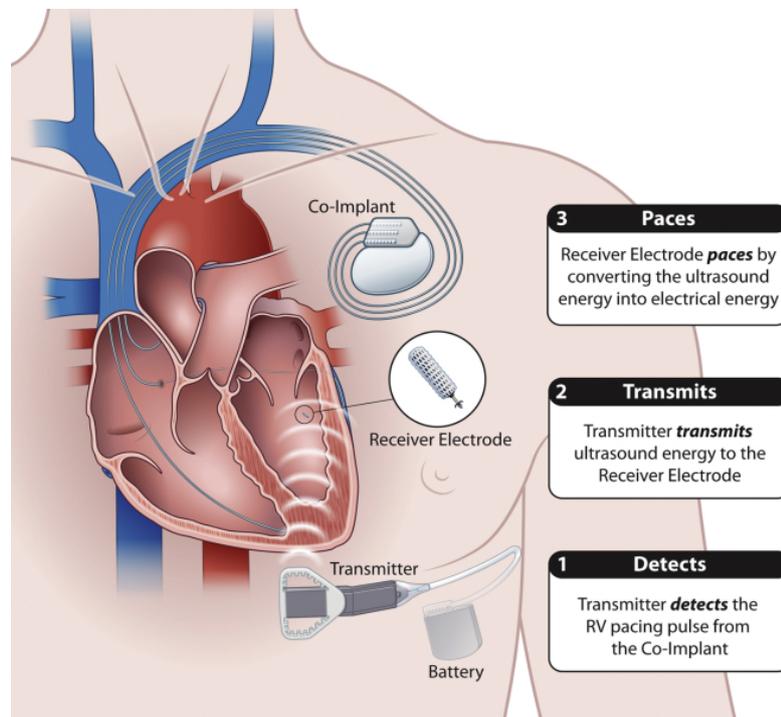


Figura 2.7: *Sistema WiSE CRT* [44]

Dopo l'impianto, il sistema WiSE CRT viene programmato per riconoscere il segnale del dispositivo di coimpianto, che può essere un pacemaker o un defibrillatore già presente nel paziente o impiantato insieme al sistema WiSE CRT. Quando il trasmettitore rileva l'impulso di stimolazione del ventricolo destro, invia l'impulso a ultrasuoni verso l'elettrodo nel ventricolo sinistro, il quale si attiva generando l'impulso elettrico necessario per la stimolazione sincrona dei ventricoli.[43]

Capitolo 3

Funzionamento e vantaggi clinici del sistema WiSE CRT

3.1 Meccanismi di comunicazione tra trasmettitore ed elettrodo

Il funzionamento del sistema WiSE CRT si basa sulla stimolazione endocardica, la quale offre maggiori benefici rispetto alla stimolazione epicardica, ottenibile tramite l'utilizzo di elettrocateretri. Il ritmo endocardico diminuisce la soglia di cattura del cuore, diminuendo l'impulso elettrico necessario per ottenere la contrazione cardiaca, e limita il rischio di attivazione del nervo frenico.[45] Questo tipo di stimolazione si basa sull'interazione tra un trasmettitore sottocutaneo ad ultrasuoni e un elettrodo ricevitore endocardico. Il trasmettitore utilizza il beamforming, una tecnica di elaborazione del segnale, per concentrare e indirizzare il segnale all'elettrodo impiantato, e ha la capacità di modificare sia l'intensità che la durata dell'energia acustica. Gli impulsi ultrasonici vengono rilevati dall'elettrodo e convertiti in impulsi di stimolazione elettrica, che vengono erogati al tessuto cardiaco.[46]

3.1.1 Trasmettitore di ultrasuoni

Come menzionato in precedenza, il trasmettitore sottocutaneo è in grado di emettere energia acustica, trasdotta successivamente in energia elettrica dall'elettrodo. Il tessuto osseo può riflettere e al contempo assorbire l'energia acustica e, per questo motivo, è necessario determinare una finestra acustica adatta per evitare la perdita di questa energia.

Determinazione della finestra acustica

La finestra acustica viene misurata attraverso un sistema di imaging caratterizzato da un trasduttore di matrice lineare vascolare (8L5, 6 MHz), il quale è in grado di valutare la grandezza dello spazio intercostale. Gli spazi intercostali 4, 5 e 6 sono stati esaminati attraverso questa tecnica, partendo dalla linea medio-sternale e proseguendo lateralmente lungo la parete toracica anteriore sinistra per individuare il bordo cardiaco. Solo gli spazi che presentavano un'adeguata trasmissione acustica sono stati considerati come finestra acustica misurabile. Le dimensioni della finestra acustica sono state ottenute mediante una successione di misurazioni effettuate cambiando la posizione del paziente in: supina, supina con rotazione a 90 gradi verso destra, seduta e in piedi. La lunghezza della finestra è determinata misurando in centimetri la distanza tra il bordo parasternale sinistro e il bordo laterale della finestra acustica, mentre la larghezza della finestra acustica può essere a 1, 5 o 10 cm dal bordo parasternale sinistro in base alla sua lunghezza effettiva nel paziente. Tramite questi due valori, viene calcolata l'area della finestra acustica, che avrà dimensioni appropriate per ciascun paziente (Figura 3.1).[47]

ICS	Lunghezze della finestra acustica (cm)				Larghezze a		
	Supino	90° Destra laterale	Seduto	In piedi	1 centimetro	5 cm	10 centimetri
4	4,0±3.1	3,4±2,9	4,7±3,9	4,4±3.6	1,1±0.3	1,4±0,4	1,6±0,5
5	6.6±1.7	5,5±2,5	7,0±2,5	6,8±3,3	0,8±0,4	1,2±0,5	1,5±0.6
6	7,8±1,9	6.4±2.4	7,7±2.6	8,0±3,3	0,7±0.4	1,0±0.6	1,6±0.8

ICS, spazio intercostale.

Figura 3.1: *Lunghezza e larghezza della finestra acustica*
[47]

Funzionamento del trasmettitore di ultrasuoni

Determinate le dimensioni della finestra acustica, si procede all'impianto della batteria e del trasmettitore, che può avvenire in una singola seduta oppure può essere impiantato prima il trasmettitore e, di seguito, la batteria. Come già accennato, il trasmettitore verrà posizionato sul muscolo intercostale, mentre la batteria verrà collocata lungo la linea adiacente mid-ascellare e, terminata la procedura, il trasmettitore potrà comunicare con il co-impianto, che può essere un pacemaker o un defibrillatore in base alle esigenze del paziente.[45] Le onde ultrasoniche sono generate dal trasmettitore di ultrasuoni mediante cristalli ceramici dotati di proprietà piezoelettriche. Attraverso queste proprietà, i cristalli possono trasformare una corrente elettrica che li attraversa in onde ultrasoniche e viceversa. Nel primo caso, la ricezione della corrente elettrica genera oscillazione nei cristalli, dando origine a onde ultrasoniche. Nel caso contrario, gli ultrasuoni che giungono ai cristalli piezoelettrici provocano la loro oscillazione e la conseguente generazione di corrente elettrica. Oltre i cristalli piezoelettrici, il trasmettitore di ultrasuoni (*Figura 3.2*) è composto da altri elementi:

- Un isolamento acustico: per evitare interferenze dovute alla presenza di onde sonore esterne;
- Uno strato di supporto: che limita la vibrazione dei cristalli, migliorando la risoluzione delle onde sonore;

- Uno strato di interfaccia: per ridurre la differenza di impedenza tra i cristalli e i tessuti, diminuendo la riflessione delle onde sonore;
- Una lente acustica: che focalizza le onde ultrasoniche e diminuisce la loro dispersione.[48]



Figura 3.2: *Trasmettitore di ultrasuoni* [43]

Grazie alla collaborazione di questi componenti, il trasmettitore rileva l'impulso elettrico che provoca la contrazione del ventricolo destro, generato dal co-impianto. Le proprietà piezoelettriche dei cristalli consentono quindi di trasformare tale impulso elettrico in onde ultrasoniche che, attraversando la finestra acustica, raggiungono l'elettrodo endocardico.[49] La conversione dell'energia elettrica in energia ultrasonica, e viceversa, è descrivibile mediante due leggi che descrivono il comportamento piezoelettrico (*Figura 3.3*).

$$\begin{array}{c}
 \begin{array}{l}
 \text{Strain} \rightarrow \mathbf{S} = \mathbf{s} \mathbf{T} + \mathbf{d}^t \mathbf{E} \\
 \text{Stress} \rightarrow \mathbf{T} \quad \text{Electric field} \rightarrow \mathbf{E}
 \end{array} \\
 \begin{array}{l}
 \mathbf{D} = \mathbf{d} \mathbf{T} + \epsilon \mathbf{E} \\
 \text{Electric charge density displacement} \rightarrow \mathbf{D} \quad \text{matrix for the direct piezoelectric effect} \rightarrow \mathbf{d} \quad \text{Permittivity} \rightarrow \epsilon
 \end{array}
 \end{array}$$

Figura 3.3: *Sistema di equazioni di deformazione-carica*

[50]

La prima equazione è la legge di Hooke per i materiali elastici e mette in relazione:

- S : il vettore deformazione, che indica la variazione relativa delle dimensioni del materiale;
- s : la compliance del materiale in condizioni di cortocircuito, ovvero il grado di deformabilità quando non è presente accumulo di carica;
- T : la sollecitazione meccanica applicata;
- d^t : la matrice trasposta dell'effetto piezoelettrico diretto, che quantifica la relazione tra le forze meccaniche e la generazione di carica elettrica;
- E : il campo elettrico applicato.

Questa equazione afferma che la deformazione di un materiale elastico è direttamente proporzionale alla sollecitazione applicata, evidenziando il comportamento elastico del materiale e la sua capacità di recuperare la forma originale dopo la rimozione della forza applicata.

La seconda equazione descrive il comportamento elettrico lineare del materiale quando è soggetto sia a un campo elettrico che a una sollecitazione meccanica, dove:

- D : rappresenta il vettore della densità di carica elettrica che si accumula a causa della deformazione meccanica;
- ε : indica la permittività elettrica, che misura la capacità del materiale di accumulare carica elettrica in risposta a un campo elettrico applicato;
- d : corrisponde alla matrice dell'effetto piezoelettrico diretto, che rappresenta il grado di accoppiamento tra le forze meccaniche e la generazione di carica elettrica.

Questa seconda equazione, dimostra che la deformazione meccanica, che genera carica elettrica, è direttamente influenzata dal campo elettrico applicato.[50]

3.1.2 Elettrodo endocardico

L'elettrodo endocardico converte l'onda ultrasonica, generata dal trasmettitore, in un impulso elettrico che stimola la contrazione del muscolo cardiaco e contribuisce al mantenimento di un ritmo endocardico regolare. Il dispositivo ha un diametro di 2.8 mm, una lunghezza complessiva di 12.7 mm ed è composto da tre parti principali (*Figura 3.4*):

- Corpo del dispositivo: che al suo interno contiene l'elettrodo capace di trasformare l'energia ultrasonica in energia elettrica, mentre l'esterno è avvolto da poliestere, per favorire l'endotelizzazione dell'elettrodo, diminuendo il rischio di trombosi (*Figura 3.5*);
- Ancoraggio: che mantiene l'elettrodo in posizione durante l'endotelizzazione;
- Catodo: mappa le soglie di ancoraggio e fornisce gli impulsi elettrici quando il dispositivo è ancorato.

Per garantire una contrazione cardiaca ottimale, vengono svolte diverse procedure volte a determinare il sito ideale di posizionamento dell'elettrodo.[51]

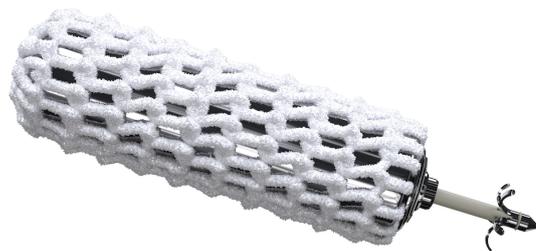


Figura 3.4: *Elettrodo endocardico* [52]

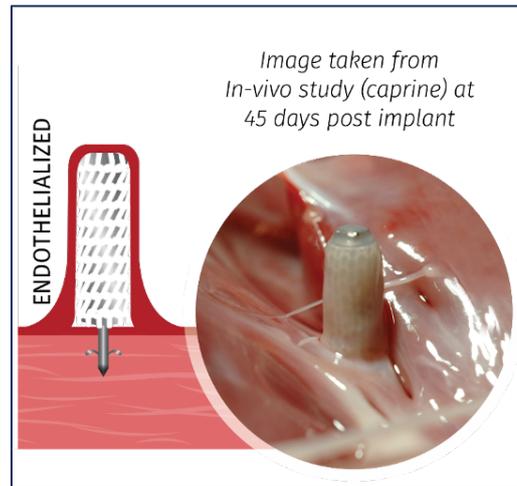


Figura 3.5: *Endotelizzazione dell'elettrodo* [52]

Impianto dell'elettrodo

L'elettrodo può essere impiantato tramite accesso arterioso, attraverso l'aorta, o mediante un approccio transettale, sfruttando un accesso venoso. Nel caso dell'approccio aortico, viene utilizzata l'arteria femorale, con l'ausilio di un aortogramma, per garantire il raggiungimento del sito ottimale per l'elettrodo. Per quanto riguarda l'approccio transettale, viene utilizzata la vena femorale per accedere all'atrio sinistro del cuore. Come menzionato in precedenza, per l'impianto è utilizzato un catetere composto dall'elettrodo stesso, dal catetere di erogazione di 8 Fr e da una guaina di erogazione di 12 Fr, corrispondente a un diametro di circa 4 mm. Prima di procedere all'impianto, è necessario verificare la presenza di un adeguato accesso arterioso attraverso ultrasuoni o TC e, durante la procedura di posizionamento, viene eseguito un elettrocardiogramma transesofageo o intracardiaco, per identificare prontamente eventuali complicazioni. L'installazione dell'elettrodo può essere suddivisa in tre fasi fondamentali:

1. Ancoraggio

Durante questa fase, il catetere, con l'elettrodo nella sua estremità, viene fatto avanzare 1 mm alla volta e la sua posizione viene monitorata tramite fluoroscopia e iniezioni di mezzi di contrasto. Tramite questa

tecnica, è possibile identificare il fenomeno del "tenting" del ventricolo sinistro, in cui i denti dell'elettrodo, penetrando nel tessuto endocardico, creano un sollevamento della parete ventricolare. Se questo fenomeno viene rilevato tramite fluoroscopia, indica un posizionamento non corretto dell'elettrodo. L'elettrodo viene quindi fatto avanzare fino a quando il tenting non è più visibile attraverso la fluoroscopia, indicando che i denti sono saldamente ancorati all'endocardio;

2. Distacco dell'elettrodo

In questa fase, sia la guaina di consegna che il catetere dell'elettrodo vengono mantenuti in posizione per permettere il distacco corretto dell'elettrodo. Il distacco provoca un cambiamento visibile sull'indicatore del catetere e un'alterazione nell'elettrocardiogramma intracardiaco. Questa fase è cruciale per accertare che l'elettrodo sia correttamente posizionato;

3. Rilascio dell'elettrodo

Attraverso la fluoroscopia continua, viene estratta la guaina fino a essere allineata con la punta del catetere e, di seguito, vengono estratti entrambi. La corretta posizione dell'elettrodo viene valutata tramite fluoroscopia e controlli di stimolazione, per garantire un corretto tracciamento del ventricolo destro e un ritmo biventricolare appropriato.

Una volta impiantato, ogni impulso ultrasonico viene convertito in impulso elettrico dall'elettrodo, tramite un processo analogo a quello che avviene nel trasmettitore, in quanto anche l'elettrodo contiene materiale piezoelettrico.[45]

Ritmo endocardico

Tramite un posizionamento ottimale dell'elettrodo, il sistema WiSE CRT mantiene stabile il ritmo endocardico. Oltre i benefici trattati in precedenza, il ritmo endocardico, a differenza di quello epicardico, risulta meno aritmogenico e il suo funzionamento non è influenzato dalla presenza di cicatrici miocardiche. Il vantaggio principale di questa tipologia di ritmo consiste nella

possibilità di selezionare il posizionamento ottimale dell'elettrodo all'interno del ventricolo senza limitazioni legate alle dimensioni del seno coronarico, risultando particolarmente utile in pazienti con cardiomiopatia ischemica e cicatrice miocardica transmurale. I cambiamenti emodinamici legati al ritmo endocardico sono stati valutati tramite uno studio condotto su otto cani anestetizzati con blocco sperimentale del ramo del fascio sinistro. Da tali studi è emerso che l'utilizzo del ritmo endocardico, rispetto a quello epicardico, comporta una maggiore risincronizzazione elettrica, un aumento della massima variazione di pressione nell'unità di tempo del ventricolo sinistro (dP/dt_{max} LV) e un incremento del lavoro sistolico. Gli studi relativi ai benefici riportati sull'uomo verranno discussi successivamente.[45]

3.2 Studi clinici sul sistema WiSE CRT

Come discusso in precedenza, il sistema WiSE CRT è progettato a risolvere le problematiche associate alla CRT convenzionale. Quest'ultima si dimostra inefficace o impraticabile in circa un terzo dei pazienti, principalmente a causa di varianti anatomiche, come stenosi venose, o per la presenza di ostacoli strutturali, come cicatrici miocardiche, che interferiscono con la stimolazione. Gli studi condotti per valutare l'efficacia del sistema WiSE CRT si concentrano su vari aspetti, tra i quali il miglioramento della funzione ventricolare, la riduzione dei sintomi dell'insufficienza cardiaca e l'impatto sulla qualità della vita dei pazienti.[44]

3.2.1 Studio SELECT-LV

Lo studio SELECT-LV (Safety and Performance of Electrodes implanted in the Left Ventricle) ha valutato la sicurezza e le prestazioni del sistema WiSE CRT in specifiche categorie di pazienti. Nei partecipanti selezionati per questo studio, l'utilizzo della CRT convenzionale o non aveva prodotto risultati clinici significativi oppure il posizionamento dell'elettrocattetero nel seno coronarico non risultava possibile, per rischio di infezione e/o ostruzione

venosa. L'obiettivo del SELECT-LV era quello di garantire la stimolazione biventricolare entro un mese dall'impianto del sistema WiSE CRT, assicurando che il dispositivo fosse in grado di rilevare correttamente la stimolazione del ventricolo destro e indurre la contrazione del ventricolo sinistro. Per valutare l'efficacia, sono stati quindi monitorati tre parametri:

- Variazione della gravità dell'insufficienza cardiaca a 6 mesi dall'impianto;
- Variazione del volume sistolico (LVESV) e diastolico (LVEDV) ventricolare sinistro a 6 mesi dall'impianto;
- Punteggio clinico che valuta se il paziente è migliorato, peggiorato o invariato, tramite una scala di valutazione di 7 punti che confronta lo stato di salute generale prima e dopo lo studio.

In questo studio è stata valutata anche la sicurezza del dispositivo, valutando la presenza di complicanze acute (< 24 ore), intermedie (da 24 ore a 1 mese) e a lungo termine (tra 1 e 6 mesi). I pazienti inclusi nello studio erano 39, di cui 35 hanno completato l'impianto del sistema WiSE CRT. Nei restanti 4 pazienti l'impianto non è stato possibile, in quanto 3 di essi avevano una dimensione della finestra acustica inadeguata e nell'altro caso il paziente si è ritirato. Per questo studio, sono state registrate le caratteristiche cliniche dei pazienti, incluse l'età media di $65,4 \pm 7,9$ anni, la presenza di cardiomiopatie ischemiche, non ischemiche o miste ed eventuali ulteriori patologie (*Figura 3.6*).

Il sistema si è dimostrato efficace nel 97,1% dei casi, poiché in un paziente l'impianto dell'elettrodo è fallito per aritmia ventricolare durante la procedura. Nei 6 mesi successivi, il ritmo biventricolare non è stato confermato in 2 pazienti, a causa di trasmettitori difettosi, poi sostituiti. L'84,8% dei partecipanti ha mostrato un miglioramento del punteggio clinico dopo il follow-up, il 9,1% è rimasto invariato e il 5,9% è peggiorato. Circa due terzi dei pazienti

hanno registrato un miglioramento della classe NYHA (66,7%) e nel punteggio sulla qualità della vita (69,7%), mentre si è registrato solo un caso di ricovero per insufficienza cardiaca. Dal punto di vista funzionale, il follow-up ha rilevato miglioramenti in vari parametri rispetto ai valori basali (*Figura 3.7*):

- **LVEF** (frazione di eiezione del ventricolo sinistro)

È aumentata in modo significativo, passando da un valore basale del $25,9\% \pm 6,4\%$ al $33,0\% \pm 10,3\%$, dimostrando un miglioramento della capacità contrattile del ventricolo sinistro dopo l'utilizzo del sistema WiSE CRT;

- **LVESV e LVEDV** (volume sistolico e diastolico ventricolare sinistro)

Si è registrata una riduzione dei volumi ventricolari, dove LVESV è diminuito da 184 ± 63 ml a 157 ± 76 ml e LVEDV è sceso da 243 ± 71 ml a 224 ± 77 ml, indicando una diminuzione dello stress e del rimodellamento ventricolare;

- **Complesso QRS**

La durata del complesso QRS è stata monitorata durante il follow-up, misurandone i cambiamenti in tre modalità di pacing: QRS intrinseco, RV only e biventricolare. Il QRS intrinseco, che rappresenta la conduzione naturale del cuore senza stimolazione artificiale, è diminuito significativamente da $169 \pm 29,2$ ms a $142,6 \pm 27,3$ ms, evidenziando un miglioramento della sincronizzazione elettrica e una riduzione del tempo necessario per la depolarizzazione ventricolare. La durata del QRS quando solo il ventricolo destro viene stimolato elettricamente viene definita RV only. Questo valore non ha mostrato variazioni rilevanti partendo da $187,2 \pm 30,3$ ms a $182,0 \pm 32,2$ ms. La variazione minima di questa durata dimostra che il miglioramento della sincronizzazione ventricolare è dovuto principalmente al pacing biventricolare. Quest'ultima (BiV) ha ridotto la durata QRS già nelle prime settimane dopo l'impianto del sistema WiSE CRT.

Tabella 1. Dati demografici e indicazioni per il ritmo wireless endocardico LV (n = 35)

Età, anni	65,4 ± 7,9
Maschio	29 (85)
BMI, kg/m ²	29,9 ± 5,2
Cardiomiopatia	
Ischemico	15 (42,9)
Non ischemico	16 (45,7)
Misto	4 (11,4)
Classe funzionale NYHA	2,6 ± 0,6
LVEF, %	26,0 ± 6,2
Ipertensione	20 (57,1)
Diabete	11 (31,4)
Malattia renale cronica	12 (34,3)
Sistema coimpiantato	
ICD a camera singola	1 (2,9)
PPM a doppia camera	1 (2,9)
ICD a doppia camera	4 (11,4)
CRT-P	6 (17,1)
CRT-D	23 (65,75)
Indicazione per impianto di stimolazione endocardica del LV	
Anatomia/accesso difficile al CS	12 (34,0)
Mancata risposta al CRT	10 (29,0)
Alta soglia CS o cattura del nervo frenico	5 (14,0)
Sganciamento del cavo CS o guasto del cavo	3 (9,0)
Infezione precedente o occlusione degli arti superiori	3 (9,0)
Altro	2 (6,0)

I valori sono medi ± SD o n (%).

BMI= indice di massa corporea; **CRT** = terapia di risincronizzazione cardiaca; **CS** = seno coronarico; **D** = defibrillatore; **ICD** = cardioverter-defibrillatore impiantabile; **LV** = ventricolare sinistro; **LVEF** = frazione di eiezione ventricolare sinistra; **NYHA** = New York Heart Association; **P** = pacemaker; **PPM** = pacemaker permanente.

