

Sicurezza ed efficacia delle ablazioni guidate da Ablation Index delle Tachicardie Ventricolari epicardiche ed endocardiche

Sommario

TACHICARDIA VENTRICOLARE	4
1. DEFINIZIONE	4
2. EPIDEMIOLOGIA	5
3. FATTORI DI RISCHIO	9
<i>a. Fattori di rischio tradizionali</i>	<i>9</i>
<i>b. Occorrenza di aritmie ventricolari</i>	<i>10</i>
<i>c. Frazione di eiezione del ventricolo sinistro</i>	<i>11</i>
<i>d. Inducibilità della TV</i>	<i>12</i>
<i>e. Alternanza dell'onda T</i>	<i>12</i>
4. PATOGENESI E FISIOPATOLOGIA	14
<i>a. Automatismo</i>	<i>14</i>
<i>b. Attività triggerata</i>	<i>16</i>
<i>c. Meccanismi di rientro</i>	<i>18</i>
5. CLASSIFICAZIONE	23
<i>a. In relazione alla morfologia della tachicardia</i>	<i>23</i>
<i>b. In relazione alla durata</i>	<i>24</i>
<i>c. In relazione alla morfologia del QRS</i>	<i>27</i>
<i>d. In relazione al substrato</i>	<i>27</i>
6. CLINICA	28
7. DIAGNOSI	30
<i>a. Pazienti con cardiopatia strutturale</i>	<i>32</i>

<i>b. Pazienti con TV idiopatica.....</i>	<i>33</i>
8. PRINCIPI DI TERAPIA	34
<i>a. Tachicardia ventricolare e cardiopatia ischemica acuta.....</i>	<i>34</i>
<i>b. Tachicardia ventricolare e cardiopatia ischemica cronica</i>	<i>35</i>
<i>c. Tachicardia ventricolare idiopatica</i>	<i>38</i>
 LA TERAPIA ABLATIVA DELLE TACHICARDIE VENTRICOLARI.....	40
1. INDICAZIONI ALLA TERAPIA ABLATIVA.....	40
<i>a. Aritmie ventricolari idiopatiche.....</i>	<i>40</i>
<i>b. Patologia cardiaca ischemica.....</i>	<i>41</i>
<i>c. Cardiomiopatia non ischemica</i>	<i>43</i>
2. PRINCIPI DI TERAPIA ABLATIVA	44
3. ABLAZIONE SU DANNO ISCHEMICO E NON ISCHEMICO.....	50
4. ABLATION INDEX	54
 LO STUDIO.....	57
1. RAZIONALE E OBIETTIVO DELLO STUDIO.....	57
2. DISEGNO DELLO STUDIO.....	58
3. RISULTATI	60
4. DISCUSSIONE	64
5. CONCLUSIONE.....	67
 BIBLIOGRAFIA	69

TACHICARDIA VENTRICOLARE

1. Definizione

La tachicardia ventricolare (TV) è definita dalla comparsa di almeno 3 battiti consecutivi originanti dal ventricolo indipendentemente dalla conduzione atriale o del nodo atrioventricolare, con frequenza cardiaca maggiore di 100 bpm [1]. La TV viene classificata in relazione alla sua durata in TV non sostenuta se termina spontaneamente entro 30 secondi dall'insorgenza e in TV sostenuta se non termina spontaneamente entro 30 secondi o se richiede un intervento medico per terminare (quale cardioversione); si parla invece di storm quando si hanno 3 o più episodi separati di TV sostenuta in 24 ore, ognuno che necessiti di un intervento medico per terminare [2].

La TV appartiene allo spettro delle aritmie ventricolari nelle quali si può riconoscere i battiti ectopici ventricolari (BEV) o complessi prematuri ventricolari (PVC) e le tachiaritmie ventricolari, nelle quali si riconosce: ritmo idioventricolare accelerato, flutter ventricolare, tachicardia ventricolare (monomorfa, pleomorfa, polimorfa), torsione di punta e fibrillazione ventricolare [3].

I BEV sono caratterizzati dalla comparsa prematura di un complesso QRS di morfologia anomala e di durata generalmente maggiore a 120ms, con onda T ampia e invertita rispetto alla deflessione del QRS, il quale non è preceduto da un'onda P prematura ma può essere preceduto da un'onda P sinusale non condotta. La conduzione retrograda dai BEV è frequente ma è nascosta dal QRS aberrante o dall'onda T. L'impulso retro-condotto resetta il nodo del seno e produce una pausa non completamente compensatoria; se al contrario il nodo del seno e gli atri non vengono interessati dalla conduzione retrograda la pausa sarà compensatoria: questa condizione è tipica delle situazioni in cui l'impulso retrogrado collide a livello del nodo atrio-ventricolare con l'impulso anterogrado, annullandosi. Nel caso della pausa compensatoria l'intervallo R-R tra il complesso condotto correttamente che precede il BEV e quello che lo segue sarà il doppio dell'intervallo R-R di due impulsi condotti in modo sinusale. Se invece il BEV nasce nel momento in cui un battito condotto in modo sinusale porta alla stimolazione ventricolare si determina un battito di fusione ventricolare, caratterizzato dalla contemporanea attivazione del ventricolo in due diversi foci, uno sopra-ventricolare e l'altro ventricolare.

Si parla di bigeminismo quando un BEV è alternato ad un battito condotto in modo sinusale, trigeminismo quando è alternato a tre battiti normali, e così via. Invece due BEV in successione vengono definiti “coppia”, la successione di tre BEV “tripletta”; la comparsa di almeno tre BEV in successione con frequenza maggiore a 100 bpm viene appunto definita tachicardia ventricolare [4].

La TV trova diverse classificazioni per poter essere inquadrata nei suoi vari aspetti (vedi Cap.1-5) ma il criterio eziopatogenetico è quello maggiormente utilizzato per inquadrarla dal punto di vista epidemiologico, per stabilirne i fattori di rischio, la clinica, la diagnosi e i principi terapeutici. Viene suddivisa in TV idiopatica e TV inscritta su malattia cardiaca strutturale (structural heart disease, SHD), nella quale si può riconoscere le TV su malattia ischemica e su patologia cardiaca non ischemica, tra cui la cardiomiopatia dilatativa non ischemica, la cardiomiopatia ipertrofica, la displasia aritmogena del ventricolo destro, le canalopatie etc.

2. Epidemiologia

La patologia cardiaca ischemica è la causa più frequente di TV (e fibrillazione ventricolare, FV) documentata clinicamente (dal 76% al 82% dei pazienti). Tuttavia, rispetto alle decadi passate, l'incidenza della TV, grazie alle moderne strategie di rivascolarizzazione e alla terapia farmacologica, sembra essere diminuita sia nel periodo immediatamente successivo all'infarto miocardico sia a lungo termine. Il tasso di mortalità a un anno è stato ridotto a meno del 5%: la TV sostenuta (e la FV) continua a essere presente nel 6% dei pazienti nella fase immediatamente successiva all'infarto miocardico e rimane la principale causa di morte nei primi 30 giorni da quest'ultimo, in particolare nei pazienti con ridotta frazione di eiezione (FE) [5,6,7,8]. L'incidenza della TV mostra diversi tassi di probabilità a seconda che la patologia cardiaca ischemica sia identificata come un infarto miocardico con sopraelevazione del tratto ST (STEMI) o come infarto miocardico senza sopraelevazione del tratto ST (NSTEMI): nel trial GUSTO-1 i pazienti con STEMI trattati con trombolisi che hanno sviluppato TV sono stati il 3.5% e quelli che hanno sviluppato sia TV che FV il 2.7%; i pazienti che invece sviluppano TV e in generale aritmie ventricolari successivamente a un infarto NSTEMI sono

il 2.1%, anche se stime più attuali riducono questo dato a circa 1.5%. In particolare le aritmie ventricolari negli STEMI sembrano essere maggiormente concentrate tra le 24 e le 48 ore dall'insorgenza dell'ischemia, mentre negli NSTEMI non sembra essere presente questa correlazione temporale [5,6,9].

Come specificato in precedenza la TV trova alla base della sua patogenesi i PVC, e a partire dalla loro presenza a seguito di infarto miocardico (myocardial infarction, MI) può essere stratificato il rischio di incorrere in una aritmia ventricolare, in particolare in TV. Un singolo PVC non sembra, al contrario di complessi multipli di PVC che prendono vita entro 48 ore dal MI, essere associato ad un aumentato rischio aritmico [3]. Una sequenza di PVCs può essere anche la manifestazione di un danno da riperfusione e può degenerare in aritmie ventricolari che prendono origine nella zona ripersa e riflettono il secondo picco di necrosi miocardica [10].

Nella patologia ischemica mostrano un diverso tasso di incidenza anche la TV non sostenuta e la TV sostenuta; la TV non sostenuta può essere osservata nei pazienti con MI dall'1% al 7% dei casi. Nella maggior parte della casistica la TV non sostenuta quando si manifesta precocemente, ovvero entro le prime 2-3 ore dall'infarto, non sembra essere associata a una prognosi peggiore, mentre nel caso in cui si manifesti dopo 24 ore, e ancor di più dopo una settimana, la prognosi del MI sembra essere peggiore. La TV non sostenuta nella malattia cardiaca di origine ischemica è frequentissima: ricorre dal 30% all'80% durante il monitoraggio ambulatoriale o al controllo dei devices cardiaci impiantabili [11,12]. La TV sostenuta invece tra le 24 e le 48 ore dal MI non è comune ed ha un tasso di ricorrenza del 2-3% in pazienti STEMI e inferiore all'1% in pazienti non STEMI; è associata ad un'aumentata mortalità intraospedaliera ma altri studi dimostrano che la mortalità ad un anno non è aumentata: questo potrebbe indicare che i meccanismi alla base della aritmia ventricolare nelle TV sostenute possano essere transitori. Per questo motivo molti ricercatori considerano la TV sostenuta, quando questa sia rilevata nelle prime ore dopo un MI, essere un indicatore sia di un pregresso substrato di danno cardiaco sia di una maggior probabilità di sviluppo di eventi aritmici a lungo termine. La TV sostenuta è al contrario più frequente durante la fase sub-acuta o durante il periodo di salute, molto tempo dopo l'insorgenza del MI, che oltretutto in questi casi spesso è un infarto di grandi dimensioni e complicato con una ridotta FE; in questi casi la TV è perditrice di una peggior prognosi:

quando si manifesta entro 3 mesi dal MI ha un tasso di mortalità del 40-50%, nella maggior parte dei casi morte cardiaca improvvisa. Tuttavia l'intervallo tra MI e il primo episodio di TV è molto variabile e il primo episodio può essere osservato anche a distanza di anni: la mediana è di 3 anni, ma può presentarsi anche dopo 10-15 anni; solitamente le TV che si manifestano tardivamente riflettono una ridotta FE, la presenza di aneurismi ventricolari o di cicatrici [3].

La riperfusione precoce, entro le 3 ore, si ripercuote in un minor rischio di sviluppo di aneurismi, in una cicatrice di minori dimensioni e in un minor rischio di TV sostenuta. I pazienti con STEMI trattati con angioplastica coronarica con una tempistica maggiore di 5 ore dopo l'insorgenza dell'ischemia cardiaca sono associati a un rischio 6 volte maggiore di inducibilità di TV sostenuta alla stimolazione elettrica programmata e a maggior rischio di aritmie spontanee e morte cardiaca improvvisa [3].

La TV è nella maggior parte dei casi associata a malattie cardiache strutturali, più frequentemente problemi relativi alla vascolarizzazione cardiaca (ovvero malattia di natura ischemica) o cardiomiopatie. Tuttavia circa il 10% dei pazienti che si presentano con una TV non presentano una malattia cardiaca strutturale: questa condizione viene definita TV idiopatica. L'assenza di malattia strutturale cardiaca viene valutata attraverso ECG, ecocardiogramma e arteriografia coronarica. Tuttavia, nonostante la negatività di questi esami, talvolta attraverso studi con RM possono essere evidenziate anomalie cardiache strutturali o aree della parete cardiaca con motilità ridotta; non c'è evidenza che queste alterazioni strutturali siano associate alla TV idiopatica, che dunque può presentarsi indipendentemente da queste.

I punti in cui prende origine la TV idiopatica (o in generale le aritmie ventricolari) non sono distribuiti uniformemente ma ci sono alcune regioni dei ventricoli e delle radici aortiche e polmonari in cui si manifestano con maggior frequenza. Dal 60% all'80% delle TV idiopatiche originano dalla regione di efflusso ventricolare, incluso il miocardio che circonda le cuspidi aortiche e polmonari. Le aritmie originano più frequentemente dal tratto di efflusso ventricolare destro (right ventricular outflow regions, RVOR), mentre negli altri casi (20-50%) originano dal LVOT e dalle strutture adiacenti [13].

La forma più comune è la TV monomorfica (60-80%). Questa forma si manifesta solitamente a riposo o a seguito di esercizio fisico, ma può anche presentarsi in modo continuo.

L'età di presentazione è solitamente compresa tra i 30 e i 50 anni e il sesso femminile è più frequentemente interessato. Il decorso clinico è solitamente benigno e la remissione spontanea della TV può essere presente nel 5-20% dei casi; talvolta può tuttavia precipitare in una disfunzione ventricolare sinistra reversibile.

La TV sostenuta da SHD non ischemica si presenta nella sua forma più comune nella cardiomiopatia dilatativa non ischemica. Quest'ultima viene diagnosticata in assenza di una stenosi coronarica maggiore del 75% e in assenza di un precedente MI: può essere idiopatica (50%, quando non viene trovata una causa sottostante) o può essere secondaria a tante altre condizioni quali ipertensione, amiloidosi, malattia di Chagas, sarcoidosi, infezione, ipotiroidismo, vasculiti, tossine etc. C'è inoltre sempre maggior evidenza che una significativa porzione di cardiomiopatie dilatative non ischemiche idiopatiche sia di origine genetica (dal 30 al 50%). La maggior parte, il 90%, risultano essere a trasmissione autosomica dominante, mentre circa il 5-10% dei casi a trasmissione X-linked; sono stati individuati fino a 40 geni che correlano con la trasmissione non sindromica della cardiomiopatia dilatativa non ischemica idiopatica. Tuttavia nei casi di familiarità solo nel 35-40% dei casi è stabilita con certezza la mutazione genetica alla base [15]. Le mutazioni possono interessare i geni che codificano per proteine strutturali che sono coinvolte nella formazione del citoscheletro, del sarcomero, dei dischi Z, nella membrana nucleare etc [15].

La TV sostenuta è meno frequente nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica rispetto ai pazienti con infarto miocardico e al contrario di questo ultimo caso nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa non è chiaro quale sia il substrato elettrofisiologico che sostenga la TV; la TV indotta da stimolazione elettrica o insorta spontaneamente in pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica sembra tuttavia nascere primariamente a livello del subendocardio tramite un meccanismo privo di rientro.

Nei paesi occidentali l'incidenza della cardiomiopatia dilatativa non ischemica è di 5-8 persone ogni 100.000 abitanti/anno, la prevalenza è di 35-40 persone ogni 100.000 individui. La mortalità a 5 anni

è stimata intorno al 20% [16]. Le aritmie ventricolari sono molto frequenti e la loro frequenza è tanto superiore quanto è inferiore la FE. Le TV non sostenute possono essere osservate nel 40-60% dei pazienti non trattati; la loro incidenza nei pazienti sotto trattamento medico crolla drasticamente. Le TV sostenute sono invece meno frequenti e si osservano maggiormente nei pazienti con problemi ischemici [17].

3. Fattori di rischio

a. Fattori di rischio tradizionali

La TV che si iscrive nel contesto di una patologia ischemica cardiaca riconosce come fattori di rischio tutte quelle condizioni che favoriscono l'infarto cardiaco: vengono dunque prese in considerazione tutte le condizioni che favoriscono la formazione della placca aterosclerotica, dunque i classici fattori di rischio cardiovascolare, le condizioni che possono portare ad infarto miocardica senza ostruzione significativa delle coronarie (myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries, MINOCA), le ischemie di origine embolica e quelle da discrepanza tra apporto e richiesta di ossigeno.

Rientrano tra i fattori di rischio per la formazione della placca aterosclerotica sia condizioni non modificabili quali sesso maschile, età avanzata, ereditarietà, familiarità, etnia, sia condizioni modificabili quali ipertensione arteriosa, insulino-resistenza e DM, tabagismo, obesità, ipercolesterolemia LDL, ipocolesterolemia HDL, ipertrigliceridemia, iperomocisteinemia, dieta non adeguata, basso grado di istruzione, sedentarietà, abuso di alcol e droghe, stress, deficit di antitrombina III. I fattori di rischio per MINOCA (spasmo coronarico, miocardite, sindrome di Takotsubo, disfunzione endoteliale, etc) sono l'utilizzo di droghe, farmaci come 5-FU e ciclofosfamide, interventi chirurgici (vasospasmo), il sesso femminile, il periodo post-menopausale (Takotsubo), infezioni sistemiche (sepsi). I fattori di rischio per le ischemie di origine embolica sono invece le condizioni di ipercoagulabilità come condizioni genetiche, tumori, gravidanza, obesità (embolia da coagulo sanguigno), fratture di ossa lunghe, ustioni di grado elevato, procedure protesiche ortopediche, biopsie ossee,

pancreatiti ricorrenti, steatosi epatica, interventi di liposuzione, osteomielite (embolia grassosa), iniezioni venose non correttamente eseguite, interventi chirurgici con l'inserimento di cateteri venosi centrali in succlavi o giugulare, immersioni subacquee, barotraumi polmonari (embolia gassosa), distacco di una placca aterosclerotica o operazioni di angiografia (embolia da cristalli di colesterolo), amniocentesi, travaglio e parto (embolia da liquido amniotico). I fattori di rischio per MI da discrepanza possono essere riconosciuti in distiroidismi, anemie severe, sepsi, esercizio stenuo [18].

Tuttavia oltre alle condizioni che favoriscono e predispongono all'infarto cardiaco (condizione necessaria ma non sufficiente) e quindi alla TV, vi sono altri parametri e fattori da prendere in considerazione che esprimono un maggiore e minore rischio di sviluppare un'aritmia o morte cardiaca improvvisa (sudden cardiac death, SCD) su un quadro di infarto cardiaco.

Sono state proposte diverse metodologie per poter valutare il rischio di sviluppo di TV/SCD e per valutare se l'utilizzo profilattico dell'ICD portasse beneficio, ma la maggior parte di queste tecniche non sono state validate: seppur in grado di definire un aumentato rischio di mortalità totale, in molti casi non erano in grado di definire un aumentato rischio di morte correlato alle aritmie (SCD) e inoltre avevano un basso valore predittivo positivo per definire un corretto impiego dell'ICD nella popolazione a rischio [19]. È stato riconosciuto che lo sviluppo di aritmie e SCD nei pazienti dopo MI è multifattoriale e necessitano della coincidenza di più eventi: quindi nessun fattore è sufficiente, da solo, per stratificare tutti i pazienti, ma soltanto combinando più test tra di loro può essere stabilita una valutazione del rischio.

b. Occorrenza di aritmie ventricolari

L'occorrenza di aritmie ventricolari precoci, tra le 24 e le 48 ore nel corso di un MI non complicato, sono associate ad un aumento di mortalità intraospedaliera e entro 30 giorni ma non sono considerati dei marker di mortalità a lungo termine dopo la dimissione. Si pensa piuttosto che queste aritmie ventricolari precoci rappresentino un evento aritmogenico transitorio e reversibile causato dall'ischemia e dalla riperfusione piuttosto che da un substrato aritmogenico permanente; dunque non possono predire un maggior rischio di ricorrenza dell'evento aritmico nel paziente che è rivascolarizzato in

modo efficace. Tuttavia alcuni autori considerano la TV sostenuta, anche quando questa si manifesta nelle prime ore dal MI, essere già un indice della presenza di un substrato permanente e quindi essere un fattore di rischio per eventi aritmici a lungo-termine [8]. D'altro canto molteplici studi confermano che la presenza di TV tardive, ovvero che insorgano dopo 48 ore dal MI, siano associate ad una prognosi a lungo termine peggiore e a un maggior rischio di SCD, anche dopo un'efficace rivascularizzazione. È fonte di dibattito la discriminazione temporale tra le forme precoci e tardive: alcuni autori preferiscono utilizzare come cut-off 24 ore, altri 48 ore [8]. Tuttavia ulteriori studi hanno evidenziato che sia le TV precoci sia le TV tardive sono associate ad un aumento della ricorrenza di aritmie e di morte a 30 giorni e dopo 1 anni dalla dimissione nonostante la rivascularizzazione [8,5,6,7,9]. Allo stesso modo pazienti con sincope, che si pensi sia determinata da una TV, ha un aumentato rischio di SCD [8].

c. Frazione di eiezione del ventricolo sinistro

La ridotta frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) in pazienti che hanno avuto precedentemente un MI, secondo alcuni studi, ha una chiara relazione con l'aumento degli eventi aritmici ventricolari e la SCD [8]. Tuttavia i trials con cui è stato valutato questo parametro erano rivolti primariamente alla valutazione dell'utilità dell'impianto dell'ICD in gruppi ad alto rischio con bassa LVEF e non nel correlare la LVEF con la mortalità: dunque questi studi dimostrano che la bassa LVEF sia correlata ad un aumento della mortalità e ad un beneficio dell'ICD, ma non stabiliscono quali siano i valori di FE per stratificare il rischio di aritmie ventricolari [19]. La bassa FE si comporta come una variabile continua alla cui diminuzione aumenta il rischio di SCD; al di sotto del 40% della

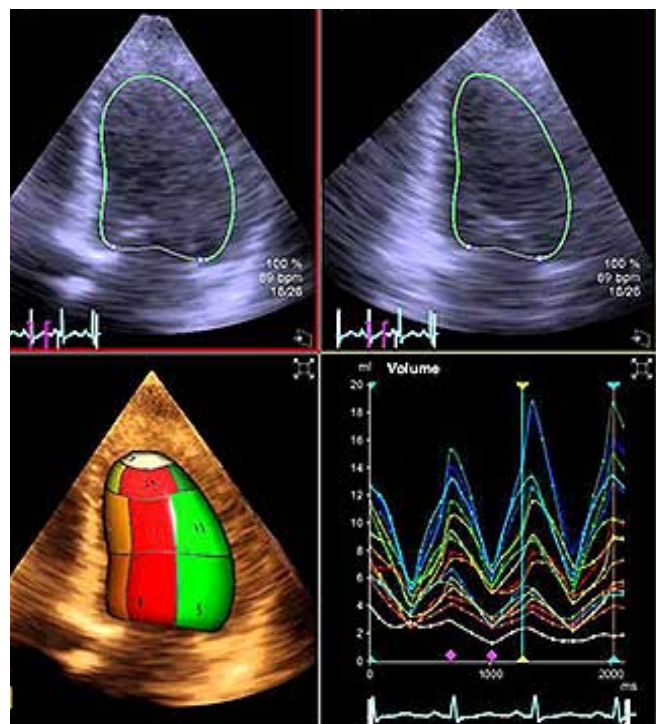


Figura 1. Misurazione della FEVS

LVEF il rischio di SCD aumenta marcatamente. Non ci sono evidenze sui meccanismi che colleghino la bassa FE e i meccanismi responsabili dell'insorgenza di aritmie ventricolari [20]. Le limitazioni della LVEF sono la bassa sensibilità e la difficoltà nel riconoscere una modalità univoca di misurazione della FE, infatti vengono spesso utilizzate procedure diverse con significative differenze nei valori calcolati.

d. Inducibilità della TV

L'inducibilità della TV tramite test invasivi elettrofisiologici identifica i pazienti a rischio di sviluppare TV spontaneamente e può aumentare l'accuratezza predittiva della riduzione della FE nell'identificare i pazienti a rischio di SCD dopo MI. Probabilmente la stimolazione ventricolare programmata è la tecnica più efficace per identificare i pazienti a rischio di sviluppare TV monomorfe dopo MI, ma la sensibilità è inadeguata per stabilire SCD [19]. Tuttavia lo studio MUSTT ha rilevato che lo studio elettrofisiologico sull'inducibilità delle aritmie ha dei limiti in quanto i pazienti inducibili hanno un tasso di mortalità a 5 anni del 48% mentre quelli non inducibili del 44%. Questo potrebbe suggerire che lo studio elettrofisiologico potrebbe non avere molto significato nei pazienti che presentano FE ridotta ma tuttavia potrebbe essere utile nei pazienti con pregresso MI che presentano una FE superiore al 30-35%; infatti nei pazienti con FE minore al 35% dopo un MI e TV non inducibile sembrano avere un elevato rischio (maggiore al 25%) a breve termine di un grave evento cardiovascolare [3].

e. Alternanza dell'onda T

L'alternanza dell'onda T (T wave alternans) negli ultimi anni è emersa come un marker non invasivo e promettente per predire il rischio di SCD. TWA viene rilevata dall'ECG di superficie e rileva delle sottili oscillazioni da battito a battito nella ripolarizzazione cardiaca e questo meccanismo è stato collegato a meccanismi che sono alla base della aritmogenesi. Il valore predittivo negativo dello studio del TWA è altissimo (maggiore del 95%) e un TWA alterato è associato in modo significativo ad aumentato rischio di eventi aritmici [21].

Per quanto riguarda la TV su cardiomiopatia dilatativa non ischemica i fattori che predispongono ad una maggiore probabilità di incorrere in un evento aritmico ventricolare o SCD sono, come nel caso della TV su MI, la bassa frazione di eiezione ventricolare, la TV non sostenuta e la sincope, l'evocabilità allo studio elettrofisiologico della TV. In aggiunta, nel caso della cardiomiopatia dilatativa, un altro fattore che può predisporre alla TV è la presenza di una cicatrice cardiaca ampia allo studio con risonanza magnetica (RM). La fibrosi miocardica rappresenta infatti un substrato per le aritmie ventricolari ed è ritrovato, allo studio con RM, nel 40-50% degli individui con cardiomiopatia dilatativa. Secondo alcuni studi la presenza di una cicatrice a livello cardiaco nel caso di cardiomiopatia dilatativa è più predittiva di TV monomorfa rispetto a TV polimorfa [22,23].

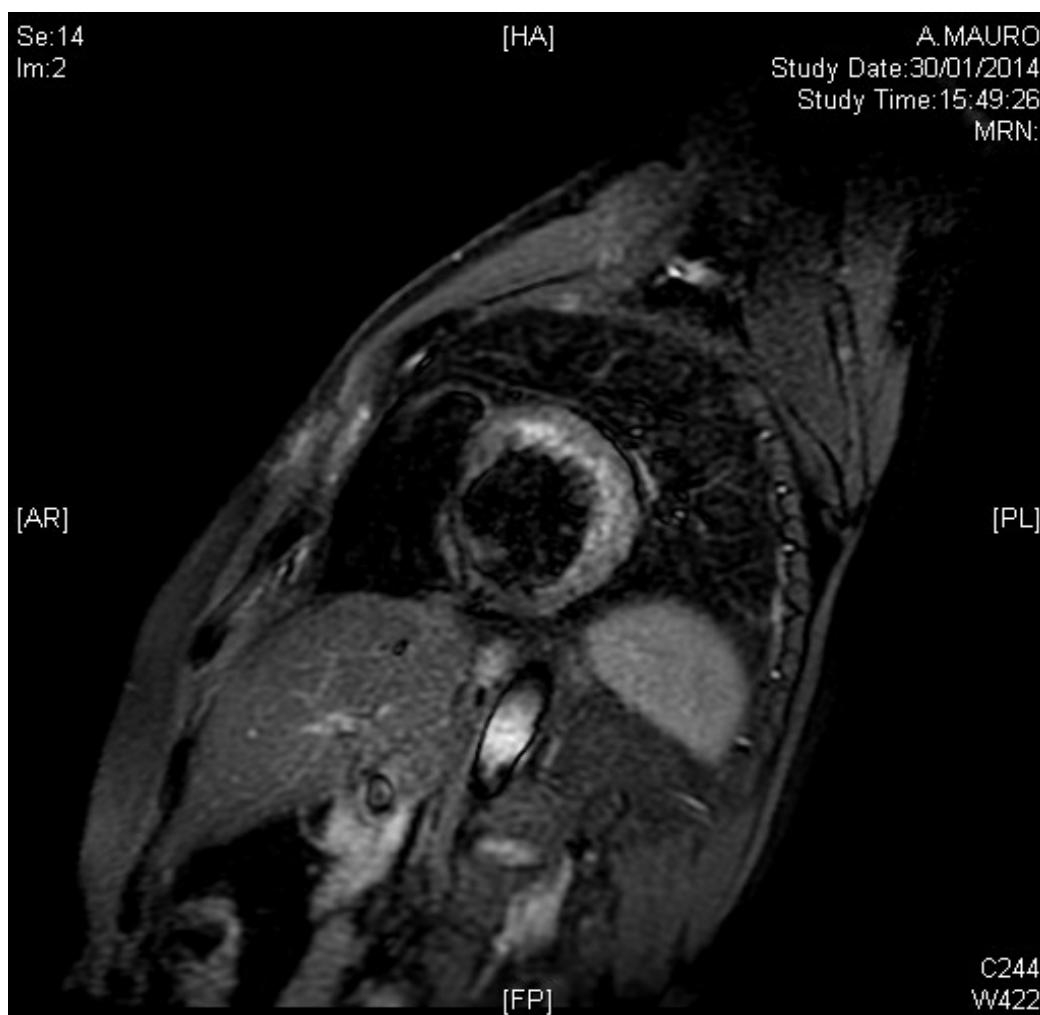


Figura 2. Risonanza magnetica cardiaca

4. Patogenesi e fisiopatologia

I meccanismi responsabili delle aritmie cardiache vengono divisi in due categorie: i disordini della formazione dell'impulso, automatismo e attività triggerata, e i disordini della conduzione dell'impulso, i rientri. L'automatismo è la proprietà delle cellule cardiache di iniziare un impulso spontaneamente, senza la necessità di una precedente stimolazione. L'attività triggerata è la formazione dell'impulso nelle fibrocellule cardiache determinata da oscillazione dei voltaggi della membrana (note come postdepolarizzazioni) che si verificano conseguentemente a uno o più potenziali d'azione precedenti. I rientri nascono invece quando un potenziale di azione non riesce a estinguersi dopo l'iniziale attivazione del tessuto e si blocca invece in aree circoscritte: circola intorno a zone di blocco, rientra e riattiva il sito di eccitazione originale dopo che questo abbia recuperato l'eccitabilità. Il rientro è il meccanismo della maggior parte delle aritmie ricorrenti [24]. È molto importante diagnosticare il meccanismo alla base dell'aritmia in quanto questo ha risvolti importanti dal punto di vista terapeutico; tuttavia gli attuali strumenti diagnostici non consentono sempre una corretta diagnosi del meccanismo elettrofisiologico che si ritrova alla base delle aritmie e questo è ulteriormente complicato dal fatto che meccanismi diversi possono co-esistere o evolvere l'uno nell'altro [3].

a. Automatismo

L'automatismo, o innesco spontaneo dell'impulso, è la capacità delle cellule di depolarizzarsi spontaneamente, raggiungere il potenziale soglia e iniziare un potenziale di azione propagato in assenza di stimolazione elettrica esterna. L'automatismo può essere distinto in normale potenziato e in anormale. L'automatismo normale potenziato si verifica quando si ha la generazione accelerata di potenziali d'azione da parte nel normale tessuto pacemaker del cuore, quindi dal nodo del seno o nei pacemaker sussidiari che diventano pacemaker primari in specifiche condizioni; l'inizio dell'impulso è una normale proprietà dei pacemaker primari o sussidiari. L'automatismo anormale invece si verifica nelle cellule cardiache solo quando vi sono gravi anomalie nei loro potenziali trans-membrana,

infatti nel cuore normale l'automatismo è limitato al nodo del seno e ai tessuti di conduzione specializzati e il miocardio atriale e ventricolare non presentano fisiologicamente una spontanea depolarizzazione e non hanno la capacità di dar vita ad un potenziale d'azione ab initio. L'attivazione del potenziale d'azione in queste cellule necessita di valori di potenziale transmembrana molto più negativi di quelli che invece richiedono le cellule del nodo del seno o le cellule di Purkinje (-120/-170 mV contro -85/-90 mV) e questo fa sì che le cellule atriali e ventricolari diano origine ad un impulso spontaneamente con molta più difficoltà. Tuttavia quando in queste cellule si ha un potenziale di riposo che si aggira su -30/-70 mV può aver origine in queste cellule una depolarizzazione spontanea e può dar origine a impulsi ripetitivi: questo fenomeno è chiamato automatismo anormale [24,25].

Tra gli automatismi normali si possono riconoscere diversi tipi di aritmie tra cui l'inappropriata scarica del nodo del seno, che include la bradicardia sinusale inappropriata, la tachicardia sinusale inappropriata, l'arresto del nodo del seno; queste aritmie prendono origine da un'alterazione della frequenza di inizio dell'impulso senza lo spostamento dell'origine dell'impulso in un sito ectopico [3]. Sempre tra gli automatismi normali si possono riconoscere l'automatismo da sito ectopico: fisiologicamente la compromissione del nodo del seno può consentire ad un pacemaker latente di iniziare la formazione di impulsi, e questo ce lo si aspetterebbe quando la velocità con cui il nodo del seno produce potenziali d'azione si riduce sotto la frequenza intrinseca dei pacemaker sussidiari. Le situazioni con cui il pacemaker del nodo del seno riduce la frequenza di scarica possono essere una disfunzione primaria del nodo del seno, la depressione del nodo del seno conseguente ad attivazione vagale o farmaci, il blocco di uscita dal nodo del seno; in queste situazioni fanno sì che il sito di inizio dell'impulso si sposti in un sito ectopico. L'automatismo anormale può anche prendere origine a partire dall'interruzione delle influenze elettroniche inibitorie tra le cellule non pacemaker e le cellule pacemaker: questa interruzione permette alle cellule pacemaker ectopiche di dar vita al loro ritmo. Questo disaccoppiamento può prendere origine da fibrosi e danno, come ad esempio un infarto, dei tessuti che circondano le cellule del pacemaker sussidiario [3].

Facendo riferimento alle aritmie determinate da automatismi anormali sembra che ci sia un'associazione tra le correnti di lesione ai confini delle zone ischemiche dopo MI e la depolarizzazione del

tessuto non ischemico adiacente con conseguente predisposizione alla TV. Inoltre cellule cardiache ottenute da cuori ipertrofici e scompensatisi sono dimostrati avere una depolarizzazione spontanea e una corrente *I_f* maggiori rispetto a miocardiociti di cuori normali: questo può suggerire che automatismi anormali possono contribuire ad alcune aritmie e a scompenso cardiaco [26]. L'automaticità non è responsabile della maggior parte delle aritmie, attribuibili per gran parte al meccanismo di rientro, ma può essere responsabile in tantissimi casi dell'inizio dell'aritmia sostenuta da altri meccanismi: ne sono esempio i BEV causati da automatismi che possono iniziare aritmie da rientro.

b. Attività triggerata

L'attività triggerata è l'inizio dell'impulso nelle fibre cardiache causato da postdepolarizzazioni che si verificano a seguito di un precedente impulso o serie di impulsi. Le postdepolarizzazioni determinano oscillazioni del potenziale di membrana nei miocardiociti che hanno appena condotto un impulso. Possono verificarsi durante la fase di ripolarizzazione del potenziale d'azione (postdepolarizzazione precoce) o in ritardo, ovvero dopo il completamento della fase di ripolarizzazione (postdepolarizzazione tardiva). Quando uno dei due tipi di postdepolarizzazione è abbastanza grande da raggiungere la soglia potenziale si viene a creare un nuovo potenziale d'azione, che viene definito triggerato [24]. A differenza dell'automatismo, l'attività triggerata non è un ritmo auto-generato ma nasce a partire da un precedente impulso; l'automatismo invece può presentarsi *de novo*, in assenza di alcuna altra attività elettrica precedente.

Le postdepolarizzazioni tardive (delayed afterdepolarizations, DADs) sono oscillazioni del voltaggio di membrana che si presentano dopo il completamento della ripolarizzazione del potenziale d'azione.. I DADs possono o meno raggiungere la soglia: un DAD sotto-soglia non dà origine ad un potenziale d'azione o ad un'aritmia. Quando il DAD raggiunge la soglia invece dà origine ad un singolo potenziale d'azione. Il potenziale d'azione triggerato a sua volta può o meno essere seguito da un altro DAD che a sua volta può o meno essere sopra-soglia e quindi dar vita ad un altro potenziale d'azione triggerato. Solitamente il primo potenziale d'azione è seguito da un breve o lungo treno di potenziali di azioni triggerati, tutti determinati dal DAD del precedente potenziale d'azione [26]. Il DAD sopra-

soglia può in questo modo generare un'attività triggerata che innesca aritmie focali come BEV e TV e non di rientro oppure quando incontra un tessuto cardiaco vulnerabile può funzionare come il trigger per un'aritmia da rientro [27]. Inoltre sia i DADs soprasoglia che sottosoglia possono potenzialmente generare un substrato vulnerabile e promuovere un meccanismo di rientro diminuendo l'eccitabilità regionale in modo sufficiente da determinare il blocco della conduzione regionale di un successivo potenziale d'azione non innescato; dunque i DADs possono potenzialmente generare sia un substrato cardiaco vulnerabile che promuovere il rientro [28,29]. Tra i meccanismi che si possono ritrovare alla base dell'instaurarsi dei DADs vi sono ad esempio l'ischemia miocardica, dove l'elevazione del Ca^{++} intracellulare nei miocardiociti sofferenti è associato con DADs e aritmie triggerate. In ogni caso l'ampiezza dei DADs e la possibilità che si instauri un'attività triggerata sono influenzate dai livelli del potenziale di membrana di partenza.

Le postdepolarizzazioni precoci (early afterpolarization, EADs) sia che siano sopra-soglia sia che siano sotto-soglia possono portare alla perdita della refrattarietà e ad un substrato tissutale vulnerabile al rientro. Quando EADs raggiungono la soglia per propagarsi generano trigger che iniziano il meccanismo di rientro nel substrato vulnerabile. Tuttavia, in relazione alle proprietà cellulari del tessuto, EADs possono degenerare in una aritmia da rientro pura, una aritmia da foci multipli variabili o una commistione tra queste [27,30]. Una condizione fondamentale che sottolinea lo sviluppo degli EADs è il prolungamento dei potenziali di azione, che si manifesta all'ECG di superficie con l'allungamento del QT. L'EAD si manifesta quando la fase di ripolarizzazione è prolungata sia in condizioni acquisite, come l'insufficienza cardiaca, sia nelle malattie ereditarie, come la sindrome del QT lungo. Altre condizioni che possono contribuire sono le anomalie elettrolitiche, la bradicardia, le catecolamine e i farmaci che bloccano le correnti del K^{+} [30,31].

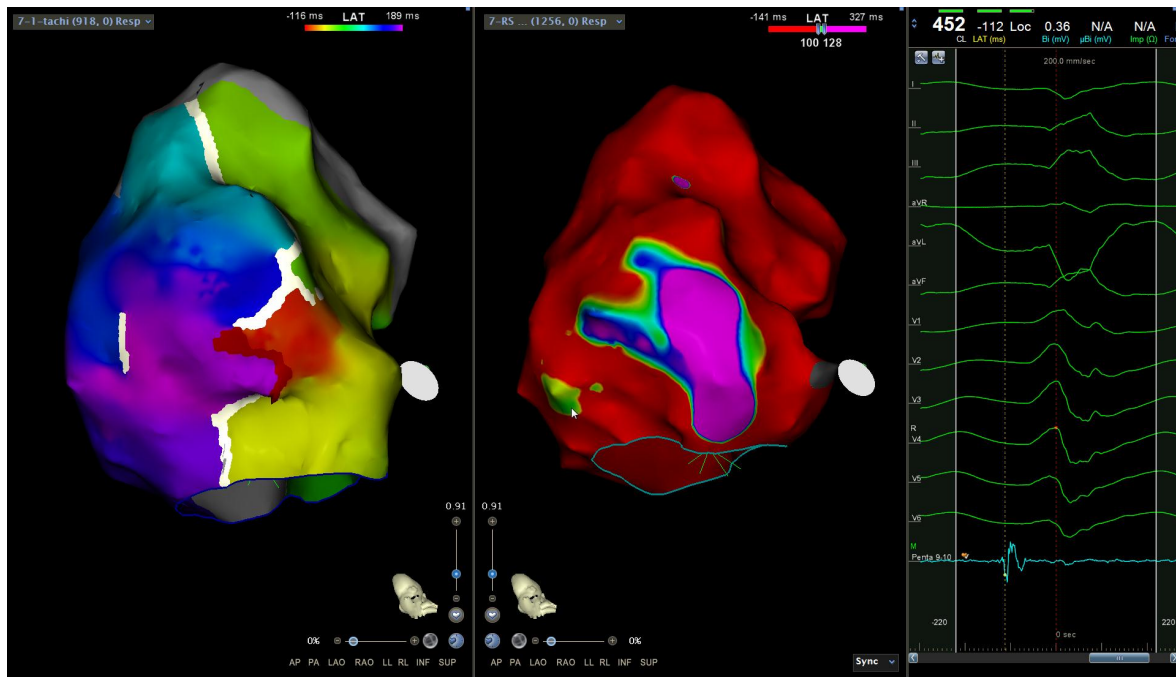


Figura 3. Mappaggio cardiaco, potenziale tardivo

c. Meccanismi di rientro

Le tachicardie da rientro (anche dette eccitazioni da rientro o movimenti circolari) sono caratterizzate da una continua e ripetitiva propagazione di un'onda di attivazione in una via circolare in cui l'onda torna ciclicamente al suo sito di origine riattivando il sito [26].

Durante ogni normale ciclo cardiaco, al completamento dell'eccitazione del tessuto, l'impulso elettrico originato dal nodo del seno si estingue, e la seguente eccitazione prende origine da un nuovo impulso generato dal pacemaker. Le onde di eccitazione fisiologicamente si estinguono dopo che i miocardiociti siano stati attivati in quanto il tessuto cardiaco ha un tempo di refrattarietà molto lungo rispetto alla durata del periodo di eccitazione. Il rientro si presenta quando un impulso non si estingue dopo la normale attivazione del cuore e persiste, riattivando il cuore dopo il periodo refrattario. Nel setting patologico le onde di eccitazione possono bloccarsi in aree ben delimitate, ruotare intorno a queste zone di blocco e rientrare nel sito di eccitazione primitivo con cicli ripetitivi; in questo modo l'onda non si ferma mai e si propaga di continuo e continua ad eccitare il cuore in quanto trova sempre tessuti eccitabili [26]. I rientri tradizionalmente possono essere classificati in due tipi: i rientri anatomici, dove si ha una relazione provata tra il meccanismo del rientro e la struttura tissutale, e i

rientri funzionali, dove i circuiti di rientro si manifestano in zone casuali senza una chiara zona anatomica definita. Queste forme possono tuttavia coesistere in uno stesso contesto patologico e condividere molti meccanismi bio-fisici alla base [32]. Ci sono tre criteri, proposti da Mines, sui quali si basa ancora oggi la definizione di rientro: (1) per l'inizio del rientro è necessario un blocco unidirezionale; (2) l'onda di eccitazione dovrebbe viaggiare intorno al percorso in una sola direzione, ritornando al punto di origine e quindi ricominciando a viaggiare nello stesso percorso; (3) la tachicardia dovrebbe terminare quando un braccio del percorso viene tagliato o temporaneamente bloccato.

Vi sono dei requisiti per poter dare inizio e mantenere un meccanismo di rientro che a sua volta determini un'aritmia: è necessaria la presenza di tessuto miocardico con un tessuto miocardico vicino che possieda diverse proprietà elettrofisiologiche, di conduzione, di refrattarietà, e che in aggiunta questi due tessuti siano collegati distalmente e prossimalmente formando un circuito. Il circuito può essere una struttura anatomica, come un circuito di fasci di fibre di Purkinje, o un percorso definito funzionalmente, con dimensioni e forma determinate dalle proprietà elettrofisiologiche dei tessuti cardiaci in cui circola l'onda di attivazione. Un altro requisito è il blocco unidirezionale di conduzione che solitamente è il risultato dell'eterogeneità delle proprietà elettrofisiologiche. Un ulteriore requisito per avere un circuito di rientro di successo è un'area di lenta conduzione: sono aree che presentano una conduzione dell'impulso lento ma possiedono un tempo refrattario minore; infatti il fronte d'onda deve incontrare cellule eccitabili altrimenti si ha il termine dell'aritmia. Pertanto una condizione necessaria per il mantenimento dell'aritmia e quindi del rientro è che vi sia tessuto eccitabile nel punto in cui il fronte d'onda è in arrivo: il tessuto che viene inizialmente attivato dal fronte d'onda di eccitazione dovrebbe avere tempo a sufficienza per recuperare la sua eccitabilità al momento del ritorno del fronte d'onda rientrante. Pertanto la conduzione del fronte d'onda circolante deve essere sufficientemente ritardata in un percorso alternativo per consentire la scadenza del periodo refrattario nel tessuto e deve sempre esserci un gap di tessuto eccitabile davanti al fronte d'onda circolante. Questo viene appunto facilitato dalla presenza di un circuito di rientro sufficientemente lungo (di lunghezza pari o superiore alla lunghezza del circuito già percorso) o da una conduzione sufficientemente lenta in ogni punto del percorso alternativo o da un periodo refrattario sufficientemente breve.

Dal punto di vista fisiopatologico la TV associata a danno cardiaco di tipo ischemico è determinato dal fatto che l'ischemia porta a ipossia tissutale locale, deplezione di ATP, e glicolisi anaerobia che porta ad acidosi. La deplezione di ATP compromette la funzione della pompa Na^+-K^+ ATP-dipendente causando una fuoriuscita netta di K^+ all'esterno del miocita e portando dunque all'accumulo extracellulare di K^+ . Questo si traduce nella depolarizzazione del potenziale di membrana a riposo delle fibre di Purkinje sopravvissute e, come conseguenza, ad un automatismo anormale [5,6]. Inoltre l'acidificazione intracellulare e l'accumulo di ioni H^+ attivano lo scambiatore Na^+-H^+ , che estrude ioni H^+ in cambio di ioni Na^+ che entrano, causando un aumento della concentrazione di Na^+ intracellulare. Quest'ultimo attiva lo scambiatore $\text{Na}^+-\text{Ca}^{++}$ in reverse mode, che estrude Na^+ in cambio di Ca^{++} che entra, causando un accumulo di Ca^{++} nel tessuto ischemico che a sua volta porta a DADs e aritmie triggerate [55]. Inoltre la depolarizzazione della membrana provoca l'inattivazione del canale del Na^+ con riduzione della corrente rapida del Na^+ e una riduzione della salita del potenziale d'azione con conseguente rallentamento della conduzione e alterazione della refrattarietà. Gli effetti dell'ischemia sulle proprietà elettrofisiologiche del miocardio sono eterogenee: la riduzione della durata del potenziale d'azione, la riduzione della velocità di salita del potenziale d'azione e la riduzione dell'ampiezza del potenziale d'azione sono più marcati all'interno della zona centrale di ischemia e a livello del sub-epicardio rispetto alla zona di confine e al sub-endocardio. Tuttavia il miocardio circostante normale modifica le sue caratteristiche aumentando la velocità di conduzione e diminuendo il suo periodo di refrattarietà. Questa eterogeneità di durata e di refrattarietà del potenziale di azione funge da substrato per una corrente di lesione tra il tessuto ischemico e le cellule non ischemiche che si trovano nella zona di confine. Inoltre l'ischemia miocardica determina distruzione delle gap junction che determina una conduzione dell'impulso lenta e anisotropica e blocco di conduzione unidirezionale, che rappresenta un substrato per il meccanismi di rientro [5,6,56]. Un'ischemia severa prolungata e una rivascolarizzazione non di successo o ritardata aumentano il rischio di aritmia ventricolare durante un evento ischemico acuto [6]. Studi sperimentali hanno dimostrato che i meccanismi di aritmogenesi sono dinamici nei primi minuti e nelle prime ore dall'instaurarsi

dell'ischemia miocardica e che possono essere identificate due distinte fasi, una reversibile e una non reversibile [6].

Dopo un MI vero e proprio invece la maggior parte delle TV sostenute sono determinate da meccanismi alla cui base si ritrova un macrorientro che coinvolge la regione ventricolare della cicatrice. Studi sperimentali dimostrano che il substrato elettrofisiologico per la TV monomorfa si forma gradualmente nella fase subacuta per poi rimanere stabile nella fase cronica. Le caratteristiche elettrofisiologiche ed elettroanatomiche non mostrano differenze tra le TV indotte durante la fase subacuta e durante quella cronica, con siti di attivazione precoci sovrapponibili. Questi siti sono prevalentemente localizzati ai margini delle aree in cui è presente il danno in entrambe le fasi [5,6,57]. Generalmente il circuito di rientro si presenta in aree di una cicatrice fibrotica intervallata da fasci di cardiomiociti vitali con alterazione delle giunzioni intercellulari, producendo una via di attivazione a zig-zag lungo un percorso formato dalla fusione dei fasci di cellule sopravvissute, portando così ad una conduzione anisotropica non uniforme; inoltre l'eterogeneità nella composizione del tessuto e nell'innervazione autonoma in queste regioni può creare aree di lenta conduzione e di blocco, che possono favorire il meccanismo del rientro. Lo sviluppo di un blocco di conduzione è un prerequisito per iniziare una TV nella maggior parte dei casi [58].

Per quanto riguarda la cardiomiopatia dilatativa, i fattori alla base dello sviluppo della TV in questa patologia sono la fibrosi miocardica, le anomalie della membrana e lo scompaginamento dei cardiociti. La TV sostenuta è associata con la fibrosi miocardica che coinvolge grandi aree e l'anisotropia non uniforme che coinvolge sia l'endocardio che l'epicardio. I circuiti di rientro sono generalmente associati con regioni di basso voltaggio all'ECG, ovvero aree in prossimità di cicatrici. Il mappaggio cardiaco tramite cateteri nei pazienti con cardiomiopatia non ischemica mostrano che il rientro si trova attorno alla cicatrice in profondità del miocardio. Gli studi su cuori espunti di pazienti con cardiomiopatia non ischemica, invece, hanno scoperto che le zone di fibrosi, non eccitabili, creano regioni di blocco di conduzione fornendo il substrato per potenziali circuiti di rientro. La conduzione lenta attraverso fasci muscolari separati da fibrosi interstiziale può causare un percorso a zig-zag che a sua volta può favorire il rientro. È stato anche visto che i pazienti con cardiomiopatia

non ischemica che hanno una cicatrice che coinvolge dal 26% al 75% dello spessore della parete cardiaca hanno maggior probabilità che una TV possa essere indotta tramite studio elettrofisiologico. La risonanza magnetica con mezzo di contrasto solitamente mette in luce una cicatrice non transmurale spesso distribuita nella porzione basale della parete libera del ventricolo o nella porzione media del setto. La TV sostenuta è osservata più frequentemente nei pazienti che hanno una fibrosi estesa alla RM e un tessuto cicatriziale non transmurale è osservato, nella maggior parte dei pazienti, nel sito di uscita del circuito della TV. Tuttavia le cause della fibrosi nella cardiomiopatia dilatativa non ischemica non sono state ancora ben definite. All'autopsia sono solitamente visti foci sparpagliati di cardiomiociti necrotici con sostituzione fibrotica, ma non è quasi mai messa in evidenza una grande regione confluyente cicatriziale [3]. La cicatrice e la fibrosi che si hanno da eziologia non ischemica sono distintamente differenti dalla cicatrice che si ha dopo un MI; quindi i circuiti di rientro potrebbero avere delle diverse proprietà sia anatomiche che funzionali. La cicatrice nella cardiomiopatia dilatativa tende a essere più piccola e meno confluyente, il numero totale dei segmenti cicatriziali transmurali sono significativamente minori e si ha minor interessamento endocardico. Mentre l'ischemia produce un prevedibile andamento del fronte di necrosi che procede dal sub-endocardio all'epicardio, solitamente confinato al territorio di una specifica coronaria, la cicatrice nella cardiomiopatia dilatativa non ischemica ha dimostrato avere una certa predilezione per il medio-miocardio e per l'epicardio. Inoltre nella cardiomiopatia dilatativa il processo di morte cellulare e sostituzione fibrotica può essere dinamico e in continuo divenire, portando come risultato finale alla dilatazione del ventricolo sinistro e alla disfunzione sistolica [5,6]. Ciò nonostante, nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica e nei pazienti con MI vi sono diverse somiglianze nel substrato dell'aritmia: in tutti i pazienti sono osservate aree di basso voltaggio, le regioni cicatriziali sono spesso vicine all'anulus valvulare, etc.

5. Classificazione

La TV, come già specificato precedentemente, è definita dalla comparsa di almeno 3 battiti consecutivi originanti dal ventricolo indipendentemente dalla conduzione atriale o del nodo atrioventricolare, con frequenza cardiaca maggiore di 100 bpm [1]. La TV può essere classificata in relazione alla morfologia della tachicardia, in relazione alla durata della tachicardia, in relazione alla morfologia del QRS nella derivazione V1 e in relazione al substrato e i meccanismi su cui insorge la TV.

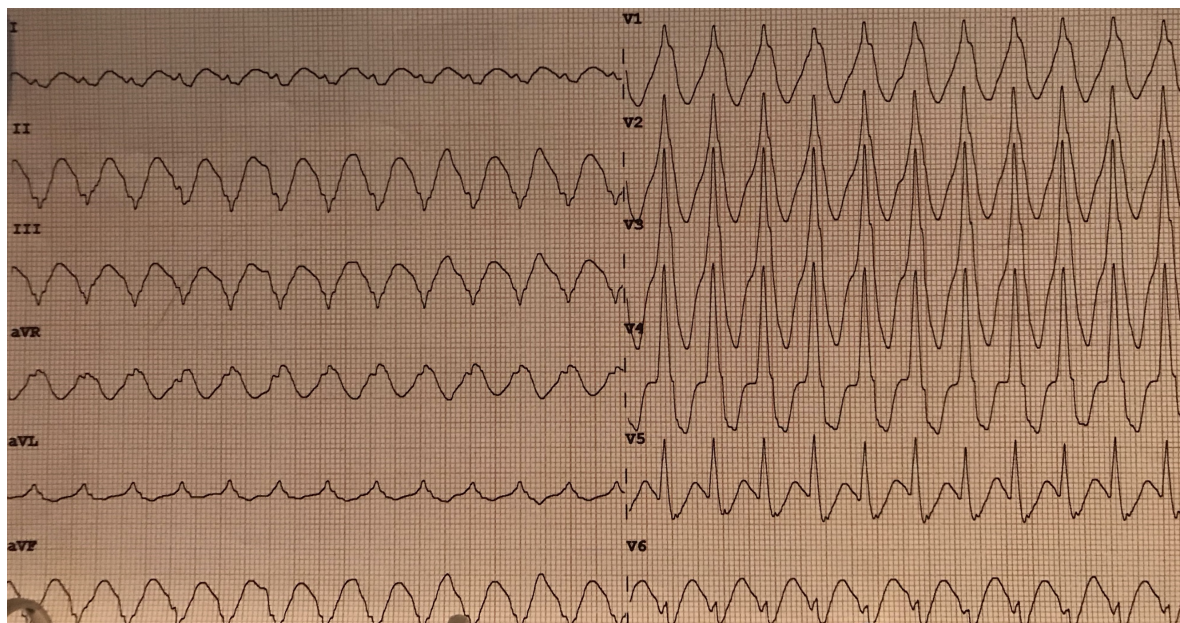


Figura 4. Tachicardia ventricolare

a. In relazione alla morfologia della tachicardia

In relazione alla morfologia della tachicardia la TV può essere distinta in TV monomorfica, TV polimorfica, TV pleomorfa, TV bidirezionale.

La TV monomorfica da battito a battito ha un QRS che mantiene sempre la stessa morfologia, e questo sta' ad indicare che la depolarizzazione ventricolare avviene tramite una stessa sequenza di attivazione, che verosimilmente prende origine da un punto fisso e costante.

La TV polimorfa, caratterizzata da complessi QRS che da battito a battito cambiano radicalmente morfologia o da complessi QRS di morfologia multiforme (ovvero con morfologia non costante per più di cinque complessi o senza una chiara linea isoelettrica tra i complessi QRS o con complessi

QRS che hanno morfologie diverse in derivazioni registrate contemporaneamente), indica invece che l'attivazione ventricolare avviene secondo diverse sequenze di propagazione dell'impulso, e quindi che non si ha un unico sito di origine degli impulsi [33]. La torsione di punta sono Tv polimorfiche associate a un intervallo QT lungo, e all'ECG è caratterizzata dalla torsione del picco del QRS sull'isoelettrica durante l'aritmia.

La TV pleomorfa ha più di un complesso QRS morfologicamente distinto durante lo stesso episodio di TV ma la morfologia del QRS non cambia continuamente.

La TV bidirezionale è associata all'alternanza battito dopo battito nell'asse del piano frontale del QRS ed è spesso associata a tossicità digitalica o a TV catecolaminergica.

Il flutter ventricolare è invece un termine che viene utilizzato per indicare una TV rapida, con 250-300 complessi/min, che ha una configurazione del QRS sinusoidale che a sua volta impedisce una chiara identificazione della morfologia del QRS [33].

b. In relazione alla durata

In relazione alla durata della tachicardia la TV può essere classificata in TV sostenuta e TV non sostenuta.

La TV non sostenuta è una tachicardia che ha una durata minore di 30 secondi e termina spontaneamente. È relativamente comune sia nei pazienti con cuore strutturalmente normale sia in pazienti con SHD, e in questo ultimo caso è indicata la terapia della cardiopatia sottostante piuttosto che quella della TV non sostenuta [34,35]. La TV non sostenuta è ritrovata in circa il 6% dei pazienti valutati per palpitazioni [36].

Prendendo in considerazione la TV non sostenuta non associata a cardiopatia (dunque in cuore strutturalmente normale), quella correlata ad esercizio fisico è relativamente comune e sembra essere associata a una peggiore prognosi quando si manifesta durante il periodo di recupero [37,38]. Se la TV non sostenuta è polimorfa richiede una valutazione accurata sia nei casi sintomatici sia nei casi non sintomatici per la presenza di un problema ischemico alla base. Un'importante aritmia genetica

che si manifesta come TV non sostenuta è la TV polimorfa catecolaminergica [39,40]. Questa condizione si manifesta tipicamente come TV bidirezionale o polimorfa i cui trigger sono la stimolazione simpatica o l'esercizio fisico ed è associata ad un maggiore rischio di morte cardiaca improvvisa; è una condizione non rara negli atleti [41,42]. Altre cause responsabili della TV non sostenuta su cuore strutturalmente sano sono anomalie elettrolitiche o sindrome del QT lungo.

La TV non sostenuta su SHD è molto frequente nella malattia cardiaca ischemica in cui può essere ritrovata dal 30% all'80% dei pazienti durante il monitoraggio tramite ECG a lungo termine, anche se spesso risulta essere asintomatica [43]. Non ci sono studi che abbiano dimostrato un beneficio sulla mortalità della soppressione della TV non sostenuta tramite ablazione cardiaca e per questo motivo in questi casi il trattamento non è indicato. Quando la TV non sostenuta si manifesta da 48 ore in poi dopo un MI si ha un aumento di mortalità e morbilità anche se asintomatica [44]. Prendendo invece in considerazione i pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica, il significato prognostico della TV non sostenuta è incerto e non ci sono studi che stabiliscono un giusto trattamento per questo tipo di pazienti [45].

La TV viene definita sostenuta quando ha una durata superiore ai 30 secondi o quando richiede un intervento (es. cardioversione), anche prima dei 30 secondi a causa della compromissione emodinamica, per poter terminare e quindi non lo fa spontaneamente. La TV sostenuta può essere sotto-classificata in TV sostenuta monomorfa e polimorfa; nella maggior parte dei casi occorrono nel contesto di una patologia miocardica, ma possono essere anche idiopatiche e presentarsi in pazienti che non presentano patologie strutturali cardiache.

La TV sostenuta monomorfa in assenza di SHD è solitamente associata a discreta prognosi [43]. Raramente possono avere un decorso clinico maligno, di solito quando si presentano con un ritmo molto elevato [46]. La TV sostenuta tuttavia, nella maggior parte dei pazienti che si presentano per una terapia, si manifesta in SHD. L'eziologia più frequente, come visto anche per la TV non sostenuta, è quella ischemica, che comprende circa il 60% dei pazienti per cui è stato impiantato un ICD [47]. La TV sostenuta in questi casi è associata ad un aumento della mortalità quando sia presente

una riduzione della funzione sistolica ventricolare [48,49]. In questi pazienti, in cui come già detto è spesso impiantato un ICD, molti studi mettono in relazione l'aumento della mortalità e la riduzione della qualità di vita con l'aumentare degli shocks, sia appropriati che inappropriati, erogati dall'ICD; questa associazione sembra essere in funzione della patologia cardiaca stessa e non tanto come conseguenza degli shocks [50,51].

La TV sostenuta polimorfa si presenta a differenza della monomorfa con complessi QRS che si modificano continuamente battito dopo battito, indicando una variazione della sequenza di attivazione ventricolare. Dopo la rianimazione cardiopolmonare e la protezione della funzione cerebrale, in un paziente con TV sostenuta polimorfa lo step diagnostico iniziale deve essere l'esclusione di una sindrome coronarica acuta. La causa ischemica per queste aritmie è molto comune e l'angiografia coronarica e la rivascolarizzazione migliorano di molto la prognosi [52]. I pazienti che hanno un'alteredata funzione sistolica del ventricolo sinistro dopo MI (LVEF <35%) sono a più alto rischio di morte cardiaca improvvisa nei primi 3 mesi. In assenza di evidenza di ischemia miocardica la struttura e la funzione del tessuto cardiaco deve essere valutata con ecocardiografia.

I pazienti con TV sostenuta polimorfa senza malattia cardiaca strutturale sono pazienti in cui probabilmente l'aritmia ha preso origine da una sindrome aritmica ereditaria come la sindrome del QT lungo, la TV catecolaminergica polimorfa, la sindrome di Brugada [52]. In questi casi un ECG a 12 derivazioni a riposo dovrebbe essere registrato il più vicino possibile all'episodio di TV per avere una maggior probabilità di fare una diagnosi corretta; l'utilizzo della manovra di Valsava può incrementare la sensibilità dell'ECG 12 derivazioni nell'identificare qualche trigger [53,54].

Nei pazienti con TV sostenuta polimorfa con patologia cardiaca sottostante la sindrome coronarica acuta e le onde Q molto ampie, espressione di un pregresso infarto, sono identificate come cause principali. Inoltre anche un'ischemia transitoria miocardica può indurre una TV sostenuta polimorfa, specialmente durante condizioni di stress o di esercizio fisico. Quindi la presenza di un tratto ST sotto-slivellato o sopra-slivellato o la presenza di un'onda Q ampia in un paziente con TV sostenuta polimorfa deve indurre a fare un'angiografia coronarica. Se invece non si hanno evidenze di ischemia all'ECG è indicata una valutazione della perfusione coronarica non invasiva.

La TV viene definita incessante nelle condizioni in cui si ha un TV sostenuta che si mantiene per diverse ore nonostante gli interventi ripetuti effettuati, come la cardioversione. Meno comunemente la TV incessante si manifesta come ripetuti bursts di TV che terminano spontaneamente per alcuni battiti sinusali per poi essere seguiti da un suggestivo burst di TV. Quest'ultima forma è più caratteristica delle TV idiopatiche.

c. In relazione alla morfologia del QRS

La TV può inoltre essere classificata in relazione alla morfologia del QRS in derivazione V1. La TV monomorfica può essere classificata valutando la morfologia del QRS con un pattern simil blocco di branca destra o con pattern simil blocco di branca sinistra. Le TV con un pattern simil blocco di branca sinistro hanno una polarità del QRS prevalentemente negativa in V1 e al contrario le TV con un pattern simil blocco di branca destro hanno una polarità del QRS in V1 prevalentemente positiva. È importante sottolineare che questa classificazione prende in considerazione la morfologia del QRS solo in V1 e che la TV potrebbe non presentare altre caratteristiche del blocco di branca nelle altre derivazioni. Inoltre la determinazione che la TV abbia un pattern simil blocco di branca destro o sinistro non aiuta di per sé ad effettuare la diagnosi; tuttavia questa valutazione dovrebbe essere fatta inizialmente in quanto ha delle implicazioni per la valutazione di altre caratteristiche dell'ECG, come ad esempio l'asse del QRS, la durata del QRS e la morfologia del QRS [3].

d. In relazione al substrato

In relazione al substrato su cui la TV si manifesta può presentarsi in pazienti non affetti da cardiomiopatie o in pazienti affetti da cardiomiopatie.

Prendendo in considerazione i pazienti affetti da cardiomiopatie la TV si può manifestare in pazienti affetti da cardiopatia ischemica, cardiomiopatia dilatativa e ipertrofica, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro, etc.

Nella cardiopatia ischemica il meccanismo alla base della TV consiste nel rientro che coinvolge la cicatrice infartuale e in particolare le aree della cicatrice a conduzione alterata. Generalmente in

questi casi la TV è monomorfa, ma talvolta è possibile vedere TV polimorfa a causa della presenza di diversi siti di uscita dal medesimo circuito che portano a diversi pattern di attivazione del ventricolo, o a causa dell'inversione della direzione di rientro nello stesso circuito, o a causa dell'utilizzo di altri circuiti presenti nella cicatrice infartuale. Generalmente la TV monomorfa si presenta nella fase cronica, mentre quella polimorfa si presenta durante l'ischemia attiva o infarto. Nonostante le nuove terapie e i nuovi approcci ablativi il tasso di recidive per le TV su cardiopatia ischemica rimane elevato in quanto vi sono circuiti multipli alla base dell'aritmia [4].

Anche la cardiomiopatia ipertrofica e la cardiomiopatia dilatativa possono essere associate a TV: in questi casi il rientro branca-branca potrebbe rappresentare il meccanismo alla base delle TV e potrebbe essere trattato mediante ablazioni della branca destra [4].

La displasia aritmogena del ventricolo destro può allo stesso modo presentarsi come TV e in questo caso avrà morfologia tipo blocco di branca sinistra, in quanto la TV origina dal ventricolo destro, spesso con deviazione assiale a destra e onde T invertite nelle derivazioni precordiali destre [4].

6. Clinica

La sintomatologia della TV dipende dalla frequenza ventricolare, dalla durata della tachicardia, dalla presenza e dalla gravità della cardiopatia sottostante e dalle condizioni del circolo periferico. La TV si può manifestare come episodi brevi, asintomatici, non sostenuti oppure come eventi sostenuti che se a frequenze minori o in cuori normali possono essere emodinamicamente stabili, altrimenti manifestarsi con instabilità emodinamica. In alcuni pazienti inizialmente possono essere presenti episodi di TV non sostenuti ma con il tempo possono trasformarsi in episodi sostenuti, con maggior probabilità sintomatici. Circa il 50% dei pazienti che vengono trattati per TV ricorrente sintomatica presenta una cardiopatia ischemica, altri pazienti sono invece affetti da cardiomiopatia, mentre un numero inferiore è affetto da malattie elettriche primarie quali anomalie ereditarie dei canali ionici, prolasso valvolare mitralico, cardiopatie valvolari, cardiopatie congenite [4].

Clinicamente la TV si presenta in modo diverso in relazione alla presenza o meno di una cardiopatia

di base (viene presa in considerazione la patologia coronarica); i sintomi e i segni sono in gran parte sovrapponibili, quello che differenzia le due situazioni sono la frequenza con cui si manifestano i sintomi, le condizioni in cui si presentano i sintomi e in parte anche i sintomi stessi.

La presentazione clinica della TV nei pazienti con malattia coronarica è variabile, ma nella maggior parte dei casi la sintomatologia è presente al contrario della TV idiopatica, in quanto l'individuo si presenta già con una cardiopatia alla base. Nell'ambito dell'ischemia acuta la TV può manifestarsi con palpitazioni, peggioramento dell'angina di base, e più spesso con sincope e arresto cardiaco. Nell'ischemia cronica invece la TV si può manifestare con uno spettro di sintomi che vanno da sintomi lievi, come le palpitazioni, a sintomi di gravità crescente dovuti all'ipoperfusione, come vertigini, stato mentale confuso, presincope e sincope, fino ad arrivare all'incremento dell'insufficienza cardiaca e allo shock cardiogeno. Le conseguenze emodinamiche associate alla TV sono correlate alla frequenza ventricolare, alla durata, alla disfunzione ventricolare già presente e alla perdita della sincronia atrio-ventricolare. Tuttavia, una TV incessante, anche a frequenza relativamente lenta, può determinare insufficienza cardiaca [3].

La TV idiopatica non sempre ha una manifestazione clinica evidente ed eclatante. Quando presenti, i sintomi sono lievi in molti pazienti, e solo in una minor parte sono invalidanti (come avviene invece nella maggior parte dei casi quando vi è una cardiopatia alla base). La maggior parte dei pazienti presenta palpitazioni, il 50% vertigini e meno del 10% si presenta con sincope. I sintomi nella maggior parte dei casi sono attribuiti al BEV e alla successiva pausa compensatoria e successivamente al battito di forza aumentata: il paziente riferirà la sensazione che il cuore si sia fermato e che poi abbia fatto un battito più intenso e percepito fino al collo o alla testa [59]. Non di rado, a causa della ridotta funzionalità cardiaca, la presentazione iniziale può essere correlata all'intolleranza allo sforzo, manifestandosi con dispnea e affaticamento. Altri pazienti invece possono essere totalmente asintomatici ed essere individuati tramite la valutazione del polso, che viene percepito irregolare, o tramite registrazioni cardiache eseguite per altri motivi clinici: in questi casi si può intercettare la manifestazione come TV o come BEV [57,60]. Più frequentemente i pazienti presentano frequenti BEVs o

cicli ripetuti di TV non sostenuta, meno frequentemente invece si osserva TV sostenuta. La TV idiopatica generalmente è provocata da stress fisico o emotivo (o eccitanti come la caffeina) ma non di rado, tuttavia, può rimanere quiescente durante l'esercizio e presentarsi durante la fase di recupero o durante il riposo. Inoltre, nelle donne, la frequenza dell'aritmia tende a essere maggiore durante i periodi in cui si hanno variazioni ormonali.

Frequenti TV non sostenute idiopatiche possono precipitare ad una forma di insufficienza ventricolare irreversibile e presentarsi con i classici sintomi dello scompenso cardiaco. Altrimenti tali aritmie possono anche esacerbare la pre-esistente insufficienza ventricolare, e questa è una causa di perdita di stimolazione biventricolare efficace nei pazienti con scompenso cardiaco trattati con terapia di re-sincronizzazione. I pazienti, al primo incontro clinico, spesso presentano sia BEVs che disfunzione ventricolare sinistra: in questi casi può essere difficile determinare l'insorgenza dei BEVs e se la cardiomiopatia è indotta o peggiorata dai BEVs [57,61].

7. Diagnosi

I pazienti con TV richiedono una valutazione completa per stabilire se sia presente o meno una patologia strutturale cardiaca.

In aggiunta alla valutazione della storia clinica del paziente e alla storia familiare deve essere effettuato un esame obiettivo completo, e a tutti i pazienti deve essere effettuato un ECG a 12 derivazioni il più vicino possibile, dal punto di vista temporale, all'episodio di TV: così facendo la possibilità di fare una diagnosi corretta tramite ECG è più alta. All'ECG la diagnosi è suggerita dalla comparsa di 3 o più BEV consecutivi, di forma anomala, durata maggiore a 120ms, con frequenza maggiore a 100bpm, con un vettore di ST-T diretto dalla parte opposta rispetto alla più ampia deflessione del QRS [4]. L'intervallo R-R può essere regolare o variabile; in quest'ultimo caso la TV può prendere origine o dalla stessa zona, in cui si hanno probabilmente vie di uscita diverse, oppure presentano zone di origine multipla. L'attività dell'atrio può essere indipendente rispetto a quella ventricolare o può essere attivata per via retrograda dai ventricoli. L'ECG può mettere in evidenza una sindrome

aritmica come la sindrome del QT lungo, la sindrome di Brugada o la sindrome da ripolarizzazione precoce. In alcuni casi può essere d'aiuto il monitoraggio ambulatoriale per identificare queste tipologie di aritmie [62].

A volte dal punto di vista elettrocardiografico può tuttavia risultare difficile la distinzione tra TV e TSV (tachicardia sopra-ventricolare) in quanto le caratteristiche delle due aritmie possono sovrapporsi e un TSV può mimare i criteri stabile per la TV. Infatti la presenza di complessi ventricolari con morfologia atipica e prolungata indicano soltanto che la conduzione intraventricolare è anomala: questo si può verificare anche nei ritmi sopraventricolari a causa di un pre-esistente blocco di branca, di una conduzione aberrante da incompleto recupero della ripolarizzazione o di una conduzione lungo vie accessorie. Al contrario battiti ectopici che originano dal ventricolo solo in casi eccezionali possono avere una durata e forma normali. La TV rappresenta comunque la causa più comune di tachicardia a complesso QRS largo.

L'ecocardiografia deve essere considerata in tutti i pazienti per valutare la presenza di una patologia cardiaca strutturale. Se l'ecocardiografia non è diagnostica/concludente o non escluda il sospetto di un'alterazione cardiaca, la RM cardiaca può essere la tecnica più adeguata per escludere la presenza di una cicatrice, la displasia aritmogena del ventricolo destro, la cardiomiopatia ipertrofica, la sarcoidosi cardiaca, la cardiomiopatia dilatativa. La RM con mdc si basa sullo studio delle differenti velocità di wash-in e wash-out nel tessuto cardiaco del mezzo di contrasto (gadolinio), e questo rappresenta un'indagine molto utile per la diagnosi di cicatrici, per valutare la presenza di fibrosi o di zone ricche di grasso e fibrosi nel contesto del miocardio [62]. Valutare la presenza di una cardiopatia di base è infatti di fondamentale importanza nel contesto della TV, in quanto ha risvolti diagnostici, terapeutici e prognostici.

Nei pazienti con un rischio cardiovascolare moderato può risultare utile anche un test sotto sforzo per smascherare la presenza di una sottostante ischemia miocardica. La presenza di BEV polimorfi durante il test da sforzo suggerisce la diagnosi di TV polimorfa catecolaminergica o ischemica [62]. Un paziente che si presenta con una storia di sincope o di palpitazioni sostenute ma senza una diagnosi certa di TV può beneficiare di uno studio elettrofisiologico con stimolazione del ventricolo.

Si prendono ora in considerazione gli approcci diagnostici iniziali rispetto al paziente con cardiopatia strutturale su cui si instaura TV e rispetto al paziente in cui non vi è cardiopatia alla base del quadro clinico.

a. Pazienti con cardiopatia strutturale

Nel caso di un paziente con cardiopatia ischemica alla base del quadro clinico che si presenta con i sintomi (es. sincope) di una probabile TV è necessario identificare e quantificare il tipo e l'impatto della TV. In aggiunta all'ECG a 12 derivazioni potrebbe essere necessario utilizzare un monitoraggio cardiaco ambulatoriale (monitoraggio secondo Holter) o l'impianto di un loop recorder, per monitorare il tipo e l'impatto clinico dell'aritmia. Nei pazienti portatori di ICD i dati memorizzati sul device, come la morfologia del tracciato ECG, potrebbero essere utilizzati per identificare la TV.

Le prime indagini nei pazienti con TV post-MI dovrebbero valutare le cause reversibili che potrebbero determinare l'aritmia; queste includono le alterazioni elettrolitiche, ischemia acuta, scompenso cardiaco, ipossia, ipotensione, farmaci, anemia.

Si passa poi alla valutazione dell'ischemia acuta: sebbene la TV sostenuta ricorrente sia raramente causata da ischemia miocardica acuta (in pazienti con malattia coronarica conosciuta), la valutazione diagnostica per questa è giustificata per migliorare l'outcome del paziente, soprattutto se precedenti episodi di TV hanno causato compromissione emodinamica. Questa valutazione può includere l'esame ecocardiografico, test da sforzo, esame elettrofisiologico. Nei pazienti con ischemia miocardica reversibile può essere presa in considerazione la rivascolarizzazione coronarica e questo intervento può ridurre il rischio di aritmie ventricolari mortali.

I test elettrofisiologici devono invece essere considerati nei pazienti post-MI quando questi si presentano con una sincope di non chiara origine o palpitazioni sostenute. Inoltre possono essere utilizzati anche per la stratificazione del rischio dopo MI nei pazienti con cardiomiopatia ischemica e TV non sostenuta. Tuttavia il test elettrofisiologico non è raccomandato in pazienti con TV sostenuta se non quando sia pianificata un'ablazione trans-catetere. La stimolazione programmata induce TV in oltre il 90% dei pazienti con storia di TV [33].

b. Pazienti con TV idiopatica

La diagnosi di TV idiopatica è una diagnosi di esclusione. La patologia strutturale cardia, come la cardiomiopatia e la patologia coronarica, devono essere sempre escluse, solitamente tramite test da sforzo o con l'ecocardiografia. L'angiografia coronarica è giustificata nei casi di disfunzione sistolica del ventricolo sinistro e in presenza di fattori di rischio coronarici. Le caratteristiche diagnostiche della TV idiopatica comprendono un cuore strutturalmente normale e una morfologia del QRS che coincida con il sito di origine tipico delle TV idiopatiche (in particolare dal tratto di efflusso ventricolare destro e sinistro, right-left ventricular outflow tract, RVOT o LVOT). Solitamente l'ecocardiografia è normale.

All'ECG di superficie solitamente durante il normale ritmo sinusale non ci sono alterazioni. Circa il 10% dei pazienti ha un blocco di branca destra. Le TV idiopatiche sono caratterizzate da TV non sostenute interrotte per brevi periodi da ritmo sinusale normale. La TV parossistica indotta da sforzo è caratterizzata da episodi di TV sostenuta scatenati da esercizio fisico o stress emozionale.

Il monitoraggio secondo Holter può studiare meglio l'aritmia e correlare questa con eventuali sintomi. Il monitoraggio in questione è più adatto quando i sintomi si presentano di rado. Solitamente la TV idiopatica si presenta ad uno specifico range di bpm cardiaci e spesso le TV si presentano in clusters, e più frequentemente durante il mattino o durante le ore del tardo pomeriggio. Le TV focali sono molto sensibili alle variazioni autonome, con conseguente scarsa riproducibilità quotidiana, dunque la registrazione per 24 ore potrebbe non riflettere la situazione reale. Quando frequenti BEVs sono altamente sospettati potrebbe essere necessario ottenere registrazioni estese con Holter da 48 a 72 ore [57].

I test da sforzo sono raccomandati per la valutazione dei pazienti che hanno sintomi correlati all'esercizio fisico, ma potrebbero non essere utili dal punto di vista clinico in quelli in cui l'aritmia sia già stata documentata da uno studio ambulatoriale [60]. Il test da sforzo può fare riprodurre al paziente la TV clinica nel 25-50% delle volte. La TV si può manifestare sia come sostenuta sia come non sostenuta e può iniziare sia durante l'esercizio sia durante il periodo di riposo: in entrambi i casi

questi sono esempi di come la TV dipenda, per la sua induzione, da una specifica frequenza cardiaca [63].

La RM deve essere presa in considerazione quando è sospettata una patologia cardiaca strutturale nonostante l'ecocardiografia normale. La RM può aiutare ad escludere la displasia aritmogena del ventricolo destro, amiloidosi, sarcoidosi, e può aiutare a valutare la presenza e l'estensione di una cicatrice miocardica nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra [64].

8. Principi di terapia

Verranno presi in considerazione, nel relativo ordine, i trattamenti sia in acuto sia in cronico della TV nel contesto della patologia cardiaca ischemica e della TV idiopatica. Verrà caratterizzata maggiormente la terapia farmacologica e le indicazioni all'impianto dell'ICD per tutte le situazioni, mentre la terapia ablativa verrà trattata più approfonditamente nei capitoli successivi.

a. Tachicardia ventricolare e cardiopatia ischemica acuta

Si considera inizialmente la terapia acuta nel caso di aritmie ventricolari in un paziente con cardiopatia ischemica acuta. Quando le aritmie ventricolari sono determinate da un'ischemia acuta, la ri-perfusione immediata è di cruciale importanza. In aggiunta possono essere iniziati anche i beta-bloccanti, se presenti dovrebbero essere corrette le anomalie elettrolitiche, dovrebbe essere ottimizzato il trattamento dello scompenso cardiaco e tutti i farmaci pro-aritmici dovrebbero essere interrotti [6,7]. Per i BEV e la TV non sostenuta i farmaci antiaritmici, eccezione fatta per i beta-bloccanti, non dovrebbero essere prescritti in quanto questa strategia non aumenterebbe la sopravvivenza né a breve né a lungo termine; al contrario in alcuni casi potrebbero addirittura aumentare la mortalità. Tuttavia quando l'impatto dei BEVs o della TV non sostenuta sembrano essere troppo grandi per essere supportati dalla sola terapia beta-bloccante e hanno un impatto significativo sulla condizione clinica, il trattamento con antiaritmici come amiodarone potrebbe risultare utile [6,7].

Per la TV sostenuta l'iniziale strategia terapeutica è dettata dal grado di compromissione emodinamica presente. Il trattamento dovrebbe seguire il protocollo di supporto avanzato di rianimazione cardiovascolare. La cardioversione elettrica è raccomandata per la TV che causa una severa sintomatologia di angina, scompenso cardiaco o deterioramento emodinamico. La presenza di TV polimorfe ricorrenti potrebbe essere dovuta ad una incompleta riperfusione o alla ricorrenza di un'ischemia acuta, in particolar modo se si ha la presenza di alterazioni del segmento ST o dell'onda T durante il normale ritmo sinusale. In questi casi devono essere immediatamente considerati un'angiografia coronarica e un'eventuale rivascolarizzazione [33,6].

Nei pazienti con TV sostenuta e stabilità emodinamica l'amiodarone è il farmaco di scelta. La procainamide e il sotalolo sono delle valide alternative [33].

Nei pazienti che mostrano TV resistenti ai farmaci e che si manifestano come storm aritmici, la modulazione neuronale (anestesia epidurale toracica, denervazione simpatica cardiaca sinistra o bilaterale) può ridurre significativamente la severità dell'aritmia. Anche la sedazione profonda e la ventilazione meccanica possono essere utili in questi pazienti. Il supporto emodinamico meccanico (come ad esempio i devices per il supporto del ventricolo sinistro) dovrebbe essere considerato per la stabilizzazione emodinamica [65,66,67].

Altrettanto importante, nei pazienti con ischemia miocardica ma senza aritmie ventricolari, è effettuare un trattamento antiaritmico profilattico [7].

b. Tachicardia ventricolare e cardiopatia ischemica cronica

Diverso è invece l'approccio che si ha nel paziente con cardiopatia ischemica cronica. Nei pazienti con aritmie ventricolari i farmaci antiaritmici possono essere considerati una terapia aggiuntiva nei pazienti con ICD che hanno sintomi frequenti o con scariche frequenti del dispositivo innescate da aritmie ventricolari. La terapia farmacologica antiaritmica può essere anche considerata per tutti i pazienti con elevato carico di BEVs o TV non sostenute che sono refrattarie ai beta-bloccanti e causano sintomi significativi, portano a peggioramento della cardiopatia ischemica o interferiscono con la terapia di re-sincronizzazione cardiaca [11].

È importante sottolineare che, eccezion fatta per i beta-bloccanti, i farmaci antiaritmici non si sono dimostrati efficaci nel ridurre la mortalità nei pazienti con TV sostenuta. La significativa riduzione degli episodi di TV con farmaci antiaritmici non sembra correlarsi a una riduzione della mortalità. Perciò l'obiettivo dei farmaci antiaritmici nei pazienti con TV è migliorare la qualità di vita dei pazienti sintomatici o in quelli in cui la TV porta a frequenti shock dell'ICD.

Ci sono tre indicazioni principali per somministrare la terapia antiaritmica insieme all'ICD: per ridurre la frequenza delle aritmie ventricolari in pazienti con scariche dell'ICD troppo frequenti, per ridurre la frequenza della TV in modo che sia meglio tollerata dal punto di vista emodinamico e sia più facilmente controllabile tramite cardioversione a bassa energia, per sopprimere alte aritmie che causano sintomi o interferiscono con la funzione dell'ICD [11].

Quando pazienti in cura con ICD richiedono dei farmaci a causa dei frequenti shocks, vari studi supportano l'ottimizzazione della terapia con beta-bloccanti. Quando è richiesta una terapia a lungo termine, i farmaci che sono più comunemente usati sono amiodarone e sotalolo. Il sotalolo è meno efficace rispetto all'amiodarone ma ha anche meno effetti collaterali rispetto a questo. Il sotalolo è in genere evitata quando si ha una LVEF eccessivamente ridotta a causa dei suoi effetti inotropi negativi. Nei pazienti in cui non posso utilizzare amiodarone o sotalolo è stato proposto l'utilizzo di dofetilide. I farmaci antiaritmici di classe IC (flecainide e propafenone) non sono invece raccomandati in pazienti con un precedente MI [60].

La terapia antiaritmica profilattica non si è dimostrata possedere effetti benefici, anzi può essere dannosa nei pazienti con patologia coronarica, anche in quelli considerati ad alto rischio di cardiopatia strutturale.

La terapia con il defibrillatore cardiaco impiantabile (implantable cardioverter defibrillator, ICD) ha dimostrato avere dei benefici sulla mortalità nei pazienti con patologie strutturali cardiache e storia di TV (si tratta dunque di prevenzione secondaria tramite ICD); si ha una riduzione assoluta del 7% e una riduzione relativa del 25% per tutte le cause di mortalità rispetto alla terapia con amiodarone [63].

L'impianto di un ICD è raccomandato come prevenzione secondaria nei pazienti con un precedente arresto cardiaco o con una TV sostenuta, anche quando la funzione sistolica è normale e persino nei pazienti sottoposti con successo ad ablazione con catetere della TV o che rispondono alla terapia antiaritmica, perché questi due ultimi approcci non riducono abbastanza il rischio residuo di morte cardiaca improvvisa. L'impianto di ICD è anche raccomandato nei pazienti con sincope e TV sostenuta inducibile. L'aspettativa di vita del paziente deve essere maggiore ad un anno.

Sebbene alcuni studi abbiano messo in dubbio il beneficio dell'ICD rispetto alla terapia farmacologica in pazienti con TV e LVEF superiore al 40%, ancora le raccomandazioni non sono stratificate sul LVEF.

La TV sostenuta che si verifica entro 24-48 ore da un infarto miocardico acuto è solitamente considerata il risultato di un evento aritmogeno transitorio e reversibile, quindi relativamente benigno e non prevede un aumento di rischio di eventi aritmici ricorrenti. In questi casi non è raccomandato l'impianto precoce di ICD a meno che la rivascolarizzazione coronarica non sia possibile o che ci sia l'evidenza di una pre-esistente disfunzione del ventricolo sinistro [7]. D'altro canto l'impianto di ICD è raccomandato a tutti i pazienti che sviluppano TV sostenuta dopo le prime 48 ore da un MI o nel contesto di un MI complicato.

Sebbene gli ICD migliorino la sopravvivenza globale, non eliminano il substrato responsabile di aritmie sostenute. Inoltre gli shocks erogati dall'ICD, sia appropriati che inappropriati, sono associati ad un'aumentata mortalità e a una ridotta qualità di vita. Per ridurre il rischio di questi eventi, i criteri di rilevamento dell'ICD e gli impulsi generati dall'ICD dovrebbero essere programmati per minimizzare gli shocks inappropriati, come ad esempio gli shocks per le TV potenzialmente auto-terminanti.

Per quanto riguarda la prevenzione primaria le attuali linee guida raccomandano l'impianto profilattico dell'ICD nei pazienti con un precedente MI e una LVEF minore al 35% che sotto sottoposti ad un'ottima gestione medica. Queste raccomandazioni sono basate sulla relazione che esiste tra riduzione della LVEF e mortalità cardiovascolare oltre ai risultati dello studio MADIT II. Questo studio ha dimostrato chiaramente un beneficio sulla mortalità da parte dell'ICD profilattico in pazienti con storia di MI e una riduzione severa della LVEF minore al 30%.

Durante il periodo acuto e sub-acuto dopo MI il substrato dell'aritmia è dinamico; la funzione ventricolare sinistra può migliorarsi in più del 70% dei pazienti. Sebbene il rischio di morte cardiaca improvvisa è più alto il primo mese dopo MI, non ci sono attualmente delle strategie per stratificare il rischio che possano guidare il corretto impianto profilattico dell'ICD. Infatti i trial per lo studio della prevenzione primaria con ICD hanno fallito nel dimostrare una riduzione della mortalità per tutte le cause nel post infarto precoce.

Di conseguenza le attuali linee guida raccomandano di evitare l'impianto degli ICD nelle prime fasi dopo MI. Pertanto, in un primo momento dopo MI, la terapia medica e la rivascolarizzazione coronarica dovrebbero essere il cardine della terapia. La LVEF dovrebbe essere misurata almeno dopo 40 giorni dopo MI e, se rimane al 35% o meno, il paziente dovrebbe essere considerato per l'impianto dell'ICD. È controverso se il tempo di 40 giorni debba essere applicato anche nei pazienti che hanno avuto un infarto cardiaco e che hanno una disfunzione ventricolare sinistra e che precedentemente avevano soddisfatto i criteri per un impianto dell'ICD come prevenzione primaria. Poiché questi pazienti hanno un aumentato tasso di mortalità non aritmica, che molto probabilmente non è influenzata dall'utilizzo dell'ICD, alcuni autori raccomandano, anche in questo caso, di aspettare 40 giorni per l'impianto dell'ICD [8,75,76].

c. Tachicardia ventricolare idiopatica

Per quanto riguarda invece la TV idiopatica, la maggior parte di queste forme per terminare, in acuto, necessita di manovre vagali o della somministrazione endovenosa di adenosina. Un'alternativa è il verapamil endovena, a condizione che il paziente abbia un'adeguata pressione arteriosa e abbia una precedente diagnosi di una TV sensibile al verapamil. Nel caso di instabilità emodinamica è necessario intervenire con una cardioversione di emergenza.

In cronico, data generalmente una buona prognosi a lungo termine, la rassicurazione e il monitoraggio senza nessuna terapia farmacologica sono i trattamenti di scelta per i pazienti con TV idiopatica che sono asintomatici o minimamente sintomatici e hanno una funzione ventricolare nella norma. Un follow-up annuale con monitoraggio elettrocardiografico ed ecocardiografico è raccomandato a tutti

i pazienti con BEVs frequenti per monitorare un possibile sviluppo di una cardiomiopatia, che a tal punto dovrebbe indurre l'inizio di una terapia [68,69,70].

Molti pazienti con frequenti BEVs o TV non sostenute non manifestano palpitazioni e presentano primariamente sintomi cardiaci "occulti", come debolezza, affaticamento, intolleranza allo sforzo: questi pazienti non dovrebbero essere etichettati come asintomatici e questi sintomi non dovrebbero essere trascurati [69,71,72].

La terapia farmacologica può essere presa in considerazione in tutti i pazienti sintomatici. I beta-bloccanti, il verapamil e il diltiazem sono i trattamenti di prima linea. Tuttavia questi farmaci hanno un modesto tasso di efficacia e non sono solitamente ben tollerati dai pazienti giovani. Sebbene gli antiaritmici di classe I e classe III siano più efficaci nel ridurre l'impatto dei BEVs, non sono considerati farmaci di prima linea a causa del loro potenziale effetto pro-aritmico e per un profilo di effetti collaterali maggiore [69,73,74].

L'impianto dell'ICD è raccomandato nei pazienti con un precedente arresto cardiaco. La terapia con ICD deve essere anche considerata per i pazienti con TV idiopatiche "maligne", che si manifestano con TV polimorfiche, con sincope e per le quali l'ablazione tramite catetere non riesce completamente ad eliminare i BEV alla base.

Nei pazienti che presentano frequenti BEVs e disfunzione sistolica sinistra, che hanno un'indicazione per l'impianto dell'ICD come prevenzione primaria, è sempre meglio considerare misure terapeutiche per ridurre l'impatto dei BEVs prima di impiantare un ICD profilattico. L'eliminazione dei BEVs con l'ablazione trans-catetere si è dimostrata migliorare la funzione ventricolare sinistra entro qualche mese nella maggior parte dei pazienti. L'ICD profilattico in questi pazienti spesso si traduce sfortunatamente in shock inappropriati innescati da frequenti episodi di TV idiopatica non sostenuta. Pertanto evitare l'ICD e rivalutare entro 6 mesi dall'ablazione sembra essere una strategia sicura e appropriata [72,75].

LA TERAPIA ABLATIVA DELLE TACHICARDIE VENTRICOLARI

1. Indicazioni alla terapia ablativa

Verranno di seguito descritte le raccomandazioni, frutto del più recente consensus statement dell'European Society of Cardiology (ESC), per le ablazioni trans-catetere delle aritmie ventricolari, organizzate in relazione al substrato alla base dell'aritmia. In ogni raccomandazione sono impliciti diversi punti: (1) la procedura deve essere svolta da un elettrofisiologo con un'esperienza appropriata per la procedura; (2) il tipo di paziente e la procedura variano di molto per complessità, e alcuni pazienti e alcune situazioni meritano più esperienza da parte dell'operatore o dei centri con maggior esperienza; (3) il consenso informato e i valori del paziente sono fondamentali per decidere se procedere o no in ogni procedura. Perciò, in alcuni scenari clinici, iniziare o continuare la terapia medica piuttosto che una terapia ablativa potrebbe essere l'opzione più appropriata, anche quando si ha una raccomandazione di classe 1 per l'ablazione. Ci potrebbero essere scenari che non sono compresi nella trattazione e per i quali non c'è letteratura o quest'ultima è veramente povera: in questi casi il medico e il paziente decidono in accordo tra di loro.

a. Aritmie ventricolari idiopatiche

Per quanto riguarda le aritmie ventricolari idiopatiche del tratto di efflusso l'ablazione trans-catetere è indicata nei pazienti con BEVs frequenti e sintomatici, originanti dal RVOT in un cuore strutturalmente normale, in preferenza al metoprololo o al propafenone. In questi pazienti l'ablazione cardiaca ha un tasso di efficacia più alto rispetto alla farmacoterapia. Il tasso di successo dell'ablazione è dell'80% fino al 95% [76]. È inoltre indicata nei pazienti con aritmie ventricolari sintomatiche che prendono origine dal RVOT/LVOT in un cuore strutturalmente normale in cui i farmaci antiaritmici non sono efficaci o non sono tollerati. RVOT e LVOT sono i più comuni siti di origine per le aritmie ventricolari idiopatiche nei pazienti senza patologia strutturale cardiaca e il meccanismo fisiopatologico più comune in questi casi è l'attività triggerata; in questi casi l'ablazione con il catetere ha molta

efficacia e un basso tasso di complicanze [77,78,8,82]. In particolare nei pazienti con TV idiopatica sostenuta monomorfa l'ablazione trans-catetere è sempre indicata [79,80].

Per quanto riguarda le aritmie ventricolari idiopatiche non del tratto di efflusso, l'ablazione trans-catetere è indicata nei pazienti con aritmie ventricolari sintomatiche che derivano dal ventricolo destro o sinistro a partire dalle zone di non efflusso, quali muscoli papillari e valvole tricuspide/mi-trale, in un cuore strutturalmente normale, in cui i farmaci antiaritmici sono inefficaci o non tollerati [83,84]. Inoltre l'ablazione trans-catetere può essere utile anche nei pazienti con aritmie ventricolari sintomatiche che derivano dal sistema venoso coronarico epicardico, da siti para-Hissiani o dal processo superiore-posteriore del ventricolo sinistro, in cuori strutturalmente normali, in cui i farmaci sono inefficaci o non tollerati [85,86].

Anche in presenza di BEVs, con o senza disfunzione ventricolare, è indicata l'ablazione trans-catetere. In particolare nei pazienti in cui si ha il sospetto che la cardiomiopatia sia causata dai frequenti e prevalentemente monomorfi BEVs o nei pazienti con cardiomiopatia in cui i frequenti BEVs sono sospettati di contribuire al suo peggioramento, per cui oltretutto i farmaci antiaritmici sono inefficaci o non tollerati, è indicata la terapia ablativa [87,88,89]. Anche nei pazienti che non rispondono alla terapia di re-sincronizzazione cardiaca con BEVs molto frequenti e unifocali che limitano la stimolazione biventricolare ottimale può essere utile l'ablazione cardiaca [90].

b. Patologia cardiaca ischemica

L'ablazione trans-catetere trova tra le sue principali implicazioni le aritmie ventricolari che insorgono su patologia cardiaca di tipo ischemico. Nei pazienti con patologia cardiaca ischemica che hanno TV monomorfe ricorrenti nonostante la terapia con amiodarone, la terapia ablativa è preferita rispetto alle altre opzioni, ovvero aumentare la dose della terapia antiaritmica, cambiare il tipo di farmaco, aggiungere un nuovo farmaco. Il trial VANISH ha cercato di mettere a confronto le diverse strategie farmacologiche, seguendo dei protocolli ben definiti, con l'ablazione trans-catetere. Sia il tasso di mortalità, sia gli eventi di TV e anche gli shocks appropriati erogati dall'ICD, dopo ablazione

cardiaca, erano tutti ridotti [91]. L'analisi ha messo anche in evidenza che l'ablazione è marcatamente superiore rispetto all'aggiunta di mexiletine alla dose di amiodarone alla quale non si aveva risposta [92].

L'ablazione è raccomandata anche nei pazienti con patologia cardiaca ischemica che presentno TV monomorfa sintomatica e ricorrente nonostante la terapia antiaritmica, oppure quando quest'ultima non è tollerata. Tre grandi, prospettici, multicentrici studi di coorte hanno esaminato il ruolo dell'ablazione nel ridurre la TV ricorrente nei pazienti con patologia ischemica cardiaca, e ognuno degli studi ha dimostrato una riduzione degli episodi di TV. Il trial THERMOCOOL VT ha dimostrato che il numero degli episodi di TV prima e dopo l'ablazione si sono ridotti da una mediana di 11.5 a 0 episodi [92, 93,94].

L'ablazione cardiaca è raccomandata anche nei pazienti, sempre con patologia cardiaca ischemica, che manifestano storm aritmici di TV refrattari alla terapia antiaritmica. Ci sono pochi dati che mettano a paragone la terapia ablativa rispetto alle altre terapia nel trattamento dello storm. La terapia antiaritmica è più utilizzata comunemente come terapia di prima linea, tuttavia la terapia ablativa trova particolare importanza quando l'aritmia ventricolare è ricorrente. Due piccoli studi, non multicentrici, non randomizzati, hanno trovato che i pazienti che sono trattati con ablazione hanno un tasso di recidiva minore rispetto a quelli trattati farmacologicamente [95,96].

L'ablazione è indicata anche nei pazienti con patologia cardiaca ischemica e ICD che manifestano un primo episodio di TV, per ridurre il rischio di ricorrenza di TV e di erogazione di terapia da parte dell'ICD. Lo studio CALYPSO ha dimostrato un incremento dell'intervallo per il manifestarsi del primo episodio di TV ricorrente con l'ablazione rispetto alla terapia antiaritmica; inoltre con l'ablazione cardiaca si è visto diminuire anche il numero di interventi da parte dell'ICD. Altri studi non hanno dimostrato che l'ablazione trans-catetere in queste condizioni diminuisca la mortalità e mettono in evidenza come i rischi della procedura debbano essere ben valutati rispetto ai benefici in questo tipo di popolazione [97,98].

Nei pazienti che hanno avuto un precedente MI e che hanno episodi ricorrenti di TV sostenuta sintomatici per i quali una precedente ablazione trans-catetere endocardica non ha avuto successo e che hanno segni ECG o RM di un substrato subepicardico, sono candidati ad un'ablazione epicardica. È

stato riconosciuto che la superficie epicardica può contenere elementi che appartengono al circuito della TV nei pazienti con patologia cardiaca ischemica. Tuttavia nella maggior parte dei casi il substrato della TV può essere raggiunto con approccio endocardico, e l'ablazione endocardica è il perno della terapia. Numerosi studi hanno cercato di fare chiarezza sull'incidenza del substrato epicardio nella patologia cardiaca ischemica: nei pazienti con infarto miocardico inferiore è stato trovato un circuito di tipo epicardico in 7 TV su 30. In un'altra serie di 11 pazienti con ablazione endocardica non di successo, l'accesso epicardico ha avuto successo in 10, e in 7 hanno richiesto l'ablazione epicardica, che ha abolito la TV in tutti i pazienti [99,100].

Ci sono tuttavia dei limiti nei dati posseduti sull'uso combinato dell'approccio endocardico ed epicardico come primo approccio nella TV di pazienti con patologia cardiaca ischemica [101].

c. Cardiomiopatia non ischemica

L'ablazione trans-catetere trova indicazione anche nella cardiomiopatia non ischemica. In particolare nei pazienti con cardiomiopatia non ischemica e TV monomorfa sostenuta (o storm elettrico) per cui i farmaci antiaritmici non sembrano efficaci (o controindicati, o non tollerati) l'ablazione cardiaca sembra efficace nel ridurre la ricorrenza della TV o gli shocks erogati dall'ICD [102,103]. Nei pazienti con cardiomiopatia non ischemica l'ablazione epicardica può essere utile dopo fallimento di un primo approccio endocardico, quando c'è il sospetto di un substrato epicardico; nei registri multicentrici, il 30% delle TV trattate con ablazione trans-catetere epicardiche sono state effettuate in pazienti con cardiomiopatia non ischemica: in questi casi il tasso di ricorrenza della TV diminuisce e il tasso di successo dopo ablazione epicardica è del 55% fino al 70%. Tuttavia, a causa dell'elevato rischio di complicanze, l'ablazione epicardica è riservata ai soli casi in cui si ha fallimento del primo approccio endocardico, eccetto quando l'ECG e le tecniche di imaging suggeriscono un prevalente substrato epicardico [104,105].

Altre indicazioni alla terapia ablativa nelle aritmie ventricolari sono le aritmie ventricolari che coinvolgono il sistema His-Purkinje, la TV fascicolare, le aritmie su patologie strutturali congenite, le aritmie ventricolari sulla cardiomiopatia ipertrofica e le sindromi aritmiche ereditarie [106].

2. Principi di terapia ablativa

L'ablazione trans-catetere è un'importante opzione terapeutica nei pazienti con diverse forme di aritmia ventricolare. Rispetto alla decade passata c'è stato un significativo miglioramento delle tecniche e delle tecnologie disponibili per l'ablazione trans-catetere e sono state eseguite nuove tipologie di procedure per sottogruppi di particolari pazienti. Una corretta stratificazione del rischio pre-trattamento è cruciale per ridurre al minimo il rischio degli esiti procedurali avversi, come ad esempio lo scompenso emodinamico acuto [107].

Lo score di rischio PAAINESD è stato dimostrato essere utile per identificare i pazienti (che si devono sottoporre ad ablazione per TV correlata ad una cicatrice) che hanno un aumentato rischio di eventi avversi peri-procedurali e rappresenta lo studio di stratificazione del rischio più importante in questo contesto [108]. Un altro score per la stratificazione del rischio è il Seattle Heart Failure Model (SHFM), che stabilisce il rischio di mortalità nei pazienti con insufficienza cardiaca. Il limite maggiore di questo score è che è stato sviluppato a partire da una coorte di pazienti che avevano insufficienza cardiaca ma che non avevano aritmie ventricolari ricorrenti [109]. Tuttavia la gestione ottimale dei pazienti ad alto rischio si estende ben oltre il trattamento delle aritmie ventricolari, in genere comporta piani di trattamento multidisciplinari.

L'ECG a 12 derivazioni si è dimostrato essere un prezioso strumento nella pianificazione di procedure di ablazione trans-catetere per il trattamento di aritmie ventricolari. In caso di TV focale in assenza di SHD l'ECG a 12 derivazioni è un indicatore relativamente accurato della posizione della sorgente, mentre in presenza di cicatrici miocardiche l'ECG riflette il sito di uscita del circuito.

Le caratteristiche dell'ECG a 12 derivazioni durante TV che occorre in assenza di cardiopatia strutturale possono suggerire che l'origine si trovi in zone accessibili al catetere endocardico come le regioni di efflusso ventricolare, nel sistema di Purkinje, nel sistema fascicolare, etc.

Sono stati inoltre proposti diversi criteri ECG che indicano, in pazienti senza patologia cardiaca strutturale, un fonte della TV a livello epicardico [111].

Per quanto riguarda il danno ischemico, sono stati utilizzati diversi algoritmi per predire il sito di

uscita nella TV dopo MI. Questi hanno tuttavia il grande limite di indicare il sito di uscita del circuito ma non la localizzazione della porzione in cui nasce lo stimolo; questa zona può essere lontana anche 1 cm dalla zona in cui lo stimolo esce. Inoltre questi algoritmi non possono essere applicati in tutti i casi, e quando possono essere applicati, solo in una percentuale di circa il 75%, la TV può essere limitata ad un'area di 2-5cm [110].

Nei pazienti con disfunzione del ventricolo sinistro che si sottopongono ad ablazione cardiaca trans-catetere per un'aritmia ventricolare le tecniche di imaging intra o peri-operatorio sono indicate per escludere la presenza di trombi cardiaci [112]. Anche nei pazienti con cardiomiopatia non ischemica che si devono sottoporre ad ablazioni trans-catetere, una RM pre-operatoria può essere utile per la pianificazione dell'intervento e per ridurre la ricorrenza della TV [113,114].

Per quanto riguarda l'anestesia durante il mappaggio e l'ablazione della TV è raccomandata una sedazione di profondità variabile, con un'adeguata analgesia. Nei pazienti con TV idiopatica è ragionevole evitare l'anestesia generale e livelli molto profondi di sedazione, in particolare se si ritiene che l'aritmia sia sensibile alle catecolamine o se non fosse inducibile nelle procedure precedenti [115]. Al contrario una sedazione da moderata a profonda sotto stretto monitoraggio emodinamico dovrebbe essere presa in considerazione in pazienti con aritmia correlata ad un danno cicatriziale, nei quali ci si aspetta di avere una procedura più lunga o che la procedura possa essere più dolorosa, come ad esempio l'accesso epicardico [116].

Per quanto riguarda l'accesso vascolare viene raccomandato di prendere, sotto guida ecografica, un accesso arterioso e un accesso venoso femorale, per ridurre l'incidenza delle complicanze dell'accesso vascolare durante l'ablazione. Complicanze vascolari significative si verificano in circa il 2% delle procedure ablativo di TV; le tecniche per l'accesso arterioso e venoso sotto guida ecografica durante le procedure elettrofisiologiche sono state continuamente migliorate nel tempo per ridurre le complicanze vascolari sia minori che maggiori. Mettendo a confronto l'accesso femorale arterioso retrogrado sotto guida fluoroscopica con lo stesso accesso sotto guida ecografica in pazienti sottoposti ad angiografia o procedure interventistiche si è riscontrato che la guida ecografica riduce il numero dei tentativi, il tempo di accesso e le complicanze vascolari [117,118].

Nel caso vi fosse la necessità di intervenire con un accesso epicardico, ovvero per i pazienti che si devono sottoporre ad un'ablazione epicardica per TV, è raccomandata, per ridurre il rischio di danno coronarico, lo studio delle arterie coronariche epicardiche con arteriografia coronarica o coronarotomografia prima dell'ablazione. In particolare nei pazienti che si sono sottoposti ad un precedente intervento di cardiocirurgia o nei pazienti che hanno aderenze pericardiche per altri motivi, prima di considerare l'ablazione epicardica per TV tramite un approccio percutaneo, è necessaria un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio e di terapie alternative.

Diversi fattori possono suggerire un substrato epicardico della TV, come ad esempio la localizzazione anatomica della cicatrice alla RM (o alla TC) o regioni di conduzione lenta durante la mappatura endocardica. Anche l'ECG di superficie può risultare utile per individuare l'origine epicardica di un'eventuale TV; ne sono indicatori la presenza di un'onda pseudo-delta nelle derivazioni precordiali della durata maggiore di 34ms, una deflessione intrinseca del picco dell'onda R nella derivazione V2 maggiore di 85ms, una durata del tratto RS maggiore a 121ms [119,120].

L'origine della TV epicardiche nei pazienti con SHD dipende dalla posizione della cicatrice mentre nei pazienti senza SHD il sito di origine è spesso in stretta prossimità della valvola mitrale. Quest'ultima area può essere raggiunta e mappata tramite il sistema venoso coronarico; al contrario le TV correlate a cicatrice sono spesso fuori portata del sistema venoso coronarico e quindi richiedono un diverso accesso allo spazio pericardico.

L'accesso epicardico viene fatto solitamente attraverso una puntura sottoxifoidea transpericardica usando un ago con punta smussata Tuohy di 17-18 gauge oppure tramite la tecnica needle-in-needle. Tre quarti della letteratura utilizza per gli accessi epicardici un ago Tuohy mentre il resto usa la tecnica needle-in-needle. Quest'ultimo approccio utilizza un ago di 7cm e 18gauge per pungere la cute e i tessuti sottocutanei, mentre usa un ago più lungo (di circa 15-20cm) e di 21 gauge, che viene inserito all'interno dell'ago da 18 gauge, per pungere il pericardio. Con entrambi gli approcci vengono iniettate piccole quantità di contrasto radiografico per confermare che l'ago si trovi all'interno dello spazio pericardico e che il contrasto si muova liberamente in questo spazio. Viene allora fatto

avanzare attraverso l'ago un lungo filo guida, facendo attenzione che si muova liberamente nel circondare la sagoma cardiaca. Dopo aver raggiunto lo spazio pericardico viene fatta avanzare sul filo guida una guaina, permettendo così al catetere di muoversi liberamente attraverso la superficie epicardica. L'accesso percutaneo subxifoideo potrebbe non essere fattibile nei pazienti con aderenze pericardiche, come i pazienti che hanno effettuato interventi di cardiocirurgia, pazienti con precedenti pericarditi o precedenti interventi di ablazione epicardica; per questi potrebbe essere necessaria una toracotomia limitata sottoxifoidea o una toracotomia laterale sinistra più grande che consentano la lisi manuale delle aderenze e il controllo del sanguinamento [121,122].

L'ablazione trans-catetere della superficie epicardica viene fatta solitamente tramite radiofrequenza, anche se è stata descritta anche la crioablazione epicardica. L'uso di cateteri sensibili alla forza di contatto può migliorare l'orientamento dell'elettrodo di ablazione in modo che la corrente sia diretta verso la superficie epicardica piuttosto che verso il pericardio parietale [123].

In alcuni pazienti selezionati che rischiano di necessitare un supporto emodinamico, la decisione di procedere all'ablazione cardiaca di una qualsiasi aritmia ventricolare deve essere presa in collaborazione con uno specialista che sia in grado di gestire lo scompenso cardiaco. In pazienti selezionati, per evitare un collasso emodinamico acuto, può essere utile, durante la procedura ablativa, un supporto emodinamico con ossigenazione extracorporea e devices percutanei per l'assistenza del ventricolo (CardiacAssist, Pittsburgh, etc.) [124].

Nei pazienti che si sottopongono a mappaggio o ablazione endocardica trans-catetere del ventricolo sinistro è raccomandata l'anticoagulazione sistemica intra-procedurale con eparina endovenosa. Lo stesso vale anche per i pazienti che si sottopongono a procedure nel ventricolo destro e che sono ad alto rischio di tromboembolismo [125].

Per procedure sterili come l'ablazione delle aritmie ventricolari non è generalmente indicata la profilassi antibiotica. Tuttavia, i pazienti con ICD sottoposti ad ablazione, in cui i cateteri potrebbero essere a contatto diretto con le derivazioni intravascolari, potrebbero rappresentare una circostanza

speciale. Non esistono tuttavia dati a supporto di questa pratica e nemmeno un antibiotico di scelta sugli altri [126].

Successivamente si effettua la stimolazione elettrica programmata (programmed electrical stimulation, PES). La PES è una componente chiave della procedura di ablazione delle aritmie ventricolari che consente di mappare le aritmie indotte. Inoltre, una valutazione di base delle aritmie inducibili può essere utile per valutare, tramite un confronto successivo, l'esito della procedura ablativa. Sebbene sia possibile eseguire l'ablazione senza indurre precedentemente l'aritmia, molti centri eseguono la stimolazione programmata nei pazienti con TV correlata ad un circuito di rientro di una cicatrice, sia per limitare l'entità dell'ablazione sia per identificare la morfologia della TV clinica per focalizzare meglio la zona da ablate.

L'obiettivo più importante della procedura ablativa è identificare ed eliminare la TV clinica. Studi precedenti hanno dimostrato che la stimolazione programmata porta all'induzione della TV nel 93-95% dei pazienti con storia di MI e di una TV sostenuta. È importante sottolineare che questi studi riguardavano l'induzione di qualsiasi TV, non necessariamente della TV clinica. Non ci sono dati a sufficienza per stabilire quanto possa essere affidabile la PES nel riprodurre la morfologia corretta della TV clinica. Dato che l'ECG a 12 derivazioni della TV clinica nella maggior parte dei casi non sono disponibili, spesso vengono presi gli elettrocardiogrammi degli ICD per identificare in modo affidabile la TV clinica quando questa viene indotta con la PES. Tuttavia la TV clinica non è sempre inducibile: nel 7-24% dei pazienti è completamente non inducibile e in un altro 13-30% dei pazienti la TV clinica non può essere indotta [127]. È stato dimostrato che l'eliminazione di tutte le TV inducibili porta ad una prognosi migliore, dunque questo rimane l'obiettivo ideale delle procedure di ablazione. È stato anche riscontrato che l'inducibilità di TV non cliniche dopo l'ablazione è associata ad un tasso di recidiva maggiore [128].

Il mappaggio cardiaco è il processo di raccolta e presentazione delle informazioni che si ottengono dagli elettrogrammi intracardiaci. La finalità del mappaggio è quella di conoscere l'attività elettrica

nei vari punti delle camere cardiache, nel senso di ampiezza dell'impulso elettrico, e come è la sequenza temporale di questa attività elettrica. L'uso di cateteri che mappano con più di un elettrodo negli ultimi anni è sempre maggiore; questi elettrodi hanno la capacità di acquisire per ogni battito i dati da più siti contemporaneamente. Questi cateteri hanno numerosi vantaggi, sia per quanto riguarda la densità della mappatura, sia per quanto riguarda la risoluzione e la velocità di mappaggio. Oggi sono a disposizione degli elettrofisiologici diversi cateteri con più elettrodi: il catetere Pentaray ha la forma di un fiore, ha 5 gambi ognuno con 4 elettrodi, che sono utilizzati con il sistema CARTO EAM. Le limitazioni del mappaggio con cateteri multielettrodi più comuni sono rappresentate dalle lesioni transitorie dei fasci di conduzione più superficiali, la limitata manovrabilità, la mancanza di informazioni di contatto con i tessuti e la potenziale formazione di trombi che necessita di un'attenta terapia anticoagulante.

Il mappaggio della sequenza di attivazione elettrica durante TV è una strategia di mappaggio molto utile per i pazienti con TV monomorfa emodinamicamente stabile; può localizzare l'origine della tachicardia focale e dei potenziali circuiti di rientro [129,130]. La mappa di attivazione viene eseguita registrando elettrogrammi locali da più siti durante la TV e questo è facilitato dall'utilizzo di sistemi di mappaggio 3D. Il meccanismo più comune della TV nei pazienti con SHD è il rientro correlato ad una cicatrice; l'ablazione al sito di uscita può far terminare la tachicardia, ma può anche modificare la configurazione della tachicardia, il cui decorso viene modificato ed esce dalla cicatrice in punti diversi dai precedenti [131].

Il pace mapping è una tecnica in cui la stimolazione viene effettuata nei presenti siti di origine o di uscita (circuiti rientranti) delle aritmie. Quanto maggiore è il grado di corrispondenza dei complessi QRS per la TV, tanto più elevata è la probabilità che la sede identificata sia appropriata per l'ablazione. Sono stati sviluppati software per calcolare la fedeltà del match dei complessi stimolati rispetto all'aritmia bersaglio, che idealmente dovrebbe essere del 100%. Il pace mapping è particolarmente utile se l'aritmia è difficile da indurre e indica la posizione dell'origine dell'aritmie ventricolare focale, anche se il mappaggio della sequenza di attivazione è più accurato.

3. Ablazione su danno ischemico e non ischemico

L'ablazione trans-catetere è una procedura mini-invasiva attraverso la quale si cercano di eliminare i percorsi elettrici anomali nel tessuto cardiaco. Un'ablazione di successo richiede la creazione di lesioni durature e di dimensioni adeguate. Quando un'ablazione non può essere ottenuta con successo dall'endocardio, può essere efficace l'accesso percutaneo allo spazio pericardico, che consente l'ablazione del substrato nel caso in cui il substrato fosse vicino alla superficie epicardica [132]. La RF unipolare è stata il fondamento delle tecnologie per l'ablazione sin dai primi anni del 1990. Questa tecnologia è stata poi perfezionata con l'aggiunta del sensore per la temperatura e con tecniche per il raffreddamento della punta del catetere. La profondità della lesione è infatti limitata dalla quantità di energia che può essere erogata in sicurezza: una potenza eccessiva comporterebbe il surriscaldamento dell'interfaccia tessuto-catetere e la conseguente denaturazione delle proteine con formazione di trombi [133]. L'irrigazione dell'elettrodo riduce la temperatura di questa interfaccia e consente una maggiore erogazione di potenza e quindi la creazione di lesioni più grandi. La dimensione della lesione dipende in modo critico dal contatto dell'elettrodo di ablazione con il tessuto. I cateteri con sensori di forza di contatto sono diventati comuni e possono aiutare a garantire la creazione di lesioni nei siti desiderati e previsti. Le applicazioni di RF con una forza di contatto media maggiore a 10g hanno maggiori probabilità di provocare una zona non eccitabile dal punto di vista elettrico; oggi il rilevamento della forza di contatto è diventato parte integrante dell'ablazione con RF [134]. L'ablazione unipolare convenzionale con RF eroga corrente tra la punta del catetere e un elettrodo cutaneo dispersivo. Per raggiungere substrati miocardici più profondi sono stati utilizzati due cateteri posizionati su entrambi i lati del tessuto bersaglio, in modo che fornissero energia unipolare simultaneamente; questo potrebbe creare delle lesioni più grandi rispetto alle ablazioni sequenziali in ciascuno di questi siti.

L'ablazione bipolare viene invece eseguita sostituendo l'elettrodo cutaneo dispersivo con un secondo catetere che è posto a stretto contatto con il tessuto, con il tessuto da ablare tra i cateteri [135]. Questa tecnica concentra la densità di corrente tra i due cateteri. La creazione della lesione si estende da entrambi i cateteri e le lesioni sono più grandi e hanno maggiori probabilità di essere confluenti

rispetto alle lesioni ottenute con il rilascio sequenziale di energia unipolare [136]. L'ablazione bipolare è limitata dalle sfide tecniche di visualizzazione e dal posizionamento dei due cateteri sufficientemente vicini con il tessuto target tra di essi.

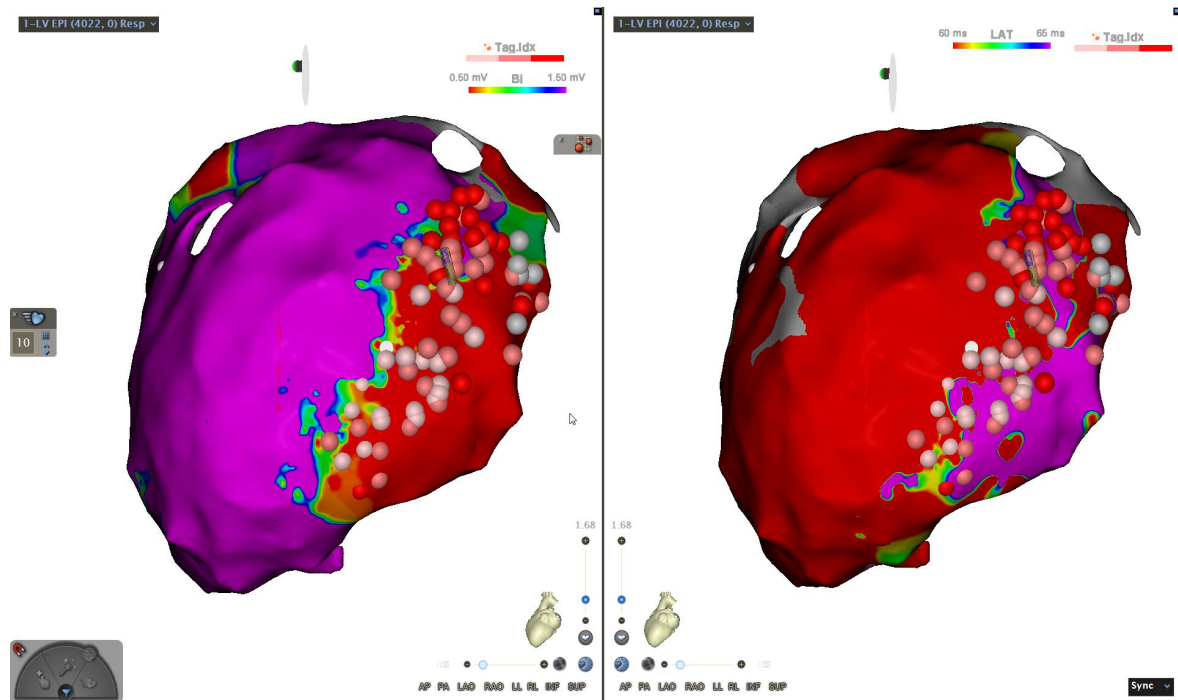


Figura 1. Proiezione latero-laterale, mappaggio cardiaco epicardico bipolare a sinistra, potenziali tardivi a destra.

Un esempio di ablazione su danno non ischemico sono le ablazioni effettuate sulle aritmie ventricolari idiopatiche del tratto di efflusso ventricolare. Circa i due terzi delle aritmie ventricolari idiopatiche provengono dal tratto di efflusso ventricolare, rappresentano il 10% di tutti i pazienti sottoposti ad ablazione: i tre quarti di queste provengono dal RVOT, il restante dal LVOT o strutture adiacenti. Il successo dell'ablazione dipende in gran parte dalla presenza di aritmie ventricolari al momento della procedura. A tal proposito la sedazione con sedativi a lunga durata d'azione può ridurre l'aritmia ventricolare spontanea o inducibile e, se possibile, dovrebbe essere evitata. L'ablazione si basa sul mappaggio di attivazione e sul pace mapping, quest'ultimo quando l'aritmia ventricolare è poco frequente. Il sito di origine dell'aritmia più frequente è il RVOT, ma il fallimento dell'ablazione trans-catetere nel primo sito del RVOT dovrebbe sollevare dubbi sul fatto che il sito sia nel punto

individuato e dovrebbe garantire ulteriori mappaggi, comprendenti le strutture adiacenti [137,138]. Le aritmie ventricolari ablate nel RVOT mostrano in genere la morfologia del blocco di branca sinistra, senza ampie onde R iniziali nelle derivazioni precordiali destre. I tracciati ECG possono suggerire la regione specifica e identificare le morfologie che possono insorgere al di fuori del RVOT o nell'arteria polmonare. Le fibre del miocardio infatti si estendono lungo l'arteria polmonare e possono dare origine ad aritmie ventricolari che possono essere ablate dall'interno dell'arteria polmonare. Il tasso di successo della procedura in acuto è di circa il 90%; circa l'80% durante il follow-up non avrà ricorrenza dell'aritmia [139]. Le complicanze gravi si verificano in circa 1% dei pazienti e sono generalmente correlate alla perforazione cardiaca [137]. L'arteria coronaria sinistra è direttamente posteriore al RVOT distale ed è a rischio di lesione durante l'ablazione nel RVOT posteriore distale. L'arteria discendente anteriore sinistra invece può essere danneggiata quando l'ablazione viene eseguita all'inserzione della parte libera anteriore con il setto del RVOT, in particolare quando per l'ablazione viene utilizzata una potenza elevata (>30 watt) [140].

Il meccanismo della maggior parte delle TV a seguito di infarto miocardico è il macrorientro che coinvolge aree cicatriziali ventricolari e gli eventi iniziali si verificano comunemente diversi anni dopo l'MI acuto [141,142]. Meccanismi focali non rientranti sono stati descritti fino al 9% dei casi [143]. Il modello di cicatrice cronica osservato dopo l'occlusione coronarica si estende dal sub-endocardio all'epicardio, con aumento della durata dell'ischemia, risparmiando in genere il bordo endocardico vicino alla cavità. Lungo il bordo della cicatrice il miocardio vitale è intervallato da tessuto fibroso, fornendo in questo modo il substrato per la conduzione lenta [144]. Sebbene la maggior parte dei circuiti di rientro sembri coinvolgere il sub-endocardio, studi di mappatura intraoperatoria hanno dimostrato che un numero considerevole di circuiti della TV coinvolge o è limitato allo strato sub-epicardico. I circuiti epicardici potrebbero anche essere interrotti dall'endocardio, in particolare nelle aree con assottigliamento della parete, e l'evidenza di questo fenomeno è più frequentemente osservata nei pazienti post-MI rispetto ai pazienti con cardiomiopatia dilatativa.

Il primo obiettivo dell'ablazione della TV è l'abolizione della TV clinica, che può essere raggiunto nel 90% -100% dei pazienti inducibili al basale. La mancanza di inducibilità iniziale è rilevabile in

qualsiasi TV nel 7% -24% dei pazienti [145,146] e in particolare quello della TV clinica nel 13% - 30% dei pazienti [146,147]. La maggior parte dei pazienti è inducibile per più TV precedentemente non documentate, con circuiti separati e siti di uscita variabili dalla cicatrice [148,149]. Non è chiara la rilevanza clinica delle TV indotte nel laboratorio di elettrofisiologia senza una precedente documentazione. In studi multicentrici è stato rilevato che la percentuale di TV potrebbe essere notevolmente ridotta in un numero sostanziale di pazienti; tuttavia, circa il 50% dei pazienti ha manifestato recidiva di VT entro 6 mesi [150].

Circa il 42% -57% di tutti i pazienti post-MI inclusi negli studi multicentrici [148] erano stati precedentemente sottoposti a chirurgia cardiaca. Nella maggior parte dei pazienti, la presenza di aderenze pericardiche derivanti dalla chirurgia o dalla pericardite postinfartuale richiede la creazione di una finestra chirurgica nel laboratorio di elettrofisiologia. Anche dopo che è stato raggiunto l'accesso epicardico, la mappatura può essere particolarmente limitata sulla parete anteriore.

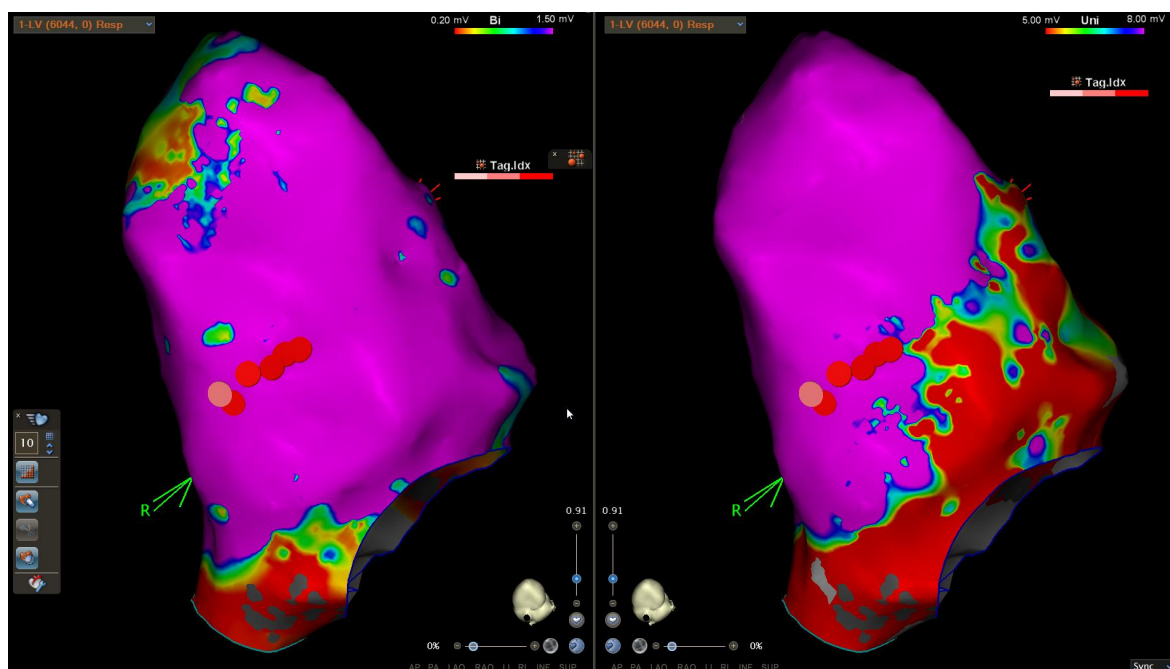


Figura 2. Mappaggio cardiaco bipolare a sinistra, unipolare a destra.

4. Ablation Index

Durante le procedure interventistico-ablative, è di fondamentale importanza la creazione di lesioni ablative durature, sia nel caso che si tratti di FA, sia nel caso si tratti di TV o qualsivoglia altra aritmia. Questo è un punto di cruciale importanza in quanto è uno dei principali fattori che incide sulla ricorrenza dell'aritmia [151]. In assenza di valutazioni real-time sullo sviluppo della lesione e sulla trans-muralità indotta dall'ablazione vengono utilizzate delle misurazioni surrogate che permettono di valutare attraverso degli indici quale possa essere la lesione prodotta. La caduta dell'impedenza locale durante l'ablazione si è dimostrata essere correlata alla dimensione della lesione che viene prodotta, ed è solitamente utilizzata come indice per studiare l'effetto diretto dell'ablazione sul tessuto cardiaco [152,153]. Più di recente è stato introdotto un altro indice, il Force Time Integral (FTI) minimo, che si ottiene moltiplicando la forza di contatto per la durata dell'applicazione della radiofrequenza con l'ablatore. Il valore di questo indice ha dimostrato essere predittivo, nelle FA, della riconnessione del segmento ablato a livello delle vene polmonari al ripetersi di un nuovo studio elettrofisiologico. L'utilizzo di un FTI minimo come target in ogni ablazione ha dimostrato, sempre per la FA, un tasso maggiore di isolamenti duraturi dei foci a livello delle vene polmonari, con tuttavia ancora alti tassi di riconnessione allo studio elettrofisiologico (uno su tre) [154]. Questo potrebbe essere dovuto al fatto che l'indice FTI non tiene conto dell'importante ruolo della potenza dell'energia erogata, in quanto deriva dalla semplice moltiplicazione della forza di contatto per il tempo, mentre tuttavia è probabile che questi fattori non abbiano un ugual peso nello stabilire la formazione della lesione [155].

Vi è dunque la necessità di un indice che possa essere utilizzato per poter stabilire quale sia l'entità della lesione determinata a livello del miocardio, e poterla correlare con più precisione possibile ad un miglior risultato a lungo termine, ovvero trovare un valore di questo indice che correli con il minor numero di recidive.

L'Ablation Index (CARTO 3 V4, Biosense Webster, Inc., Diamond Bar, CA) è un nuovo indice per valutare la lesione prodotta dall'ablazione che incorpora la forza di contatto, il tempo e la potenza. Questi fattori non sono messi in relazione considerandoli allo stesso valore, ma attraverso una formula ponderata complessa, sotto forma di integrale. In questo modo i valori non hanno tutti lo stesso peso ma vengono messi su diversi livelli di importanza, in modo che possa stimare in modo più accurato la profondità della lesione, come dimostrano diversi studi [156,157]. Oltre a questi tre parametri che incidono direttamente sulla formula di calcolo dell'AI, vi è un quarto fattore di cui bisogna tenere conto nella valutazione dell'indice: la stabilità del catetere. La registrazione dell'AI viene mantenuta fintanto che vi è stabilità del catetere; nel momento in cui la stabilità del catetere viene persa, la misurazione dell'AI si interrompe.

È stato verificato per la FA, non per la TV, che un Ablation Index minore ad un minimo stabilito, nell'ablazione di un'area circonferenziale, è associato ad un maggior numero di riconessioni allo studio elettrofisiologico; dunque se durante l'ablazione si resta al di sopra del valore minimo di Ablation Index il numero delle riconessioni a livello del focus ablato sono minime [158].

È stato inoltre dimostrato, come nello studio EFFICAS [154], che il valore minimo di Ablation Index all'interno di un'area circonferenziale di ablazione è più predittivo di riconnessione dei foci ablati (nei successivi studi elettrofisiologici) rispetto al valore medio di Ablation Index: la catena delle lesioni da ablazione è stabile quanto il suo anello più debole, ovvero il punto con AI minore [155,158].

Per quanto riguarda l'utilizzo dell'AI come guida per le procedure trans-catetere nei pazienti con tachicardia ventricolare e storm elettrici vi sono pochissimi dati in letteratura. Gli unici dati presenti in letteratura sulla correlazione tra aritmie ventricolari e successo della procedura in relazione all'AI sono descritti da Casella e collaboratori [160]. Nello studio viene studiata la correlazione tra i valori medi e massimi di AI durante la procedura di ablazione trans-catetere e il tasso di recidive, in acuto e a lungo termine (6 mesi). Per la popolazione complessiva analizzata, sia il valore di AI massimo sia il valore di AI medio, sono risultati essere superiori nel gruppo di pazienti in cui non vi sono state

recidive rispetto alla coorte in cui entro 6 mesi si è verificata un evento aritmico. È stata successivamente valutata la relazione tra il valore dell'AI e la recidiva a sei mesi zona per zona: allo stesso modo anche nelle lesioni di origine settale e per le lesioni originanti dalla parete libera del ventricolo destro, analogamente a quanto verificato nella popolazione generale, i valori massimi e medi di AI maggiori correlavano con un minor numero di recidive a 6 mesi. Dunque attraverso questo studio l'AI sembra essere un affidabile descrittore dell'ablazione anche nelle procedure ventricolari, e non solo in quelle atriali.

Lo studio mette inoltre in evidenza come i valori massimi di AI, piuttosto che i valori medi, siano correlati maggiormente ad un minor tasso di recidiva a sei mesi; questa differenza è probabilmente dovuta al fatto che nel calcolo dell'AI medio vengano incluse anche valori di AI di lesioni più piccole e meno importanti dal punto di vista procedurale.

Lo studio ha inoltre individuato retrospettivamente un valore di AI che predice il successo della procedura a lungo termine per la popolazione generale: il cut-off di AI oltre il quale aumenta la probabilità di successo a lungo termine risulta essere 550 (sensibilità 80%, specificità 70%). Sono stati inoltre individuati anche specifici cut-off di AI per le singole aree in cui avviene l'ablazione, in particolare per il tratto di efflusso settale e per la parete libera del ventricolo destro.

LO STUDIO

1. Razionale e obiettivo dello studio

L'Ablation Index (AI, CARTO 3, Biosense Webster Inc., Diamond Bar, CA) è un nuovo indice che valuta la qualità della lesione prodotta durante l'ablazione e viene ottenuto integrando la forza di contatto, il tempo e la potenza. Questi parametri vengono integrati secondo una formula ponderata complessa, che considera i diversi parametri, che determinano il valore dell'AI, su diversi livelli di influenza sull'indice stesso. Oltre a questi tre parametri, come precedentemente indicato, vi è un quarto fattore di cui bisogna tenere conto nella valutazione dell'indice: la stabilità del catetere. La registrazione dell'AI viene mantenuta fintanto che vi è stabilità del catetere; nel momento in cui la stabilità del catetere viene persa, la misurazione dell'AI si interrompe.

L'AI permette di valutare in modo oggettivo e standardizzato le ablazioni effettuate a livello cardiaco e correlare a questo valore numerico un tasso maggiore o minore di recidive post-ablazione.

È già stata studiata la correlazione, in quaranta pazienti con FA parossistica, tra il numero di riconessioni allo studio elettrofisiologico eseguito dopo due mesi dall'ablazione (indipendentemente dai sintomi) e il valore minimo dell'AI utilizzato: i pazienti in cui si avevano segmenti ricollegati avevano un AI minimo significativamente inferiore rispetto ai pazienti in cui non si aveva alcuna riconnessione allo studio elettrofisiologico [308 (252 - 336) vs. 373 (323 - 423), P, 0,0001]. In particolare non è stata osservata nessuna riconnessione nei pazienti in cui il valore AI minimo era ≥ 370 per i segmenti posteriori/inferiori e ≥ 480 per segmenti anteriori/del tetto [158]

Pochi sono anche gli studi che valutano la correlazione tra il tipo di approccio utilizzato per l'ablazione, endocardico e/o epicardico, e il numero di recidive. È importante valutare questa correlazione per poter offrire al paziente, compatibilmente con il tipo di cardiopatia strutturale di base e la localizzazione del danno (si veda Cap.2), l'approccio più adatto ed efficace.

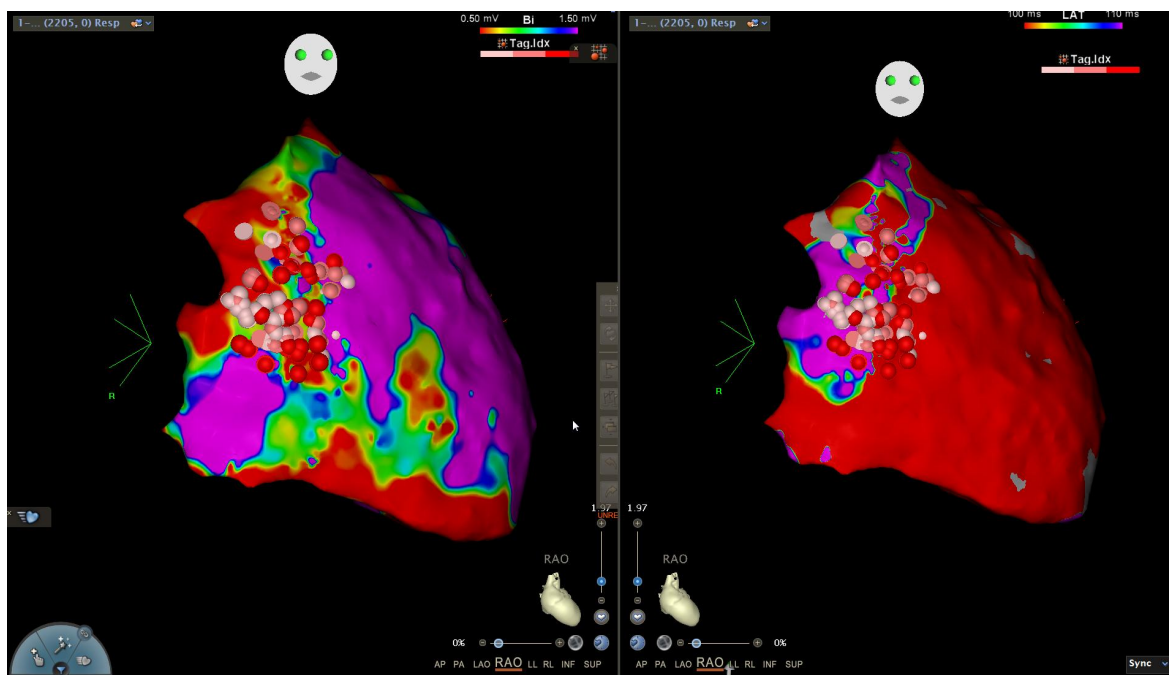


Figura 1. Mappaggio cardiaco

Lo studio si pone l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza delle ablazioni trans-catetere e guidate da AI delle TV e degli storm elettrici di pazienti con patologia cardiaca strutturale mettendo a confronto l'approccio endocardico con l'approccio epicardico. Si valuta se vi siano differenze significative, in relazione all'approccio utilizzato, sul tasso di recidive cliniche valutate durante il follow-up.

2. Disegno dello studio

Retrospectivamente sono stati arruolati i pazienti che sono stati sottoposti a procedure di ablazione trans-catetere per il trattamento di TV e storm aritmici nel centro di riferimento Clinica Cardiologica, Ospedali Riuniti di Ancona Torrette. Lo studio prende in considerazione l'intervallo temporale che va da settembre 2019 a maggio 2020, durante il quale sono state effettuate 27 ablazioni.

I pazienti vengono successivamente suddivisi in relazione alla metodica con cui viene trattata l'aritmia: ablazione trans-catetere con approccio endocardico, categoria nella quale vengono inseriti 16 pazienti su 27 totali (60%) o ablazione trans-catetere con approccio epicardico, categoria nella quale

vengono inseriti 11 pazienti su 27 totali (40%). Le strategie di approccio alla TV e allo storm aritmico (che nella popolazione in studio rappresentano rispettivamente il 45% e il 55% delle aritmie trattate) vengono scelte preventivamente dall'operatore in accordo con le valutazioni del proprio personale, in relazione alle caratteristiche di ogni paziente. I parametri che influenzano la scelta dell'approccio vengono descritti nel Capitolo 2.

Nello studio, relativamente alle ablazioni delle cardiopatie ischemiche strutturali, nelle quali il danno primario cicatriziale viene a trovarsi principalmente a livello sub-endocardico, viene prediletto l'approccio endocardico (100%) rispetto all'approccio epicardico; nelle cardiopatie di diversa natura l'approccio viene scelto in relazione alle informazioni che l'operatore ricava dagli esami strumentali, in particolare dall'ECG di superficie a 12 derivazioni, grazie ai quali riesce ad individuare, in base alla propria esperienza, il sito da cui ha probabilmente origine l'aritmia, e in base a questo prediligere un approccio piuttosto che l'altro (vedi Cap.2).

Successivamente alla selezione e alla suddivisione dei pazienti nelle due coorti, sono state valutate le recidive della TV nella coorte dei pazienti approcciati per via endocardica e in quelli approcciati per via epicardica. I pazienti sono stati valutati in un follow-up a breve termine, per una mediana di 5 mesi; più precisamente i pazienti approcciati per via endocardica sono stati valutati per una mediana di 6 mesi (range interquantile, IQR, 3-8) mentre quelli approcciati per via epicardica per una mediana di 2 mesi (IQR 1-8). La valutazione delle eventuali recidive è stata effettuata attraverso il monitoraggio remoto del defibrillatore impiantabile o attraverso la valutazione clinica del paziente. Vengono infine messi a confronto i tassi di recidiva delle procedure endocardiche ed epicardiche riscontrati durante il follow-up.

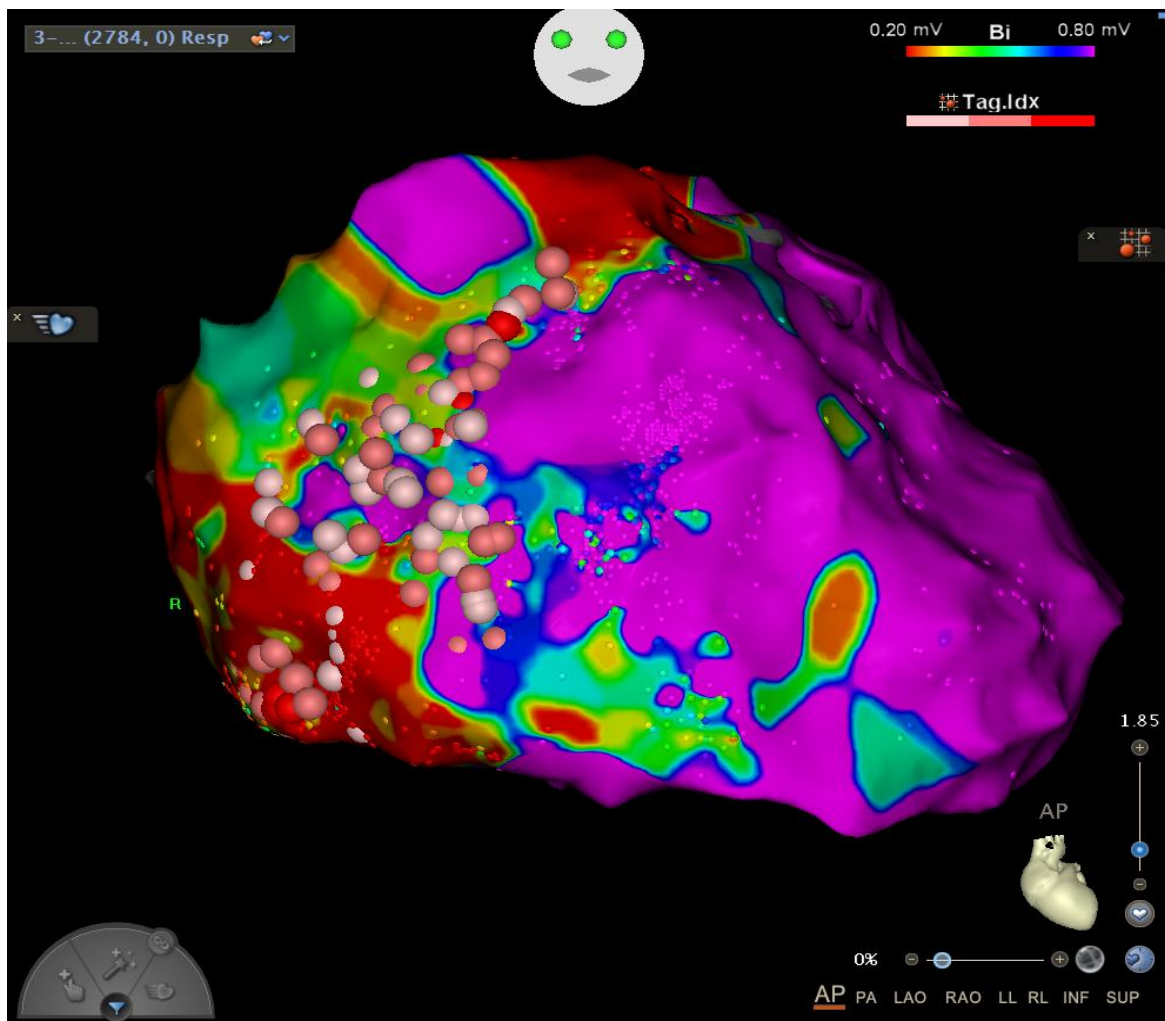


Figura 2. Proiezione antero-posteriore, mappaggio cardiaco endocardico bipolare

Sono stati inoltre calcolati i valori medi di AI di ciascuna procedura, attraverso la media di tutte le misurazioni adottate in ciascun sito di ablazione. Il valore medio di AI relativo a tutte le procedure endocardiche, analogamente al numero delle recidive, viene poi messo in relazione al valore di AI delle procedure epicardiche.

3. Risultati

I pazienti analizzati nello studio sono stati 27 e di questi 16 sono stati sottoposti ad una procedura ablativa trans-catetere per via endocardica (60%, gruppo Endo) mentre 11 ad una procedura per via

epicardica (40%, Gruppo Epi). L'età media dei pazienti approcciati risulta essere 61.8 anni (deviazione standard, DS rispettivamente ± 17.4 e ± 12.6). Il motivo che ha portato nella maggior parte dei casi alla decisione interventistica ablativa è risultato essere lo storm elettrico; 43.8% del gruppo Endo e il 72.7% del gruppo Epi è stato approcciato tramite questa indicazione, mentre il restante (rispettivamente il 56.2% e 17.3%) per TV.

Analizzando il tipo di cardiomiopatia, la maggior parte dei pazienti (45%) presentava una patologia strutturale cardiaca post-ischemica e tutti questi sono stati trattati per via endocardica. Sette (22%) dei pazienti trattati avevano come supposto meccanismo pa-		Endo approach	Epi approach	P value
	Type of structural heart disease:			
	Ischemic heart disease – no. (%)	12 (75)	0 (0)	0.001
	Dilated cardiomyopathy – no. (%)	1 (6.2)	5 (46)	0.16
	Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy – no. (%)	0 (0)	2 (18)	0.77
	Myocarditis – no. (%)	2 (12.5)	2 (18)	0.68
	Hypertrophic cardiomyopathy – no. (%)	0	1 (9)	0.22
	Idiopathic	1 (6.2)	1 (9)	0.78

togenetico delle aritmie Tabella 1. Tipologie di cardiopatie trattate.

una cardiomiopatia dilatativa, e di questi un paziente è stato approcciato per via endocardica e 5 per via epicardica. Altri due pazienti che sono stati sottoposti ad ablazione trans-catetere soffrivano invece di displasia aritmogena del ventricolo destro, e questi sono stati entrambi sottoposti ad una procedura epicardica.

I restanti sette pazienti (22%) alla base del quadro aritmico avevano invece una cardiomiopatia ipertrofica, una miocardite o un'etiologia non ben identificata: questi pazienti sono stati sottoposti ad una procedura endocardica o epicardica in percentuali sovrapponibili (Tabella1).

I pazienti che erano stati precedentemente sottoposti a procedure interventistiche sono l'11% del totale e tutti questi erano stati trattati nel medesimo centro di Ancona Torrette, Clinica Cardiologica.

I pazienti che sono stati sottoposti ad anestesia generale sono stati 9 (56.3%) per il gruppo Endo e 8 (72.8%) per il gruppo Epi, per un totale del 63%. Tutti i pazienti sono stati mappati con il sistema CARTO 3 (Biosense Webster) e il catetere mappante utilizzato nella maggior parte dei casi è stato il Pentaray Mapping Catheter, un catetere bidimensionale ad alta risoluzione di segnale, dotato di 20 elettrodi esattamente distanziati lungo cinque rami che si irradiano dalla punta deflettiva. Alla dimissione la media del valore di frazione di eiezione era sovrapponibile per le due coorti di pazienti, per un valore del 41%. Dati più approfonditi a riguardo delle due coorti di pazienti selezionati sono disponibili nella Tabella 2, sia per quanto concerne la situazione baseline del paziente, sia per quanto riguarda la procedura stessa. Dopo un follow-up per una mediana di 5 mesi (IQR 1-8), effettuato come specificato attraverso il monitoraggio remoto dell'ICD e/o attraverso la valutazione clinica, la valutazione retrospettiva ha messo in evidenza ricorrenza di TV in 5 pazienti (18%). I pazienti delle due coorti che hanno manifestato durante il periodo di follow-up una recidiva sono stati 1/16 per il gruppo Endo e 4/11 per il gruppo Epi. È stato successivamente calcolato il valore del p-value attraverso i test statistici Chi-squared with Yates e Fischer's exact test: rispettivamente i dati ottenuti per il valore del p-value sono stati $p=0.14$ e $p=0.13$.

Il valore medio dell'Ablation Index calcolato per il gruppo Endo è stato 411.1 mentre per il gruppo Epi è stato 393.6. Non vi è stata una significativa differenza dunque tra i valori di AI delle due coorti ($p=0.85$).

In entrambe le coorti analizzate nello studio sono stati ottenuti, durante la procedura di ablazione endocar-

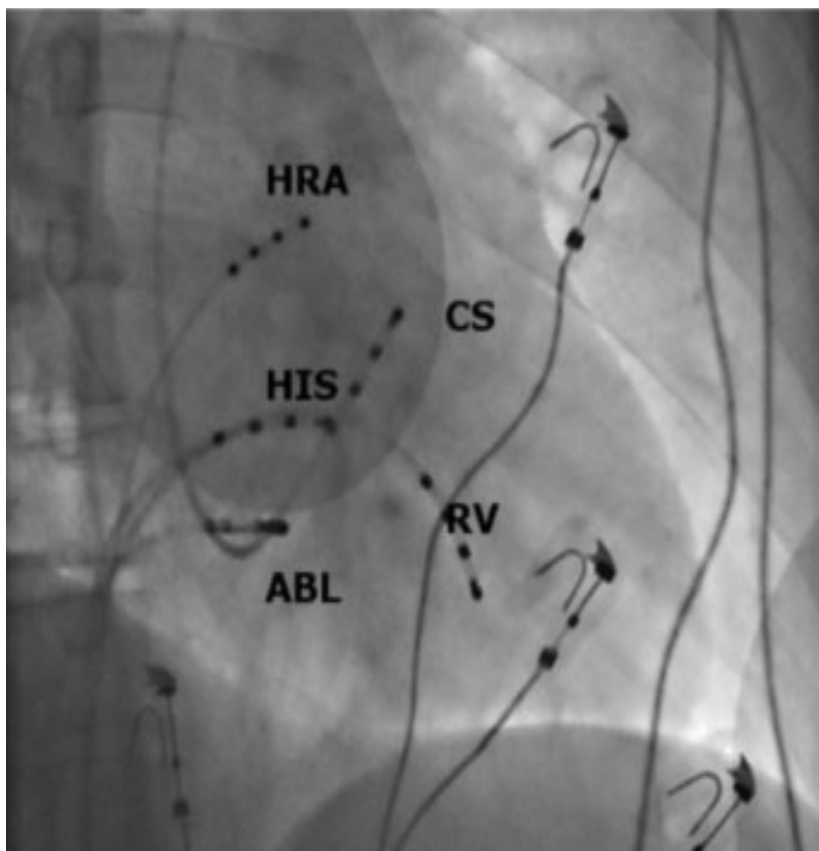


Figura 3. Posizione dei cateteri in fluoroscopia.

dica, valori medi di Ablation Index elevati in considerazione del substrato della patologia cardiaca strutturale; il Range Interquantile calcolato per le ablazioni endocardiche è 358-478 mentre per quelle epicardiche 343-500.

Tabella 2. Caratteristiche baseline dei pazienti.

	Endocardial approach	Endo-epicardial/epi-cardial approach	P value
Patients – no. (%)	16 (60)	11 (40)	0.17
Male gender – no. (%)	15 (93.7)	11 (100)	0.4
Age - years	61.8±17.4	61.8±12.6	0.49
Electrical storm – no. (%)	7 (43.8)	8 (72.7)	0.14
Ventricular tachycardia – no. (%)	9 (56.2)	3 (17.3)	0.14
Left ventricular ejection fraction (%)	41±12	41±11	0.5
Previous procedure – no. (%)	2 (12.5)	1 (9)	0.78
Procedural data:			
General anaesthesia – no. (%)	9 (56.3)	8 (72.7)	0.38
Retroaortic approach – no. (%)	8 (50)	6 (54.5)	0.81
Activation mapping – no. (%)	10 (62.5)	8 (72.7)	0.58
Anti-arrhythmic drugs – no. (%)	9 (56.3)	9 (81.8)	0.17
Median follow-up – months (IQR)	6 (3-8)	2 (1-8)	0.9

È stato inoltre messo a confronto il valore di AI della coorte in cui vi è stata recidiva rispetto al gruppo in cui durante il follow-up non è stata riscontrata alcuna nuova aritmia. Il valore di AI medio utilizzato nel gruppo con recidiva, cinque pazienti su ventisette, è stato 383,7 (IQR 452-459) mentre nel gruppo in cui non si è verificata alcuna recidiva, ventidue pazienti su ventisette, è stato 433,4

(IQR 431.5-435). Il valore di AI medio risulta superiore nel gruppo in cui non è stata registrata recidiva durante il follow-up, seppur non risulti statisticamente significativo ($p=0.44$).

Infine è stato valutato il rapporto tra il valore di AI medio utilizzato e il tipo di cardiopatia alla base, mettendo a confronto il gruppo dei pazienti con cardiopatia di tipo ischemico con il gruppo dei pazienti con cardiopatia di altro tipo (non ischemica). L'AI medio utilizzato nel gruppo ischemico è stato 418 (IQR 418-425), mentre in quello non ischemico è stato 405.8 (IQR 452-459). La differenza tra i due diversi approcci non risulta statisticamente significativa.

Durante le procedure, in nessun caso, si sono verificati eventi avversi correlati alla procedura stessa.

4. Discussione

I risultati del presente studio indicano che non ci sono differenze statisticamente significative tra le ablazioni delle TV epicardiche e quelle endocardiche per quanto concerne il tasso di recidive ($p=0.14$) e i valori medi dell'AI ($p=0.85$), elevati per entrambe le coorti.

Inoltre emerge che non c'è una differenza statisticamente significativa ($p=0.44$), tra i valori di AI medio nei pazienti in cui si è riscontrata recidiva nel follow-up (cinque pazienti su ventisette, 383,7 (IQR 452-459)) e quello del gruppo dei pazienti senza recidiva (ventidue pazienti su ventisette, è stato 433,4 (IQR 431.5-435)).

In relazione al tasso di recidiva, entrambe le procedure, epicardiche ed endocardiche, si sono mostrate sicure ed efficaci. Come dimostrato da C. Piorkowski e collaboratori [159], relativamente alle procedure per le FA (in quanto non vi sono ancora dati relativamente alle differenze endo-epicardiche per le procedure ventricolari) risultano sicure ed efficaci sia le ablazioni per via endocardica che epicardica, in relazione ai tassi di recidiva durante il follow-up a medio-lungo termine. In concordanza a questi dati anche per le procedure ventricolari si è dimostrato, in questo studio, sicurezza ed efficacia per entrambe le tipologie di approccio.

Ampliando tuttavia il numero di pazienti sottoposti a procedura e la durata in mesi del follow-up, e uniformando la durata del follow-up, non è escluso che vi potranno essere delle differenze sulle recidive a breve-lungo termine tra le due procedure.

Per quanto riguarda il valore medio di AI, in relazione al gruppo di pazienti in cui si è verificata recidiva e in quelli in cui non si è verificata recidiva, sebbene non ci sia una differenza statisticamente significativa ($p=0.44$), i valori di AI medio della prima coorte risultano essere inferiori, in concordanza con i dati in letteratura sulle ablazioni relative alla FA e ai PVCs.

L'Ablation Index (CARTO 3 V4, Biosense Webster, Inc., Diamond Bar, CA) è un indice innovativo che si calcola, per mezzo di una formula ponderata complessa, considerando le seguenti variabili: forza di contatto, tempo e potenza con i quali viene effettuata la lesione nel substrato cardiaco, e stabilità del catetere.

L'obiettivo principale delle procedure interventistico-ablative è generare lesioni ablative durature, così da abbattere il rischio di ricorrenza dell'aritmia. L'AI risulta l'indice attualmente più affidabile per stabilire l'entità della lesione e poterla correlare a tassi migliori di mantenimento e minori di recidiva.

Relativamente alla valutazione dell'AI nelle TV non vi sono studi in letteratura che indichino un valore limite oltre il quale si abbiano ablazioni più efficaci e sicure, né tantomeno questa valutazione è stata differenziata per le procedure endocardiche ed epicardiche.

L'AI al momento è stato studiato, in relazione al tasso di recidive, per la fibrillazione atriale (FA) e per i premature ventricular contractions (PVCs).

Per la FA, Moloy Das e collaboratori [158] hanno individuato una differenza significativa tra i valori di AI, sia minimi che medi, delle procedure in cui vi è stata riconnessione allo studio elettrofisiologico rispetto alle procedure in cui non vi è stata: i pazienti che hanno mostrato riconnessioni allo studio elettrofisiologico avevano valori minimi e medi di AI significativamente minori (308 vs. 373,

$p < 0.0001$; 395 vs. 422, $p = 0.002$); entrambi i valori si sono dimostrati predittivi di riconnessione dopo ablazione nella FA.

Lo studio ha inoltre messo in evidenza, sempre per la FA, che il cut-off ottimale (Youden Index) per le lesioni nei segmenti anteriori/del tetto è stato 376 (sensibilità 63.6%, specificità 77.8%, valore predittivo positivo 97.2%) e per le lesioni posteriori/inferiori è stato 340 (sensibilità 52.9%, specificità 94.3%, valore predittivo positivo 98.2%).

È stato infine dimostrato, come nello studio EFFICAS [154], che il valore minimo di Ablation Index all'interno di un'area circonferenziale di ablazione è più predittivo di riconnessione dei foci ablati (nei successivi studi elettrofisiologici) rispetto al valore medio di AI: la catena delle lesioni da ablazione è stabile quanto il suo anello più debole, ovvero il punto con AI minore. Viene messo in evidenza come non sono state osservate riconnessioni tardive quando in questi pazienti sono stati utilizzati valori di AI minimo maggiore di 480 nei segmenti anteriori/del tetto e valori minimi di AI maggiori di 370 nei segmenti posteriori/inferiori. Dunque se durante l'ablazione si resta al di sopra del valore minimo di AI il numero delle riconnessioni a livello del focus ablato sono minime.

Casella e collaboratori [160] hanno invece descritto le correlazioni tra AI e PVCs, mettendo in evidenza come sia il valore massimo di AI sia il valore medio di AI per le ablazioni ventricolari di PVCs correlino con il tasso di recidiva, in acuto e a lungo termine (6 mesi). Per la popolazione complessiva analizzata, sia il valore della mediana di AI massimo (630 vs. 487) sia il valore della mediana di AI medio (489 vs. 410), sono risultati essere significativamente ($p = 0.0001$) superiori nel gruppo di pazienti in cui non vi sono state recidive rispetto alla coorte in cui entro sei mesi si è verificata un evento aritmico. Lo studio mette in evidenza come i valori massimi di AI, piuttosto che i valori medi, siano correlati maggiormente ad un minor tasso di recidiva a sei mesi; questa differenza è probabilmente dovuta al fatto che nel calcolo dell'AI medio vengano incluse anche valori di AI di lesioni più piccole e meno importanti dal punto di vista procedurale.

Lo studio ha inoltre individuato retrospettivamente un valore di AI che predice il successo della procedura a lungo termine per la popolazione generale: il cut-off di AI oltre il quale aumenta la probabilità di successo a lungo termine risulta essere 550 (sensibilità 80%, specificità 70%). Sono

stati inoltre individuati anche specifici cut-off di AI per le singole aree in cui avviene l'ablazione, in particolare per il tratto di efflusso settale e per la parete libera del ventricolo destro.

Per quanto riguarda le TV, come detto, non vi sono ancora dati a supporto di un valore di AI minimo ottimale; seppur questo studio non risulti statisticamente significativo ($p=0.44$), questo dato potrebbe essere attribuito ai limiti nello studio, in particolar modo il numero limitato del campione, che ne impediscono la valutazione effettiva; infatti, come già dimostrata per la FA e per PVCs, probabilmente sarà possibile trovare un cut-off di AI anche per TV che si associ ad un minor numero di recidive nel medio-lungo termine.

I limiti riscontrati nello studio sono innanzitutto il numero limitato dei pazienti reclutati: ampliando la casistica sarà forse individuabile anche per la TV un cut-off, suggerito già dal trend del valore di AI medio che risulta più elevato nei pazienti senza recidiva rispetto a quelli con recidiva (seppur, come detto, non significativo).

Inoltre per poter stabilire un valore di AI predittivo per un outcome di successo sarebbe necessario effettuare uno studio multicentrico, che consenta di avere una casistica più estesa e una variabilità del campione maggiore.

Potrebbe inoltre, successivamente, essere utile un ulteriore studio prospettico (e non retrospettivo) per poter valutare l'efficacia clinica effettiva di determinati valori di AI riscontrati o di valori ancora superiori.

Per concludere un ulteriore limite potrebbe essere anche la durata del follow-up: quest'ultimo risulta sia limitato nella sua durata complessiva (media 5.7 mesi) sia differente per i due gruppi considerati, per i quali dovrebbe essere omogeneizzato con ulteriori casi.

5. Conclusione

Le ablazioni cardiache trans-catetere guidate da valori di AI moderatamente alti sono un'opzione sicura ed efficace per i pazienti che presentano storm elettrici o TV nella patologia cardiaca struttu-

rale. I valori medi di AI utilizzati nelle due coorti di pazienti si sono dimostrati simili indipendentemente dall'approccio utilizzato, endocardico o epicardico. I valori dei tassi di recidiva dimostrano come entrambe le procedure siano sicure ed efficaci. Il tasso di recidiva non mostra differenze statisticamente significative tra i due tipi di approcci (Chi-squared with Yates $p=0.14$ e Fischer's exact test $p=0.13$).

BIBLIOGRAFIA

- [1] Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M et al. ACC/ AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology 2006.
- [2] HRS/EHRA/APHRS/LAHRs expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias: Executive summary.
- [3] Clinical arrhythmology and electrophysiology A Companion to Braunwald's Heart Disease. Ziad Issa John Miller. 2018
- [4] ACCF/HRS/AHA/ASE/HFSA/SCAI/SCCT/SCMR 2013 Appropriate Use Criteria for Implantable Cardioverter- Defibrillators and Cardiac Resynchronization Therapy. 2017.
- [5] Liang JJ, Prasad A, Cha Y-M. Temporal evolution and implications of ventricular arrhythmias associated with acute myocardial infarction. 2013.
- [6] Gorenek B, et al. Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: position paper from the joint EHRA, ACCA, and EAPCI Task Force. EuroIntervention. 2015.
- [7] Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J. 2015.
- [8] Kusumoto FM, et al. HRS/ACC/AHA expert consensus statement on the use of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients who are not included or not well represented in clinical trials. J Am Coll Cardiol. 2014.
- [9] Piccini JP, et al. Sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation complicating non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. Circulation. 2012.
- [10] van der Weg K, et al. Prospective evaluation of where reperfusion ventricular arrhythmia “bursts” fit into optimal reperfusion in STEMI. Int J Cardiol. 2015.
- [11] Peachey H, et al. EHRA/HRS/APHRS expert consensus on ventricular arrhythmias. Heart Rhythm. 2014.
- [12] Bui AH, et al. Relationship between early and late non sustained ventricular tachycardia and cardiovascular death in patients with acute coronary syndrome in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. 2016.
- [13] Maury P, Rollin A, Mondoly P, et al. Management of outflow tract ventricular arrhythmias. Curr Opin Cardiol. 2015.
- [14] Sirichand S, et al. Incidence of idiopathic ventricular arrhythmias. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2017.

- [15] Lakdawala NK, Winterfield JR, Funke BH. Dilated cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013.
- [16] Liuba I, et al. Scar progression in patients with non ischemic cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2014.
- [17] Epstein AE, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guide. *Circulation.* 2013.
- [18] Rugarli, medicina interna sistematica. 2015.
- [19] Dagres N, Hindricks G. Risk stratification after myocardial infarction: is left ventricular ejection fraction enough to prevent sudden cardiac death? *Eur Heart J.* 2013.
- [20] Deyell MW, Krahn AD, Goldberger JJ. Sudden cardiac death risk stratification. *Circ Res.* 2015.
- [21] Verrier RL, et al. Elevated T-Wave alternans predicts non sustained ventricular tachycardia in association with percutaneous coronary intervention in st-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013.
- [22] Deyell MW, et al. Predictors of recovery of left ventricular dysfunction after ablation of frequent ventricular premature depolarizations. *Heart Rhythm.* 2012.
- [23] Hutchinson MD, Garcia FC. An organized approach to the localization, mapping, and ablation of outflow tract ventricular arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013.
- [24] Anumonwo JM, Pandit SV. Ionic mechanisms of arrhythmogenesis. *Trends Cardiovasc Med.* 2015.
- [25] Boyden PA, Dun W, Robinson RB. Cardiac Purkinje fibers and arrhythmias; The GK Moe Award Lecture 2015. *Heart Rhythm.* 2016.
- [26] Tse G. Mechanisms of cardiac arrhythmias. *J Arrhythm.* 2016.
- [27] Qu Z, Weiss JN. Mechanisms of ventricular arrhythmias: from molecular fluctuations to electrical turbulence. *Annu Rev Physiol.* 2015.
- [28] Liu MB, De Lange E, Garfinkel A, et al. Delayed afterdepolarizations generate both triggers and a vulnerable substrate promoting reentry in cardiac tissue. *Heart Rhythm.* 2015.
- [29] Weiss JN, et al. Perspective: a dynamics-based classification of ventricular arrhythmias. *J Mol Cell Cardiol.* 2015.
- [30] Nguyen TP, Singh N, Xie Y, et al. Repolarization reserve evolves dynamically during the cardiac action potential: effects of transient outward currents on early afterdepolarizations. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2015.

- [31] Ciaccio EJ, Coromilas J, Wit AL, et al. Formation of functional conduction block during the onset of reentrant ventricular tachycardia. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2016.
- [32] Spector P. Principles of cardiac electric propagation and their implications for re-entrant arrhythmias. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2013.
- [33] Peachey H, et al. EHRA/HRS/APHRS expert consensus on ventricular arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2014.
- [34] Katritsis DG, Camm AJ. Nonsustained ventricular tachycardia: where do we stand? *Eur Heart J* 2004.
- [35] Katritsis DG, Zareba W, Camm AJ. Nonsustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2012.
- [36] Paudel B, Paudel K. The diagnostic significance of the Holter monitoring in the evaluation of palpitation. *J Clin Diagn Res* 2013.
- [37] Jouven X, Zureik M, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P. Long-term outcome in asymptomatic men with exercise-induced premature ventricular depolarizations 2000.
- [38] Frolkis JP, Pothier CE, Blackstone EH, Lauer MS. Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death. *N Engl J Med* 2003.
- [39] Lahat H, Eldar M, Levy-Nissenbaum E, Bajan T, Friedman E, Khoury A et al. Autosomal recessive catecholamine- or exercise-induced polymorphic ventricular tachycardia: clinical features and assignment of the disease gene to chromosome 1p13 – 21. *Circulation* 2001.
- [40] Priori SG, Napolitano C, Tiso N, Memmi M, Vignati G, Bloise R et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hryr2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia.
- [41] Biffi A, Maron BJ, Di Giacinto B, Porcaccia P, Verdile L, Fernando F et al. Relation between training-induced left ventricular hypertrophy and risk for ventricular tachyarrhythmias in elite athletes. *Am J Cardiol* 2008.
- [42] Biffi A, Pelliccia A, Verdile L, Fernando F, Spataro A, Caselli S et al. Long-term clinical significance of frequent and complex ventricular tachyarrhythmias in trained athletes. *J Am Coll Cardiol* 2002.
- [43] Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M et al. ACC/ AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006.

- [44] Scirica BM, Braunwald E, Belardinelli L, Hedgepeth CM, Spinar J, Wang W et al. Relationship between nonsustained ventricular tachycardia after non-st-elevation acute coronary syndrome and sudden cardiac death: observations from the metabolic efficiency with ranolazine for less ischemia in non-st-elevation acute coronary syndrome-thrombolysis in myocardial infarction 36 randomized controlled trial. *Circulation* 2010.
- [45] Birnie DH, et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm*. 2014.
- [46] Andrade JP, et al. I Latin American Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas' heart disease: executive summary. *Arq Bras Cardiol*. 2011.
- [47] Cardoso R, et al. The prevalence of atrial fibrillation and conduction abnormalities in Chagas' disease: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016.
- [48] Benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016.
- [49] Pereira FT, et al. Long-term follow-up of patients with chronic Chagas disease and implantable cardioverter-defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014.
- [50] Naruse Y, et al. Systematic treatment approach to ventricular tachycardia in cardiac sarcoidosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014.
- [51] Segawa M, et al. Time course and factors correlating with ventricular tachyarrhythmias after introduction of steroid therapy in cardiac sarcoidosis. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2016.
- [52] Tzou WS, et al. Core isolation of critical arrhythmia elements for treatment of multiple scar-based ventricular tachycardias. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2015.
- [53] Proietti R, Roux J-F, Essebag V. Recent advances in ablation of ventricular tachycardia associated with structural heart disease. *Curr Opin Cardiol*. 2016.
- [54] Kumar S, et al. Role of alternative interventional procedures when endo- and epicardial catheter ablation attempts for ventricular arrhythmias fail. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2015.
- [55] Haqqani HM, Callans DJ. Ventricular tachycardia in coronary artery disease. *Card Electrophysiol Clin*. 2014.
- [56] Shenthur J, Deora S, Rai M, et al. Prolonged Tpeak-end and Tpeak-end/QT ratio as predictors of malignant ventricular arrhythmias in the acute phase of ST-segment elevation myocardial infarction: a prospective case-control study. *Heart Rhythm*. 2015.
- [57] Hsieh CHC, et al. Evolution of ventricular tachycardia and its electrophysiological substrate early after myocardial infarction: an ovine model. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013.
- [58] Proietti R, et al. A historical perspective on the role of functional lines of block in the re-entrant circuit of ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2016.

- [59] Nedios S, et al. Electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillator in the era of catheter ablation: implications for better rhythm control. *Heart Rhythm*. 2015.
- [60] Santangeli P, et al. Comparative effectiveness of antiarrhythmic drugs and catheter ablation for the prevention of recurrent ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter defibrillators: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Rhythm*. 2016.
- [61] Nair GM, Nery PB, Redpath CJ, et al. Ventricular arrhythmias in patients with heart failure secondary to reduced ejection fraction. *Curr Opin Cardiol*. 2014.
- [62] Demosthenes G. Katritsis, A. John Camm. Nonsustained ventricular tachycardia: where do we stand? 2004.
- [63] Al-Khatib SM, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Heart Rhythm*. 2017.
- [64] Haqqani HM, et al. Fundamental differences in electrophysiologic and electroanatomic substrate between ischemic cardiomyopathy patients with and without clinical ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2009.
- [65] Al-Ahmad A, Shenasa M, Shenasa H, et al. Incessant ventricular tachycardia and fibrillation: electrical storms. *Card Electrophysiol Clin*. 2014.
- [66] Remo BF, et al. Safety and efficacy of renal denervation as a novel treatment of ventricular tachycardia storm in patients with cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2014.
- [67] Vaseghi M, et al. Cardiac sympathetic denervation in patients with refractory ventricular arrhythmias or electrical storm: intermediate and long-term follow-up. *Heart Rhythm*. 2014.
- [68] Lee YH, et al. Frequency, origin, and outcome of ventricular premature complexes in patients with or without heart diseases. *Am J Cardiol*. 2014.
- [69] Bas HD, et al. Effect of circadian variability in frequency of premature ventricular complexes on left ventricular function. *Heart Rhythm*. 2015.
- [70] Yokokawa M, et al. Relation of symptoms and symptom duration to premature ventricular complex-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2012.
- [71] van Huls van Taxis CFB, et al. Fatigue as presenting symptom and a high burden of premature ventricular contractions are independently associated with increased ventricular wall stress in patients with normal left ventricular function. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015.
- [72] Gopinathannair R, et al. Arrhythmia-induced cardiomyopathies mechanisms, recognition, and management. *J Am Coll Cardiol*. 2015.
- [73] Ling Z, et al. Radiofrequency ablation versus antiarrhythmic medication for treatment of ventricular premature beats from the right ventricular outflow tract prospective randomized study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014.

- [74] Zhong L, et al. Relative efficacy of catheter ablation vs antiarrhythmic drugs in treating premature ventricular contractions: a single-center retrospective study. *Heart Rhythm*. 2014.
- [75] Penela D, et al. Ablation of frequent PVC in patients meeting criteria for primary prevention ICD implant: safety of withholding the implant. *Heart Rhythm*. 2015.
- [76] Ling Z, Liu Z, Su L, et al. Radiofrequency ablation versus antiarrhythmic medication for treatment of ventricular premature beats from the right ventricular outflow tract: prospective randomized study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014.
- [77] Zhang F, Yang B, Chen H, Ju W, Kojodjojo P, Cao K, Chen M. Magnetic versus manual catheter navigation for mapping and ablation of right ventricular outflow tract ventricular arrhythmias: a randomized controlled study. *Heart Rhythm* 2013.
- [78] Krittayaphong R, