

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

I sensori emodinamici nei pacemaker con tecnologia rate responsive: tecnologie e applicazioni cliniche

Elaborato in
Ingegneria Clinica

Relatore
Cristiana Corsi

Presentata da
Elisa Sideri

Anno Accademico 2022/2023

Indice

INTRODUZIONE.....	7
CAPITOLO 1: IL PACEMAKER.....	8
1.1 Cos'è e come funziona.....	8
1.2 Programmabilità di un pacemaker.....	9
1.3 Incompetenza cronotropa e sistema di conduzione.....	12
CAPITOLO 2: IL PACEMAKER RATE RESPONSIVE.....	16
2.1 Funzionamento.....	16
2.2 Parametri di ottimizzazione della tecnologia rate responsive.....	17
2.3 Tipologie di sensori.....	18
2.3.1 Sensori primari.....	18
2.3.1.1 Sensori basati sull'analisi dell'intervallo QT.....	18
2.3.1.2 Sensori a Closed Loop Stimulation.....	19
2.3.2 Sensori secondari.....	20
2.3.2.1 Sensori basati sulla ventilazione minuto.....	20
2.3.2.2 Sensori basati sull'impedenza trans-valvolari.....	20
2.3.3 Sensori terziari.....	21
2.3.3.1 Sensori basato su accelerometro.....	21
2.3.3.2 Sensori basati su cristalli piezoelettrici.....	24

2.4 Tecnologie integrate.....	24
CAPITOLO 3: I SENSORI EMODINAMICI.....	26
3.1 L'accelerazione endocardica.....	27
3.1.1 Sensori basati su accelerazione endocardica.....	28
3.1.2 Sensore BEST Living System sviluppato da Sorin Group.....	28
3.2 L'impedenza trans-valvolare.....	29
3.2.1 Sensori basati su impedenza trans-valvolare.....	31
3.2.2 Sensore Sophòs sviluppato da Medico S.p.a.....	31
3.3 Sensori a Closed Loop Stimulation sviluppati da Biotronik.....	32
3.3.1 Applicazioni.....	33
3.3.1.1 Applicazione durante stress mentale.....	33
3.3.1.2 Applicazione in caso di sincope vasovagale.....	35
CAPITOLO 4: STUDIO E APPLICAZIONE DI UN DISPOSITIVO RATE RESPONSIVE A STIMOLAZIONE ATRIALE IN PAZIENTI CON INCOMPETENZA CRONOTROPA E PRESERVATA FRAZIONE DI EIEZIONE: the RAPID-HF Randomized Clinical Trial.....	39
4.1 Lo studio.....	40
4.2 Risultati.....	41
4.2.1 End point.....	42
4.2.2 Effetti sulle dinamiche cardiache.....	43
4.2.3 Analisi dei dati.....	44

4.3 Discussione.....	45
CONCLUSIONI.....	46
BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA.....	47

INTRODUZIONE

Scopo del presente lavoro è quello di analizzare le tecnologie di stimolazione cardiaca artificiale, fornendone definizione, descrizione e utilizzo, ponendo particolare attenzione ai pacemaker con funzionalità rate responsive. Questi dispositivi sono in grado di adattare la frequenza di stimolazione alla richiesta metabolica del paziente in maniera autonoma, valutando diversi parametri, più o meno fisiologici, attraverso un apposito sensore. Verranno quindi descritte le diverse tipologie di sensori che concorrono in questa categoria di dispositivi, mettendone in luce punti di forza e debolezze.

Punto focale di questo lavoro sarà poi l'analisi dei sensori rate responsive di tipo emodinamico, forniti cioè di sensori che si basano su accelerazione endocardica, impedenza trans-valvolare (due tecnologie sviluppate da aziende italiane) e infine i sensori a closed loop stimulation, sviluppati in Germania.

Infine, verrà proposta l'analisi di uno studio clinico condotto tra il 2014 e il 2022 da Yogesh et al. [14], detto RAPID-HF randomized clinical trial. Questo studio ha lo scopo di valutare se l'impianto di un pacemaker rate responsive a stimolazione atriale possa migliorare la tolleranza all'esercizio fisico e la performance fisica di pazienti che presentano incompetenza cronotropa con preservata frazione di eiezione.

Nel capitolo riservato alle conclusioni verranno poi tratte le considerazioni finali rispetto alle tecnologie e agli studi trattati.

Capitolo 1

IL PACEMAKER

1.1 Cos'è e come funziona

Il concetto di pacemaker deve le sue origini a Luigi Galvani, che alla fine del 1700 scoprì di poter indurre contrazione cardiaca nel cuore di una rana facendovi passare corrente elettrica. Questo concetto fu poi ulteriormente compreso circa cento anni dopo grazie alla prima rianimazione effettuata con successo da parte di Guillaume de Boulogne su un bambino che aveva rischiato di affogare: egli applicò corrente elettrica sul petto del paziente con un elettrodo di ritorno sulla gamba. Dopo questo evento si ebbe notizia di molte rianimazioni, arrivando al termine, coniato dal dottor Albert Hyman nel 1932, di “artificial cardiac pacemaker”.

Al giorno d'oggi i pacemaker sono dispositivi in grado di erogare impulsi elettrici artificiali al cuore. In genere emettono un battito con durata compresa tra 0.5 e 25 millisecondi, ampiezza tra 0.1 e 15 volt e frequenza fino ad un massimo di 300 battiti al minuto. Si possono avere dispositivi temporanei, usati in alcuni tipi di interventi chirurgici, oppure permanenti.

Un pacemaker definitivo, o permanente, è un dispositivo impiantato in pazienti che presentano incompetenza cronotropa o particolari aritmie cardiache. È costituito da una batteria (in genere vengono utilizzate batterie a stato solido al litio-iodio) e da una componente elettronica in grado di generare impulsi elettrici, trasmessi alle camere cardiache attraverso uno o più elettrocateteri. Si possono distinguere due categorie principali di pacemaker: pacemaker monocamerale, in grado di stimolare esclusivamente l'atrio o il ventricolo destro, e pacemaker bicamerale, in grado di stimolare sia atrio sia ventricolo. In quest'ultimo caso si possono distinguere dispositivi a monocatetere, a doppio catetere o a triplo catetere. La prima tipologia presenta un unico catetere fissato in ventricolo con aggiunta di un dipolo atriale flottante che rileva i segnali atriali endocavitari; la seconda è costituita da un catetere in atrio e uno in ventricolo passando per la

valvola atrioventricolare; nel caso di un sistema a più di due cateteri si ha invece il primo in atrio destro, un secondo catetere in ventricolo destro e l'ultimo in seno coronario (Fig.1). Si possono poi avere, oltre ai classici sistemi dotati di cateteri, impiantati a livello sottoclaveare attraverso introduttori transvenosi, dispositivi detti leadless, ovvero "senza fili", in cui il generatore di impulsi e gli elettrodi sono condensati in un unico dispositivo posizionato all'interno di una camera cardiaca.

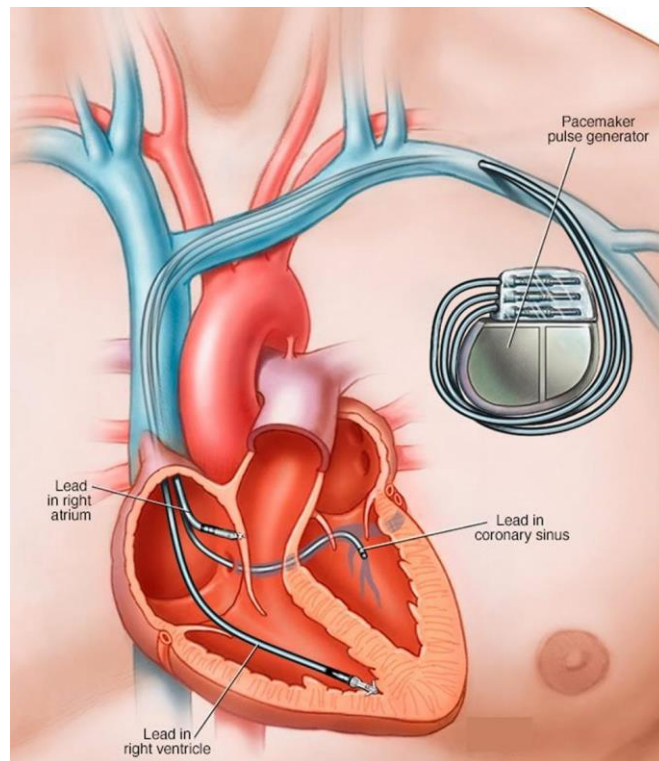


Fig. 1 Esempio di pacemaker a triplo catetere con un elettrodo in atrio destro, uno in ventricolo destro e uno nel seno coronario. [15]

1.2 Programmabilità di un pacemaker

Un pacemaker deve essere in grado di sentire l'attività cardiaca spontanea (funzione di sensing) e di intervenire in caso di necessità (funzione di pacing). In particolare, il sensing può essere di tipo "on demand", ovvero lo stimolo viene rilasciato solo se la frequenza cardiaca spontanea scende sotto una certa soglia prefissata, "fixed", quando il dispositivo rilascia sempre lo stimolo, oppure "triggered", se lo stimolo viene rilasciato in risposta ad un particolare evento cardiaco. Il segnale rilevato dal sensore è l'elettrogramma (EGM, Fig. 2), cioè il segnale di potenziale

intracavitario, diverso dal segnale ECG ricavato a scopo diagnostico (presenta ampiezza significativamente minore rispetto al segnale ECG).

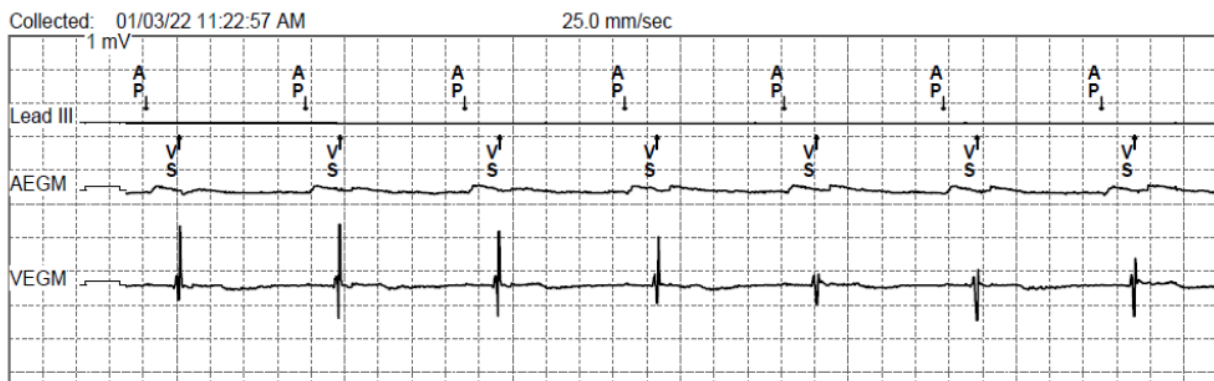


Fig. 2 Segnale EGM ottenuto dagli elettrocateretri di un sistema bicamerale a stimolazione atriae. La dicitura AP indica gli eventi di pacing atriale, la dicitura VS gli eventi di sensing ventricolari [3].

Per quanto riguarda il pacing, invece, a seconda del tipo di problema di conduzione che rende necessario l'utilizzo di un pacemaker, si può avere: stimolazione atriale (Fig. 3), con uno spike che precede l'onda P nel segnale ECG, stimolazione ventricolare (Fig. 4), con uno spike che precede il complesso QRS, oppure pacing atrioventricolare, ovvero una stimolazione dell'atrio destro seguita da una stimolazione ventricolare (Fig. 5).



Fig. 3 Stimolazione atriale [33].



Fig. 4 Stimolazione ventricolare [33].



Fig. 5 Stimolazione atrioventricolare [33].

Per stabilire le condizioni in cui il dispositivo deve intervenire si procede alla programmazione dello stesso, che avviene quando il dispositivo è stato già impiantato nel paziente in modo da adattarlo al meglio alle condizioni del soggetto. In particolare in fase di programmazione si devono stabilire parametri quali la soglia di stimolazione, cioè la minore ampiezza di voltaggio richiesta per catturare consistentemente il cuore, la soglia di rilevazione, cioè l'ampiezza del segnale intracavitario rilevato dal dispositivo, e l'impedenza di stimolazione, cioè la resistenza elettrica del catetere e dell'interfaccia elettrodo-miocardio, che permette di verificare la corretta posizione dell'elettrocatetere, il corretto contatto con la parete del miocardio e l'integrità del catetere stesso. Esiste una nomenclatura basata su 3 o 5 lettere che indica la tipologia di programmazione effettuata dal pacemaker: la prima lettera indica la camera da stimolare (A = atrio, V = ventricolo, D = entrambe, O = assenza di stimolazione) la seconda lettera indica la camera da ascoltare (A = atrio, V = ventricolo, D = entrambe, O = assenza di sensing), la terza lettera indica la risposta al sensing (I = nessuno stimolo, T = stimolo, D = entrambi, O = nessuna stimolazione), la quarta lettera indica la programmabilità e comunicazione (O = non programmabile, P = due funzioni programmabili, M = tre o più funzioni programmabili, C = collegamento telematico, R = risposta in frequenza), la quinta lettera indica la funzione antitachicardica (P = stimolazione, S = shock, D = entrambe, O = nessuna funzione antitachicardica).