Figura 3.6: *Caratteristiche pazienti SELECT-LV* [53]

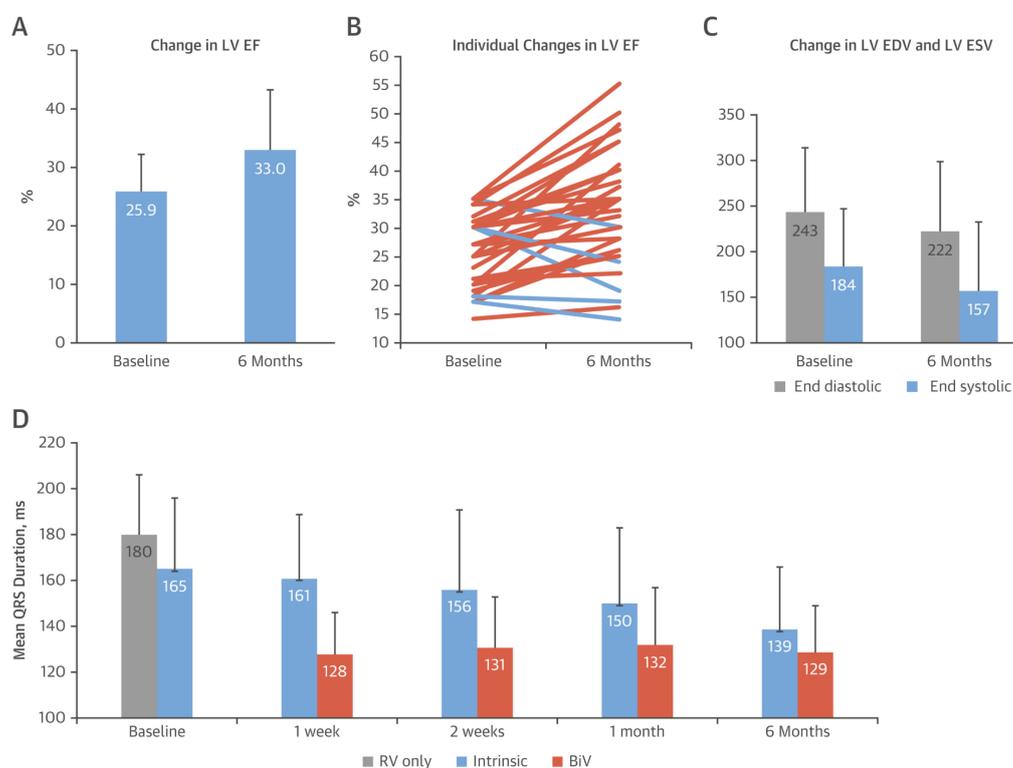


Figura 3.7: *Variazione dei parametri dopo 6 mesi di follow-up* [53]

Dal punto di vista della sicurezza, sono state analizzate le complicanze emerse durante e dopo il follow-up. Come precedentemente accennato, si sono presentate due tipi di complicanze:

- **Eventi entro le prime 24 ore**

Si sono verificati in 3 pazienti (8,6%), dove uno di questi ha sviluppato fibrillazione ventricolare durante l'impianto, causata dal contatto tra il catetere di consegna dell'elettrodo e l'endocardio del ventricolo, con successivo decesso del paziente. Un altro caso ha riportato una dislocazione dell'elettrodo, mentre il terzo paziente ha sviluppato una fistola dell'arteria femorale, poi riparata chirurgicamente;

- **Eventi tra le 24 ore e 30 giorni**

8 pazienti (22,9%) hanno sviluppato complicanze, tra cui un ictus in un paziente con fibrillazione atriale, senza esiti neurologici permanenti,

due pseudoaneurismi dell'arteria femorale, trattati rispettivamente per via cutanea e chirurgica;

- **Eventi tra 1 e 6 mesi**

Sono stati riscontrati problemi tecnici in 3 pazienti, dovuti al malfunzionamento del trasmettitore, risolti con la sostituzione del dispositivo.

Nel complesso, questa analisi sul sistema WiSE CRT ne ha confermato l'efficacia e la fattibilità tecnica dell'impianto, in quanto i risultati positivi ottenuti superano quelli raggiunti negli studi riguardanti la CRT convenzionale (*Figura 3.8*).

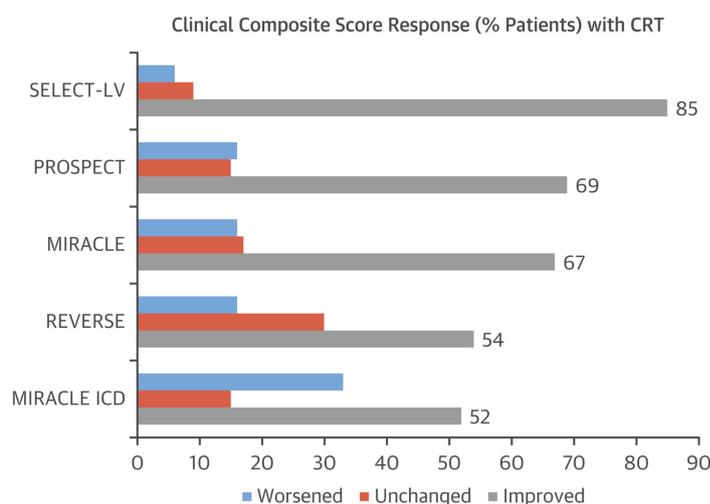


Figura 3.8: *Risposta clinica a SELECT-LV confrontata agli studi sulla CRT convenzionale* [53]

Tuttavia lo studio presenta alcune limitazioni, poiché non è randomizzato e non vi è un gruppo di controllo da poter confrontare con il gruppo trattato. Un'altra sorgente di complicazione vascolare consiste nell'utilizzo dell'accesso arterioso. Per cui saranno necessari studi post-mercato e a lungo termine che possano dimostrare i benefici e ottimizzare la selezione del sito ottimale per la stimolazione endocardica.[53]

3.2.2 Registro di sorveglianza post-mercato WICS-LV

Il registro WICS-LV (Wireless Cardiac Stimulation Left Ventricle) ha analizzato dei dati provenienti da 90 pazienti sottoposti a impianto del sistema WiSE CRT in 14 centri europei autorizzati a svolgere questa procedura (*Figura 3.9*). I partecipanti sono stati inclusi nello studio secondo tre criteri: impossibilità di impianto dell'elettrocattetero nel ventricolo sinistro, a causa di vincoli anatomici, stimolazione del nervo frenico o alte soglie di cattura, complessità di aggiornamento della CRT già presente o mancanza di risposta alla CRT convenzionale. L'obiettivo di tale studio era valutare l'efficacia e la sicurezza del sistema WiSE CRT tramite parametri di valutazione che tenevano conto di:

- Successo procedurale: impianto riuscito di tutti i dispositivi del sistema WiSE CRT, con conferma di stimolazione biventricolare tramite ECG post-impianto;
- Sicurezza del sistema: valutazione delle complicanze acute (entro 24 ore), intermedie (entro un mese) e a lungo termine (tra 1 e 6 mesi);
- Risposta clinica alla stimolazione endocardica biventricolare: miglioramento dei sintomi nei pazienti 6 mesi dopo l'impianto.

I partecipanti erano prevalentemente maschi (80,0%) con un'età media di $68,2 \pm 10,5$ anni e una durata del complesso QRS di $108,7 \pm 27,0$ ms. Tra i 90 pazienti, il:

- 48,9% aveva fallito l'impianto transvenoso convenzionale della CRT;
- 37,8% presentava difficoltà di aggiornamento della CRT;
- 13,3% non rispondeva alla CRT epicardica;
- 4,4% si è ritirato dopo l'impianto del sistema WiSE CRT, per cui non è stato incluso durante il periodo di follow-up.

In 82 pazienti l'impianto del sistema è avvenuto tramite accesso all'arteria femorale, mentre i restanti hanno richiesto un approccio transettale a causa di problemi anatomici e/o di accesso arterioso.

Caratteristiche del paziente

Numero di pazienti	90
Età (y)	68,2 ± 10,5
Maschio	72 (80,0)
Eziologia ICM	36 (40,0)
Classe funzionale NYHA	
I	1 (1,1)
II	33 (36,7)
III	56 (62,2)
IV	0 (0)
Dati ecocardiografici	
LVEF (%)	30,6 ± 8,9
LVEV (ml)	130,4 ± 78,5
LVEDV (ml)	185,7 ± 93,0
ECG	
Aritmia atriale	47 (52,2)
Durata QRS (ms)	180,7 ± 27,0
morfolomologia a ritmo camper	81 (90,0)
Morforologia LBBB	6 (6,7)
Morfoloia a ritmo BiV	3 (3,3)
Indicazione	
Impianto di piombo LV fallito	44 (48,9)
Aggiornamento complesso	34 (37,8)
Mancata risposta al CRT	12 (13,3)

I valori sono dati come n (%) o media ± SD se non diversamente indicato.

BiV = biventricolare; ECG = elettrocardiografia; ICM = cardiomiopatia ischemica; LBBB = blocco del ramo sinistro del fascio; LV = ventricolo sinistro; LVEDV = volume diastolico del ventricolo sinistro; LVEF = frazione di espulsione ventricolare sinistra; LVSV = volume end-sistolico ventricolare sinistro; NYHA = New York Heart Association; RV = ventricolo destro.

