

ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

SEDE DI CESENA

SECONDA FACOLTÀ DI INGEGNERIA CON SEDE A CESENA

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

TITOLO DELL'ELABORATO

**STATO DELL'ARTE SUI
DISPOSITIVI IMPIANTABILI PER
STIMOLAZIONE CARDIACA**

ELABORATO IN

Ingegneria Clinica

Relatore

DOTT. CLAUDIO LAMBERTI

Presentata da

ANNALISA CHIUDIONI

SESSIONE: II - 20 Dicembre 2012

ANNO ACCADEMICO: 2011/2012

INDICE

CAPITOLO 1: Cuore ed elettrofisiologia

1.1 Anatomia del cuore.....	1
1.2 Potenziali d'azione delle cellule pacemaker.....	3
1.3 Le fasi del potenziale.....	4
1.4 Ciclo cardiaco	7
1.5 Elettrofisiologia	10

CAPITOLO 2: I pacemaker

2.1 Cenni storici.....	14
2.2 Principali funzioni di un pacemaker.....	17
2.3 I circuiti di sensing	19
2.4 Componenti fondamentali del sistema di stimolazione.....	19
2.5 Condizioni trattate con l'ausilio dei pacemaker	22
2.6 Tipologie presenti in commercio.....	23

CAPITOLO 3: I defibrillatori impiantabili (ICD)

3.1 Cenni storici	31
3.2 Principali funzioni di un ICD.....	33

3.3	Principali disturbi del ritmo	35
3.4	Tipologie presenti in commercio	36
3.5	Componenti principali del sistema di stimolazione.....	38
3.6	Metodo d’impianto	38

CAPITOLO 4: Resincronizzazione cardiaca (CRT)

4.1	Introduzione al problema dello scompenso cardiaco	41
4.2	Cause legate all’insorgere della malattia	43
4.3	Sintomi e classificazione della gravità dello scompenso	44
4.4	Terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT)	46
4.5	Vantaggi apportati dalla terapia.....	47
4.6	Funzionamento e impianto di dispositivi biventricolari.....	49
4.7	Stimolazione biventricolare: caratteristiche e particolarità	51

CONCLUSIONI.....	52
------------------	----

RIFERIMENTI	53
-------------------	----

BIBLIOGRAFIA/SITOGRAFIA.....	55
------------------------------	----

RINGRAZIAMENTI	57
----------------------	----

CAPITOLO 1

Anatomia del cuore ed elettrofisiologia

1.1 Anatomia del cuore

Il cuore è un organo muscolare situato al centro della cavità toracica. L'apice è piegato verso sinistra mentre la base, più larga, si trova dietro allo sterno. Può infatti essere immaginato come un cono rovesciato con l'apice in basso e la base in alto. E' un organo muscolare che consta di quattro cavità: gli atri (destro e sinistro) e i ventricoli (destro e sinistro), che comunicano fra loro, a due a due, grazie a un dispositivo valvolare (valvole atrioventricolari) che in condizioni normali limita il flusso sanguigno nel solo senso atrio-ventricolo. Si può quindi parlare di una sezione venosa destra del cuore e di una arteriosa sinistra. Valvole (valvole semilunari) sono interposte anche tra il ventricolo destro e l'arteria polmonare, tra il ventricolo sinistro e l'aorta (Figura 1).

Il cuore è avvolto da un robusto sacco membranoso, il pericardio. Uno strato sottile di liquido limpido, il liquido pericardico, lubrifica la superficie esterna del cuore mentre questo batte all'interno del sacco pericardico. Risulta costituito principalmente dal muscolo cardiaco, o miocardio, avvolto da sottili strati interni ed esterni di tessuto epiteliale e connettivo. Vista dall'esterno la maggior parte del cuore è costituita dalle spesse pareti dei ventricoli, le due camere inferiori. I due atri, che hanno pareti più sottili, sono situati sopra ai ventricoli. Nonostante il flusso del sangue nel cuore destro sia separato da quello nel cuore sinistro, i due lati del cuore si contraggono in maniera coordinata: prima si contraggono gli atri,

poi i ventricoli. Il sangue fluisce dalle vene agli atri, e da qui, attraverso valvole unidirezionali, passa nei ventricoli, le camere di pompaggio. Le uscite dai ventricoli sono controllate da valvole che impediscono il reflusso del sangue verso il cuore una volta pompato nelle arterie.

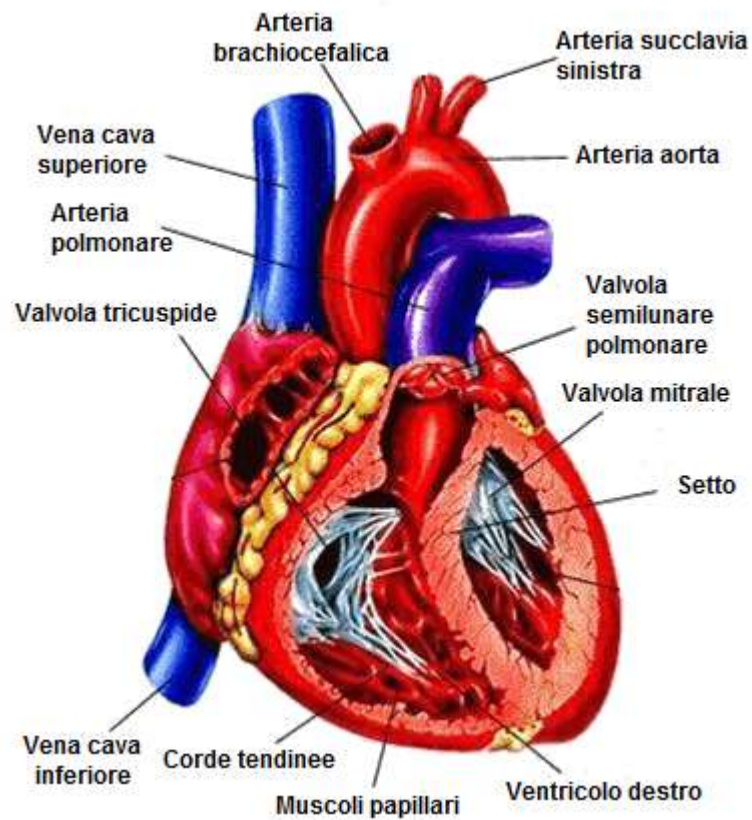


Figura 1: Anatomia del cuore [1].

1.2 Potenziali d'azione delle cellule pacemaker

Gran parte della massa del cuore è costituita dalle cellule muscolari cardiache, o miocardio. La maggior parte del miocardio è contrattile, ma circa l'1% delle cellule miocardiche è specializzato nel generare spontaneamente potenziali d'azione. Queste cellule sono responsabili della proprietà caratteristica del cuore di contrarsi in assenza di uno stimolo esterno, infatti il segnale di contrazione è detto miogeno, cioè che ha origine all'interno dello stesso miocardio. Il segnale per la contrazione del miocardio non proviene infatti dal sistema nervoso, ma da cellule miocardiche specializzate dette cellule autoritmiche. Le cellule autoritmiche sono anche definite pacemaker (o segnapassi) perché controllano la frequenza del battito cardiaco. Le cellule miocardiche autoritmiche sono anatomicamente distinte dalle cellule contrattili: sono più piccole e contengono una minore quantità di fibre contrattili. Le cellule contrattili, invece, sono tipiche cellule muscolari striate, con fibre contrattili organizzate in sarcomeri. Nel miocardio il potenziale d'azione avvia l'accoppiamento eccitazione-contrazione e il potenziale d'azione è originato in modo spontaneo a livello delle cellule pacemaker cardiache e si diffonde alle cellule contrattili attraverso la gap junction. Una proprietà caratteristica delle cellule muscolari cardiache è la capacità di una singola cellula muscolare di eseguire una contrazione graduata, in cui la cellula varia la quantità della forza, che genera al contrario del muscolo scheletrico dove la contrazione di ogni singola cellula è del tipo tutto-o-nulla. Un fattore che influenza la forza di contrazione del miocardio è rappresentato dalla lunghezza del sarcomero all'inizio della contrazione. Sia per il muscolo cardiaco sia per quello scheletrico, la tensione generata è direttamente proporzionale alla lunghezza della fibra muscolare. Quando la lunghezza della fibra muscolare e la lunghezza del sarcomero aumentano, la tensione aumenta fino a un valore massimo. I potenziali d'azione delle cellule miocardiche contrattili sono simili

sotto vari aspetti a quelli del muscolo scheletrico. La fase di depolarizzazione rapida del potenziale d'azione è determinata dall'ingresso di Na^+ , mentre la fase di ripolarizzazione rapida è causata dall'uscita degli ioni K^+ dalla cellula. La principale differenza tra il potenziale d'azione della cellula contrattile miocardica e quello di una cellula muscolare scheletrica o di un neurone è il prolungamento della durata del potenziale d'azione dovuto all'ingresso del Ca^{2+} .

1.3 Le fasi del potenziale

Di seguito si riportano le fasi relative al potenziale d'azione cardiaco (Figura 2) [5].

Fase 4: *potenziale di membrana a riposo.* Le cellule contrattili miocardiche possiedono un potenziale di riposo stabile di circa -90mV.

Fase 0: *depolarizzazione.* Quando un'onda di depolarizzazione invade una cellula contrattile attraverso le giunzioni comunicanti, il potenziale di membrana diventa più positivo. I canali voltaggio-dipendenti del Na^+ si aprono, permettendo al Na^+ di entrare nella cellula e di depolarizzarla rapidamente. Il potenziale di membrana raggiunge circa +20mV prima che i canali dell' Na^+ si chiudano.

Fase 1: *ripolarizzazione iniziale.* Quando i canali dell' Na^+ si chiudono, la cellula comincia a ripolarizzarsi per l'uscita del K^+ attraverso i canali del K^+ aperti.

Fase 2: *il plateau.* La ripolarizzazione iniziale è di breve durata. Il potenziale d'azione poi si “appiattisce” nel cosiddetto plateau, che si verifica in seguito a due eventi: una diminuzione della permeabilità di membrana al K^+ e un aumento della permeabilità di membrana al Ca^{2+} . I canali voltaggio-dipendenti per il Ca^{2+}

attivati dalla depolarizzazione hanno cominciato ad aprirsi lentamente durante le fasi 0 e 1. Quando diventano completamente aperti, il Ca^{2+} entra nella cellula. Contemporaneamente si chiudono dei canali del K^+ . La combinazione dell'ingresso di Ca^{2+} e della diminuzione dell'uscita di K^+ fa sì che il potenziale d'azione si appiattisca nella fase del plateau.

Fase 3: *ripolarizzazione rapida*. Il plateau termina quando i canali del Ca^{2+} si chiudono e la permeabilità di membrana al K^+ aumenta di nuovo. I canali del K^+ responsabili di questa fase sono simili a quelli presenti nei neuroni: sono attivati dalla depolarizzazione ma si aprono lentamente. Quando questi canali del K^+ tardivi sono aperti, il K^+ esce rapidamente riportando la cellula al suo potenziale di riposo (fase 4).

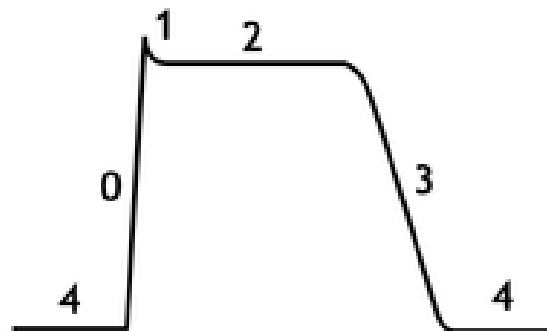


Figura 2: *Fasi del potenziale d'azione cardiaco [2].*

Un tipico potenziale d'azione di un neurone o di una cellula muscolare scheletrica dura da 1 a 5 ms, mentre in una cellula miocardica contrattile esso dura tipicamente 200ms o più (Figura 2). La presenza di un potenziale d'azione di durata maggiore nelle cellule miocardiche impedisce che si verifichi una contrazione mantenuta nel tempo, denominata tetano. Questa è una caratteristica

importante per la funzione del cuore, perché il miocardio tra una contrazione e l'altra deve rilasciarsi per permettere ai ventricoli di riempirsi di sangue. Le cellule miocardiche autoritmiche, come già detto in precedenza, possiedono la peculiare capacità di generare potenziali d'azione spontaneamente in assenza di uno stimolo proveniente dal sistema nervoso. Questa proprietà deriva dal loro potenziale di membrana instabile che, partendo da -60 mV, lentamente sale verso il valore soglia per la scarica dei potenziali d'azione. Poiché il potenziale di membrana non è mai "fisso" su un valore costante, viene definito potenziale pacemaker (segnapassi) piuttosto che potenziale di riposo. Ogni volta che il potenziale pacemaker depolarizza la cellula portandola al valore soglia, la cellula autoritmica genera un potenziale d'azione.

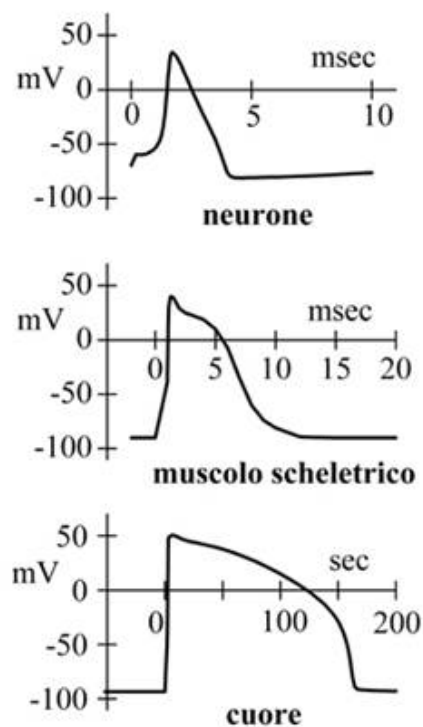


Figura 3: Potenziali d'azione a confronto [3].

1.4 Il ciclo cardiaco

Un ciclo cardiaco presenta due fasi: la diastole, il periodo in cui il miocardio è rilasciato, e la sistole, in cui il muscolo è contratto. Quando si pensa al flusso sanguigno nel corso di un ciclo cardiaco, bisogna tener presente che il sangue scorre da un'area ad alta pressione verso un'area a bassa pressione e che la contrazione aumenta la pressione mentre il rilasciamento la diminuisce. Di seguito si riportano le fasi del ciclo cardiaco (Figura 4):

- *Il cuore a riposo: diastole atriale e ventricolare.* Atri e ventricoli rilasciati. Gli atri sono in fase di riempimento, cioè ricevono il sangue refluo dalle vene, mentre i ventricoli hanno appena terminato la loro contrazione. Appena i ventricoli si rilasciano, le valvole AV si aprono permettendo al sangue di fluire dagli atri verso i ventricoli. I ventricoli rilasciati si espandono per accogliere il sangue che entra.
- *Completamento del riempimento ventricolare: sistole atriale.* Nonostante la maggior parte del sangue entri nei ventricoli quando gli atri sono rilasciati, un ulteriore 20% del riempimento si verifica durante la contrazione atriale che spinge il sangue nei ventricoli. La sistole atriale inizia a seguito dell'onda di depolarizzazione che attraversa gli atri. L'aumento di pressione che accompagna la contrazione spinge il sangue nei ventricoli.
- *Fase iniziale della contrazione ventricolare e primo tono cardiaco.* Mentre gli atri si contraggono, l'onda di depolarizzazione si muove lentamente attraverso le cellule di conduzione del nodo AV, poi rapidamente lungo le fibre del Purkinje fino a raggiungere l'apice del cuore. La sistole ventricolare inizia a questo livello, con i fasci muscolari

disposti a spirale che spingono il sangue in alto verso la base del cuore. Il sangue spinto verso l'alto esercita una pressione sulla faccia inferiore dei lembi delle valvole AV, determinandone la chiusura in modo da impedire il reflusso di sangue negli atri. Le vibrazioni generate dalla chiusura delle valvole AV danno origine al primo tono cardiaco. Con tutte le valvole chiuse il sangue rimane intrappolato nei ventricoli che continuano a contrarsi, esercitando una pressione sul sangue (contrazione isometrica) in cui le fibre muscolari generano forza senza produrre movimento. Questa fase viene definita contrazione ventricolare isovolumica. Mentre i ventricoli iniziano a contrarsi, le fibre muscolari atriali si ripolarizzano e si rilasciano. La chiusura delle valvole AV separa le camere cardiache superiori da quelle inferiori, perché il riempimento atriale è indipendente dagli eventi che hanno luogo nei ventricoli.

- *Il cuore come pompa: l'eiezione ventricolare.* I ventricoli in contrazione a un certo punto riescono a generare una pressione sufficiente a determinare l'apertura delle valvole semilunari, permettendo il passaggio del sangue nelle arterie. Il sangue viene spinto a elevata pressione nelle arterie, spostando il sangue a pressione inferiore già presente e muovendo così la colonna di liquido nel sistema vascolare. Durante questa fase le valvole AV rimangono chiuse e gli atri continuano a riempirsi.
- *Rilasciamento ventricolare e secondo tono cardiaco.* Al termine dell'eiezione ventricolare, i ventricoli iniziano a rilassarsi. Appena ciò accade la pressione diminuisce. Quando la pressione ventricolare diventa inferiore a quella presente nelle arterie il sangue comincia a refluire verso il cuore: questo flusso retrogrado riempie le cuspidi delle valvole semilunari forzandole verso la posizione di chiusura. Le vibrazioni successive alla chiusura delle valvole semilunari danno origine al secondo

tono cardiaco. Una volta chiuse le valvole semilunari, i ventricoli ritornano a essere delle camere isolate dagli atri e dalle arterie. Le valvole AV restano chiuse perché la pressione ventricolare, nonostante stia diminuendo, è ancora più elevata rispetto a quella atriale. Questa fase viene definita rilasciamento ventricolare isovolumico, poiché il volume di sangue contenuto nei ventricoli non cambia. Quando la pressione ventricolare diventa inferiore a quella atriale, le valvole AV si aprono. Il sangue accumulato a livello atriale durante la contrazione ventricolare rapidamente fluisce nei ventricoli. Il ciclo cardiaco riprende dall'inizio.

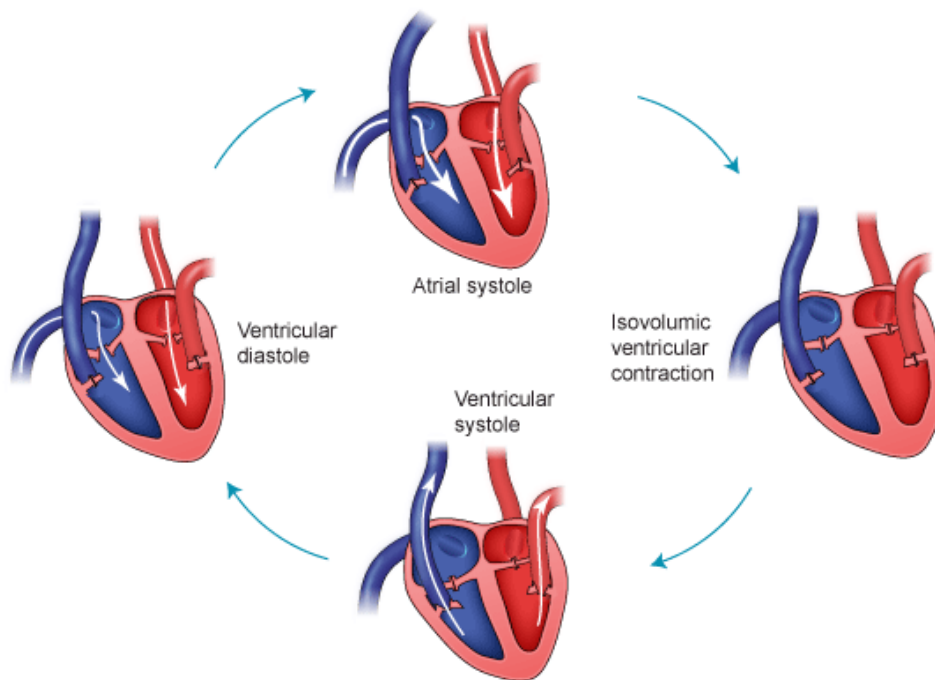


Figura 4: Il ciclo cardiaco [4].

1.5 Elettrofisiologia

Durante lo sviluppo, il cuore embrionale a struttura tubolare, si ripiega su se stesso in modo che le arterie, attraverso cui il sangue lascia il cuore, si dispongano in prossimità della parte alta dei ventricoli. Funzionalmente ciò significa che i ventricoli devono contrarsi dal basso verso l'alto in modo da pompare il sangue verso la parete superiore del cuore. Il cuore presenta quattro anelli di tessuto connettivo fibroso su cui si inseriscono i lembi delle quattro valvole cardiache. Tali anelli costituiscono sia l'origine sia l'inserzione terminale del miocardio, disposizione questa che fa avvicinare la base e l'apice del cuore durante la contrazione dei ventricoli. Inoltre il tessuto connettivo agisce da isolante elettrico, bloccando la trasmissione della maggior parte dei segnali elettrici tra gli atri e i ventricoli. Questa organizzazione assicura che i segnali elettrici siano trasmessi, attraverso uno speciale sistema di conduzione (Figura 5), all'apice del cuore per garantire la contrazione del ventricolo dal basso verso l'alto.

Le singole cellule miocardiche devono depolarizzarsi e contrarsi in modo coordinato per consentire al cuore di produrre una forza sufficiente per far circolare il sangue. La comunicazione elettrica nel cuore inizia con un potenziale d'azione generato da una cellula autoritmica. La depolarizzazione si propaga rapidamente alle cellule adiacenti attraverso le giunzioni comunicanti (gap junction) presenti nei dischi intercalari. L'onda di depolarizzazione è seguita da un'onda di contrazione che passa prima attraverso gli atri per poi trasferirsi ai ventricoli. La depolarizzazione inizia nel nodo seno atriale (nodo SA), un gruppo di cellule autoritmiche situato nell'atrio destro in prossimità dello sbocco della vena cava superiore e che rappresenta il principale pacemaker cardiaco. L'onda di depolarizzazione si diffonde poi rapidamente tramite un sistema specializzato di conduzione costituito da fibre autoritmiche non contrattili. Una via internodale