Programmare un pacemaker significa cambiare in modo stabile e reversibile i parametri del dispositivo. La programmazione non invasiva nasce nel 1972 con lo sviluppo di un dispositivo portatile a batteria specializzato; prima di allora si utilizzavano metodi invasivi che prevedevano l'uso di magneti per variare i parametri operativi. Un sistema di programmazione non invasivo richiede un generatore di impulsi impiantato nel paziente e un programmatore esterno che comunicano attraverso un legame energetico: inizialmente si utilizzava un campo magnetico pulsato, poi fu introdotta la comunicazione a radiofrequenza, che permise una codifica più

complessa che riconosceva il dispositivo impiantato, prevenendo una errata programmazione e confermando quella corretta. Nel 1978 furono introdotti i programmatori a telemetria bidirezionale, che divennero la tecnologia trainante nel campo dei dispositivi cardiaci impiantabili.

1.3 Incompetenza cronotropa e sistema di conduzione

L'incompetenza cronotropa viene generalmente definita come l'incapacità del cuore di aumentare la propria frequenza in risposta ad un aumento di attività. Causa una riduzione della tolleranza all'esercizio, cioè una ridotta capacità del cuore a sostenere attività fisica sostenuta, compromettendo la qualità della vita del soggetto, e fornisce una previsione di gravi eventi cardiaci e, in casi estremi, di morte.

In genere viene diagnosticata quando il cuore non riesce a raggiungere l'85% della massima frequenza cardiaca, in relazione ai limiti dati dall'età del soggetto, durante uno sforzo massimale (basandosi sulla formula $220 - \text{età del soggetto}$). Infatti, l'accelerazione cardiaca è regolata dal sistema nervoso simpatico, che innerva il cuore attraverso il nervo vago e il plesso cardiaco (parte nervosa del cuore), i quali costituiscono il pacemaker naturale del cuore (Fig. 6). Il ritmo cardiaco è una riflessione dell'equilibrio tra sistema nervoso simpatico e parasimpatico. In particolare, il nodo senoatriale, che si trova nella parte alta dell'atrio destro (vicino allo sbocco della vena cava), genera l'impulso (impulso sinusale) che causerà la contrazione cardiaca. Tale impulso viene condotto tramite le fibre di conduzione fino al nodo atrioventricolare, cioè la seconda struttura di conduzione specifica, che si trova sul pavimento dell'atrio destro. Qui lo stimolo rallenta per permettere il completamento della depolarizzazione dei due atri; in seguito, accelera nuovamente e passa per la successiva zona di conduzione, il fascio di His, che si suddivide nelle branche di Purkinje, che entrano nelle due camere ventricolari dove avviene la contrazione cardiaca. In caso di un cattivo funzionamento del nodo senoatriale, l'impulso viene generato dal nodo atrioventricolare e viene detto impulso giunzionale.

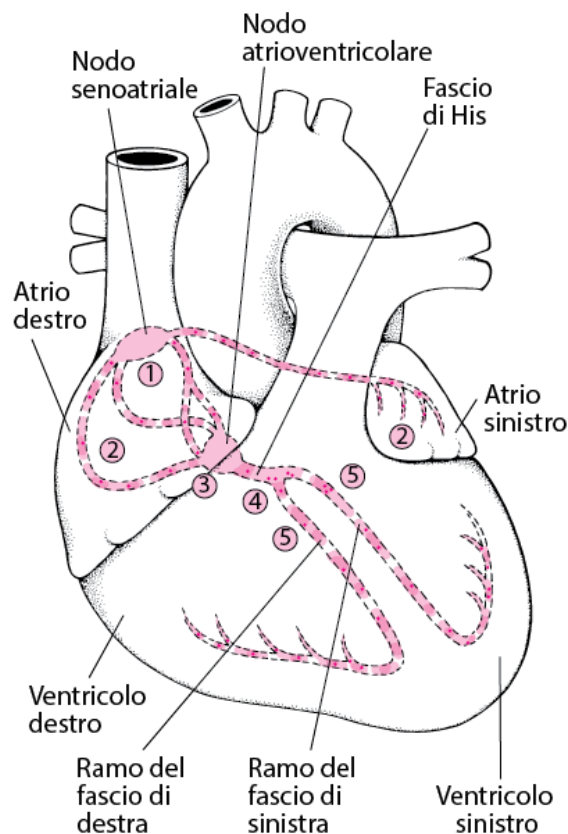


Fig. 6 Sistema di conduzione cardiaco [34].

Anomalie nel sistema di conduzione dell'impulso possono portare a numerosi disturbi, tra cui l'arresto cardiaco. In alcuni di questi casi, come in presenza di blocchi di conduzione o di problemi al nodo del seno, si può intervenire con dispositivi impiantabili, ovvero i pacemaker. I blocchi di conduzione sono dei rallentamenti o delle vere e proprie interruzioni della conduzione dell'impulso e possono essere di primo, secondo o terzo grado. In quello di primo grado (Fig. 7) si ha che tutte le onde P del segnale ECG, che descrivono la depolarizzazione atriale, sono seguite da un complesso QRS, che descrive la depolarizzazione ventricolare, ma l'intervallo PR è più lungo del normale. Questo significa che il processo di generazione e conduzione dell'impulso è più lungo del normale, che può essere fisiologico e asintomatico in pazienti giovani e atleti. Il blocco di secondo grado, invece, è detto blocco di Mobitz e può essere di tipo I o II. Nel primo (Fig.8) si ha un allungamento progressivo ad ogni battito dell'intervallo PR, fino a che il complesso QRS scompare del tutto e la conduzione atrioventricolare riprende regolarmente al battito successivo. Nel blocco Mobitz di tipo II (Fig.9), invece, l'intervallo PR è costante ma salta un complesso QRS ogni tre circa. Se il primo blocco può essere fisiologico in pazienti giovani e negli atleti, quindi non necessita di un trattamento

specifico (a meno che non si verifichi bradicardia sintomatica), il secondo è sempre patologico: in questo caso il blocco ha sede nel fascio di His nel 20% dei casi e nelle branche di Purkinje nel restante 80% e i pazienti possono essere asintomatici o avvertire una sensazione di testa vuota, presincope o sincope a seconda del rapporto tra battiti condotti e battiti bloccati. In questo caso si manifesta il rischio di sviluppare un blocco di alto grado, o blocco completo, di tipo sintomatico; è quindi necessario intervenire con un pacemaker. Nel blocco di terzo grado o completo (Fig. 10), non c'è comunicazione elettrica tra atri e ventricoli; quindi, non c'è correlazione tra le onde P e i complessi QRS (si parla di condizione di dissociazione atrioventricolare). Il battito cardiaco continua ad esistere grazie a ritmi ausiliari, detti di scappamento, di tipo giunzionale o ventricolare, che si originano sopra la biforcazione del fascio di His, generando complessi QRS stretti e rapidi (frequenza maggiore di 40 battiti/min) con frequenze cardiache affidabili e sintomi lievi, oppure sotto la biforcazione, generando complessi QRS più ampi con frequenze più lente e inaffidabili e sintomi più importanti. In particolare, si è riscontrato che il rischio di sincope e morte improvvisa è tanto maggiore quanto più bassi sono i ritmi ausiliari.

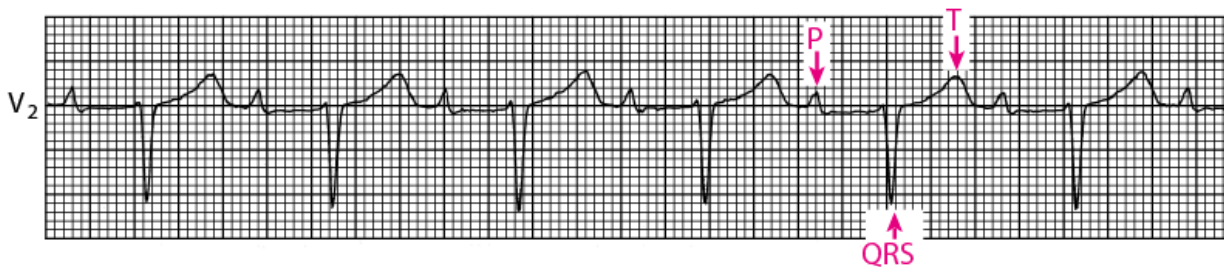


Fig. 7 Blocco di primo grado [26].

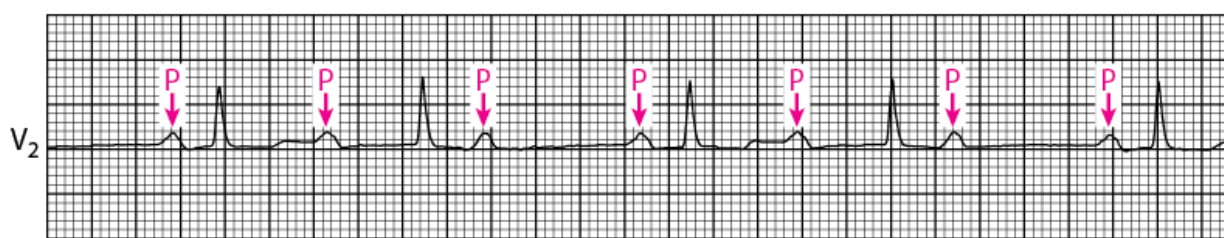


Fig. 8 Blocco di secondo grado di tipo Mobitz I [26].



Fig. 9 Blocco di secondo grado di tipo Mobitz II [26].

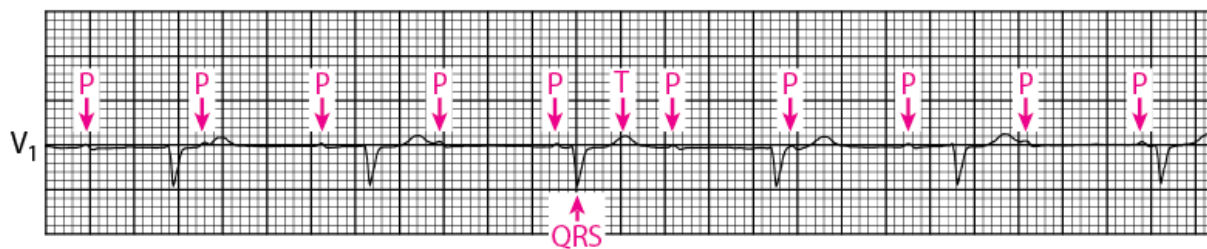


Fig. 10 Blocco completo [26].

Per quanto riguarda le problematiche dovute alla disfunzione del nodo del seno, invece, questo causa una mancata generazione dell'impulso da parte del nodo senoatriale, che può causare un battito cardiaco lento (bradicardia sinusale) o l'arresto vero e proprio dell'attività del nodo senoatriale, con conseguente attivazione dei centri sussidiari di regolazione del ritmo cardiaco (nodo atrioventricolare). Una delle sindromi che possono verificarsi è detta sindrome bradi-tachi o del nodo malato e si manifesta con tachicardia (frequenza cardiaca elevata) alternata a bradicardia (frequenza cardiaca bassa).

Le cause dell'incompetenza cronotropa non sono ancora state comprese appieno. Una possibile causa sembra essere un aumento dell'attività del sistema simpatico seguito da un calo nella densità e sensibilità dei recettori beta. Sono inoltre state osservate delle analogie nei pazienti che presentano questa patologia quali obesità, diabete di tipo 2, trisomia 21, artrite reumatoide, nefropatia terminale e trapianto di rene. L'incompetenza cronotropa colpisce tra il 25% e il 70% dei pazienti affetti da insufficienza cardiaca; non si ha una misura precisa dei soggetti che colpisce a causa di una mancata definizione unanime e dell'esistenza di vari metodi per diagnosticarla.

Capitolo 2

IL PACEMAKER RATE RESPONSIVE

Gli strumenti di stimolazione cardiaca prodotti attualmente sono forniti di un sistema in grado di adattare automaticamente la frequenza di stimolazione alla domanda metabolica del paziente. Tali dispositivi sono detti pacemaker rate responsive.

2.1 Funzionamento

Negli anni '70, Cammilli et al. [4] svilupparono il primo dispositivo impiantabile che associava la diminuzione del pH venoso centrale, che in genere è da 0,03 a 0,05 unità di pH inferiore rispetto al sangue arterioso e che presenta un intervallo normale del pH tra 7,35 e 7,45, all'esercizio fisico, aumentando di conseguenza la frequenza cardiaca.