Figura 3.9: *Caratteristiche pazienti WICS-LV* [44]

Al termine del periodo di follow-up, l'efficacia della stimolazione biventricolare è stata confermata in 85 pazienti (94,4%), poichè nei restanti 5 casi non si è ottenuta una cattura dell'elettrodo sufficiente per la stimolazione endocardica. Ciò è stato dovuto a diversi fattori: un paziente presentava una malattia polmonare che interferiva con il segnale ultrasonico tra trasmettitore ed elettrodo, un secondo paziente aveva una distanza tra il trasmettitore e l'elettrodo superiore a 13 cm, impedendo una cattura ottimale, un terzo partecipante non ha completato la procedura di impianto, nel quarto paziente il trasmettitore si è spostato a causa di una fissazione impropria e

nel quinto paziente si è riscontrata una cattura intermittente dell'elettrodo. Nell'ambito della sicurezza è stata valutata la frequenza e la natura delle complicanze acute, intermedie e croniche che si sono verificate durante il periodo di follow-up.

- **Complicanze acute** (< 24 ore)

Si sono verificate nel 4,4% dei casi dove, nei casi più gravi, si è verificato un tamponamento cardiaco dopo il posizionamento dell'elettrodo, uno dei quali ha portato al decesso di un paziente. Negli altri casi, si sono verificate complicazioni relative al posizionamento del trasmettitore e della batteria, con un caso di pneumotorace e uno di versamento pleurico, entrambi risolti con gestione conservativa e senza la necessità di un intervento;

- **Complicanze intermedie** (entro un mese)

Hanno interessato il 18,8% dei pazienti e, tra gli effetti indesiderati più comuni, si sono verificati ematomi e 4 casi di pseudoaneurismi a causa dell'accesso femorale durante l'impianto del sistema, due dei quali hanno richiesto un intervento chirurgico. Altre complicanze includevano ematomi della tasca del trasmettitore/batteria (4,4%), infezioni della sacca del dispositivo (3,3%) e infezioni respiratori post-procedurali (3,3%). Un ulteriore decesso è stato causato da una perforazione ventricolare acuta, che ha portato a tamponamento cardiaco;

- **Complicanze croniche** (tra 1 e 6 mesi)

Tra questo tipo di complicanza si sono verificati quattro decessi, due dei quali correlati alla procedura o al dispositivo, mentre i restanti hanno evidenziato complicanze particolari. Uno di questi ha subito un infarto cerebellare, non correlato al sistema WiSE CRT, 5 mesi dopo l'impianto, mentre l'altro paziente ha manifestato un episodio di extrasistole ventricolare ectopica durante un ECG, dovuta alla stimolazione del dispositivo ma senza sintomi nel paziente.

Nel complesso, questo studio ha dimostrato l'efficacia del sistema WiSE CRT nella generazione della stimolazione biventricolare, con un successo procedurale elevato e un tasso di miglioramento clinico pari al 70% dopo sei mesi di follow-up. La tipologia e frequenza delle complicanze riscontrate sono simili a quelle riscontrate nello studio SELECT-LV, dove tuttavia non sono stati registrati casi di tamponamento cardiaco. Entrambi gli studi verificano l'efficacia di tale procedura nel migliorare i sintomi di insufficienza cardiaca in pazienti non rispondenti alla CRT convenzionale. Vi è comunque la necessità di limitare la frequenza delle complicanze, incrementando l'esperienza e la formazione degli operatori per minimizzare i rischi e garantire un impianto sicuro.[44]

3.2.3 Studio SOLVE-CRT

Questo studio è incentrato sulla valutazione della sicurezza e dell'efficacia del sistema WiSE CRT in pazienti che non possono sottoporsi alla CRT tradizionale a causa di complicazioni durante o successive al posizionamento dell'elettrocattetero nel seno coronarico. Il SOLVE-CRT è uno studio randomizzato in doppio cieco, che prevedeva di arruolare 350 pazienti suddivisi in tre gruppi:

- Non rispondenti: l'utilizzo della CRT tradizionale non ha mostrato benefici;
- Non curabili (PU): presentano una CRT completa o parziale in cui si è verificato un fallimento dell'elettrocattetero nel ventricolo sinistro, per motivi come soglia di pacing elevata, cattiva cattura, pacing al nervo frenico o guasti al cavo;
- Alto rischio di aggiornamento (HRU): pazienti con un pacemaker intracardiaco che avrebbe beneficiato di un aggiornamento CRT, ma che presentavano condizioni che rendevano rischioso l'intervento, come il rischio di occlusione venosa, infezioni tascabili o comorbidità.

Tutti i 350 pazienti dovevano ricevere l'impianto del sistema WiSE CRT e venire randomizzati con un rapporto 1:1 in due gruppi: i gruppi di trattamento (system-on) e di controllo (system-off). Nel gruppo di trattamento il sistema sarebbe stato acceso, mentre in quello di controllo sarebbe stato spento, in questo modo né i pazienti né i ricercatori avrebbero saputo quale paziente avesse il dispositivo attivato. Dopo sei mesi, i pazienti sono stati informati sul loro gruppo di appartenenza e, a quelli appartenenti al gruppo di controllo, sarebbe stata offerta la possibilità di attivare il dispositivo. Di seguito, il follow-up sarebbe dovuto proseguire a intervalli di sei mesi fino al secondo anno e successivamente con cadenza annuale, per monitorare la sicurezza e l'efficacia del sistema nel lungo termine. Nel complesso, questo studio ha arruolato 214 pazienti in quanto lo sviluppo del SOLVE-CRT è stato influenzato dalla pandemia COVID-19 ed è stata temporaneamente sospesa nel marzo 2020, dopo aver arruolato 108 pazienti. Per completare lo studio, gli investigatori hanno implementato una parte non randomizzata a braccio singolo, dove tutti i pazienti hanno ricevuto l'impianto attivo del dispositivo. Lo studio SOLVE-CRT si è quindi svolto in tre fasi principali:

1. **Parte 1 (roll-in)**

Svolta per i centri senza esperienza con il sistema WiSE CRT, per renderli familiari alla procedura. In questa parte sono stati coinvolti 31 pazienti e i risultati di tali procedure sono stati valutati separatamente;

2. **Parte 2 (randomizzata)**

In questa fase lo studio è stato randomizzato e ha considerato 108 pazienti, dove 99 di essi hanno completato con successo l'impianto del dispositivo. Di questi 99, 52 hanno fatto parte del gruppo di controllo, dove il dispositivo era spento, e tra questi 48 hanno completato il follow-up di sei mesi con successo, poiché 3 pazienti sono deceduti e uno ha deciso di ritirarsi dallo studio. I restanti 47 pazienti hanno fatto parte del gruppo di trattamento, con il dispositivo attivato, e 43 di loro hanno completato il follow-up di sei mesi, poiché, anche in questo caso, 3 pazienti sono deceduti e uno si è ritirato;

3. Parte 3 (a braccio singolo)

A causa delle difficoltà legate alla pandemia, in questa fase è stato modificato il protocollo, diventando a braccio singolo non randomizzato. In questa parte sono stati considerati 75 pazienti, che hanno ricevuto l'impianto del sistema WiSE CRT attivato. 69 pazienti di questi 75 hanno completato il follow-up di sei mesi, in quanto un paziente è deceduto e 5 si sono ritirati.

I dati della parte randomizzata e a braccio singolo sono stati inclusi nell'analisi della sicurezza del sistema, per un totale di 183 pazienti, mentre per l'analisi dell'efficacia sono stati considerati i dati dei pazienti appartenenti ai gruppi PU e HRU, includendo tutti i pazienti del braccio singolo e 25 pazienti della parte randomizzata, per un totale di 100 pazienti. Le caratteristiche cliniche dei 183 pazienti dell'analisi di sicurezza e dei 100 pazienti dell'analisi dell'efficacia risultano simili (*Figura 3.11*). Tra queste caratteristiche vi sono informazioni di base dei pazienti, la classificazione NYHA della malattia, l'eziologia della cardiomiopatia e la terapia medica di base.

Dopo il periodo di follow-up, nella popolazione di efficacia è stata riscontrata una variazione percentuale media del volume sistolico del ventricolo sinistro (LVESV) pari a -16,4%. Questo valore ha superato la soglia prevista, che era di circa il -9,3%, indicando una riduzione più marcata del volume con conseguente rimodellamento inverso del cuore, confermando l'efficacia del dispositivo con una significatività statistica pari a $p=0,003$ (*Figura 3.10*).