ramificata collega il nodo SA al nodo atrioventricolare (nodo AV), un gruppo di cellule autoritmiche poste in prossimità del pavimento dell'atrio destro. Dal nodo AV la depolarizzazione passa alle fibre del Purkinje del fascio atrioventricolare (fascio AV) situato nella parete (setto) che separa i ventricoli. Le fibre del Purkinje sono cellule di conduzione specializzate che trasmettono i segnali elettrici molto rapidamente. Dopo aver percorso un breve tratto nel setto, il fascio AV si divide in una branca destra e una branca sinistra. Le fibre delle due branche raggiungono l'apice cardiaco dove si suddividono in fibre del Purkinje più piccole, che si diramano tra le cellule contrattili. Il segnale elettrico che innesca la contrazione origina quando il nodo SA genera un potenziale d'azione e la depolarizzazione si propaga alle cellule adiacenti attraverso le giunzioni comunicanti. La conduzione elettrica è rapida attraverso la via di conduzione internodale, mentre è più lenta attraverso le cellule contrattili dell'atrio. Quando i potenziali d'azione si propagano attraverso gli atri incontrano lo scheletro fibroso cardiaco alla giunzione tra atri e ventricoli. Questa barriera impedisce il trasferimento dei segnali elettrici dagli atri ai ventricoli: di conseguenza, il nodo AV è il solo percorso attraverso il quale i potenziali d'azione possono raggiungere le fibre contrattili ventricolari. I segnali elettrici si propagano dal nodo AV al fascio AV e poi alle due branche, fino a raggiungere l'apice cardiaco. Le fibre del Purkinje trasmettono gli impulsi molto rapidamente, con velocità fino a 4m/s, così che tutte le cellule contrattili dell'apice si contraggono quasi contemporaneamente. L'importanza della conduzione attraverso il nodo AV risiede nel fatto che se i segnali elettrici fossero condotti direttamente dagli atri ai ventricoli la contrazione ventricolare partirebbe dalla parte superiore. In tal caso il sangue verrebbe spinto in basso e verrebbe intrappolato a livello del fondo del ventricolo. La contrazione dell'apice verso la base permette l'espulsione del sangue verso gli ostii valvolari arteriosi posti alla base (in alto) del cuore. L'eiezione del sangue dai ventricoli viene agevolata dalla disposizione a spirale dei muscoli nelle pareti. Quando questi muscoli si contraggono determinano

l'avvicinamento dell'apice e della base del cuore, spingendo in tal modo il sangue verso le aperture nella parte superiore dei ventricoli. Una seconda funzione del nodo AV è di ritardare lievemente la trasmissione dei potenziali d'azione, permettendo agli atri di completare la loro contrazione prima che abbia inizio la contrazione ventricolare. Il ritardo del nodo AV è determinato da un rallentamento della conduzione attraverso le cellule nodali. A questo livello i potenziali d'azione si propagano a una velocità pari a 1/20 rispetto a quella che si ha nella via internodale atriale. Le cellule del nodo SA determinano la frequenza a cui il cuore batte. Le altre cellule del sistema di conduzione, per esempio quella del nodo AV e le fibre del Purkinje, presentano potenziali di riposo instabili e in alcune condizioni possono funzionare da pacemaker. Di norma, tuttavia, non hanno la possibilità di scandire il battito cardiaco, visto che la loro frequenza di scarica è inferiore a quella del nodo SA. Le fibre di Purkinje, per esempio, possono generare spontaneamente potenziali d'azione, ma la loro frequenza di scarica è molto bassa, compresa tra i 25 e i 40 battiti al minuto. Nel cuore il nodo SA è il pacemaker più veloce (70 battiti al minuto) ed è quello che stabilisce il ritmo cardiaco e invia un segnale elettrico a tutte le altre cellule inducendole a seguire il proprio ritmo. Tutte le altre cellule (autoritmiche e contrattili) vedono che il nodo SA è il più rapido, e così assumono tutto il suo passo. Se il nodo SA viene danneggiato e non riesce a compiere normalmente la sua funzione, uno dei pacemaker più lenti prende il suo posto e il ritmo cardiaco si adegua al ritmo del nuovo pacemaker. E' inoltre possibile che differenti porzioni del cuore seguano pacemaker differenti. In questa condizione nota come blocco cardiaco completo, la conduzione dei segnali elettrici da atri a ventricoli attraverso il nodo AV è interrotta. Il nodo SA si attiva a un ritmo di 70 potenziali d'azione al minuto ma questi segnali non riescono mai a raggiungere i ventricoli. I ventricoli allora si coordinano con il pacemaker ventricolare più veloce. Poiché le cellule autoritmiche ventricolari generano circa 35 potenziali d'azione al minuto, i ventricoli si contraggono a un ritmo minore rispetto agli atri. Se la frequenza di

contrazione ventricolare è troppo lenta per mantenere un flusso ematico adeguato, può essere necessario che il battito cardiaco venga scandito da un pacemaker artificiale impiantato chirurgicamente. Questi dispositivi a batteria stimolano il cuore a una frequenza predeterminata [5].



Figura 5: Sistema di conduzione nel miocardio [6].

CAPITOLO 2

I pacemaker

2.1 Cenni storici

Il pacemaker, il dispositivo medico che, tramite impulsi elettrici, stimola la contrazione del cuore, ha una storia ormai lunga, iniziata negli anni Venti del secolo scorso. I primi studi sul pacemaker risalgono agli anni 1926-1932 quando l'anestesista Mark C. Lidwill (1878-1968) in Australia e il cardiologo americano Albert S. Hyman (1893-1972), a cui si deve il termine pacemaker artificiale, negli USA riuscirono a stimolare il cuore tramite un ago inserito direttamente nel muscolo cardiaco. Venti anni dopo, nel 1950 l'ingegnere canadese John Hopps (1920-1998) realizzò quello che è considerato il primo pacemaker elettronico esterno. Gli impulsi elettrici erano trasmessi tramite un catetere bipolare agli atri usando un approccio transvenoso. Nel 1951, a Boston, il cardiologo Paul M. Zoll (1911-1999) inventò il primo pacemaker esterno, a stimolazione fissa, per il trattamento del blocco cardiaco. Gli elettrodi erano fissati con una cinghia sul petto sopra il cuore. Lo strumento era pesante e ingombrante, adatto solo per casi di emergenza, per l'irritazione della pelle e il dolore causati dalla stimolazione.

Gli anni d'oro del pacemaker. I primi anni Sessanta furono gli anni d'oro del pacemaker: in questo periodo numerosi ricercatori parteciparono al suo sviluppo, sfruttando la tecnologia del transistor, che permise lo sviluppo di stimolatori di dimensioni ridotte, e quindi impiantabili, con carica a batteria. Il primo impianto umano di un pacemaker completamente impiantabile avvenne in Svezia nel 1958

a opera dei chirurghi Rune Elmquist (1906-1996) e Åke Senning (1915-2000). Questo pacemaker stimolava i ventricoli tramite elettrodi epimiocardici, cioè impiantati nel miocardio per toracotomia, connessi al generatore posto nella parete addominale. Era un modello asincrono ossia funzionava a una frequenza di stimolazione fissa, indipendente dalla frequenza cardiaca spontanea. La tecnica per inserire un catetere permanente transvenoso bipolare fu sviluppata nel 1962 sia negli USA che in Svezia. La procedura transvenosa consisteva nell'incisione di una vena attraverso la quale si inseriva il catetere stimolatore che, con l'ausilio del controllo radioscopico, veniva avanzato e posizionato tra le trabecole muscolari del ventricolo destro. Nel periodo 1960-70 i cateteri transvenosi sostituirono quelli epimiocardici; pertanto i pacemaker e i cateteri furono impiantati senza la toracotomia e senza anestesia generale. Furono poi sviluppati i pacemaker a 'domanda', in grado di rilevare l'attività cardiaca e intervenire con il pacing (induzione dell'attività cardiaca) solo se indicato.

Perfezionamenti negli anni Settanta e Ottanta. Alla fissazione passiva del catetere all'endocardio del ventricolo destro si affiancò quella a vite, per un fissaggio attivo. La sostituzione della batteria mercurio/zinco con quella litio/iodio consentì un allungamento della durata del pacemaker da 1÷2 a 5÷10 anni. La batteria e il circuito furono inclusi in un contenitore di titanio e pertanto non è stato più necessario l'uso della resina epossidica e del silicone, prima utilizzati per isolare dall'ambiente esterno i componenti del pacemaker. L'avvento della radiofrequenza e della telemetria consentirono la programmazione non invasiva del pacemaker in base alle esigenze cliniche del paziente. Furono sviluppati i pacemaker bicamerali, capaci di percepire il battito cardiaco in atrio e in ventricolo e di stimolare entrambe le camere cardiache. La possibilità di rendere sincrona l'attività atrio-ventricolare consentì di preservare il contributo atriale al riempimento ventricolare. Agli inizi degli anni Ottanta lo sviluppo di terminazioni dei cateteri a rilascio di steroidi permise la riduzione

della reazione infiammatoria tissutale, indotta dal corpo estraneo costituito dalla punta del catetere. La conseguenza fu la riduzione dell'innalzamento della soglia di stimolazione, cioè della quantità di energia necessaria per depolarizzare il ventricolo, con aumento della sicurezza del sistema.

L'era del pacemaker a frequenza variabile. A metà degli anni Ottanta, l'introduzione di un minuscolo sensore all'interno del contenitore del pacemaker, in grado di rilevare i movimenti del corpo e di regolare la frequenza del pacemaker tramite elaborazione del segnale del movimento, diede inizio all'era del pacemaker a frequenza variabile. Dal 1990 furono sviluppati i pacemaker guidati da microprocessori: dispositivi complessi multifunzionali in grado di modificare automaticamente i loro parametri interni di stimolazione. Il modello di stimolatore a frequenza variabile si adegua automaticamente all'attività del paziente: quando compie una attività fisica il pacemaker interviene consentendo al cuore di accelerare il battito cardiaco; a riposo riporta il battito a un ritmo più lento.

Evoluzione del ruolo del pacemaker. Con il nuovo millennio il pacemaker subisce una fondamentale evoluzione: da stimolatore per il trattamento dei disturbi del sistema di eccito-conduzione diviene strumento per il trattamento dell'insufficienza cardiaca. Il pacemaker biventricolare, tramite un ulteriore catetere introdotto nel seno coronarico, permette di stimolare per via epicardica il ventricolo sinistro. Il ventricolo destro e il ventricolo sinistro vengono stimolati contemporaneamente per resincronizzare la loro attività: il primo attraverso i cateteri endocardici tradizionali e il secondo tramite il catetere epicardico nel seno coronarico. Ne consegue un aumento della frazione di eiezione, e quindi della portata cardiaca, con una riduzione dei sintomi dello scompenso cardiaco. Lo sviluppo tecnologico (Figura 6) ha reso il pacemaker un strumento complesso, tale da richiedere al paziente periodici controlli per verificare il

corretto funzionamento del dispositivo. La trasmissione telefonica dei dati a un server centrale via internet ne renderà possibile a breve, il controllo a domicilio [7].



Figura 6: Evoluzione del pacemaker [8].

2.2 Principali funzioni di un pacemaker

Il pacemaker (Pace = impulso, maker = generatore) è un dispositivo medico impiantabile che ha la funzione di generare impulsi elettrici nel cuore quando si manifesta un malfunzionamento del sistema di conduzione elettrica e quindi nel caso particolare in cui il cuore batta troppo lentamente. Emette infatti deboli segnali elettrici che vengono trasmessi al cuore attraverso gli elettrodi che riportano il battito cardiaco a una frequenza normale (circa 70 battiti/min). In pratica lo stimolatore cardiaco si sostituisce all'attività spontanea del nodo seno

atriale (nodo SA) e/o del nodo atrio ventricolare (nodo AV), e l'energia impulsiva da esso fornita deve avere caratteristiche tali da provocare, al momento opportuno, la contrazione del muscolo cardiaco. E' possibile modificare le impostazioni del pacemaker grazie all'utilizzo di un dispositivo di programmazione. La comunicazione tra il pacemaker ed il dispositivo di programmazione avviene appoggiando una testina magnetica sulla cute in prossimità del pacemaker stesso.

Principali funzioni di un pacemaker [9]:

- *Stimolare* in modo efficace e costante la depolarizzazione cardiaca in armonia con il ritmo cardiaco naturale;
- *Rilevare* quando c'è un'attività elettrica spontanea, così da evitare una stimolazione inutile;
- *Rispondere* ad un aumento della richiesta metabolica accrescendo la frequenza della depolarizzazione cardiaca quando il cuore non è in grado di farlo da solo;
- *Fornire informazioni* sul funzionamento del cuore del paziente e del pacemaker (diagnostica).

Il parametro principale in un pacemaker è la frequenza minima (Lower Rate), infatti questo dispositivo garantisce che la frequenza cardiaca non scenda al di sotto del valore programmato. Un pacemaker può stimolare da 0.1 fino a 7.5 V.

2.3 I circuiti di sensing

I circuiti di sensing consentono al pacemaker di “sentire” correttamente l’attività spontanea del cuore adeguando di conseguenza il suo funzionamento. I segnali vengono [10]:

- Ricevuti
- Amplificati
- Filtrati
- Comparati con i parametri di sensibilità programmati
- Discriminati da segnali impropri
- Valutati al fine di inibire o “triggerare” l’impulso di stimolazione

2.4 Componenti fondamentali di un sistema di stimolazione

Le componenti fondamentali di un sistema di stimolazione sono [9]:

- *La batteria*: l’elemento dal quale dipende l’affidabilità e la durata dell’intero dispositivo; è la sorgente d’energia costituita da un polo o elettrodo negativo (catodo) e da un polo o elettrodo positivo (anodo) separati da un elettrolita attraverso il quale fluiscono le particelle cariche

elettricamente (ioni ed elettroni). L'interazione elettrochimica tra anodo e catodo genera una tensione ai loro capi ed il conseguente flusso di corrente quando un carico esterno (come il circuito del pacemaker) viene collegato ad essi. Nelle batterie degli stimolatori cardiaci l'anodo è costituito da un metallo (litio) e il catodo da alogenuro (iodio). Questi materiali consentono alla batteria di raggiungere un'elevata capacità (quantità di carica che la pila può fornire) e quindi una "vita" più lunga; in particolare la vita della batteria è definita come il tempo in cui la batteria svolge la sua funzione: quando la tensione raggiunge un valore critico, definito dal costruttore, la batteria si ritiene esaurita e va sostituita. La differenza di potenziale misurabile ai capi della batteria è detta tensione di scarica, mentre chiamiamo corrente di drenaggio il valore medio della corrente che la batteria eroga nel tempo.

- *L'elettrocattetero*: è l'elemento conduttore isolato che collega il pacemaker alle camere cardiache allo scopo di trasferire lo stimolo elettrico al miocardio e di rilevarne il segnale intrinseco. La parte finale dell'elettrocattetero è agganciata al pacemaker grazie ad un connettore. La propagazione dell'impulso dal pacemaker verso il cuore (e viceversa) avviene tramite il conduttore a spirale, un filo metallico avvolto a spirale che consente la propagazione bidirezionale dei segnali di sensing e di pacing; questo conduttore è ricoperto da un isolante, che ha il ruolo di isolare il conduttore dalle strutture biologiche esterne. Gli elettrodi vengono distinti a seconda del metodo di fissaggio alla parete intercardiaca e si distinguono in elettrodi "a barbe" che presentano sulla punta delle alette che consentono la stabilizzazione del catetere fissato sulle trabecole della parete cardiaca; elettrodi "a vite" che presentano una vite di 2-3mm che si fissa direttamente avvitandosi alla parete cardiaca. Generalmente la vite in questione è retrattile e cioè contenuta all'interno

del corpo del catetere e viene poi fatta fuoriuscire nel momento in cui l'elettrocattetero è all'interno del cuore. In genere i cateteri a fissaggio attivo sono indicati per l'uso in cui un elettrocattetero non raggiunge una posizione ritenuta stabile nell'atrio o nel ventricolo, oppure a causa di un intervento a cuore aperto in cui l'appendice striata non offre più un sicuro ancoraggio. Un'ulteriore distinzione tra gli elettrocatteteri è quella tra quelli "monopolari" che erogano l'impulso di stimolazione facendo circolare una corrente elettrica tra la punta dell'elettrodo e la cassa del dispositivo stesso; e quelli "bipolari" che possiedono un dipolo sulla punta del catetere e quindi la corrente di stimolazione circola tra la punta e un anello conduttore posto a circa 10mm dalla punta. E' possibile utilizzare i cateteri bipolari come monopolari attraverso un'opportuna programmazione. In passato i cateteri monopolari risultavano più sottili di quelli bipolari ed erano quindi preferiti a questi ultimi; ad oggi la tecnologia ha permesso di costruire cateteri bipolari molto sottili e di conseguenza l'utilizzo di quelli monopolari sta pian piano scomparendo. La notevole differenza tra i due modi di stimolazione si nota all' ECG di superficie: la stimolazione con un elettrocattetero monopolare presenta degli impulsi (chiamati "spikes") visibili mentre gli impulsi bipolari si presentano di ampiezza molto ridotta e talvolta non risultano visibili. In ogni caso l'elettrocattetero deve resistere nel tempo in modo permanente, a differenza del pacemaker che a causa dell'esaurimento della batteria si è costretti a sostituire.

- *I circuiti*: essi costituiscono gli elementi che provvedono a identificare ed elaborare il segnale proveniente dal cuore attraverso l'elettrocattetero e a fornirlo ai circuiti di temporizzazione (circuiti di sensing), ad erogare lo stimolo elettrico (circuiti d'uscita), o a regolare la sincronizzazione di tutte

le funzioni svolte all'interno del dispositivo, garantendo una frequenza di stimolazione stabile a lungo termine (circuiti di temporizzazione).

2.5 Condizioni trattate con l'ausilio dei pacemaker

Le indicazioni per la stimolazione permanente (secondo le linee guida ACC/AHA) vengono suddivise in tre classi [10]:

- *Classe 1*: condizioni per cui c'è accordo generale che un pacemaker permanente è benefico, utile ed efficace;
- *Classe 2*: condizioni per cui c'è opinione variabile o evidenza conflittuale su l'utilità e l'efficacia di un pacemaker permanente;
- *Classe 3*: condizioni per cui c'è accordo generale che un pacemaker permanente non è utile o efficace e potrebbe risultare dannoso.

Le condizioni che devono quindi essere trattate con pacemaker (Classe 1) risultano essere:

- *Blocco AV complet;*
- *Blocco AV 2° grado Mobitz II avanzato;*
- *Malattia nodo del seno sintomatica.*

Le condizioni che possono essere trattate con pacemaker (Classe 2) risultano essere:

- *Blocco AV congenito;*
- *Mobitz I (Wenckebach) sintomatico;*
- *Mobitz II asintomatico;*
- *Blocco sopra-Hissiano;*
- *Malattia nodo del seno con sintomi minori.*

Infine, le condizioni che non devono essere trattate con pacemaker (Classe 3) risultano essere:

- *Malattia nodo del seno asintomatica;*
- *Blocco AV 1° grado;*
- *Mobitz I durante la notte in pazienti per il resto asintomatici.*

2.6 Tipologie presenti in commercio

Gli elettrostimolatori cardiaci possono essere classificati in vari modi, in base ad esempio alle camere da essi stimulate (Figura 7); in questo caso parliamo di pacemaker monocamerale, bicamerale o biventricolare [9].

- *Il pacemaker monocamerale* è uno stimolatore cardiaco costituito da un elettrocatteter collegato all'atrio destro o al ventricolo destro. Quando lo stimolatore è collegato all'atrio, solo l'atrio è stimolato. Il passaggio dello stimolo dall'atrio al ventricolo avviene lungo il normale percorso di conduzione atrioventricolare. Quando lo stimolatore cardiaco è invece collegato al ventricolo, l'atrio non è stimolato. Questo tipo di stimolatore viene spesso scelto per pazienti in cui il nodo senoatriale invia segnali troppo lentamente ma il cui percorso elettrico ai ventricoli è in buone condizioni; per questo tipo di paziente l'elettrocatteter è posizionato nell'atrio destro. Se invece il nodo senoatriale funziona ma il sistema di conduzione è parzialmente o completamente bloccato, l'elettrocatteter viene posizionato nel ventricolo destro.
- *Il pacemaker bicamerale* è in grado di sentire l'attività elettrica dell'atrio e del ventricolo e di intervenire quando la stimolazione è necessaria. Quando necessario, il pacemaker trasmette gli impulsi all'atrio e parallelamente al ventricolo, facendoli funzionare in sequenza come avviene normalmente in un cuore sano.
- Nel caso di *pacemaker biventricolare* (anche chiamato sistema di resincronizzazione ventricolare CRT) gli elettrocatteteri sono tre e vengono posizionati nell'atrio destro, nel ventricolo destro e in prossimità della superficie esterna della parete laterale del ventricolo sinistro. Questo tipo di stimolazione è utilizzata come trattamento di supporto nell'insufficienza cardiaca avanzata per mantenere la sincronizzazione delle due camere ventricolari.

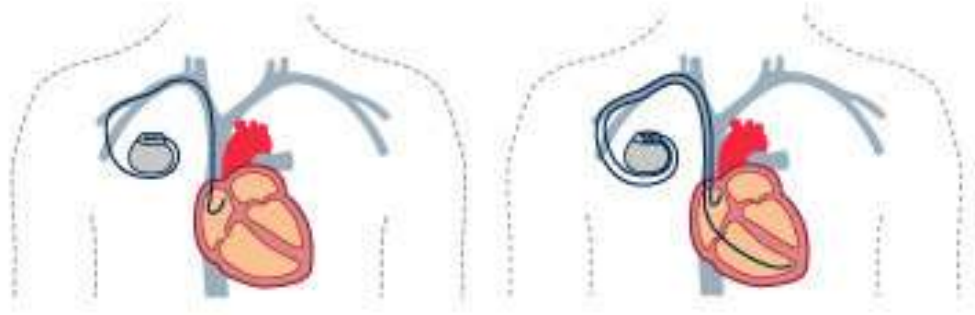


Figura 7: Pacemaker monocamerale (destra) e bicamerale (sinistra) [10].

I pacemaker vengono classificati anche in base al loro codice di identificazione, che ne indica le caratteristiche e le specifiche di funzionamento. Prima di vedere come è strutturato questo codice, bisogna fare un'ulteriore classificazione dei cardiostimolatori:

- *Pacemaker a domanda.* Il dispositivo viene inibito dal ritmo spontaneo se questo ricade all'interno di un intervallo di tempo stabilito, detto "intervallo di scappamento"; nel caso in cui questo intervallo trascorra senza che venga rilevato alcuno stimolo cardiaco, il dispositivo eroga gli impulsi alla frequenza prefissata, cessando l'attività solo al ritorno del ritmo spontaneo del paziente. Questi tipi di pacemaker rimangono silenziosi e vigili quando l'attività cardiaca torna normale. Questo consente di ottenere una stimolazione cardiaca appropriata e di risparmiare l'energia contenuta nella batteria in modo da prolungare la durata dello stimolatore.

- *Pacemaker rate responsive.* Sono pacemaker in grado di stimolare il cuore a frequenze variabili per affrontare le richieste dell'organismo nelle diverse attività della giornata. I pacemaker rate responsive modificano la frequenza di stimolazione sulla base delle diverse attività del paziente stesso. Di conseguenza questi PM sono solitamente utilizzati in quei pazienti la cui frequenza cardiaca spontanea non è più in grado di adattarsi alle esigenze metaboliche e fisiologiche del portatore. La risposta in frequenza viene anche utilizzata nei PM bicamerale (gli elettrodi sono inseriti in due camere, uno nell'atrio e l'altro nel ventricolo) quando il sincronismo AV (atrioventricolare) non è più in grado di svolgere il proprio compito. L'obiettivo perciò, è quello di garantire un adattamento della frequenza cardiaca prossimo a quello naturale per mezzo di sensori che rilevino in maniera specifica le richieste metaboliche. I sensori si sostituiscono al normale controllo esercitato dal nodo del seno, determinando in maniera artificiale le variazioni della frequenza cardiaca. Per fare ciò questi dispositivi sono dotati di elettrodi di sensing. Il sensing è definito come la capacità del pacemaker di riconoscere segnali di diversa natura che, in condizioni normali, influenzano e determinano il funzionamento del nodo del seno. Ad oggi, sono attualmente presenti sul mercato sensori di attività (piezoelettrico, accelerometro) che rilevano le variazioni di postura e i movimenti del corpo associati all'attività fisica aumentando la frequenza di stimolazione del PM in accordo con il livello di attività. Oltre ai sensori di attività, ad oggi vengono utilizzati i sensori della ventilazione al minuto che rilevano i cambiamenti nella frequenza respiratoria e nel volume corrente (tidal volume) attraverso misure di impedenza transtoracica.

- *Pacemaker sincronizzato.* Il dispositivo si comporta come nel caso precedente, con la differenza che, in presenza di attività spontanea rilevata nell'intervallo di scappamento, anziché inibirsi, il pacemaker sincronizza la propria stimolazione con quella del paziente.
- *Pacemaker asincrono.* Il pacemaker “batte” ad una frequenza fissa senza rispettare in nessun modo l'attività cardiaca spontanea; in altre parole, lo stimolatore è indipendente dal ritmo del proprio paziente.

Al fine di consentire in modo universale l'identificazione delle modalità di funzionamento del pacemaker è stato realizzato dalle associazioni Nort American Society of Pacing end Elettrophysiology e British Pacing end Elettrophysiology Group (NASPE/BPEG), un codice a cinque lettere (Tabella 1), che indicano rispettivamente:

- I. La camera cardiaca stimolata;
- II. La camera sentita;
- III. Il modo di risposta del pacemaker;
- IV. Programmabilità dei parametri;
- V. Funzioni antitachicardiche.

Table 1: NASPE / BPEG Generic Pacemaker Code (NBG)				
Position I	Position II	Position III	Position IV	Position V
Pacing Chamber(s)	Sensing Chamber(s)	Response(s) to Sensing	Programmability	Antitachycardia Function(s)
O=None A=Atrium V=Ventricle D=Dual (A+V)	O=None A=Atrium V=Ventricle D=Dual (A+V)	O=None I=Inhibited T=Triggered D=Dual (T+I)	O=None P=Programmable M=Multiprogrammable C=Communicating R=Rate Modulation *	O=None P=Pacing S=Shock D=Dual (P+S)

Tabella 1: Lettere utilizzate per scrivere il codice di identificazione di un pacemaker [11].

Le modalità di stimolazione dei pacemaker maggiormente presenti sul mercato sono [9]:

- VVI: Stimola il ventricolo quando la frequenza ventricolare spontanea del paziente è inferiore alla frequenza di scappamento prefissata o programmata nel pacemaker; sente l'attività ventricolare spontanea e viene inibito dalla stessa. Il rischio connesso a tale circuito è quello di rilevare segnali cardiaci non utili ai fini del funzionamento: ad esempio, un'onda T rilevata potrebbe essere interpretata dallo stimolatore come un segnale cardiaco spontaneo, causando così un'inibizione indesiderata dal momento in cui l'onda T riguarda soltanto la ripolarizzazione del ventricolo a seguito dello stimolo. Allo stesso modo, un'interferenza elettromagnetica esterna potrebbe accoppiarsi al dispositivo (attraverso l'elettrocattetero, per esempio) e generare un segnale non utile ai fini del funzionamento del pacemaker. Per ovviare a simili equivoci, viene utilizzato un circuito ausiliari, detto "periodo refrattario", che ha il

compito di bloccare l'attività di sensing del circuito d'ingresso per un tempo stabilito dopo ogni evento rilevato o stimolato.

- **AAI:** Stimola l'atrio, sente l'attività atriale spontanea e viene inibito dalla stessa. Dal un punto di vista elettronico i pacemaker atriali sono identici a quelli ventricolari, da cui differiscono per la durata del periodo refrattario, che deve essere maggiore (almeno 375 ms) al fine di impedire che l'attività ventricolare sentita inibisca il pacemaker, e per la sensibilità, che deve essere più elevata in relazione al basso voltaggio dell'onda P.
- **VVT:** Stimola il ventricolo, sente l'attività ventricolare spontanea e viene attivato ad emettere l'impulso di stimolazione dal complesso ventricolare spontaneo sentito. La sua caratteristica principale è rappresentata dal fatto che gli stimoli ventricolari vengono erogati sia in assenza che in presenza di attività spontanea; in quest'ultimo caso lo stimolo ventricolare artificiale trova il ventricolo in fase di refrattarietà assoluta e risulta quindi inefficace. I limiti di tale modalità di stimolazione sono rappresentati dalla minore durata delle batterie, poiché il generatore è sempre funzionante, ed all'impossibilità di effettuare l'analisi elettrocardiografica del ritmo spontaneo del soggetto, che risulta alterato dall'impulso artificiale sincronizzato sull'onda R.
- **DVI:** Stimola sia l'atrio che il ventricolo in modo sequenziale, dopo un intervallo A-V prefissato o programmabile, sente solo l'attività ventricolare e viene inibito da essa. E' stata la prima modalità fisiologica ad essere utilizzata estesamente. Le limitazioni di questa modalità di stimolazione sono rappresentate dalla mancanza di sensing atriale, che può portare a ritmi competitivi tra l'impulso atriale artificiale e l'attività atriale spontanea, se questa ha una frequenza superiore a quella di scappamento

programmata nel generatore, e dalla impossibilità di incrementare la frequenza di stimolazione. Siccome sussiste il rischio che lo stimolo elettrico proveniente dall'atrio vada ad influire sul sensing ventricolare, viene inserito un parametro denominato "blanking" che disabilita questo sensing per un breve periodo.

- DDD: Stimola sia l'atrio che il ventricolo in modo da mimare la naturale sequenza di contrazione atrio-ventricolare; sente l'attività delle due camere ed ha un duplice modo di risposta, inibito e triggerato. E' la più completa di tutte le stimolazioni (ad eccezione di quella che prevede anche la risposta in frequenza, ossia la DDDR), poiché garantisce il pieno rispetto dell'attività fisiologica del cuore. Anche qui, come già visto per la modalità DVI, si inserisce il periodo di "blanking" per evitare rischi d'interferenza nella stimolazione.
- VDD: Stimola solo il ventricolo in risposta all'attività atriale sentita, dopo un intervallo A-V prefissato o programmabile; sente gli eventi atriali e ventricolari spontanei, viene inibito in risposta ad eventi ventricolari sentiti e viene triggerato in risposta ad eventi atriali sentiti. Tale modalità di stimolazione, pur essendo monocamerale in quanto stimola solo il ventricolo, viene considerata bicamerale in quanto riesce a mantenere un sincronismo tra le due camere collegate al pacemaker attraverso un singolo elettrocattetero o attraverso due elettrocatteteri.

CAPITOLO 3

Defibrillatori impiantabili (ICD)

3.1 Cenni Storici

Nel 1967 un collega del medico americano M. Mirowski morì di una morte cardiaca improvvisata causata da una fibrillazione ventricolare. Il prof Mirowski restò molto colpito e dispiaciuto per la perdita dell'amico e collega e impiegò tutte le sue forze per sviluppare un dispositivo che potesse salvare le persone da una morte improvvisa causata da tachiaritmia. Inventò quindi il primo defibrillatore impiantabile (ICD). Il primo impianto su un paziente avvenne nel 1980 negli Stati Uniti e nel 1982 in Europa [12].

Prima dell'invenzione dell'ICD la terapia si limitava a farmaci che spesso non risultavano efficaci così come l'ablazione di alcune parti del ventricolo (rimozione di alcune zone nella quale il "flusso" elettrico si blocca o viaggia ripetutamente in certi percorsi creando una sorta di "corto-circuito" che disturba il normale ritmo cardiaco e causa tachicardia) non era adatta a tutti i pazienti.

Prima della loro invenzione, solo l'intervento di un medico grazie a un forte elettroshock esterno poteva intervenire in caso fibrillazione ventricolare. Fino al suo intervento, la circolazione del paziente doveva essere mantenuta effettuando un massaggio cardiaco. Al contrario l'invenzione di un defibrillatore impiantabile ha permesso l'intervento immediato aumentando così la sicurezza del paziente a rischio di fibrillazione ventricolare. Inoltre grazie alla trasmissione diretta, il dispositivo risulta efficace con un solo decimo dell'energia di shock erogata da un defibrillatore esterno che al contrario, deve generare una scarica

molto maggiore per superare le resistenze dei vari tessuti. Inoltre le piastre del defibrillatore esterno causavano spesso lacerazione e ustioni sulla cute dovuta proprio al forte shock elettrico emesso.

Un defibrillatore automatico impiantabile (detto anche ICD) è un apparecchio sofisticato, un piccolo computer, alimentato grazie a una batteria e racchiuso in un piccolo involucro di titanio con un peso di circa 70g (Figura 8).



Figura 8: Evoluzione dei defibrillatori impiantabili della Medtronic (ICD) dal 1998 al 2003: le dimensioni si sono ridotte dell'83 [9].

Si tratta di una invenzione relativamente recente che viene impiegata nella pratica clinica da circa vent'anni e capace di osservare costantemente tutti i battiti del cuore ed intervenire solo quando vi è la presenza di una grave aritmia. In base alle impostazioni programmate il dispositivo eroga una o più terapie elettriche

eseguendo una stimolazione oppure una scarica elettrica (detta DC shock). La scarica elettrica emessa è in grado di interrompere anche la più grave aritmia (fibrillazione ventricolare) riportando il ritmo regolare e salvando la vita al paziente.

Il dispositivo è anche in grado di stimolare il cuore quando questo non è in grado di farlo spontaneamente, proprio come un normale pacemaker.

3.2 Principali funzioni di un ICD

La funzione principale di un defibrillatore impiantabile (ICD) è quella di trasmettere informazioni dal cuore al dispositivo e, ove necessario, condurre gli impulsi elettrici al muscolo cardiaco. In generale un defibrillatore impiantabile svolge le seguenti funzioni [10]:

- *Sensing*: l'ICD rileva i singoli battiti ventricolari, è considerato l' "occhio" del dispositivo. Il segnale prodotto dal passaggio di un'onda elettrica viene definito Elettrogramma Intracardiaco (EGM).
- *Riconoscimento (detection)*: una volta rilevati i singoli battiti ventricolari questi vengono di seguito classificati in base alla loro frequenza (normale/tachicardia ventricolare/ TV veloce/ fibrillazione).
- *Tarapie*: trattamento delle aritmie ventricolari attraverso shock e terapie di Anti-Tachy Pacing (ATP).
- *Stimolazione*.

In presenza di un'aritmia il dispositivo può intervenire in diversi modi per riportare il battito in condizioni fisiologiche. I pazienti candidati ad impiantare un tale dispositivo sono coloro che hanno presentato un'aritmia ventricolare o un arresto cardiaco o che presentano per le loro caratteristiche e la loro patologia, un elevato rischio di poter avere un'aritmia ventricolare o un arresto cardiaco.

- *Stimolazione antitachicardica (o stimolazione ad alta frequenza ATP):* nei casi in cui l'aritmia è rapida (e quindi il cuore batte troppo velocemente) il dispositivo può erogare una serie di piccoli impulsi elettrici a frequenza più alta della tachicardia che è in corso per cercare di “catturarla”, interromperla e ripristinare un ritmo cardiaco normale. In genere questo tipo di stimolazione non viene avvertita dal paziente oppure viene avvertito solamente qualche battito strano all'interno del cuore.
- *Cardioversione:* questa terapia consente di erogare uno shock elettrico a bassa energia in modo da arrestare l'aritmia e riportare il normale battito cardiaco. Tali terapie sono legate ad un'altra funzione basilare del defibrillatore che è il riconoscimento di tachicardie. Per fare ciò, l'ICD monitorizza ogni battito cardiaco ventricolare attraverso gli elettrocateteri e ne controlla la frequenza. Quando questa frequenza supera il limite stabilito dal medico, (dipendente da paziente a paziente) il defibrillatore interviene con una la terapia più adatta. La maggior parte delle cardioversioni non urgenti (elettive), si esegue generalmente per trattare la fibrillazione atriale o il cosiddetto flutter atriale che sono disturbi che originano nella camere alte (atri) del cuore. La cardioversione può anche essere impiegata in situazioni di emergenza per correggere aritmie rapide (tachicardie).

- *Defibrillazione*: utilizzata per interrompere l'aritmia erogando uno shock elettrico ad alta energia. Questa tecnica consiste nel far attraversare il cuore da un flusso di corrente continua in pochi millisecondi. Questo determina una polarizzazione istantanea di una massa critica di fibre cardiache, permettendo l'interruzione della disordinata attività cardiaca causata dalla fibrillazione ventricolare (FV) ed il ripristino di un'attività elettrica sincronizzata.
- *Stimolazione antibradicardica*: il sistema stimola il cuore quando questo non è in grado di farlo spontaneamente e quindi quando il battito risulta più lento del normale, proprio come un pacemaker.

3.3 Principali disturbi del ritmo

Molti tipi di patologie, (come per esempio scompenso cardiaco, infarto, ipertensione...) possono causare disturbi del ritmo cardiaco che possono manifestarsi sia come bradicardia (rallentamento della frequenza cardiaca) sia come tachicardia (accelerazione della frequenza cardiaca). Il defibrillatore impiantabile (ICD) è un dispositivo in grado di mantenere un ritmo regolare in caso di bradicardia, ma a differenza del pacemaker agisce con scopi e funzionalità ben diverse. L'ICD, a differenza del pacemaker, è capace di riportare un ritmo sinusale anche in caso di tachicardie e quindi di ritmo cardiaco accelerato. Se i segnali elettrici vengono generati dai ventricoli invece che dagli atri e quindi dal nodo SA, si genera un tipo di aritmia definita tachicardia ventricolare (TV). Questo tipo di tachicardia (oltre che causare una forte accelerazione del battito cardiaco) determina una riduzione della capacità di

pompa cardiaca; il cuore infatti non ha tempo sufficiente per riempirsi di sangue. Se questa condizione persiste si possono avere deficit di ossigenazione a livello del cervello e possono verificarsi svenimenti, malori, vertigini, visione alterata sino alla perdita di coscienza e all'arresto cardiaco.

Un altro tipo di aritmia è la fibrillazione ventricolare (FV) che può originare in diversi punti dei ventricoli. Le caratteristiche di questa aritmia sono battiti estremamente accelerati (fino a 300 battiti/minuto) e le contrazioni cardiache non sono più efficaci. Le camere cardiache in queste condizioni invece di contrarsi, “vibrano” e questa condizione porta poi ad arresto cardiaco. Sia la TV che la FV se non interrotte in tempo determinano danni irreversibili ai tessuti cerebrali e la morte [13]. Le tachiaritmie ventricolari possono verificarsi in individui di tutte le età; più frequentemente nei soggetti a rischio cardiopatico ma possono presentarsi anche in soggetti apparentemente sani. Il defibrillatore cardiaco impiantabile è l'unico device in grado di riconoscere una tachiaritmia ventricolare maligna e di erogare una terapia elettrica immediata in pazienti a rischio di morte cardiaca improvvisa.

3.4 Tipologie presenti in commercio

In base alle modalità di stimolazione, i defibrillatori impiantabili vengono distinti in monocamerale, bicamerale e biventricolare (chiamati anche tricamerale).

- *Dispositivi monocamerale*: sono i primi ad essere entrati in commercio e sono dispositivi utilizzati ancora oggi. Presentano un solo elettrodo che viene posizionato nel ventricolo destro con funzioni di stimolazione e registrazione (pacing/sensing) dell'attività della camera cardiaca in oggetto.

- *Dispositivi bicamerali*: richiedono l'impianto di due elettrodi, uno in atrio e uno nel ventricolo e permettono la stimolazione, l'analisi e la classificazione del ritmo ventricolare e atriale. La presenza di un elettrocatetere in atrio destro consente di classificare i ritmi cardiaci, in alcuni modelli, di interrompere alcune forme di tachicardia sopraventricolare, quali per esempio il flutter atriale.
- *Dispositivi biventricolari*: riuniscono in un unico device un pacemaker biventricolare con un defibrillatore. La funzione del pacemaker biventricolare si ottiene tramite l'inserimento di un elettrodo in seno coronarico in grado di stimolare il ventricolo sinistro. In aggiunta ai due elettrodi presenti in atrio e ventricolo destri, permette la resincronizzazione atrio-ventricolare e anche quella tra ventricolo destro e ventricolo sinistro con un notevole miglioramento della funzione contrattile del cuore. In questo modo i due ventricoli risultano quindi sincronizzati e il cuore riesce a svolgere in modo ottimale la sua funzione di pompa del sangue. Questo particolare tipo di device permette di risolvere problemi importanti quali per esempio lo scompenso cardiaco congestizio.

I vari modelli prodotti da differenti ditte si differenziano tra loro sostanzialmente in base alla programmabilità, ad algoritmi e a parametri di stimolazione e di memorizzazione dei dati.

3.5 Componenti principali del sistema di stimolazione

Il sistema di stimolazione (come quello già definito nel precedente capitolo per i pacemaker) è composto da uno o più fili elettrici (elettrocateri) che vengono posizionati nel cuore che hanno lo scopo di trasportare il segnale elettrico dal cuore al defibrillatore e viceversa; gli elettrocateri sono collegati al defibrillatore vero e proprio che viene posizionato sottocute sul petto del paziente. Altro elemento fondamentale del sistema di stimolazione è rappresentato dal programmatore. Un computer esterno ubicato presso l'ambulatorio medico che è utilizzato per programmare il defibrillatore e ricavarne le informazioni che saranno di supporto durante la terapia.

3.6 Metodo d'impianto

Il metodo d'impianto di un defibrillatore impiantabile (ICD) è identico a quello di un pacemaker. I cateteri vengono introdotti attraverso la vena succlavia o, più raramente, cefalica in ventricolo destro e in atrio destro (nel caso bicamerale), o solo in ventricolo destro (nel caso monocamerale) e successivamente connessi al dispositivo posizionato in una tasca sottocutanea pettorale (Figura 9). Anche gli elettrocateri da defibrillazione si distinguono, in base al loro tipo di ancoraggio, in cateteri “a barbe” o “a vite”. L'unica differenza sta nella presenza di una o due spirali di filo conduttore (detti “coil”) che servono ad erogare lo shock elettrico (in maniera identica alle piastre dei defibrillatori esterni). La spirale principale è situata vicino alla punta del catetere e al termine dell'impianto si troverà all'interno del ventricolo destro.

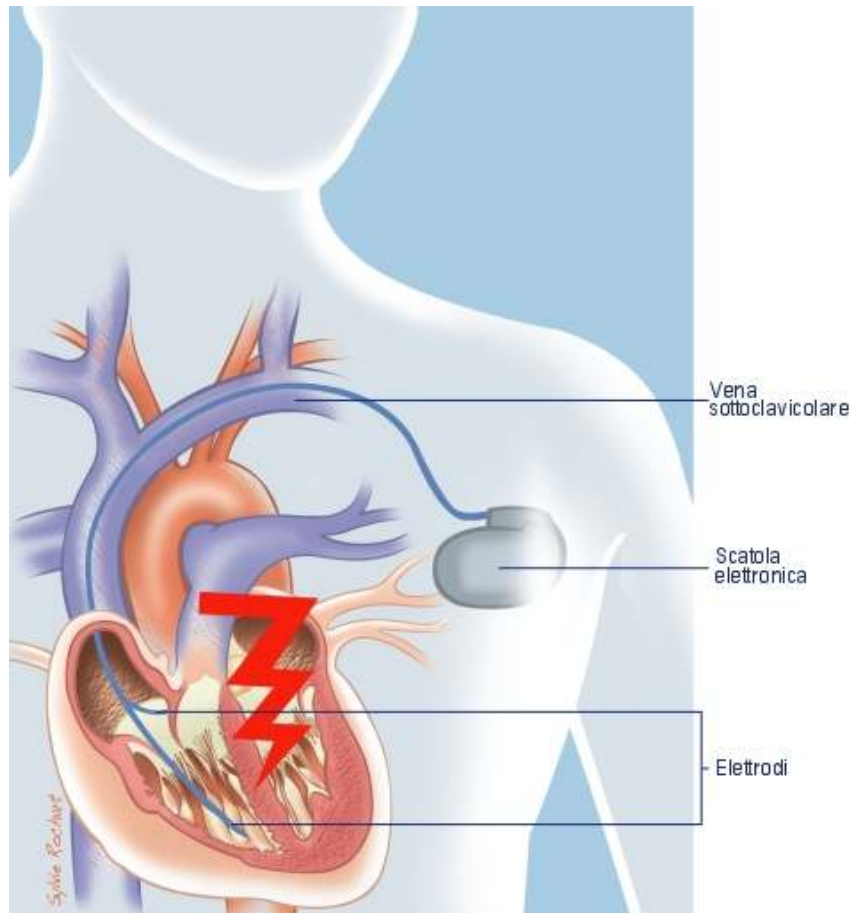


Figura 9: Impianto pacemaker/defibrillatore impiantabile (ICD) [14].

Nel momento in cui il defibrillatore eroga uno shock per riportare interrompere un'aritmia ventricolare, la corrente elettrica verrebbe fatta circolare tra questa spirale e la cassa stessa del defibrillatore passando attraverso il cuore del paziente. Attualmente sono più frequenti cateteri provvisti anche di una seconda spirale che viene situata all'imbocco della vena cava superiore. In presenza di questa spirale aggiuntiva, la corrente di shock viene fatta circolare contemporaneamente tra la spirale in ventricolo destro e la cassa dell'ICD e la spirale in vena cava. Questo diverso percorso della corrente coinvolge la maggior

massa possibile del tessuto cardiaco e quindi facilita la scomparsa della tachicardia ed il ritorno ad un ritmo normale.

I due impianti risultano identici con l'unica differenza che alla fine dell'impianto il paziente viene addormentato per qualche minuto per provare se il dispositivo funziona correttamente. Questo test è chiamato "Test di Induzione di FV" e consiste nell'induzione di un'aritmia ventricolare (più precisamente una fibrillazione ventricolare) attraverso stimoli ad alta frequenza abbinati ad uno shock di debole entità. Una volta indotta l'aritmia si valuta la capacità dell'ICD di riconoscerla e di riportare il battito cardiaco alla normalità grazie all'erogazione di uno shock elettrico. Per questo tipo di test è necessario un trattamento in anestesia totale per qualche minuto.

CAPITOLO 4

Resincronizzazione Cardiaca (CRT)

4.1 Introduzione al problema dello scompenso cardiaco

Il cuore, come già visto nei precedenti capitoli, è un muscolo che svolge il ruolo di pompa in grado di far circolare il sangue in tutto il corpo. Il cuore destro riceve il sangue dai vari distretti corporei e lo pompa nei polmoni, dove viene ossigenato. Passando poi per la parte sinistra del cuore, il sangue ossigenato viene eiettato nell'arteria aorta che avrà poi il compito di far arrivare il sangue a tutti gli organi e i vasi periferici del corpo. Lo scompenso cardiaco (chiamato anche insufficienza cardiaca) è l'incapacità del cuore, e in particolare del ventricolo sinistro, di pompare una quantità adeguata di sangue per far fronte alle esigenze metaboliche dell'intero organismo. Questa condizione non significa che il cuore si sia fermato ma piuttosto che non si riempie più bene o che non ha più la forza per svuotarsi adeguatamente ed immettere sangue sufficiente in tutto il corpo (Figura 10). Una minore quantità di sangue circolante comporta una minore disponibilità di ossigeno per i vari organi. È una condizione grave che colpisce soprattutto le persone anziane e sta diventando sempre più comune, visto l'invecchiamento della popolazione mondiale. Comporta elevati rischi di ricoveri d'urgenza e di morte. Nella popolazione generale da 3 a 20 persone circa su 1000 soffrono di scompenso cardiaco, raggiungendo fino a 100 persone su 1000 nella fascia di età tra 80 e 89 anni [15].