In generale, la tecnologia rate responsive si basa sulla capacità del dispositivo di rilevare un aumento dell'attività metabolica del soggetto (dovuta ad attività fisica o emotiva) e di adattare la frequenza cardiaca alla nuova domanda di ossigeno. A tale scopo vengono usati sensori di tipo "built-in" in grado di individuare un segnale che indica la necessità di una frequenza cardiaca maggiore e, in accordo con i parametri stimati in fase di programmazione del dispositivo, calcola la stimolazione adatta all'intensità dello sforzo. In particolare, viene aumentata la frequenza atriale, ventricolare o di entrambe le camere in base al tipo di sistema utilizzato, fino ad un valore massimo, stabilito in fase di programmazione, o fino al termine dello sforzo. I dispositivi rate responsive sono anche dotati di un meccanismo di ritorno graduale alla frequenza cardiaca normale dopo la fine della sollecitazione per evitare un improvviso e significativo calo della frequenza cardiaca in caso di cessazione repentina dell'attività. I parametri che determinano la dinamica di aumento e diminuzione della frequenza cardiaca sono definiti in base a età, condizioni, bisogni e stile di vita del paziente e possono essere modificati in modo non invasivo.

Esistono diversi tipi di sensori (Fig. 11), ognuno dei quali presenta caratteristiche, vantaggi e svantaggi differenti. Spesso si usano due diversi tipi di sensori in un unico sistema per aumentare la sensibilità e la specificità della percezione dello stimolo, ottimizzando quindi il cambio di frequenza di stimolazione indotta dall'attività del paziente.

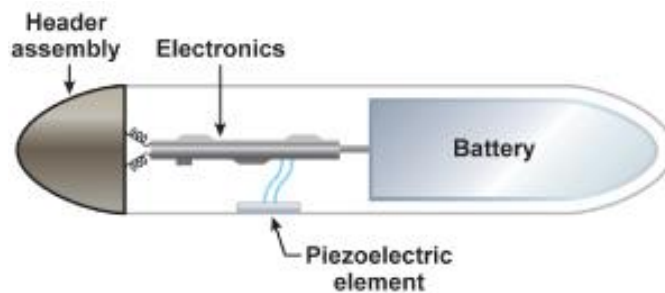


Fig. 11 Esempio di dispositivo rate responsive con sensore piezoelettrico. [32]

2.2 Parametri di ottimizzazione della tecnologia rate responsive

I parametri su cui si può intervenire per migliorare le prestazioni di un pacemaker rate responsive sono soglia, pendenza, tempo di reazione e tempo di recupero.

Per soglia si intende il valore di frequenza cardiaca fisiologica oltre il quale è necessario un intervento del dispositivo; può essere ottimizzata in modo da evitare stimolazioni non necessarie o una mancata stimolazione in caso di necessità. Può essere fissata ad un valore costante oppure essere il risultato di misurazioni automatiche.

La pendenza indica la proporzione della variazione della frequenza di stimolazione considerando l'intensità dello sforzo e la differenza tra la frequenza minima e quella massima consentita dal dispositivo (in genere si divide linearmente questa differenza per 16 gradi di intensità). Anche in questo caso può essere un valore fisso (all'interno di un range che va da 1 a 16 gradi) oppure programmata per variare in modo automatico.

Il tempo di reazione è responsabile della mitigazione nell'aumento di frequenza di stimolazione durante l'attività del paziente per evitare variazioni brusche della frequenza cardiaca. Può essere programmata in diverse modalità (lento, medio, veloce, molto veloce).

Il tempo di recupero è invece responsabile della mitigazione della diminuzione di frequenza di stimolazione dallo stato più alto alla frequenza normale dopo la fine dello sforzo. Anche in questo caso esistono diverse modalità di programmazione di tale parametro (lento, medio, veloce, molto veloce).

2.3 Tipologie di sensori

In base all'ordine in cui i sensori riconoscono e reagiscono all'aumento di domanda di ossigeno da parte del corpo, i dispositivi rate responsive possono essere suddivisi in tre categorie: sensori primari, sensori secondari e sensori terziari.

2.3.1 Sensori primari

I sensori primari sono quelli più fisiologici e si basano su algoritmi di detezione dei parametri che influenzano la funzione cardiaca durante attività fisica. In questa categoria si trovano sensori basati sull'analisi dell'intervallo QT e sensori basati sulla stimolazione a catena chiusa (Closed Loop Stimulation, CLS).

2.3.1.1 Sensori basati sull'analisi dell'intervallo QT

Questi dispositivi sono costituiti da sensori in grado di registrare il ritmo cardiaco calcolando la differenza di potenziale tra i poli degli elettrocateri o tra il polo dell'elettrocatero e la cassa del generatore (viene rilevato il segnale intracavitario EGM). Il sensore è quindi in grado di calcolare il tempo che trascorre tra l'occorrenza di un impulso (che può essere sia fisiologico che artificiale) e la percezione dello stesso. Ciò permette di inviare gli impulsi di stimolazione al momento più appropriato e di controllare il ritmo cardiaco. Tramite il segnale EGM il sensore è

anche in grado di variare i parametri di pacing e sensing in modo da ridurre il rischio di pacing errato.

2.3.1.2 Sensori a Closed Loop Stimulation

Un'altra tipologia di sensori appartenenti alla famiglia dei sensori primari sono i dispositivi basati su stimolazione di tipo closed-loop (CLS); tali sensori si basano sull'osservazione dei cambiamenti dell'impedenza intracardiaca unipolare legata al riempimento del cuore durante la diastole e alla variazione nel rapporto tra volume di fluido (sangue) e tessuto durante la sistole. In particolare, vengono inviati degli stimoli elettrici sottosoglia per abilitare la misurazione dell'impedenza nel tessuto immediatamente circostante l'elettrodo di pacing. Un pacemaker che presenta tecnologia CLS è in grado di adattare la frequenza di pacing calcolando continuamente le variazioni di impedenza associate a variazioni della contrattilità del miocardio durante un aumento di richiesta metabolica. Sono tra i più efficaci in quanto riescono a rispondere alla domanda metabolica in modo simultaneo rispetto alla sua variazione (Fig. 12).

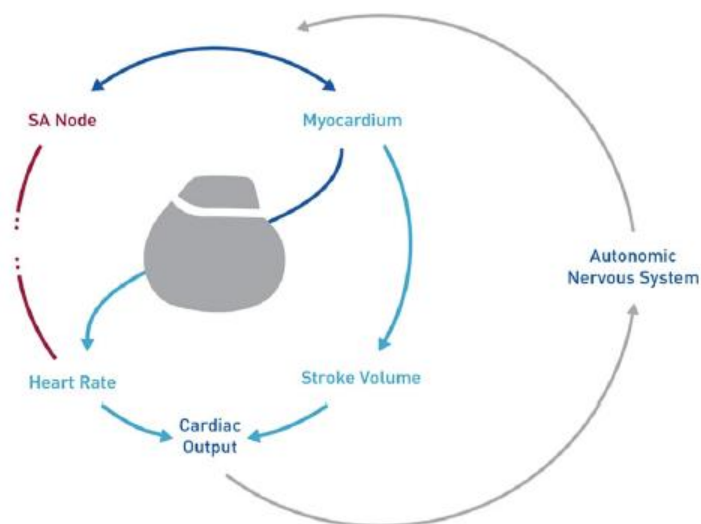


Fig. 12 Schema dell'algoritmo a closed loop stimulation [18].

2.3.2 Sensori secondari

I sensori secondari rilevano i parametri derivanti da richiesta metabolica. In questa categoria troviamo sensori elettrici basati sulla variazione di impedenza e in particolare si distinguono sensori che misurano la ventilazione minuto (litri di aria che entrano ed escono dalle vie aeree in un minuto) e sensori che valutano l'impedenza trans-valvolare.

2.3.2.1 Sensori basati sulla ventilazione minuto

La ventilazione minuto è data dal prodotto tra la frequenza respiratoria e il volume tidale (o volume corrente, che descrive la quantità di aria inalata ed esalata normalmente durante un ciclo respiratorio) ed è correlata alla frequenza cardiaca in pazienti che non presentano problematiche al nodo del seno; quindi, può essere utilizzata per adattare la stimolazione cardiaca all'attività del paziente, in particolare in pazienti pediatrici. La ventilazione minuto può essere misurata stimando l'impedenza intratoracica dovuta alle variazioni nel rapporto tra gas e tessuto e tra gas e fluido (aria) durante il ciclo respiratorio. In particolare, nei pacemaker viene misurata monitorando i cambiamenti di impedenza intratoracica nell'area tra il generatore di impulsi e la punta dell'elettrocattetero.

2.3.2.2 Sensori basati sull'impedenza trans-valvolare

I sensori che rilevano l'impedenza trans-valvolare (TVI), invece, si basano sul fatto che le variazioni di impedenza sono associate a variazioni nel riempimento delle camere cardiache di sangue. Si misura quindi l'impedenza trans-valvolare attraverso impulsi elettrici inviati in un circuito elettrico tra l'elettrocattetero atriale e quello ventricolare destro. Il valore massimo dell'impedenza è associato alla fine dell'intervallo QT, cioè alla fine della sistole e al minimo volume ventricolare, ed è sensibile a variazioni della contrattilità cardiaca, il che permette di utilizzare questo valore per esprimere la regolazione autonoma del cuore da parte del sistema nervoso in pazienti che presentano insufficienza cronotropa. Il valore minimo di TVI è invece associato alla sistole atriale, che corrisponde alla fine della fase diastolica del ciclo cardiaco e al massimo riempimento ventricolare; questo parametro è sensibile a tutte le possibili condizioni

note per modificare il riempimento ventricolare (come, ad esempio, irrigidimento delle pareti e inspessimento del muscolo cardiaco).

2.3.3 Sensori terziari

La terza e ultima categoria comprende i sensori detti, appunto, terziari. Sono i dispositivi meno fisiologici che utilizzano sensori meccanici (accelerometri o cristalli piezoelettrici) per valutare l'attività fisica del paziente.

2.3.3.1 Sensori basati su accelerometro

In questa tipologia di sensori, l'accelerometro viene inserito nel generatore di impulsi e rileva il movimento del paziente, basandosi su variazioni nella posizione del generatore di impulsi stesso, come ad esempio i movimenti del petto durante il cammino o la corsa. Il dispositivo conta continuamente il numero e la frequenza dei movimenti registrati e converte questa informazione in una variazione proporzionale della frequenza cardiaca in base alle specifiche del pacemaker. Questa tecnologia presenta alcuni svantaggi quale un ritardo nella risposta allo sforzo e una suscettibilità a disturbi come vibrazioni esterne non correlate o correlate in modo non proporzionato all'attività del soggetto; per questo i sensori basati su accelerometro vengono spesso accoppiati ad altre tipologie di sensori (paragrafo 2.4).

Un algoritmo per l'applicazione dei pacemaker con accelerometro, sviluppato da Yuzhou Huang e Xiaomei Wu [6], prevede l'utilizzo di un accelerometro triassiale e un microcontrollore programmabile integrati insieme. L'accelerazione viene rilevata e campionata 200 volte al secondo e fornita come input al microcontrollore. L'algoritmo di controllo è caricato nel microcontrollore, che può quindi fornire segnali digitali che conducono il treno di impulsi in uscita dal pacemaker. In particolare, si considera l'accelerazione nella direzione antero-posteriore (movimenti in avanti e indietro), non considerando le altre due (asse verticale, quindi movimenti verso l'alto e verso il basso, e asse orizzontale, quindi movimenti verso destra e verso sinistra).

L'ampiezza e la frequenza dell'accelerazione sono fortemente correlati all'intensità

dell'esercizio, nonostante sia comunque necessario un filtraggio di tipo passa-banda per eliminare il rumore introdotto dalle attività fisiologiche del soggetto (2-10 Hz) o da altri apparecchi elettronici.

Per ottenere risultati stabili ed accurati, si considera una finestra temporale di due secondi. Si stabiliscono tre valori di soglia (alto, medio e basso, Fig. 13) per quantificare gli effetti di segnali con ampiezza diversa sulla stima dell'attività fisica del soggetto (ampiezza maggiore significa peso maggiore). Calcolando le volte in cui i segnali filtrati sorpassano la soglia ed effettuando una somma pesata, è possibile ricavare la stima dell'attività del soggetto nella finestra temporale, che continua ad aggiornarsi ogni due secondi.

Una stimolazione ideale deve soddisfare la domanda metabolica senza sottoporre il cuore ad uno sforzo eccessivo. Per stimare il livello metabolico del soggetto è stato sviluppato un metodo analitico; detto V_{O_2} il volume di ossigeno consumato, si definisce il metabolismo equivalente (MET) come:

$$V_{O_2} = 3.5 \text{ mL Kg}^{-1} \text{min}^{-1} = 1 \text{ MET}$$

L'introduzione del metabolismo equivalente permette di eliminare l'influenza di età, peso ed altri fattori nel calcolo della frequenza di stimolazione:

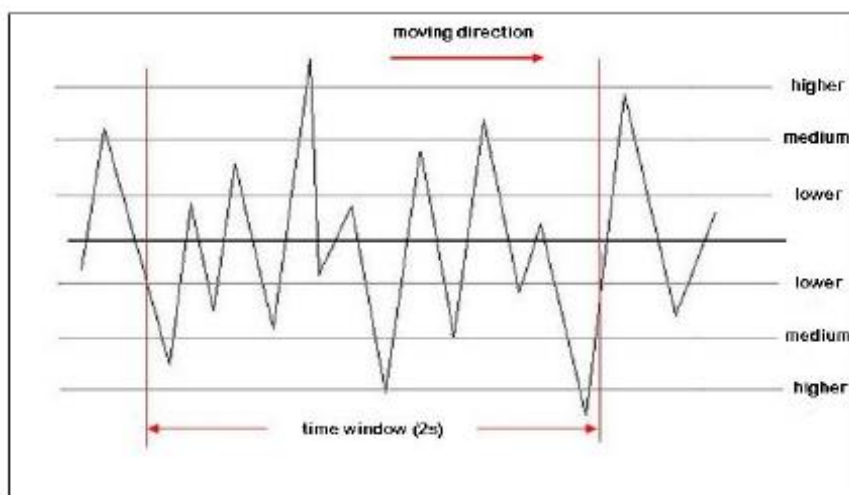


Fig. 13 Processo di detezione della soglia [6].

$$HR_{STAGE} = (220 - age - HR_{REST}) \frac{(MET_{STAGE} - 1)}{(MET_{SPEAK} - 1)} + HR_{REST}$$

con HR_{STAGE} frequenza cardiaca attuale e HR_{REST} quella a riposo; MET_{SPEAK} il livello metabolico corrente e MET_{STAGE} quello massimale.