Per quanto riguarda la sicurezza, nella popolazione di sicurezza sono stati monitorati gli eventi avversi durante il follow-up. Nell'80,9% dei pazienti non sono state rilevate complicanze di tipo I, che possono essere legate al dispositivo o alla procedura, superando l'obiettivo minimo di sicurezza del 70% ($p<0,001$). Tra i pazienti che hanno sviluppato complicanze, il 6,6% ha manifestato problematiche relative al dispositivo, tra cui il mancato ancoraggio dell'elettrodo in 7 pazienti, l'incapacità di ottenere stimolazione biventricolare in 3 pazienti, la necessità di una revisione del trasmettitore in un paziente

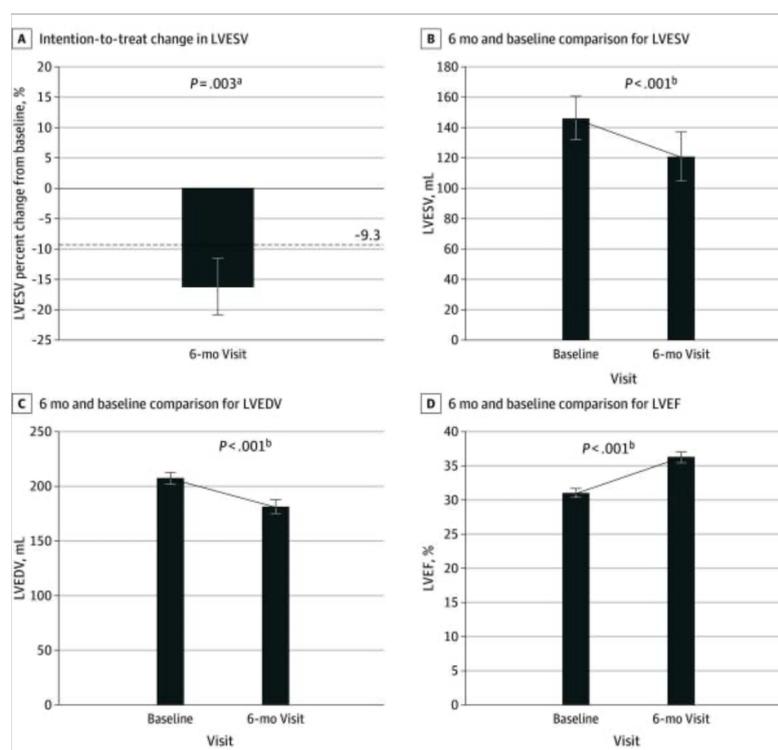


Figura 3.10: *Variazione percentuale di LVEDV (volume sistolico del ventricolo sinistro), LVEDV (volume diastolico del ventricolo sinistro) e di LVEF (frazione di eiezione del ventricolo sinistro) dopo 6 mesi di follow-up [54]*

ed è stato segnalato un episodio di tachicardia ventricolare che ha necessitato di cardioversione. Inoltre, sono stati riscontrati eventi vascolari in 5 pazienti (2,7%), che hanno incluso 2 ematomi inguinali, 2 emorragie retroperitoneali e un caso di arto ischemico. All'inizio dello studio, si sono verificati ictus in 3 pazienti (1,6%), dove due di questi sono stati fatali, mentre uno ha causato danni neurologici permanenti. Inoltre, si sono anche verificate perforazioni cardiache in 7 pazienti (3,8%), di cui 4 sono state trattate chirurgicamente e 3 tramite pericardiocentesi. Per ridurre la frequenza di questo tipo di complicanza, è stato adottato un simulatore di impianto prima della procedura e l'impiego dell'ecocardiografia in tempo reale per migliorare la precisione degli interventi. Infine, 12 pazienti (6,6%) hanno riscontrato problematiche riguardanti la tasca in cui è stato posizionato il dispositivo, dove tra questi si

Variabile	No. (%)	
	Popolazione di sicurezza (n = 183)	Popolazione efficace (n = 100)
Età, y, media (SD)	68,1 (10,28)	68,2 (10,47)
Sesso		
Femmina	42 (23)	24 (24)
Maschio	141 (77,0)	76 (76,0)
BMI, $\frac{kg}{m^2}$ media (SD)	30,8 (5,75)	30,6 (5,45)
SBP, mm Hg, media (SD)	119,2 (18,69)	117,5 (17,68)
DBP, mm Hg, media (SD)	70,3 (10,58)	69,5 (10,45)
HR, bpm, media (SD)	70,0 (10,59)	70,4 (10,25)
Indicazione CRT		
Classe I	126 (68,9)	64 (64,0)
Classe IIa	57 (31,2)	36 (36,0)
Sottopopolazioni di pazienti		
Non rispondente	44 (24,6)	0 (0)
Precedentemente non trattabile	110 (60,1)	75 (75,0)
Impianto di piombo CS fallito	68 (37,2)	48 (48,0)
Il cavo CS è disattivato	42 (23,0)	27 (27,0)
Aggiornamento ad alto rischio	29 (15,8)	25 (25,0)
Classe NYHA		
Classe II	63 (34,6)	35 (35,0)
Classe III	119 (65,4)	65 (65,0)
Disturbi del ritmo		
Storia della tachiaritmia atriale	92 (50,3)	52 (52,0)
Storia di tachiaritmia ventricolare	67 (36,6)	34 (34,0)
Tipo di cardiomiopatia		
Cardiomiopatia non ischemica	94 (51,4)	50 (50,0)
Cardiomiopatia ischemica	87 (47,5)	50 (50,0%)
Coimpianto	183 (100,0)	100 (100,0)
Pacemaker	28 (15,3)	21 (21,0)
ICD	69 (37,7)	48 (48,0)
CRT-P	11 (6,0)	4 (4,0)
CRT-D	124 (67,8)	59 (59,0)
Condizione medica/intervento chirurgico precedente		
Storia chirurgica della valvola cardiaca	19 (10,4)	14 (14,0)
Storia di malattie cerebrovascolari	28 (15,3)	16 (16,0)
Funzione renale di base (eGFR), media (SD)	64,3 (22,20)	64,3 (21,95)
Malattia polmonare cronica ostruttiva	25 (13,7)	11 (11,0)
Irtensione sistemica	99 (54,1)	63 (63,0)
Diabete	64 (35,0)	31 (31,0)
Insulino-dipendente	21 (11,5)	8 (8,0)
Non insulino-dipendente	43 (23,5)	23 (23,0)
Apnea notturna	43 (23,5)	24 (24,0)
Eco, linea di base, media (SD)		
LVS _V , mL	151,1 (67,21)	146,3(71,51)
LVEDV, mL	210,4 (77,76)	206,8 (83,58)
LVEF, %	29,8 (7,90)	31,1 (7,89)
Altre misure di base, media (SD)		
QRS con ritmo, ms	183,8 (25,94)	184,9 (24,72)
Punteggio complessivo di riepilogo KCCQ	54,7 (22,90)	57,2 (21,38)
NT-proBNP pg/mL	1626,2 (2172,41)	1761,6 (2463,09)
Farmaci di base		
ACE o ARB o ARNI	168 (91,8)	96 (96,0)
ACE inibitore	59 (32,8)	30 (30,0)
Bloccante del recettore dell'angiotensina	74 (40,4)	38 (38,0)
Inibitore del recettore dell'angiotensina-nepirilina	68 (37,2)	44 (44,0)
β -bloccatore	174 (95,1)	94 (94,0)
Antagonista dell'aldosterone	115 (62,8)	58 (58,0)
Inibitore del cotrasportatore di sodio-glucosio-2	6 (3,3)	6 (6,0)
Diuretico	145 (79,2)	81 (81,0)
Digitale	11 (6,0)	6 (6,0)

Figura 3.11: *Caratteristiche dei pazienti SOLVE-CRT* [54]

sono presentati 4 infezioni, 4 ematomi e 2 revisioni del trasmettitore e della batteria (*Figura 3.12*).

Complicanze di tipo I	Numero di pazienti (%) [Numero di eventi]
Tipo I	35 (19,1) [43]
Studio dell'evento del sistema del dispositivo	12 (6,6) [12]
Elettrodo non ancorato	7 (3,8)
Nessuna cattura biventricolare	3 (1,6)
Revisione del trasmettitore	1 (0,5)
Tachicardia ventricolare	1 (0,5)
Evento vascolare	5 (2,7) [5]
Ematoma dell'inghine	2 (1,1)
Stama ischemica	1 (0,5)
Sanguinamento retroperitoneale	2 (1,1)
Ictus e altri eventi tromboembolici (ad esempio, TIA)	3 (1,6) [3]
Perforazione cardiaca riparato chirurgicamente	7 (3,8) [7]
Pericardiocentesi	4 (2,2) [4]
Pericardiocentesi	3 (1,6) [3]
Eventi tascabili	12 (6,6) [15]
Ematoma, trattamento conservativo	3 (1,6)
Ematoma che richiede una trasfusione	1 (0,5)
Infezione	4 (2,2)
Revisione del trasmettitore, senza eventi	1 (0,5)
Revisione del trasmettitore, pneumotorace	1 (0,5)
Revisione della batteria a causa dell'erosione	2 (1,1)
Altro (anemia postoperatoria)	1 (0,5) [1]

Abbreviazione: TIA, attacco ischemico transitorio.

Figura 3.12: *Complicazioni di tipo I* [54]

Complessivamente, lo studio SOLVE-CRT ha dimostrato che l'utilizzo del sistema WiSE CRT, come dispositivo capace di indurre un ritmo endocardico tramite ultrasuoni, ha un alto tasso di successo (95,5%) e di sicurezza, con una libertà da complicanze di tipo I pari a 80,9%. Inoltre, il 55% dei pazien-

te ha registrato un miglioramento della classe NYHA, è stata osservata una riduzione del 16,4% del LVESV con evidenza di rimodellamento inverso, e un accorciamento del complesso QRS di una media di 39,3 millisecondi. Tuttavia, questo studio ha presentato limitazioni dovute alla pandemia COVID-19, che ne ha impedito la randomizzazione. Infatti, i pazienti non rispondenti non sono stati inclusi nell'analisi dell'efficacia, pertanto questo studio non può dimostrare l'efficacia clinica di tale dispositivo nei non rispondenti.[54]

3.3 Limitazioni del sistema WiSE CRT

Dagli studi effettuati per valutare l'efficacia e la sicurezza del sistema WiSE CRT, sono emerse diverse limitazioni, sia riguardo il funzionamento del dispositivo stesso che riguardo la procedura d'impianto. In particolare, sono state riscontrate difficoltà nella trasmissione acustica dell'energia, che può essere riflessa o attenuata dai tessuti circostanti come i polmoni e le costole, compromettendo così l'efficienza del dispositivo e diminuendo la durata della batteria. Quest'ultima è stata progettata per durare circa 4 anni, ma sono necessari ulteriori sviluppi per estenderne la durata. Sono state rilevate anche diverse complicanze procedurali legate all'accesso arterioso retrogrado, che possono aumentare il rischio di infezioni o di perforazione del ventricolo sinistro, soprattutto in pazienti con patologie miocardiche diffuse. Inoltre, al momento non sono stati ancora condotti studi randomizzati che confrontino direttamente il sistema WiSE CRT con la CRT convenzionale, che sarebbero necessari per confermare l'efficacia del sistema rispetto alle opzioni terapeutiche tradizionali.[55]

Conclusioni

L'elaborato ha esaminato l'innovazione alla base del sistema WiSE CRT e il modo in cui esso rappresenti un'evoluzione promettente rispetto alla CRT convenzionale. Gli studi clinici trattati analizzano i benefici ottenuti con il sistema WiSE CRT, tra cui l'aumento della frazione di eiezione, la riduzione dei volumi sistolico e diastolico e il rimodellamento inverso del ventricolo sinistro, confermando l'efficacia di questa terapia nel migliorare la funzione cardiaca. Oltre a valutare l'efficacia, gli studi hanno valutato anche la sicurezza del sistema, dimostrando che il sistema WiSE CRT riduce i rischi procedurali legati all'impianto dell'elettrocattetero nel ventricolo sinistro. Nonostante i risultati positivi ottenuti, sono necessari ulteriori studi per perfezionare la tecnica di impianto e ridurre le complicazioni associate. In prospettiva, il sistema WiSE CRT potrà diventare una scelta terapeutica di prima linea per pazienti con anomalie anatomiche cardiache o per i quali la CRT convenzionale è risultata inefficace. Grazie ai futuri sviluppi tecnologici e clinici, questa tecnologia può contribuire in modo significativo a una gestione più efficace dell'insufficienza cardiaca, migliorando non solo l'aspettativa di vita ma anche il benessere complessivo dei pazienti.

Bibliografia

- [1] Giornale italiano di cardiologia. L'insufficienza cardiaca nella cardiopatia ischemica. URL <https://www.giornaledicardiologia.it/archivio/831/articoli/9225/>.
- [2] Manuale MSD. Sistema di conduzione cardiaca, . URL <https://www.msmanuals.com/it-it/casa/multimedia/video/sistema-di-conduzione>.
- [3] Cleveland Clinic. Heart conduction system. URL <https://my.clevelandclinic.org/health/body/21648-heart-conduction-system>.
- [4] Humanitas Castelli. Cuore. URL [https://www.clinicacastelli.it/enciclopedia/cuore/#:~:text=Il%20pompaggio%20avviene%20a%20ciclo,e%20di%20contrazione%20\(sistole\)](https://www.clinicacastelli.it/enciclopedia/cuore/#:~:text=Il%20pompaggio%20avviene%20a%20ciclo,e%20di%20contrazione%20(sistole)).
- [5] American Heart Association. Insufficienza cardiaca, . URL <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure>.
- [6] National Health Service. Sintomi di insufficienza cardiaca. URL <https://www.nhs.uk/conditions/heart-failure/symptoms/>.
- [7] American Heart Association. Classificazione acc/aha/hfsa, . URL <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure/classes-of-heart-failure>.

- [8] Shanahan L, Munroe J, Horn S, Speedie S, Zhang R, Ma S. Discovering and identifying new york heart association classification from electronic health records. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2018.
- [9] Manuale MSD. Fisiopatologia dell'insufficienza cardiaca, . URL https://www.msdmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-dell-apparato-cardiovascolare/insufficienza-cardiaca/insufficienza-cardiaca#Fisiologia_v935864_it.
- [10] American Heart Association. Definizione di frazione di eiezione, . URL <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/diagnosing-heart-failure/ejection-fraction-heart-failure-measurement>.
- [11] Marvin A. Konstam, Daniel G. Kramer, Ayan R. Patel, Martin S. Maron, James E. Udelson. Left ventricular remodeling in heart failure: Current concepts in clinical significance and assessment. *Cardiovascular Imaging, Volume 4, Issue 1*, 2011.
- [12] Chahine J, Alvey H. Left ventricular failure. *StatPearls*, 2024.
- [13] James Roland. Heart failure with reduced ejection fraction (hhref). URL <https://www.healthline.com/health/heart-failure/heart-failure-with-reduced-ejection-fraction>.
- [14] Maheswara Satya G. Golla; Pirbhat Shams. Heart failure with preserved ejection fraction (hfpef). *StatPearls Publishing*, 2024.
- [15] Dini FL, Pugliese NR, Ameri P, Attanasio U, Badagliacca R, Correale M, Mercurio V, Tocchetti CG, Agostoni P, Palazzuoli A. Right ventricular failure in left heart disease: from pathophysiology to clinical manifestations and prognosis. *Heart Fail Rev.*, 2023.
- [16] María Monteagudo-Vela, Alexander Tindale, Emilio Monguió-Santín, Guillermo Reyes-Copa, Vasileios Panoulas. Right ventricular failure:

- Current strategies and future development. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2023.
- [17] British Heart Foundation. Treating heart failure. URL <https://www.bhf.org.uk/information-support/conditions/heart-failure#trea>.
- [18] American Heart Association. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: Executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. URL <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/hc4901.102568>.
- [19] Richard Auty. Pharmacological management of chronic heart failure in adults: a review of the literature. *Malawi Med J.*, 2004.
- [20] Nowell M. Fine, MD, SM, Libin Cardiovascular Institute, Cumming School of Medicine, University of Calgary. Drug treatment for heart failure. URL <https://www.msdmanuals.com/home/heart-and-blood-vessel-disorders/heart-failure/drug-treatment-for-heart-failure>.
- [21] Abassi Z, Khoury EE, Karram T, Aronson D. Edema formation in congestive heart failure and the underlying mechanisms. *Front Cardiovasc Med.*, 2022.
- [22] Wu L, Rodriguez M, El Hachem K, Krittanawong C. Diuretic treatment in heart failure: A practical guide for clinicians. *Journal of Clinical Medicine*, 2024.
- [23] Cohn, Jay N. Nitrates for congestive heart failure. *American Journal of Cardiology*, Volume 56, Issue 2, A19 - A23, 1985.
- [24] Rosita Zakeri, MBChB, PhD, James A. Levine, MD, PhD, Gabriel A. Koeppe, Barry A. Borlaug, MD, Julio A. Chirinos, MD, PhD, Martin

- LeWinter, MD, Peter VanBuren, MD, Victor G. Dávila-Román, MD, Lisa de las Fuentes, MD, Prateeti Khazanie, MD, MPH, Adrian Hernandez, MD, Kevin Anstrom, PhD, and Margaret M. Redfield, MD. Nitrate's effect on activity tolerance in heart failure with preserved ejection fraction trial. *Circulation: Heart Failure Volume 8, Issue 1*, 2015.
- [25] David MNV, Shetty M. Digoxin. Digoxin. *StatPearls*, 2023.
- [26] Herman LL, Padala SA, Ahmed I. Angiotensin-converting enzyme inhibitors (acei). *StatPearls*, 2023.
- [27] Masarone D, Martucci ML, Errigo V, Pacileo G. The use of β -blockers in heart failure with reduced ejection fraction. *J Cardiovasc Dev Dis.*, 2021.
- [28] Javed Butler, Justin A. Ezekowitz, Sean P. Collins, Michael M. Givertz, John R. Teerlink, Mary N. Walsh, Nancy M. Albert, Cheryl A. Westlake Canary, Peter E. Carson, Monica Colvin-Adams, James C. Fang, Adrian F. Hernandez, Ray E. Hershberger, Stuart D. Katz, Joseph G. Rogers, John A. Spertus, William G. Stevenson, Nancy K. Sweitzer, W.H. Wilson Tang, Wendy Gattis Stough, Randall C. Starling. Update on aldosterone antagonists use in heart failure with reduced left ventricular ejection fraction heart failure society of america guidelines committee. *Journal of Cardiac Failure, Volume 18, Issue 4*, 2012.
- [29] Greenberg B. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition (arni) in heart failure. *Int J Heart Fail*, 2020.
- [30] Talha KM, Anker SD, Butler J. Sglit-2 inhibitors in heart failure: A review of current evidence. *Int J Heart Fail.*, 2023.
- [31] Jacob S. Koruth, Anuradha Lala, Sean Pinney, Vivek Y. Reddy, Srinivas R. Dukkipati. The clinical use of ivabradine. *Journal of the American College of Cardiology, Volume 70, Issue 14*, 2017.

- [32] Wayne SL, Zimmet AD. Surgical management of heart failure. *Curr Cardiol Rev.*, 2021.
- [33] Jaffe LM, Morin DP. Cardiac resynchronization therapy: history, present status, and future directions. *Ochsner J.*, 2014.
- [34] Marco Schiavone, Roberto Arosio, Simone Valenza, Diego Ruggiero, Gianfranco Mitacchione, Leonida Lombardi, Maurizio Viecca, Giovanni Battista Forleo. Cardiac resynchronization therapy: present and future. *European Heart Journal Supplements, Volume 25, Issue Supplement C*, 2023.
- [35] Pavlopoulos, H., Nihoyannopoulos, P. Recent advances in cardiac resynchronization therapy: echocardiographic modalities, patient selection, optimization, non-responders—all you need to know for more efficient crt. *Int J Cardiovasc Imaging* 26, 177–191, 2010.
- [36] Boston Scientific. Cardiac resynchronization therapy (crt) device support. URL <https://www.bostonscientific.com/en-US/patients-caregivers/device-support/crt/how-crt-works.html>.
- [37] Hadjis A, Proietti R, Essebag V. Implantation of cardiac resynchronization therapy devices using three leads by cephalic vein dissection approach. *Europace*, 2017.
- [38] European Society of Cardiology. The benefits of cardiac resynchronisation therapy in heart failure. URL <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/The-benefits-of-cardiac-resynchronisation-therapy-in-heart-failure>.
- [39] Nakai, Toshiko et al. Cardiac resynchronization therapy: Current status and near-future prospects. *Journal of Cardiology, Volume 79, Issue 3, 352 - 357*, 2021.

- [40] Jason S. Chinitz, Andre d'Avila, Martin Goldman, Vivek Reddy, Srinivas Dukkipati. Cardiac resynchronization therapy: Who benefits? *Annals of Global Health, Volume 80, Issue 1*, 2014.
- [41] McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: A systematic review. *JAMA*, 2007.
- [42] Uyên Châu Nguyễn, Frits W. Prinzen, Kevin Vernooy. Left ventricular lead placement in cardiac resynchronization therapy: Current data and potential explanations for the lack of benefit. *Heart Rhythm, Volume 21, Issue 2*, 2024.
- [43] Butter, C., Fehrendt, S., Möller, V. et al. Sondenlose endokardiale linksventrikuläre stimulation. *Herzschr Elektrophys 29*, 340–348, 2018.
- [44] Sieniewicz BJ, Betts TR, James S, Turley A, Butter C, Seifert M, Boersma LVA, Riahi S, Neuzil P, Biffi M, Diemberger I, Vergara P, Arnold M, Keane DT, Defaye P, Deharo JC, Chow A, Schilling R, Behar J, Rinaldi CA. Real-world experience of leadless left ventricular endocardial cardiac resynchronization therapy: A multicenter international registry of the wise-crt pacing system. *Heart Rhythm*, 2020.
- [45] Baldeep S Sidhu , Justin Gould , Mark Elliott , Vishal Mehta , Steve Niederer, Christopher Aldo Rinaldi. Leadless left ventricular endocardial pacing and left bundle branch area pacing for cardiac resynchronisation therapy. *Arrhythmia Electrophysiology Review*, 2021.
- [46] Angelo Auricchio, Peter-Paul Delnoy, François Regoli, Martin Seifert, Thanasie Markou, Christian Butter, for the collaborative study group. First-in-man implantation of leadless ultrasound-based cardiac stimulation pacing system: novel endocardial left ventricular resynchronization therapy in heart failure patients. *EP Europace, Volume 15, Issue 8*, 2013.

- [47] Doreen DeFaria Yeh, Katy Lease Lonergan, David Fu, Robert W. Yeh, Debra S. Echt, Elyse Foster. Clinical factors and echocardiographic techniques related to the presence, size, and location of acoustic windows for leadless cardiac pacing. *EP Europace, Volume 13, Issue 12*, 2011.
- [48] ECG ECHO LEARNING. The ultrasound trasducer. URL <https://ecgwaves.com/topic/the-ultrasound-transmitter-probe/>.
- [49] Elliott, Mark K. et al. Feasibility of leadless left ventricular septal pacing with the wise-crt system to target the left bundle branch area: A porcine model and multicenter patient experience. *Heart Rhythm, Volume 19, Issue 12*, 2022.
- [50] Onscale. The behavior laws of piezoelectricity. URL <https://onscale.com/piezoelectricity/the-behavior-laws-of-piezoelectricity/#:~:text=The%20piezoelectric%20effect%20is%20a,it%20will%20then%20deform%20mechanically.>
- [51] EBR Systems, Inc. Wise crt system's unique approach, . URL <https://www.ebrsystemsinc.com/the-wise-system>.
- [52] EBR Systems, Inc. How big-hearted ebr systems is pacing a multi-billion dollar cardiac market, . URL <https://www.ebrsystemsinc.com/blog/how-big-hearted-ebr-systems-is-pacing-a-multi-billion-dollar-cardiac-market>.
- [53] Petr Neuzil Peter Sogaard Christian Butter Martin Seifert Peter Paul Delnoy Lieselot van Erven Martin Schalji Lucas V.A. Boersma Sam Riahi Vivek Y. Reddy, Marc A. Miller. Cardiac resynchronization therapy with wireless left ventricular endocardial pacing: The select-lv study. *Journal of the American College of Cardiology, Volume 69, Issue 17*, 2017.
- [54] Sanders P Kubo SH James S Niazi IK Betts T Butter C Okabe T Cunnane R Aziz E Biffi M Zaidi A Alison J Defaye P Aurricchio A Gold

MR Lindenfeld J Rogers T Walsh MN; SOLVE-CRT Investigators Singh JP, Rinaldi CA. Leadless ultrasound-based cardiac resynchronization system in heart failure. *JAMA Cardiol*, 2024.

- [55] Zhu D Liu S Shen J Miao H Zhou Q Chen L. Cang J, Liu Y. Wise crt is beneficial for heart failure patients as a rescue therapy: Evidence from a meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.*, 2022.