Pur essendo considerata una malattia grave, uno stile di vita adeguato e l'assunzione dei farmaci prescritti dal medico, possono fare in modo che si possa condurre una vita assolutamente normale.

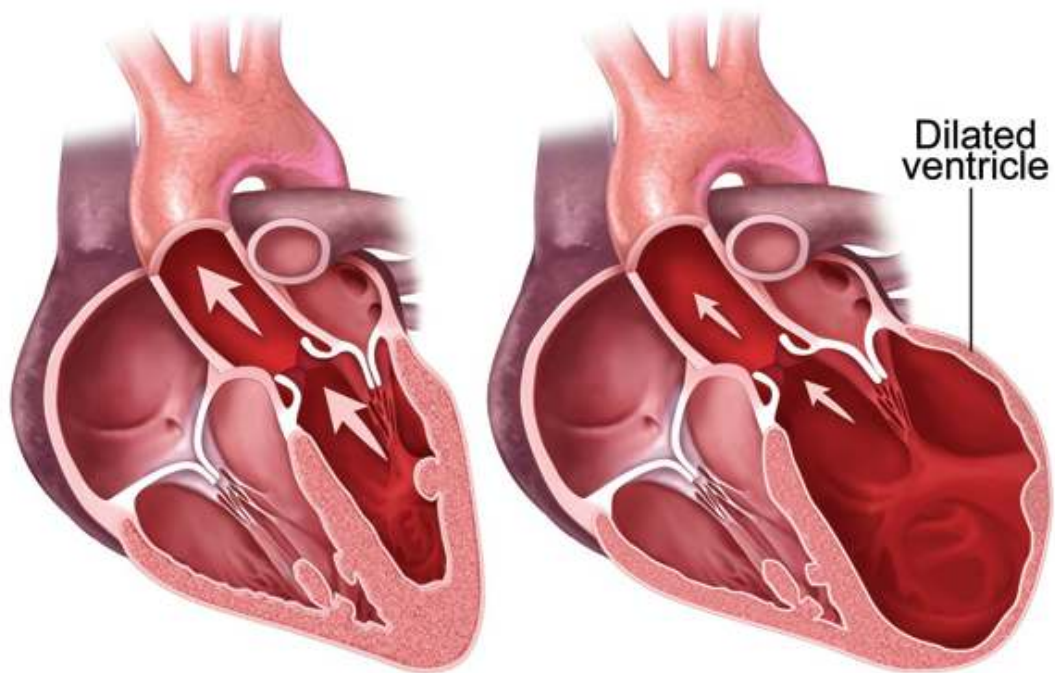


Figura 10: Cuore in condizioni normali (a destra) e cuore in condizione di scompenso cardiaco (a sinistra). In maggior evidenza la dilatazione del ventricolo sinistro [16].

4.2 Cause legate all'insorgere della malattia

Lo scompenso cardiaco risulta essere la tappa finale comune a molte malattie, anche molto differenti tra loro, dal punto di vista della causa e della manifestazione clinica. Le più comuni sono:

- *Cardiopatie ischemiche*: si verifica quando il flusso di sangue attraverso arterie coronarie malate risulta insufficiente per un'adeguata irrorazione del muscolo cardiaco. Ne risulta che la parte del cuore interessata è ampiamente indebolita mentre la parte di cuore funzionante è costretta a un sovraccarico di lavoro.
- *Iperensione arteriosa (pressione alta)*: in queste condizioni il cuore deve vincere una resistenza alla spinta del sangue verso la periferia ed è costretto ad uno sforzo molto grande che con il passare del tempo provoca prima ispessimento (ipertrofia) della parete del muscolo cardiaco e successivamente dilatazione del ventricolo sinistro.
- *Aterosclerosi coronarica*: restringe e riduce il flusso nelle coronarie (arterie che irrorano il cuore stesso).
- *Malattie delle valvole cardiache*: in questo caso il cuore è costretto ad un sovraccarico di lavoro a seguito del malfunzionamento di una o più valvole che separano le cavità del cuore. Le malattie valvolari comportano il cambiamento della forma delle valvole cardiache (in particolar modo per quelle della parte sinistra) che possono restringersi o allargarsi perdendo così la capacità di chiudersi in maniera ottimale.

Esistono altre condizioni che possono interessare secondariamente il cuore e predisporre allo sviluppo dello scompenso cardiaco, in particolare il diabete e l'insufficienza renale, ma anche l'abuso di alcol, le infezioni del cuore, le aritmie e l'uso di farmaci assunti soprattutto per malattie neoplastiche (radioterapia e chemioterapia).

4.3 Sintomi e classificazione della gravità dello scompenso

I sintomi più frequenti con cui si manifesta lo scompenso cardiaco risultano essere [17]:

- *Dispnea (affanno o mancanza di respiro)*: può comparire dopo sforzi intensi o anche minimi (lavarsi, camminare, ecc..). In alcuni casi può manifestarsi anche a riposo o dopo essersi sdraiati. Può insorgere anche in situazioni improvvise (ad esempio la notte) costringendo a dormire il paziente in posizione seduta o semiseduta.
- *Affaticamento, stanchezza*: che può essere presente, in alcuni casi, anche a riposo, o dopo minimi sforzi.
- *Capogiri*: soprattutto quando non sono associati a bruschi cambi di posizione, condizione in cui spesso è normale.
- *Nicturia*: è la necessità di urinare più volte nell'arco della notte, solitamente più frequentemente rispetto al giorno.

- *Edemi (gonfiore)*: compaiono soprattutto ai piedi ed alle caviglie, ma possono estendersi anche alle gambe ed all'addome, causando un improvviso ed eccessivo aumento di peso. Essi sono causati dalla ritenzione idrica che è tipica di questa malattia.
- *Tosse*: bisogna fare attenzione soprattutto alla nuova comparsa di tosse in posizione sdraiata.
- *Palpitazioni*
- *Perdita dell'appetito*

La corretta descrizione dei sintomi è fondamentale e di primaria importanza per la classificazione della gravità dello scompenso cardiaco (classificazione N.Y.H.A. New York Heart Association) [10]:

- *Classe 1*: nessuna limitazione all'attività fisica; l'esercizio fisico ordinario non causa fatica né problemi di nessun genere.
- *Classe 2*: lieve o moderata limitazione all'attività fisica; nessun sintomo a riposo ma attività fisica ordinaria comporta fatica, palpitazioni o dispnea.
- *Classe 3*: marcata limitazione all'attività fisica; nessun sintomo a riposo ma attività fisica anche leggera comporta sintomi.
- *Classe 4*: incapacità di condurre qualsiasi attività fisica senza sintomi. I sintomi di scompenso sono presenti anche a riposo ed aumentano durante l'attività.

4.4 Terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT)

Lo scompenso cardiaco è una malattia cronica, ad oggi non del tutto curabile ma che può essere stabilizzata e tenuta sotto controllo tramite vari farmaci, interventi chirurgici, e l'ausilio di specifici dispositivi medici per aiutare il sincronismo delle camere del cuore.

In alcuni pazienti affetti da scompenso cardiaco causato da cardiopatia dilatativa (dilatazione del cuore), viene a mancare la coordinazione elettrica e organizzata dei ventricoli. I pazienti indicati a tale terapia hanno infatti una severa disfunzione sistolica (caratterizzata da una frazione di eiezione del ventricolo sinistro inferiore al 35%) cui si accompagna un ritardo di conduzione ventricolare che provoca un allargamento del complesso QRS all'elettrocardiogramma di superficie ed una dissincronia meccanica tra le pareti intracardiache [18]. La tecnica di resincronizzazione cardiaca permette di sincronizzare adeguatamente le camere cardiache e permette un miglioramento della qualità della vita, la riduzione della progressione della malattia e spesso rende possibile il ritorno allo svolgimento delle attività quotidiane. In un pacemaker convenzionale, quando si parla di stimolazione ventricolare si fa sempre riferimento alla stimolazione del solo ventricolo destro, mentre la CRT stimola entrambi i ventricoli (destro e sinistro) aumentando la quantità di sangue pompato nell'organismo. Grazie proprio alla stimolazione biventricolare si resincronizza la contrazione muscolare e si migliora l'efficienza di un cuore debole. La sincronizzazione può avvenire sia tra ventricolo e ventricolo (sincronismo interventricolare) che tra atrio e ventricolo (sincronismo atrio-ventricolare). La terapia di resincronizzazione cardiaca, inoltre, riduce la pressione all'interno del cuore e questa, a sua volta, riduce la congestione polmonare e migliora i sintomi e i segni dello scompenso cardiaco.

Sistemi di trattamento semplice forniscono solo la terapia di resincronizzazione cardiaca mentre sistemi per il trattamento combinato (defibrillatori biventricolari) possono fornire la resincronizzazione cardiaca associata a terapie per il trattamento di tachiaritmie ventricolari (VT/VF).

4.5 Vantaggi apportati dalla terapia

Di seguito vengono esplicitati tutti i risultati ottenuti da questa specifica terapia.

Risultati immediati:

- *Riduzione della durata del complesso QRS;*
- *Ripristino della sincronia tra ventricolo destro e sinistro e tra parete laterale e setto all'interno del ventricolo sinistro;*
- *Riduzione del rigurgito mitralico (valvola cardiaca tra atrio e ventricolo sinistro);*
- *Aumento dello stroke volume.*

Risultati a medio/lungo termine:

- *Riduzioni dei volumi sistolico e diastolico;*
- *Aumento della frazione di eiezione.*

Risultati clinici:

- *Aumento della capacità di esercizio;*
- *Miglioramento della qualità di vita;*
- *Miglioramento della classe N.Y.H.A.;*
- *Aumento della sopravvivenza;*
- *Cambiamenti nell'anatomia del cuore (in particolar modo la parte sinistra) che ne aumentano la funzione di pompa;*
- *Riduzione della necessità di ricovero;*
- *Riduzione dei costi associati all'ospedalizzazione per scompenso cardiaco;*
- *Aumento della tolleranza allo sforzo.*

Inoltre sono stati rilevati notevoli vantaggi di riduzione dei costi associati all'ospedalizzazione per scompenso cardiaco confrontando la terapia di CRT associata alla migliore terapia medica standard per lo scompenso con la sola terapia medica standard.

4.6 Funzionamento e impianto di dispositivi biventricolari

Come accennato nei precedenti paragrafi, la terapia di resincronizzazione cardiaca consiste nella stimolazione contemporanea del ventricolo destro e del ventricolo sinistro attraverso due distinti elettrocateri posizionati rispettivamente uno in ventricolo destro (recentemente posto sul setto interventricolare) e l'altro sulla parete laterale o postero- laterale del ventricolo sinistro (Figura 11). Questi due elettrodi consentono di sincronizzare tra loro la contrazione della parete laterale e del setto; inoltre consentono di temporizzare correttamente queste contrazioni sulla base dell'attività atriale. Il posizionamento del catetere sinistro avviene per via endovenosa percorrendo a ritroso l'albero venoso coronarico: si incannula cioè il seno coronarico a partire dall'atrio destro, si percorre il tronco del seno coronarico fino alla zona laterale da cui si incannula una vena che porti in posizione laterale media o postero-laterale. La punta dell'elettrocateretere verrà quindi a trovarsi in una posizione epicardica della parete libera del ventricolo sinistro. La procedura viene monitorata, come per i dispositivi tradizionali, mediante raggi X. L'impianto del catetere sinistro è critico per la riuscita della terapia ed il suo posizionamento ottimale è condizionato da molteplici fattori anatomici e non: in primo luogo la presenza di un seno coronarico accessibile e percorribile con l'elettrocateretere; secondariamente, la presenza di almeno una vena nella zona laterale/posterolaterale anch'essa accessibile e percorribile; infine, l'assenza di tessuto cicatriziale nella zona laterale/posterolaterale per permettere la stimolazione elettrica. Per ovviare alle difficoltà di impianto di questo elettrocateretere, la tecnologia ha sviluppato nuovi prodotti: in particolare, elettrodi sempre più sottili (ad oggi il diametro minimo è 4.1 Fr) o cateteri guida più

manovrabili che permettono di selezionare più facilmente le vene laterali dove poi far arrivare l'elettrocatteter [18].

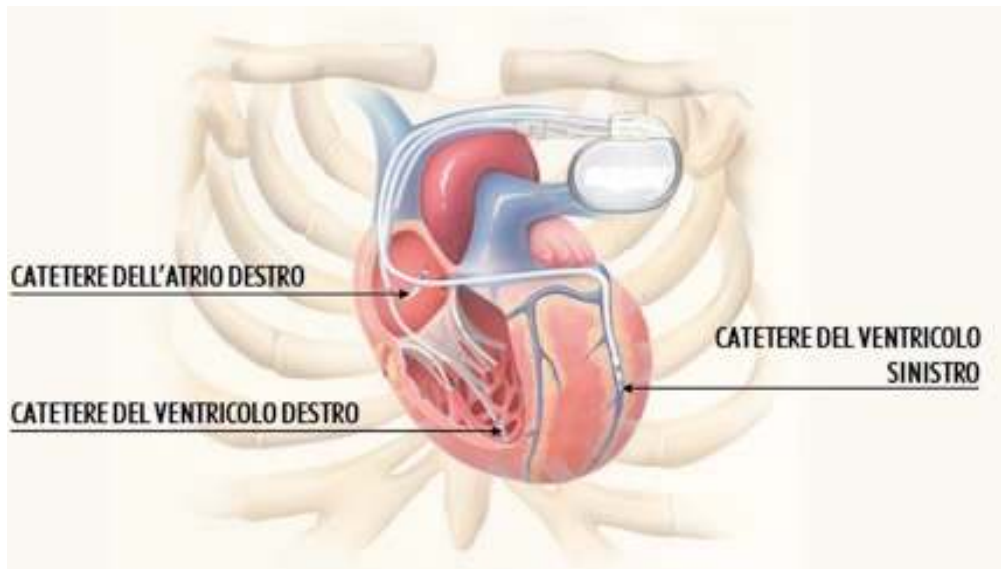


Figura 11: Dispositivo bicamerale [19].

L'ultimo aspetto, a livello di impianto, riguarda la fissazione dell'elettrocatteter. La maggioranza degli elettrodi per il ventricolo sinistro hanno una sorta di fissazione passiva che non si basa sulla presenza di alette di fissaggio come nei cateteri "destri" (non essendo ovviamente presenti trabecole all'interno delle vene coronariche), ma su una precurvatura della parte finale dell'elettrodo, che facendo pressione sulle pareti della vena, stabilizza il catetere.

4.7 Stimolazione biventricolare: caratteristiche e particolarità

I dispositivi biventricolari vengono generalmente identificati come CRT-P (pacemaker biventricolare) o CRT-D (defibrillatore biventricolare) a seconda che il paziente presenti un ritmo più veloce o un ritmo più lento rispetto al normale battito cardiaco. Essi hanno funzionamento e modi di stimolazione analoghi a quelli dei PM/ICD convenzionali ed una durata di circa 6 anni (CRT-P) o 4-5 anni (CRT-D) [18]. La maggior parte dei pazienti con insufficienza cardiaca soffrono di disturbi del ritmo troppo veloce e sono quindi a rischio di morire a causa di morte cardiaca improvvisa. Sistemi CRT con un defibrillatore integrato (CRT-D) , non solo sincronizzano il battito del cuore, ma includono anche una terapia aggiuntiva salvavita che consente di arrestare rapidamente tachicardie potenzialmente letali (prevenzione della morte cardiaca improvvisa) [20].

CONCLUSIONI

Come visto nei precedenti capitoli, la nascita di nuovi dispositivi medici come il pacemaker e il defibrillatore impiantabile (ICD) hanno permesso una svolta per quanto riguarda la sicurezza dei pazienti affetti da gravi patologie al cuore, spesso mortali. Nel caso di pacemaker le patologie trattate sono quelle in riferimento a un ritmo cardiaco più lento del normale ritmo sinusale (70 battiti/minuto), mentre l'ICD tratta pazienti a rischio di tachiaritmie (atriali e ventricolari) permettendo la sopravvivenza del paziente anche alla fibrillazione ventricolare, generando uno shock e riportando il ritmo accelerato nella norma. La terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT), consente, insieme alla somministrazione di farmaci appositi, di salvare la vita ad un numero molto elevato di persone affette da scompenso cardiaco (insufficienza cardiaca) tramite l'utilizzo di dispositivi biventricolari (ventricolo destro e sinistro). Notevoli sono stati i risultati ottenuti grazie a questa particolare terapia. Partendo dai risultati ottenuti dallo studio Care-hf (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) si è constatato che grazie ad un uso combinato dei mezzi a disposizione della medicina, la mortalità per scompenso può essere ridotta del 45% e la morte cardiaca improvvisa del 53%. Inoltre, la CRT è efficace per i pazienti che soffrono di diabete, con una riduzione della mortalità per ogni causa del 39% nei diabetici e nel 40% nei non diabetici; tale dato è particolarmente rilevante per la grande frequenza di questa comorbilità, perché i pazienti diabetici hanno un rischio fino a cinque volte superiore di sviluppare malattie cardiovascolari [21]. Risulta quindi essere un'ottima terapia, non eccessivamente invasiva, in grado di collaborare con i farmaci ad oggi presenti sul mercato, per la risoluzione del problema dello scompenso cardiaco.

RIFERIMENTI

- [1] http://www.fabiop.altervista.org/hlm/homepage/modelli/mecc_card/mecc_card.htm
- [2] <http://www.wikideep.it/potenziale-d'azione-cardiaco/>
- [3] http://www.treccani.it/scuola/lezioni/in_aula/biologia_e_chimica/ioni/2.html
- [4] <http://www.beltina.org/health-dictionary/cardiac-cycle-phases-diagram-definition.html>
- [5] *D .U. Silverthorn, “Fisiologia un approccio integrato”, casa editrice Ambrosiana*
- [6] <http://wikipedia.sapere.virgilio.it/wikipedia/wiki/Cuore>
- [7] [http://www.treccani.it/enciclopedia/pacemaker_\(Dizionario-di-Medicina\)/](http://www.treccani.it/enciclopedia/pacemaker_(Dizionario-di-Medicina)/)
- [8] <http://www.bioblog.it/2006/03/17/pacemaker/200625>
- [9] *comunicazione personale*
- [10] http://www.biotronik.com/wps/wcm/connect/en_de_web/biotronik/sub_top/patients/treatments_en/Cardiac_arrhythmia/Pacemaker/
- [11] <http://www.ispub.com/journal/the-internet-journal-of-perfusionists/volume-1-number-1/intrathoracic-gadgets-in-the-new-millennium-primer-on-pacemakers-and-cardioverter-defibrillators-4.html#sthash.ae6GSLxV.dpbs>
- [12] http://www.biotronik.com/wps/wcm/connect/it_it_web/biotronik/sub_top/patients/Diseases_and_diagnoses_en/Defibrillatori/Storia
- [13] http://medicinaeprevenzione.paginemediche.it/it/284/terapie/cardiologia/principali-terapie/detail_1211_il-defibrillatore-impiantabile.aspx?c1=11&c2=376

- [14] http://www.docvadis.it/dr.quinto-censi/page/guida_medica_personale/la_patologia/mi_sottoporro_ad_un_impianto_di_pacemaker.html
- [15] Takeda A, Taylor SJC, Taylor RS, Khan F, Krum H, Underwood M. Clinical service organisation for heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD002752. DOI: 10.1002/14651858.CD002752.pub3 URL Upon publication: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002752.pub3>
- [16] http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=Scompenso+Cardiaco+Congestizio&lang=5
- [17] “Cos’è lo Scompenso Cardiaco?” Testo elaborato da Gianfranco Sinagra e Marco Merlo – (12/2006)
- [18] “Pacemaker e Defibrillatori” concetti base e guida pratica alla gestione: Medtronic
- [19] <http://www.aritmologiaincampania.it/Caratteristiche-di-un-AICD>
- [20] http://www.biotronik.com/wps/wcm/connect/en_de_web/biotronik/sub_top/patients/treatments_en/Heart_failure/Page_Cardiac_resynchronisation_therapy_CRT
- [21] Medtronic comunicato stampa :Barcellona, 5 settembre 2006 – Presentati oggi all’European Society of Cardiology (ESC) “nuove analisi sui benefici clinici ed economici della CRT”

BIBLIOGRAFIA

- *D.U. Silverthorn, “Fisiologia un approccio integrato” casa editrice Ambrosiana;*
- *Guida pratica alla gestione di pacemaker e defibrillatori Medtronic;*
- *“Cos’è lo Scompenso Cardiaco?” Testo elaborato da Gianfranco Sinagra e Marco Merlo – Cardiologi (12/2006) Gianfranco Sinagra e Marco Merlo Struttura Complessa e Cattedra di Cardiologia Azienda Ospedaliero–Universitaria Ospedali Riuniti Trieste;*
- *“Lo scompenso cardiaco” Prof. Pier Giuseppe Agostoni Coordinatore Area Cardiologia Critica - Responsabile Scompenso, Cardiologia Clinica e Riabilitativa Centro Cardiologico Monzino IRCCS - Milano.*

SITOGRAFIA

- *http://www.coronarie.it/mf_pacemaker.html*
- *[http://www.treccani.it/enciclopedia/pacemaker_\(Dizionario-di-Medicina\)/](http://www.treccani.it/enciclopedia/pacemaker_(Dizionario-di-Medicina)/)*
- *http://digilander.libero.it/narau/pace_maker.htm*
- *<http://tesi.cab.unipd.it>*
- *<http://www.bioblog.it/2006/03/17/pacemaker/200625>*
- *<http://www.biotronik.com>*
- *<http://aiac.it/defibrillatori>*

- <http://www.medtronic.it/>
- <http://medicinaeprevenzione.paginemediche.it>
- http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_paginearee_88_listafila_itemname_1_file.pdf
- <http://www.mavicevap.com/medi/it/1058.html>
- <http://www.ablazione.org/terapie/cardioversione-elettrica/>
- <http://www.defibrillatori-per-primo-soccorso.com/defibrillazione.html>
- http://magazine.paginemediche.it/it/366/dossier/cardiologia/detail_55463_lo-scompenso-cardiaco.aspx?c1=11
- http://www.universonline.it/_scienza/articoli_tec/06_09_05_a.php
- <http://www.ablazione.org/terapie/biventricolare-resincronizzazione-cardiaca/>
- http://wwwp.medtronic.com/Newsroom/NewsReleaseDetails.do?itemId=162832656189&lang=it_IT

RINGRAZIAMENTI

Giunti finalmente alla fine di questo lungo e faticoso cammino, mi sento in dovere di ringraziare le persone che hanno contribuito al raggiungimento di questa meta.

Un ringraziamento particolare va al professore Claudio Lamberti di ingegneria clinica, per avermi seguito direttamente come relatore nella stesura di questa tesi. Un grazie ai miei genitori e ai miei parenti più stretti, che mi hanno sempre sostenuto in questi anni, gioendo con me per ogni esame passato e incoraggiandomi nei momenti più difficili.

Un grazie agli amici, quei pochi che ci sono sempre stati, in ogni momento, per ogni cosa.

Un grazie ai compagni di corso, con la quale ho condiviso le lezioni di questi anni e la preparazione di molti esami, che hanno reso lo studio più piacevole e divertente.

Un grazie, infine, alle persone che non hanno mai creduto che da sola potessi farcela.. perché cari miei, oggi brinderò alla vostra!