In genere è preferibile inserire un plateau intermedio tra i valori di limite inferiore (LLR, Lower Limit Rate) e superiore (ULR, Upper Limit Rate), per mantenere la stabilità della frequenza cardiaca del paziente durante attività quotidiane.

È importante evidenziare il fatto che la frequenza cardiaca non viene variata in modo improvviso ma sempre graduale per evitare danni all'organismo. In particolare, la nuova frequenza cardiaca (npr) viene calcolata in base alla frequenza attuale (ppr), alla frequenza target (tpr) e alla velocità di aumento o decrescita:

$$npr = ppr + (tpr - ppr) \left(1 - e^{-\frac{t}{\alpha}}\right)$$

$$npr = ppr + (tpr - ppr)e^{-\frac{t}{\beta}}$$

con α e β costanti di tempo proporzionali rispettivamente all'accelerazione e alla decelerazione. L'algoritmo presentato è poi stato testato con test su tapis roulant (Fig. 14) comparandolo con un pacemaker di Medtronic (con entrambi i dispositivi montati sul petto del soggetto). L'esperimento ha mostrato risultati comparabili per l'algoritmo proposto e il dispositivo Medtronic. Ciononostante, la semplificazione adottata per il calcolo dell'attività stimata non è ancora stata convalidata da altri studi; inoltre non sono state considerate le due direzioni orizzontale e verticale nello studio.

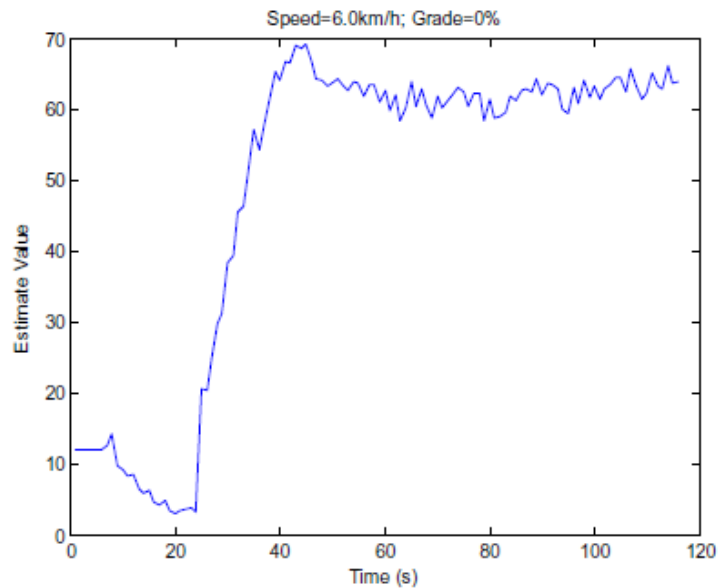


Fig. 14 Stima di attività quando il tapis roulant è a una velocità di 60 km/h e la pendenza al 0%. I valori stimati vengono aggiornati ogni 2 secondi (finestra temporale). Il test considerato ha durata di circa due minuti e i valori stimati dovrebbero rimanere circa costanti per il fatto che il tapis roulant rimane a velocità e pendenza costanti. La figura in effetti mostra solo piccole fluttuazioni dovute alla diversa andatura dei soggetti [6].

2.3.3.2 Sensori basati su cristalli piezoelettrici

In questa tipologia di sensori, basati appunto su cristalli piezoelettrici, l'energia meccanica legata a vibrazione, tensione muscolare e movimenti del corpo, viene convertita in un segnale elettrico (tramite effetto piezoelettrico), innescando l'algoritmo responsabile della stimolazione cardiaca.

2.4 Tecnologie integrate

Come già accennato precedentemente, spesso si utilizzano dei dispositivi in cui vengono integrati due diversi sensori per ottimizzare le prestazioni del sistema. In particolare, questa soluzione viene adottata per migliorare le prestazioni dei sensori basati sulla ventilazione polmonare, che sono soggetti ad artefatti dovuti a interferenze con altre apparecchiature mediche e sono suscettibili a disturbi e variazioni dell'impedenza intratoracica non dovuti ad uno sforzo del paziente. Inoltre, non si sono dimostrati efficaci in pazienti affetti da difetti respiratori.

In questo caso si associa ai sensori che rilevano la ventilazione minuto un accelerometro, in modo da poter beneficiare della risposta fisiologica del primo e di poter effettuare una verifica incrociata per valutare se sia effettivamente necessario attivare l'algoritmo di stimolazione osservando i movimenti registrati dall'accelerometro. Lo studio LIFE, condotto da Coman, Freedman, Koplan et al. [7], ha dimostrato l'efficienza dei dispositivi dotati di doppio sensore in termini di qualità della vita e di capacità di compiere esercizio fisico, oltre che alla loro capacità di ripristinare una risposta cronotropa.

Capitolo 3

I SENSORI EMODINAMICI

L'emodinamica è quella branca della cardiologia che si occupa di studiare il movimento del sangue nei vasi. I sensori per pacemaker di tipo emodinamico sono quei dispositivi in grado di rilevare delle variazioni, appunto, nell'emodinamica cardiaca: queste variazioni dipendono infatti dalla regolazione inotropica delle fibre cardiache da parte del sistema nervoso autonomo. In condizioni fisiologiche, le proprietà inotrope e cronotrope del cuore sono modulate in modo tale da regolare sinergicamente la gittata cardiaca in base alla richiesta metabolica. Una volta raggiunta la risposta emodinamica desiderata, il sistema torna alla frequenza normale. In caso di incompetenza cronotropa, invece, grazie proprio a questo meccanismo di ritorno ad una frequenza standard, la misurazione della contrattilità cardiaca tramite studio emodinamico permetterebbe un tempestivo adattamento della frequenza di stimolazione e un ridotto rischio di frequenza di stimolazione troppo elevata.

I sensori emodinamici, quindi, sono stati ideati per misurare diverse espressioni della forza di contrazione del muscolo cardiaco. Tra le tecnologie più promettenti in questo campo si trovano quelle basate su accelerazione endocardica (Peak Endocardial Acceleration, PEA) e sull'impedenza trans-valvolare (Transvalvular Impedance, TVI), entrambe sviluppate in Italia rispettivamente da Sorin Group S.p.a. a Saluggia, in Piemonte, e da Medico S.r.l. a Rubano, Padova, oltre ai sensori a catena chiusa (Closed Loop Stimulation, CLS), sviluppata da Biotronik in Germania.

3.1 L'accelerazione endocardica

La contrazione cardiaca genera delle vibrazioni che presentano delle componenti non udibili e delle componenti sonore, responsabili dei toni cardiaci. In particolare, il primo tono cardiaco (S1) si verifica dopo l'inizio della sistole ed è dovuto alla chiusura della valvola mitrale e, in alcuni casi, di quella tricuspide; il secondo tono cardiaco (S2), invece, si verifica all'inizio della diastole ed è dovuto alla chiusura della valvola aortica prima e di quella polmonare poi. Sia la componente sonora sia quella non sonora della vibrazione miocardica possono essere misurate con un accelerometro endocardico impiantabile. Il picco di questa misurazione è detto Peak Endocardial Acceleration (PEA) ed è un indice della contrattilità cardiaca, le cui variazioni di direzione riflettono quelle nel picco del rapporto dP/dt^1 nel ventricolo sinistro. In particolare, è possibile distinguere il segnale PEA I, che rappresenta il primo tono cardiaco, e PEA II, che rappresenta invece il secondo (Fig. 15). È stato dimostrato che PEA I è correlato ad un picco positivo nel rapporto dP/dt nel ventricolo sinistro, mentre PEA II è legato alla pressione aortica durante la diastole e ad un picco negativo nel suddetto rapporto [8].

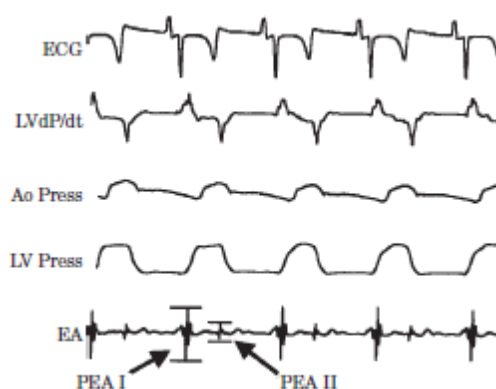


Fig. 15 Tipico tracciato elettrocardiografico (ECG), rapporto dP/dt (LVdP/dt), pressione aortica (Ao Press), pressione del ventricolo sinistro (LV Press), tracciato dell'accelerometro (EA) con relativi picchi: PEA I, durante la sistole isovolumetrica, in un intervallo di 150 ms dopo l'onda R del segnale ECG, e PEA II, durante la diastole isovolumetrica, in un intervallo di 100 ms dopo l'onda T del segnale ECG.

¹ Il rapporto dP/dt è un indice di contrattilità cardiaca misurato valutando il tempo necessario perché il gradiente di pressione atrioventricolare stimato con la formula di Bernoulli modificata aumenti di una certa quantità prestabilita. In genere si calcola il tempo in cui il gradiente passa da un valore di 4mmHg (corrispondente ad una velocità di 1m/s) ad un valore di 36mmHg (corrispondente ad una velocità di 3m/s). Il rapporto dP/dt corrisponderà quindi a quello tra la differenza di pressione (36mmHg - 4mmHg) e la differenza di tempo misurata in secondi sul velocitogramma mitraltico (segnale dell'eco doppler) [8].

3.1.1 Sensori basati su accelerazione endocardica

Si tratta di un caso specifico di utilizzo di sensori basati su accelerometro, in cui si ottimizza la frequenza di stimolazione in risposta agli intervalli di contrazione isovolumetrica (primo tono cardiaco, cioè la fase sistolica in cui i ventricoli si contraggono, causando un aumento di pressione non ancora sufficiente a spingere il sangue fuori dal cuore, per cui il volume rimane invariato), e di rilasciamento isovolumetrico (secondo tono cardiaco, cioè la fase, compresa nella diastole, in cui il ventricolo, vuoto, si rilassa dopo la contrazione. La pressione all'interno del ventricolo cala e le valvole cardiache rimangono chiuse fino a che la pressione ventricolare non raggiunge quella atriale in modo tale da permettere alla valvola atrio-ventricolare di aprirsi e far fluire nuovamente il sangue nel ventricolo)

Già oltre vent'anni fa si iniziò a studiare un pacemaker rate responsive in grado di rilevare il picco del rapporto dP/dt nel ventricolo destro per adattarvi la frequenza cardiaca, essendo stata riscontrata una forte correlazione tra picco dP/dt del ventricolo destro e le proprietà contrattili del miocardio [10]. La PEA viene misurata analizzando la vibrazione endocardica utilizzando un accelerometro posizionato sull'elettrocattetero ventricolare destro durante la fase isovolumetrica. Il sensore è sensibile alle vibrazioni della parete ventricolare generate dall'attività meccanica del cuore, che aumenta durante la stimolazione adrenergica e riflette i cambiamenti della frequenza cardiaca. Nonostante sia calcolata in relazione al ventricolo destro, la PEA riflette la forza di contrazione del ventricolo sinistro, dove viene, cioè, generata la vibrazione rilevata.

3.1.2 Sensore BEST Living System sviluppato da Sorin Group

Il gruppo Sorin ha sviluppato una tecnologia in grado di sfruttare l'accelerazione endocardica come fondamento della stimolazione rate responsive; questo dispositivo è stato denominato BEST (Biomedical Endocardial Sorin Transducer) Living System. Il dispositivo in questione è un pacemaker di tipo DDDR² costituito da una punta in platino in cui sono incorporati un microaccelerometro, posizionato in una capsula ermetica e rigida per prevenire artefatti dovuti alla compressione dell'elettrodo da parte del cuore durante la contrazione, inserita nella punta di

² Vedere capitolo 1 paragrafo 1.2 per la codifica della dicitura.

un catetere di stimolazione standard, e un sensore gravimetrico. Il processo di fibrosi è inevitabile e aumenta l'adesione del sensore alla parete ventricolare, aumentando l'affidabilità del segnale trasmesso.

All'interno della cassa di stimolazione, un trasduttore di forza attaccato ad una micromassa rileva e trasduce l'accelerazione longitudinale in un segnale che viene poi trasmesso al generatore di impulsi via elettrodo. L'accelerazione rilevata si riferisce a quella del miocardio nelle immediate vicinanze del sensore. La tensione in risposta all'accelerazione è lineare e misurata da picco a picco, da cui il nome di Peak Endocardial Acceleration. Il sensore in questione misura l'ampiezza delle vibrazioni prodotte dal muscolo cardiaco durante la contrazione, rappresentate, come detto, dalla distanza picco-picco di PEA; la frequenza di stimolazione viene poi calcolata attraverso un algoritmo che si basa sulle variazioni dell'accelerazione endocardica in relazione al valore di riferimento.

3.2 L'impedenza trans-valvolare

L'attività cardiaca viene generalmente monitorata tramite l'osservazione dei segnali elettrici intracavitari. Questo tipo di sensing, tuttavia, fornisce informazioni limitate alla temporizzazione dell'attività della camera cardiaca osservata; sarebbe dunque necessario integrare questo tipo di rilevazione con una valutazione dell'attività meccanica del cuore e dei parametri emodinamici associati. L'attività meccanica può essere quantificata attraverso sensori specifici oppure attraverso misurazioni dell'impedenza elettrica tramite elettrocateri normalmente usati in cardiostimolazione: le modifiche strutturali e geometriche che avvengono durante il ciclo cardiaco causano delle variazioni periodiche nell'impedenza che possono essere utilizzate come indice della forza di contrazione cardiaca e della gittata cardiaca.

In genere, per valutare l'impedenza cardiaca venivano utilizzate configurazioni intraventricolari o transtoraciche, che fornivano segnali di piccola ampiezza (le variazioni tra diastole e sistole si riducono a pochi Ohm e tendono ad avere un basso rapporto segnale rumore), di morfologia variabile o condizionati da artefatti da movimento del torace. Un metodo più recente per la stima dell'impedenza cardiaca è quello di sfruttare l'impedenza trans-valvolare (TVI), che viene rilevata tra atrio e ventricolo destro nei normali dispositivi di stimolazione bicamerale attraverso

elettrodi di contatto con il miocardio o con il sangue stesso. L'impedenza trans-valvolare è un segnale con forma d'onda regolare e periodica, elevato rapporto segnale rumore e che non risente dei movimenti del torace (Fig.16). In questo caso la variazione di ampiezza tra diastole e sistole è compresa tra 25 e 130 Ohm in caso di rilevazione tramite elettrodo ventricolare di punta, e tra 10 e 60 Ohm quando invece si utilizza un elettrodo ventricolare ad anello; è un segnale che esiste solo in presenza di attività meccanica del cuore. Come già detto nel capitolo precedente, il valore

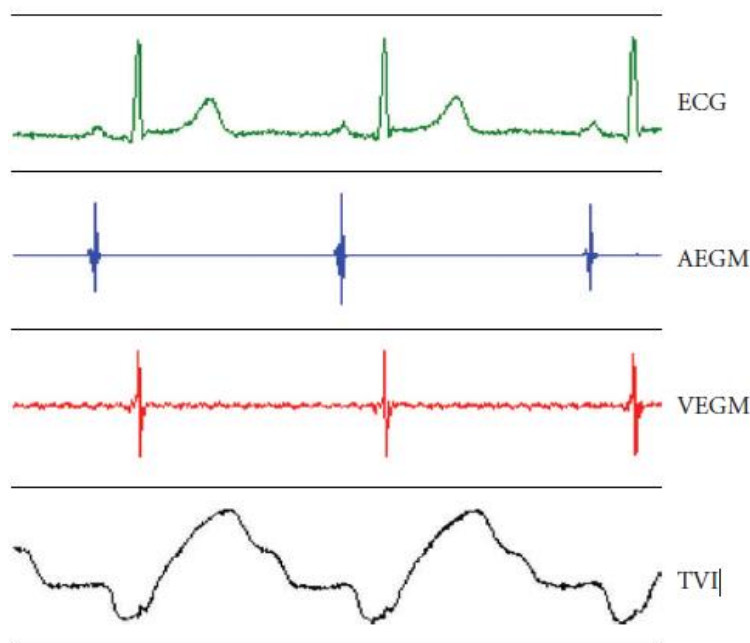


Fig. 16 Forma d'onda dell'impedenza trans-valvolare (TVI) in relazione al segnale ECG e al segnale EGM atriale (AEGM) e ventricolare (VEGM) [9].

massimo dell'impedenza è associato alla fine dell'intervallo QT, cioè alla fine della sistole e al minimo volume ventricolare, ed è sensibile a variazioni della contrattilità cardiaca (in particolare, aumenta quando uno stimolo beta-adrenergico potenzia la contrattilità). Ciò permette di utilizzare questo valore per esprimere la regolazione autonoma del cuore da parte del sistema nervoso in pazienti che presentano insufficienza cronotropa; il valore minimo di TVI è invece associato alla sistole atriale, che corrisponde alla fine della fase diastolica del ciclo cardiaco e al massimo riempimento ventricolare; questo parametro è sensibile a tutte le possibili condizioni note per modificare il riempimento ventricolare (come, ad esempio, irrigidimento delle pareti e ispessimento del muscolo cardiaco). Nonostante il segnale d'impedenza sia rilevato nel ventricolo destro, l'informazione emodinamica si riferisce all'intera circolazione sistemica, in quanto, in condizioni stabili, la gittata sistolica è costante per l'arteria polmonare e per l'aorta.

3.2.1 Sensori basati su impedenza trans-valvolare

Le variazioni del segnale che descrive l'impedenza trans-valvolare permettono di valutare le corrispondenti variazioni della gittata sistolica rispetto alle condizioni basali in funzione delle corrispondenti variazioni del precarico³, che sono a loro volta un'espressione diretta della regolazione autonoma del cuore da parte del sistema nervoso. In questo modo è possibile eliminare gli effetti della regolazione intrinseca ed ottenere un indice inotropo che riflette il contributo della regolazione neurovegetativa, quindi correlato alla frequenza sinusale fisiologica in pazienti sani. In caso di incompetenza cronotropa, questo indice si rivela essere un valido sostituto del nodo senoatriale, individuando le variazioni di frequenza di stimolazione che meglio rispondono alla domanda metabolica. La frequenza di stimolazione indicata dal sensore di impedenza trans-valvolare si è rivelata essere un'esatta replica della frequenza sinusale nei pazienti dotati di competenza cronotropa fisiologica nel 96% dei casi [33].

3.2.2 Sensori Sophòs sviluppati da Medico S.p.a.

Medico S.p.a. ha sviluppato, a partire dai primi anni 2000, una famiglia di dispositivi impiantabili dotati di sensore TVI che comprende modelli sia bicamerali che tricamerali (Fig.18).

I modelli Sophòs sono dotati di un sistema di sensori integrati per rilevare contemporaneamente l'attività fisica ed emodinamica del soggetto, costituiti da un sensore TVI ed un accelerometro, dove il rapporto di unione dei due sensori è totalmente programmabile. Le applicazioni del sensore TVI non si limitano alla funzione rate responsive ma trovano anche impiego nella conferma di eiezione dopo il pacing e nella conferma del sensing ventricolare: se l'emissione di un impulso di pacing ventricolare non trova un riscontro adeguato e coerentemente temporizzato nell'aumento della TVI, lo stimolo è stato probabilmente inefficace, quindi il dispositivo aumenterà automaticamente l'energia di stimolazione eseguendo un'analisi di soglia per valutare quali siano le condizioni di cattura efficace; allo stesso modo, se il sensing elettrico a livello ventricolare non è confermato, quindi non è seguito da un aumento adeguato e temporizzato coerentemente della TVI, il segnale rilevato probabilmente non ha avuto origine cardiaca, ma è

³ Con precarico si intende l'allungamento del miocardio o volume di fine diastole. Si riferisce quindi al volume ventricolare prima della sistole.

più facilmente dovuto ad interferenze elettromagnetiche, generate da una qualsiasi apparecchiatura radio esterna al paziente, o miopotenziali (interferenze interne al paziente). In particolare, le onde elettromagnetiche sono caratterizzate da forma d'onda periodica, mentre i miopotenziali hanno andamento caotico sia per quanto riguarda l'ampiezza del segnale, che presenta un range di valori che possono arrivare al di sotto della massima sensibilità del sistema fino a valori comparabili ad un complesso QRS, sia per quanto riguarda la frequenza. Le interferenze dovute ad onde elettromagnetiche sono più probabili ma meno riscontrabili e producono meno effetti indesiderati rispetto a quelle dovute a miopotenziali. In questo caso il pacemaker è in grado di passare automaticamente al pacing asincrono ad alta frequenza (100 bpm) per la durata di un minuto, evitando il rischio di asistolia in pazienti pacemaker-dipendenti. L'accelerometro viene invece utilizzato per funzioni di autocalibrazione per ottimizzare la sensibilità in funzione delle caratteristiche specifiche di ogni individuo. Il dispositivo nel suo complesso è totalmente programmabile ed è possibile definire fino a trentadue combinazioni oppure scegliere tra le configurazioni predefinite disponibili.

La famiglia Sophòs include anche sistemi tricamerale che possiedono due canali ventricolari indipendenti in cui il sensore emodinamico basato su TVI è ulteriormente valorizzato grazie all'applicazione nella terapia di resincronizzazione ventricolare.

3.3 Sensori a Closed Loop Stimulation sviluppati da Biotronik

Come detto nel capitolo 2, paragrafo 2.3.1.2, i sensori a Closed Loop Stimulation (CLS) sono tra i più fisiologici ed efficienti in quanto in grado di adattare la frequenza cardiaca alla richiesta metabolica in modo simultaneo. In particolare, il sensore sviluppato da Biotronik è un dispositivo che si basa sulla misurazione dell'impedenza intracardiaca in un'area di circa 0.5-1 cm di diametro attorno all'elettrodo ventricolare, sulla cui base il sistema costruisce un modello del lavoro istantaneo del cuore. Le variazioni di impedenza del ventricolo destro sono legate al rapporto dP/dt_{max} , che corrisponde alla frequenza di contrazione del ventricolo destro stesso: durante la contrazione si ha quindi un maggiore contatto tra l'elettrodo ed il tessuto endocardico, che aumenta l'impedenza ed invia l'informazione sulla necessità di aumentare la frequenza cardiaca. Questo tipo di algoritmo è utilizzato solamente nei dispositivi impiantabili sviluppati da Biotronik in Germania. Le variazioni di impedenza sono spesso rappresentate da delle curve di impedenza, quindi una variazione di tali curve causa l'attivazione del meccanismo a Closed

Loop. Nonostante sia noto il meccanismo di attivazione di questo dispositivo e i benefici che offre nel contrastare la sincope vasovagale, non è stato ancora compreso appieno cosa attivi l'algoritmo in quest'ultimo caso: potrebbe essere l'accelerazione dell'attività e l'aumento della forza di contrazione del cuore all'inizio della fase di presincope.

Questo tipo di sensore è in grado di rilevare e rispondere alla richiesta cardiaca grazie all'analisi del flusso sanguigno e delle variazioni negli elettroliti associate a terapie di emodialisi in caso di trapianto di rene: in pazienti soggetti a fibrillazione atriale parossistica dotati di un pacemaker a Closed Loop Stimulation, è stata riscontrata una casistica ridotta di episodi patologici rispetto a pazienti dotati di un pacemaker non rate responsive o con un differente sensore.

Il limite di questa tecnologia è la necessità di impiantare un elettrodo nel ventricolo destro; inoltre, alcuni pazienti hanno denunciato casi di frequenza accelerata inadatta alle loro necessità. La necessità di utilizzare farmaci inotropi negativi e la presenza di una cicatrice postoperatoria potrebbero ridurre l'efficienza dell'algoritmo.

3.3.1 Applicazioni

Questa tecnologia si è dimostrata particolarmente efficace in condizioni di stress mentale e in caso di pazienti affetti da sincope vasovagale, come accennato nel paragrafo precedente.

3.3.1.1 Applicazione durante stress mentale

Nel caso di stress mentale, è stata dimostrata l'efficienza di questi dispositivi attraverso uno studio del 2012 [17], in cui sono stati testati trentasei pazienti affetti da bradiaritmia cronica e fibrillazione atriale dotati di un pacemaker monocamerale di tipo VR⁴ (Cylos VR, Biotronik o Cylos 990 VR, Biotronik) con programmazione VVI⁴ non rate responsive, VVIR⁴ rate responsive con accelerometro e VVI-CLS⁴ rate responsive. Le caratteristiche comuni a tutti i soggetti erano

⁴ Vedere capitolo 1 paragrafo 1.2 per la codifica della dicitura.

incompetenza cronotropa associata a blocco atrioventricolare e pacing totalmente ventricolare, con frequenza cardiaca maggiore a 100 battiti al minuto.

I pazienti sono stati sottoposti a test di stress mentale per cinque minuti, monitorando frequenza cardiaca, pressione sistolica e pulsossimetria periferica⁵; a seguire una pausa di cinque minuti. Il test era un test di Stroop modificato in cui venivano sottoposte delle slide con cinque parole che rappresentavano dei colori (“rosso”, “giallo”, “blu”, “rosa”, “verde”), ciascuna delle quali poteva apparire del colore che descriveva (visualizzazione concordante) oppure no (visualizzazione discordante). Il compito del soggetto era quello di enunciare il colore con cui ciascuna parola era scritta e non il contenuto della parola stessa il più velocemente possibile. Per accertarsi del grado di stress dei pazienti, lo sperimentatore ha chiesto loro di descrivere le proprie emozioni nello svolgere il test. In media, sono state riscontrate emozioni negative quali agitazione, rabbia e stress nello svolgere il test. Non sono state riscontrate differenze nello stato emotivo del paziente al variare del tipo di stimolazione. Nella configurazione a CLS si sono riscontrati un maggiore picco di frequenza cardiaca e un aumento medio maggiore della stessa (Fig. 17); inoltre, la percentuale di battiti cardiaci durante il test era maggiore in caso di stimolazione CLS rispetto alle altre due configurazioni. Per quanto riguarda gli altri due algoritmi considerati, non si sono riscontrate differenze significative rispetto ai suddetti parametri tra l’una e l’altra, anche se i valori medi erano leggermente maggiori nella modalità VVIR⁴. La pressione sistolica media era maggiore nella configurazione a CLS, mentre non sono state riscontrate differenze significative per quanto riguarda la plussossimetria tra le tre configurazioni.

È stato quindi dimostrato che l’algoritmo a CLS in un dispositivo monocamerale è più efficiente rispetto ad un sensore con accelerometro nel rilevare lo stress mentale e nell’aumentare la frequenza cardiaca in assenza di ritmo sinusale.

⁵ Misurazione dei livelli di ossigeno nel sangue tramite saturimetro.

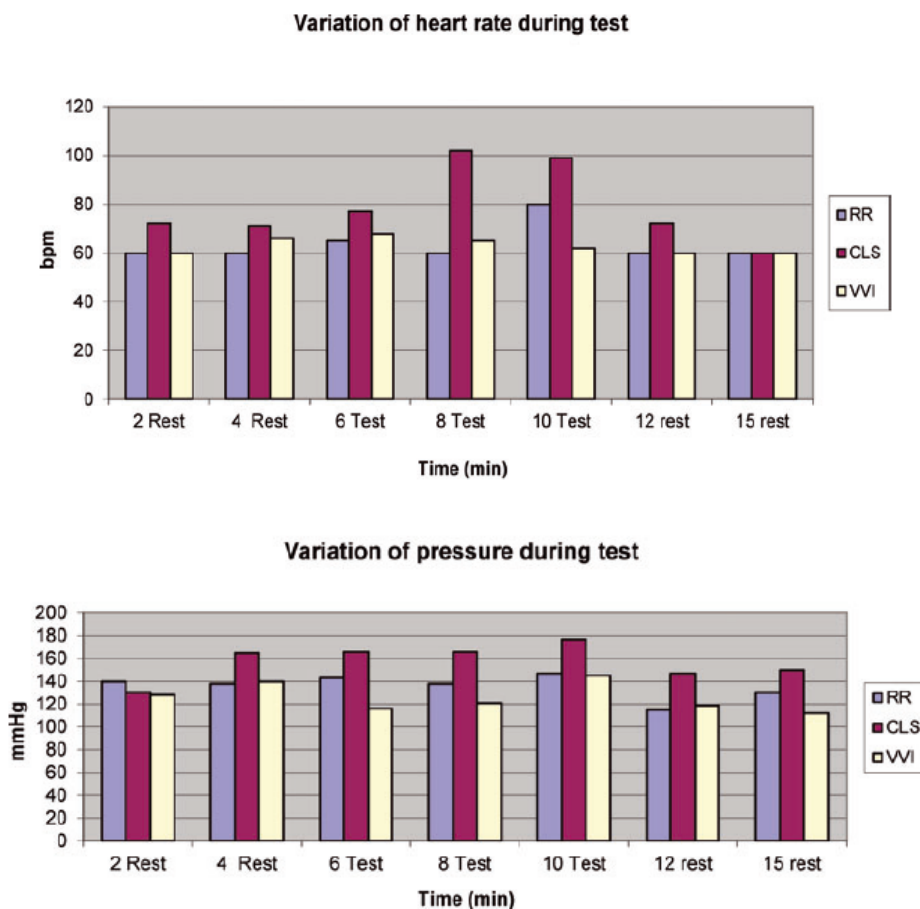


Fig. 17 Variazione della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna durante il test di stress mentale e a riposo in diverse configurazioni di stimolazione [17].

3.3.1.2 Applicazione in caso di sincope vasovagale

La sincope vasovagale è definita come la perdita transitoria di conoscenza con ripresa rapida e spontanea [18]. La sua diagnosi richiede l'esclusione di altre cause di perdita di conoscenza, come le crisi epilettiche. I pazienti affetti da sincope vasovagale sperimentano perdita di conoscenza in posizione eretta, emozioni molto forti e addirittura dolore; in genere riportano una sensazione di calore, sudorazione e nausea prima dell'episodio e fatica subito dopo. Tendenzialmente questa patologia è associata a ipotensione e bradicardia e può inficiare in maniera significativa la qualità della vita dei pazienti che ne sono affetti e dei loro familiari. I meccanismi di attivazione della sincope non sono ancora noti: si suppone che lo stare in

posizione eretta possa portare ad un ristagno di sangue nelle vene, portando ad una diminuzione della gittata cardiaca e della pressione sanguigna; i barocettori arteriosi e cardiopolmonari percepiscono questo calo e innescano una risposta simpatica causando vasocostrizione e tachicardia, ristorando così la pressione sanguigna. In caso di sincope vasovagale, quindi, può verificarsi una vasodilatazione, che porta ad un peggioramento dell'ipotensione seguito da un aumento nel tono vagale e da una diminuzione dell'attività del sistema nervoso simpatico, portando a bradicardia, diminuzione del flusso sanguigno cerebrale e infine perdita di conoscenza.

Sono disponibili diverse terapie non invasive, tra cui manovre di contropressione fisica e l'aumento di sale e fluidi nella dieta; esistono anche terapie mediche. Le linee guida suggeriscono infine l'impianto di un dispositivo di stimolazione impiantabile di tipo bicamerale in pazienti che hanno un'età maggiore di 40 anni con episodi ricorrenti. Recentemente, l'utilizzo di dispositivi rate responsive con tecnologia CLS si è dimostrato essere la soluzione migliore in questa tipologia di pazienti [18], in quanto è in grado di rilevare le variazioni nella contrattilità del miocardio misurando l'impedenza cardiaca locale.

Il primo utilizzo di questa tipologia di dispositivo in pazienti affetti da sincope vasovagale risale al 2002 ad opera di Griesbach et al.[19], che studiarono diciassette pazienti di età media di 63 anni che presentavano sincope vasodepressoria. Tutti i pazienti hanno riportato miglioramenti dopo due anni dall'impianto del dispositivo, ma lo studio era limitato a causa di una mancata randomizzazione.

Lo studio più recente è quello condotto da Barón Esquivias et al. [20], pubblicato del 2017. Si tratta di uno studio, detto SPAIN trial, prospettico a doppio cieco con presenza di gruppo di controllo con stimolazione, che ha messo in relazione la stimolazione DDD-CLS con quella DDI. Sono stati analizzati cinquantaquattro pazienti affetti da sincope vasovagale cardioinibitoria refrattaria provenienti da dodici diversi centri spagnoli e canadesi, con età maggiore o uguale a 40 anni e che avessero avuto esperienza di almeno cinque episodi patologici di cui almeno due nell'anno precedente. Il campione di pazienti è stato randomizzato in modo da fornire ad alcuni pazienti stimolazione DDD-CLS e ad altri stimolazione DDI, per poi invertire la stimolazione dopo 12 mesi (randomizzazione cross-over). Dei quarantasei pazienti che hanno completato l'esperimento, quattro hanno presentato casi di sincope durante il periodo di stimolazione DDD-

CLS, ventuno durante la stimolazione DDI: è stata quindi riscontrata una riduzione del 37% del rischio di sincope nel gruppo a stimolazione DDD-CLS (Fig. 18).

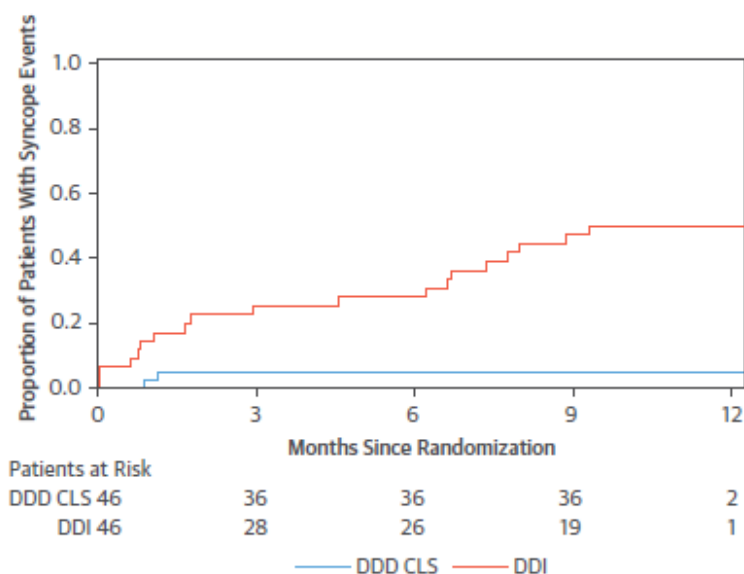


Fig. 18 Proporzione di pazienti che hanno riscontrato sincope vasovagale dopo la programmazione del pacemaker in modalità DDI (rosso) e DDD-CLS (blu) [20].

Nello stesso anno, Palmisano et al. [21] hanno pubblicato il TIRECS trial, uno studio prospettico e randomizzato condotto in tre centri italiani per valutare l'efficienza della stimolazione CLS rispetto alla stimolazione convenzionale sulla sincope vasovagale cardioinibitoria refrattaria. Lo studio ha coinvolto trenta pazienti con età media di sessantadue anni e in predominanza di sesso maschile (60%). I soggetti sono stati suddivisi in due gruppi, il primo con stimolazione DDD-CLS ed il secondo con stimolazione DDD. Tutti i pazienti si sono sottoposti a HUTT (Head Up Tilt Table test), dopodiché il pacemaker è stato programmato nella configurazione iniziale pre-studio per il periodo di washout. Dopo una settimana, i pazienti si sono sottoposti alla programmazione cross-over ed è stato ripetuto il test. Il 76.7% dei pazienti ha riportato casi di sincope durante il test HUTT in modalità DDD, il 30% in modalità DDD-CLS, provando ancora una volta l'efficienza dell'algoritmo CLS (Fig. 19)

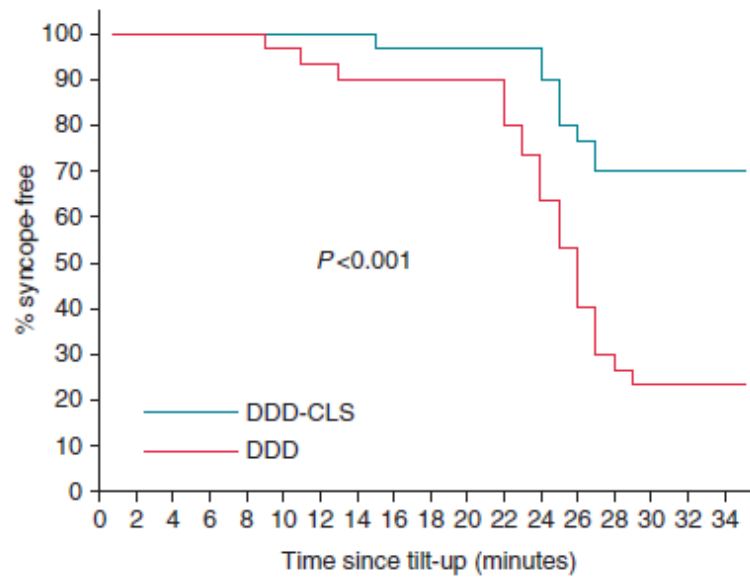


Fig. 19 Analisi della percentuale di assenza di sincope nei pazienti con stimolazione DDD (rosso) e DDD-CLS (blu) nel test HUTT. È evidente una maggiore percentuale di assenza di sincope in caso modalità DDD-CLS [21].

Capitolo 4

STUDIO E APPLICAZIONE DI UN DISPOSITIVO RATE RESPONSIVE A STIMOLAZIONE ATRIALE IN PAZIENTI CON INCOMPETENZA CRONOTROPA E PRESERVATA FRAZIONE DI EIEZIONE: the RAPID-HF Randomized Clinical Trial

Nel 2023 è stato pubblicato uno studio [14] con lo scopo di determinare se l'impianto di un pacemaker rate responsive a stimolazione atriale potesse migliorare la qualità dell'esercizio fisico in pazienti che presentano insufficienza cardiaca pur preservando la frazione di eiezione (HFpEF), cioè la frazione di sangue espulsa durante la sistole (gittata sistolica) in relazione al volume di sangue presente nella camera cardiaca alla fine della diastole (volume di fine diastole). In questa categoria di pazienti, infatti, si manifesta sia incompetenza cronotropa in più del 50% dei casi sia un ridotto aumento di frequenza cardiaca in caso di sforzo fisico, associato a una ridotta riserva cardiaca e ad una ridotta capacità aerobica. In queste condizioni, le linee guida consigliano di considerare l'impianto di un dispositivo di stimolazione, per quanto la limitata frequenza cardiaca raggiungibile durante l'esercizio fisico in caso di HFpEF potrebbe essere conseguenza di una cessazione prematura dello sforzo data da dispnea o fatica. Si manifesta, inoltre, un potenziale rischio di effetti avversi in caso di frequenza cardiaca troppo elevata durante lo sforzo fisico a causa di un riempimento insufficiente della camera cardiaca, un aumento elevato della pressione di riempimento o un aumento inadeguato della performance sistolica in relazione alla frequenza, oltre che al rischio di ischemia cardiaca. Questo studio ha quindi l'obiettivo di verificare se l'impianto di un pacemaker e l'aumento della frequenza cardiaca durante lo sforzo attraverso pacing atriale possa migliorare la performance fisica dei pazienti affetti da HFpEF e incompetenza cronotropa.

4.1 Lo studio

Si tratta di uno studio clinico randomizzato prospettico di tipo cross-over, a due periodi e due trattamenti riguardante la stimolazione atriale in pazienti con HFpEF e incompetenza cronotropa. Il trial di tipo cross-over è stato realizzato in doppio cieco in modo da valutare ogni paziente sia in presenza (pacing on) sia in assenza (pacing off) di stimolazione. Ciascuna delle due fasi ha avuto durata di quattro settimane, con una fase di intervallo intermedio anch'esso di quattro settimane. Gli sperimentatori, i pazienti, i clinici e i consulenti esterni non erano a conoscenza del trattamento assegnato; solo il responsabile dello studio era consapevole del trattamento assegnato in ogni fase. I partecipanti allo studio dovevano presentare frazione di eiezione ventricolare sinistra maggiore o uguale al 40%, essere in ritmo sinusale e presentare sintomi invalidanti la qualità della vita del soggetto stesso. I soggetti ritenuti idonei sono stati sottoposti all'impianto del dispositivo (Azure XT DR MRI SureScan; Medtronic) programmato per fornire stimolazione atriale di tipo rate adaptive in caso di esercizio e assenza di stimolazione in caso di riposo. Il trattamento farmacologico atto alla diminuzione della frequenza cardiaca nei pazienti arruolati nello studio non è stato modificato.

Sono stati analizzati trentadue pazienti tra il 2014 e il 2022, dei quali solo ventinove hanno completato lo studio. Si trattava di pazienti anziani, obesi, con elevato indice di comorbidità e elevati livelli di NT-proBNP (peptide natriuretico cerebrale N terminale), conformemente alle tipiche caratteristiche osservate nei pazienti affetti da HFpEF. Dopo l'impianto del dispositivo, i pazienti hanno avuto quattro settimane di convalescenza, (durante le quali il dispositivo era programmato per fornire stimolazione di tipo VVI⁶ a 30 battiti al minuto solo in caso di bradiaritmia improvvisa), per poi sottoporsi alla visita di randomizzazione per iniziare la prima fase dello studio (pacing on o pacing off) e a quella di verifica di buona salute e valutazione dei livelli di NT-proBNP. La sequenza di attivazione della stimolazione atriale è stata randomizzata con randomizzazione semplice e la lista delle sequenze è stata generata prima dell'inizio dello studio. Durante questa visita i pazienti sono stati testati in modalità AAI-R⁵ programmando un aumento di frequenza cardiaca e pendenza sia per le attività giornaliere (frequenza ottimale di 100-110 battiti al minuto durante camminata veloce lungo un corridoio) sia per esercizio fisico massimale (rispetto alle risposte in frequenza osservate in precedenza durante sforzo massimale),

⁶ Vedere capitolo 1 paragrafo 1.2 per la codifica della dicitura.

per ottenere una frequenza cardiaca maggiore in entrambi i casi. I parametri di programmazione basati su questi due casi sono poi stati salvati per essere usati durante la fase di pacing on del paziente.

Durante questa prima fase i pazienti in condizione di pacing on presentavano stimolazione di tipo AAI-R⁵ con limite inferiore di 30 battiti al minuto, quelli in modalità pacing off presentavano stimolazione di tipo VVI⁵ a 30 battiti al minuto per garantire la stimolazione in caso di bradiaritmia improvvisa.

I pazienti dopo altre quattro settimane (settimana 8) sono stati sottoposti ad un controllo con test cardiopolmonare sotto sforzo su tapis roulant, analisi del sangue e valutazione di buona salute generale. In seguito, tutti i pazienti sono stati posti in condizione di pacing off (con stimolazione VVI di emergenza) per la fase di wash-out; dopodiché sono tornati per la programmazione crossover nella modalità opposta a quella a cui si erano sottoposti durante la prima fase. Sono stati ripetuti anche i test dei livelli di NT-proBNP e sullo stato di salute.

Dopo altre quattro settimane i pazienti sono tornati per la valutazione finale speculare a quella eseguita alla settimana 8, dopo la quale la stimolazione è stata riprogrammata in modalità AAI-R come prima del test clinico e lo studio si è concluso.

4.2 Risultati

I test cardiopolmonari sotto sforzo sono stati eseguiti per misurare il volume di ossigeno consumato (V_{O_2}), l'anidride carbonica prodotta (V_{CO_2}), la frequenza respiratoria, il volume tidale e la ventilazione minuto (V_E) usando un sistema metabolico automatizzato a circuito aperto (Medical Graphics) integrato a uno spettrometro di massa (Perkin Elmer, modello 1100). Gli esaminatori non erano a conoscenza degli interventi di stimolazione ed è stato chiesto loro di non analizzare l'elettrocardiogramma dei pazienti in caso di artefatti tranne che in caso di ischemia o aritmia.

4.2.1 End point

Il primo end point dello studio è stata la variazione di V_{O_2} alla soglia anaerobica ($V_{O_{2,AT}}$): nelle fasi iniziali dell'esercizio, si verifica un aumento regolare di V_{O_2} e V_{CO_2} , dato dall'aumento del metabolismo ossidativo⁷. All'aumentare dell'attività fisica, la quantità di ossigeno fornita dal cuore ai muscoli è risultata inadeguata rispetto alla domanda metabolica, causando un aumento nella glicolisi anaerobica, che genera acido lattico. Quest'ultimo viene tamponato dall'azione dell'anidrasi carbonica, in modo che l'aumento di C_{O_2} sia proporzionale al consumo di ossigeno e il valore di V_{O_2} in questo punto definisce $V_{O_{2,AT}}$, compromesso in presenza di HFpEF. Il valore di $V_{O_{2,AT}}$ fornisce una misura della performance dell'esercizio submassimale più rappresentativa delle attività giornaliere in presenza di HFpEF rispetto all'esercizio massimale: può essere interpretata anche quando i partecipanti non raggiungono lo sforzo massimale. Per questo studio è stato ipotizzato che una maggiore frequenza cardiaca potesse migliorare la gittata cardiaca e quindi la quantità di ossigeno fornita ai muscoli durante la fase iniziale dello sforzo, che porterebbe ad un passaggio tardivo al metabolismo anaerobico e quindi ad un aumento di $V_{O_{2,AT}}$.

Il secondo end point riguardava invece (1) il picco di V_{O_2} , determinato come la media dei valori ottenuti negli ultimi 30 secondi di esercizio, (2) l'efficienza ventilatoria, determinata attraverso il rapporto V_E/V_{CO_2} durante l'esercizio, (3) una stima dello stato di salute riportata dal paziente, valutata tramite il Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score (KCCQ-OSS) e (4) variazioni nei livelli di NT-proBNO nel plasma.

Non sono stati riscontrati effetti sugli end point considerati in presenza di stimolazione: non sono stati riscontrati effetti nei livelli di sforzo tra i test in condizione di pacing on e pacing off, così come non ci sono state differenze nei livelli di NT-proBNP e nei risultati di KCCQ-OSS tra le fasi di pacing on e pacing off (Fig. 20).

⁷ Processo chimico per cui l'ossigeno viene usato per creare energia dai carboidrati, anche detto metabolismo aerobico, respirazione aerobica o respirazione cellulare (definizione dal National Cancer Institute, Dictionary of Cancer).

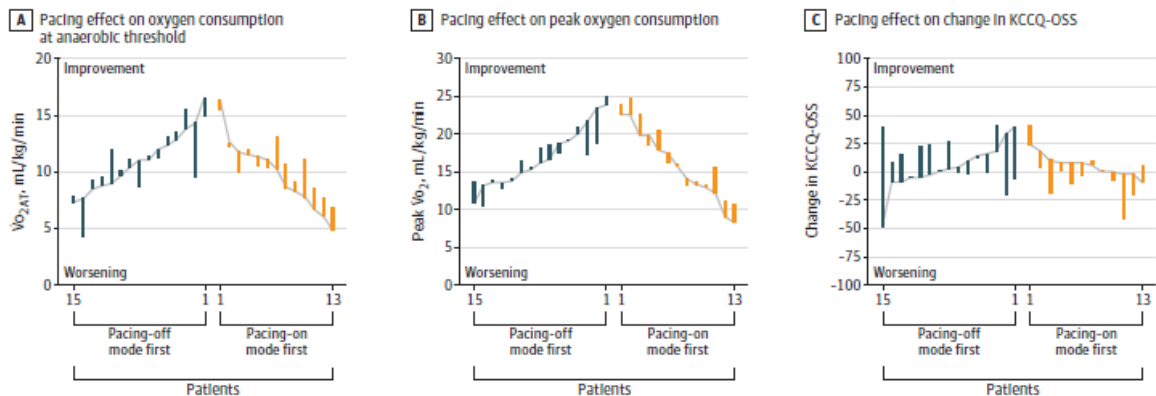


Fig. 20 Le righe verticali rappresentano i singoli pazienti. In condizione di pacing off, i pazienti sono ordinati in base al valore di riferimento; in condizione di pacing on le linee verticali si estendono verso l'alto (miglioramento) o verso il basso (peggioramento) [14].

4.2.2 Effetti sulle dinamiche cardiache

Durante la fase di pacing on è stato riscontrato un numero maggiore di stimolazioni atriali rispetto alla fase placebo (pacing off), confermando l'assenza di terapia durante il periodo di controllo; non ci sono state stimolazioni ventricolari significative in entrambe le fasi. Durante i test sotto sforzo è stato riscontrato un aumento significativo nella frequenza cardiaca durante esercizio submassimale e massimale nei periodi di pacing on rispetto ai periodi di pacing off: durante la fase di pacing on, in caso di esercizio moderato, la frequenza cardiaca media è aumentata di 16 battiti al minuto, mentre durante sforzo massimale si è riscontrato un aumento di 14 battiti al minuto, rispetto alla fase di pacing off (Fig. 21).

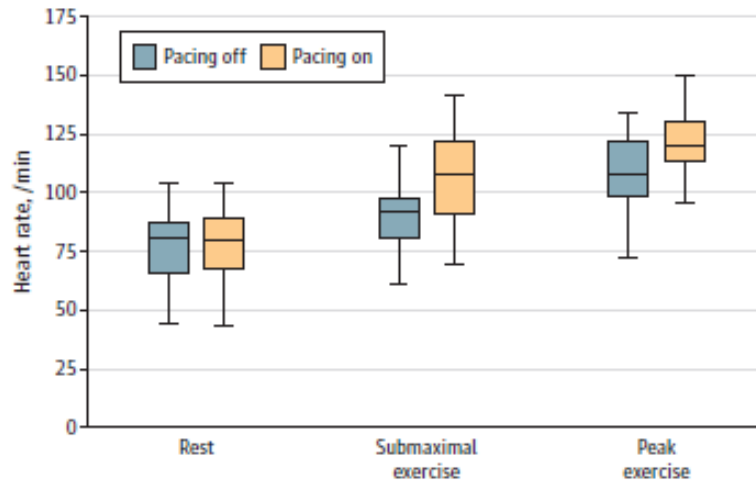


Fig. 21 Il diagramma di Tuckey rappresenta la media e gli scarti interquartili, con i segmenti che si estendono verso i valori di massimo e minimo.

La fase di pacing on è associata a una maggiore frequenza cardiaca durante esercizio submassimale e massimale [14].

4.2.3 Analisi dei dati

Le analisi esplorative effettuate usando il rapporto $V_{O_2}/heart\ rate$, che rappresenta un surrogato della gittata sistolica, hanno rivelato un significativo calo del suddetto rapporto in presenza di pacing rispetto alla fase di controllo. Nonostante l'aumento di frequenza cardiaca, non c'è stato alcun effetto significativo della stimolazione sulla gittata cardiaca sotto sforzo, a causa di un calo della gittata sistolica durante lo sforzo massimale nella fase di pacing rispetto a quella di controllo. Non sono state riscontrate differenze nei livelli di ossigeno venoso in presenza di pacing.

Durante lo studio, inoltre, si sono verificate diverse problematiche: sono state riscontrate sei reazioni avverse alla procedura di impianto del pacemaker, un evento avverso relativo alla presenza del pacemaker, otto eventi minori durante la fase di pacing on e sette durante quella di pacing off. Cinque pazienti hanno riportato casi di malessere durante la fase di pacing on e uno durante quella di pacing off.

4.3 *Discussione*

In conclusione, non sono stati riscontrati effetti positivi della stimolazione sullo stato di salute percepito dal soggetto o sulla performance fisica. Questo può essere dovuto a un calo nella gittata sistolica durante l'esercizio, che impedisce un aumento della gittata cardiaca in caso di un aumento di frequenza in presenza di sforzo fisico. Sono inoltre stati riscontrati numerosi eventi avversi.

Dunque, i dati non supportano l'utilizzo di questa tipologia di dispositivi in pazienti che presentano le patologie considerate in questo studio.

Lo studio considerato presenta dei limiti: si tratta di uno studio in un singolo centro, il che ne limita la generalizzazione; il campione considerato era significativamente ridotto, una scelta dettata dal voler testare le ipotesi bilanciando costi, rischi e l'impegno richiesto ai partecipanti; i livelli di attività non sono stati misurati direttamente in quanto i pazienti con HFpEF sono spesso sedentari, quindi la mancanza di attività fisica può aver inficiato la risposta dei soggetti alla stimolazione; le pressioni di riempimento non sono state valutate direttamente a riposo o sotto sforzo, quindi il loro effetto sull'emodinamica centrale durante la fase di pacing on non è stata determinata; le valutazioni della gittata cardiaca accoppiata all'esercizio non erano disponibili in sei pazienti, ma sono comunque state riscontrate riduzioni statisticamente significative nella gittata sistolica, coerentemente con il calo del rapporto $V_{O_2}/heart\ rate$ riscontrato nei test cardiopolmonari.

CONCLUSIONI

I dispositivi rate responsive sono sicuramente uno strumento promettente nell'ambito della stimolazione cardiaca in quanto permettono al paziente di condurre una vita quanto più regolare: uno studio condotto tra il 2017 e il 2019 ha dimostrato come la programmazione rate responsive nei dispositivi di stimolazione garantisca una qualità della vita migliore e una maggiore resistenza allo sforzo fisico in pazienti che presentano insufficienza cardiaca e ridotta gittata ventricolare rispetto ai dispositivi programmati in base all'età del paziente; quest'ultima tipologia può infatti causare un deterioramento della funzione sistolica e un peggioramento della condizione di insufficienza cardiaca [22].

In aggiunta, i sensori emodinamici forniscono una soluzione innovativa nell'ambito dei dispositivi rate adaptive. In particolare, i sensori a closed loop stimulation forniscono una soluzione più completa rispetto ad altre tecnologie presenti sul mercato, in quanto sono in grado di rispondere anche ad esigenze metaboliche dovute allo stress mentale a cui è sottoposto il paziente e rappresentano un valido strumento nel contrastare i sintomi dovuti alla sincope vasovagale.

Infine, per quanto riguarda il RAPID-HF clinical trial, trattato nel capitolo quattro, questo non ha dato i risultati sperati, in quanto il dispositivo testato non ha migliorato la performance fisica dei pazienti e sono stati riportati diversi casi di effetti negativi sui pazienti stessi. Ciononostante, si tratta sicuramente di uno studio molto importante per lo sviluppo di queste nuove tecnologie e soprattutto per la comprensione di quale sia il loro migliore utilizzo: il dispositivo testato non si è dimostrato inefficace in sé, in quanto è stato riscontrato un numero maggiore di stimolazioni nella modalità pacing on rispetto a quella pacing off, a dimostrazione del fatto che il dispositivo era in grado di fornire stimolazione se necessario, ma era inadeguato per la categoria di pazienti considerata. Ulteriori studi e test clinici si rendono necessari per selezionare i pazienti che possono beneficiare maggiormente di queste nuove tecnologie.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

[1] Jeffrey A. Puette, Ryan Malek, Matthew B. Ellison: “Pacemaker”. StatPearls Publishing, 2022.

[2] Harry G. Mond: “The Development of Pacemaker Programming: Memories From a Bygone Era”. Heart lung and circulation, 2021.

[3] Ewa Swierzynska, Artur Oreziak, Renata Głowczynska, Antonio Rossillo, Marcin Grabowski, Łukasz Szumowski, Francesco Caprioglio, Maciej Sterlinski: “Rate-Responsive Cardiac Pacing: Technological Solutions and Their Applications”. Sensors, 2023.

[4] L. Cammilli, L. Alcidi, G. Papeschi, V. Wiechmann, L.Padeletti, and G. Grassi, “Preliminary experience with the pHtriggered pacemaker,” Pacing and Clinical Electrophysiology, vol. 1, no. 4, pp. 448–457, 1978.

[5] Peter H. Brubaker, Dalane W. Kitzman: “Chronotropic Incompetence: Causes, Consequences and Management”. Circulation, 2011.

[6] Yuzhou Huang, Xiaomei Wu: “A Method to Realize Rate-adaptive Function in Pacemakers Based on Accelerometer Sensors”. International Conference on Intelligent Computation and Bio-Medical Instrumentation, 2011.

[7] Coman, J.; Freedman, R.; Koplman, B.A.; Reeves, R.; Santucci, P.; Stolen, K.Q.; Kraus, S.M.; Meyer, T.E. “A blended sensor restores chronotropic response more favorably than an accelerometer alone in pacemaker patients: The LIFE study results”. Pacing Clin.Electrophysiol. 2008, 31, 1433–1442.

[8] G. Plicchi, E. Marcelli, M. Parlapiano, T. Bombardini: “PEA I and PEA II based implantable hemodynamic monitor: pre clinical studies in sheep”. Europance, 2004.

[9] E. Occhetta, M. Bortnik, P. Marino: “Usefulness of Hemodynamic Sensors for Physiologic Cardiac Pacing in Heart Failure Patients”. *Cardiology Research and Practice*, 2011.

[10] A. Sharma, R. Sutton, T. Bennet et al., “Physiologic pacing based on beat-to-beat measurement of right ventricular dP/dT max: initially feasibility studies in man” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 7, p. 3A, 1986.

[11] F. Antonini-Canterin, D. Pavan, G. L. Nicolosi: “Valutazione ecocardiografica dei volumi e della funzione sistolica globale del ventricolo sinistro”. *Ital Heart J supply* Vol 1. 2000.

[12] F. Di Gregorio, A. Morra, M. Finesso, M.G. Bongiorni, “Transvalvular Impedance (TVI) Recording Under Electrical and Pharmacological Cardiac Stimulation”. *Wiley Online Library*, 1996.

[13] Alberto Dall’Acqua: “Interferenze da miopotenziale e campi elettromagnetici nei pazienti portatori di ICD”. *GIAC*, Vol. 5 Numero 2. 2002.

[14] Yogesh N. V. Reddy, MBBS, MSc; Katlyn E. Koepp, PhD; Rickey Carter, PhD; Sithu Win, MD; Christopher Charles Jain, MD; Thomas P. Olson, PhD; Bruce D. Johnson, PhD; Robert Rea, MD; Margaret M. Redfield, MD; Barry A. Borlaug, MD. “Rate-Adaptive Atrial Pacing for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. The RAPID-HF Randomized Clinical Trial”. *Jama*, Volume 329, Number 10, 2023.

[15] Maria Luisa Asta, “Infermieri. La mobilitazione precoce del paziente dopo impianto pacemaker aumenta le complicanze. Lo studio”. *Infermieristica Mente*, 2019.

[16] Ateet Kosaraju; Amandeep Goyal; Yulia Grigorova; Amgad N. Makaryus. “Left Ventricular Ejection Fraction”. *National Library of Medicine*, 2023.

- [17] R. Proietti M.D., P.h.D., G. Manzoni, Psy.D., P.h.D., L.Di Biase, M.D., P.h.D., G. Castelnuovo, Psy.D., L.Lombardi, M.D., C. Fundarò, M.D., N.a Vegliante, Psy.D., R.A. Canby, M.D., A. Sagone, M-D., M. Viecca, M-D., A. Natale, M.D. “Closed Loop Stimulation is Effective in Improving Heart Rate and Blood Pressure Response to Mental Stress: Report of a Single-Chamber Pacemaker Study in Patients with Chronotropic Incompetent Atrial Fibrillation”. Journal Compilation, 2012.
- [18] M. Ruzieh, M.D.m Z. Ammari, M.D., O. Dasa, M.D., S. Karim, D.O., B. Grubb, M.D. “Role of closed loop stimulation pacing (CLS) in vasovagal syncope”. Pacing and Clinical Electrophysiology, 2017.
- [19] Griesbach L, Huber T, Knotte B, Härtel J. “Closed loop stimulation: therapy for malignant neurocardiogenic syncope”. Prog Biomed Res. 2002; 7:242–247.
- [20] Gonzalo Baron-Esquivias, MD, PHD, Carlos A. Morillo, MD, Angel Moya-Mitjans, MD, PHD, Jesus Martinez-Alday, MD, PHD, Ricardo Ruiz-Granell, MD, PHD, Javier Lacunza-Ruiz, MD, Roberto Garcia-Civera, MD, PHD, Encarnacion Gutierrez-Carretero, MD, PHD,[a,i](#) Rafael Romero-Garrido, MD, “Dual-Chamber Pacing With Closed Loop Stimulation in Recurrent Reflex Vasovagal Syncope. The SPAIN Study”. Journal of the American College of Cardiology, 2017.
- [21] Pietro Palmisano, Gabriele Dell’Era, Vincenzo Russo, Maria Zaccaria, Rolando Mangia, Miriam Bortnik, Federica De Vecchi, Ailia Giubertoni, Fabiana Patti, Andrea Magnani, Gerardo Nigro, Anna Rago, Eraldo Occhetta, Michele Accogli. “Effects of closed-loop stimulation vs. DDD pacing on haemodynamic variations and occurrence of syncope induced by head-up tilt test in older patients with refractory cardioinhibitory vasovagal syncope: the Tilt test-Induced REsponse in Closed-loop Stimulation multicentre, prospective, single blind, randomized study”. European Society of Cardiology, 2017.
- [22] Gierula, J.; Paton, M.F.; Lowry, J.E. “Rate-Response Programming Tailored to the Force-Frequency Relationship Improves Exercise Tolerance in Chronic Heart Failure”. JACC Heart Fail., 2018.

- [23] Cristian Mariotti: “Pacemaker, lo stimolatore cardiaco”, 2018
<https://www.nurse24.it/infermiere/presidio/pacemaker-stimolatore-cuore-sistema-elettrico.html>
- [24] Francesco Solimene, Francesco Urraro, Assunta Iuliano: “Il controllo ambulatoriale del portatore di pacemaker”. Aritmologia in Campania.
<https://www.aritmologiaincampania.it/Il-controllo-ambulatoriale-del>
- [25] “Cosa sono e come funzionano i pacemaker”. SISMED, 2016.
<https://www.sismed-it.com/pacemaker/>
- [26] L. Brent Mitchell, “Blocco Atrioventricolare”. Manuale MSD, 2021.
<https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-dell-apparato-cardiovascolare/aritmie-e-disturbi-della-conduzione/blocco-atrioventricolare>
- [27] L. Brent Mitchell, “Disfunzione del nodo del seno”. Manuale MSD, 2021.
<https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-dell-apparato-cardiovascolare/aritmie-e-disturbi-della-conduzione/disfunzione-sinusale?query=disfunzione%20del%20nodo%20del%20seno>
- [28] Jessica I. Gupta, Michael J. Shea: “Auscultazione cardiaca”. MSD, 2021.
<https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-dell-apparato-cardiovascolare/approccio-al-paziente-cardiaco/auscultazione-cardiaca>
- [29] “Definizioni, fisiologia e valutazione dello stato acido-base con l’emogasanalisi arteriosa”. Alcmeone, 2020.
<https://www.alcmeone.it/patologie/equilibrio-acido-base-definizioni-valori-normali-principi-di-fisiologia#:~:text=Sangue%20venoso%20centrale&text=Il%20pH%20venoso%20centrale%20%C3%A8,arterioso%20%5B4%2C5%5D>
- [30] “Impedenza Transvalvolare – TVI”. Medico Italian Design for Life
<https://www.medicoweb.com/main/impedenza-transvalvolare/>

[31] “Monitoraggio emodinamico intracardiaco mediante rilevazione dell’impedenza transvalvolare (TVI): applicazioni in un pacemaker impiantabile”. GIAC, Vol. 8 Numero 2, 2005.

<https://www.yumpu.com/it/document/read/39907315/tvi-applicazioni-in-un-pacemaker-giornale-italiano-di-aritmologia->.

[32] “Sensor Technology for rate-Adaptive Pacing and Hemodynamic Optimization”. CARDIAC SURGERY, 2016.

<https://thoracickey.com/sensor-technology-for-rate-adaptive-pacing-and-hemodynamic-optimization/>

[33] L’ECG nei pazienti portatori di pacemaker

https://medtriennialisl.campusnet.unito.it/att/15.ECGMIO_-_ECG_e_PM.pdf

[34] L. Brent Mitchell. “Panoramica sul blocco cardiaco”. Manuale MSD, 2023.

<https://www.msmanuals.com/it-it/casa/disturbi-cardiaci-e-dei-vasi-sanguigni/alterazioni-del-ritmo-cardiaco/blocco-di-branca>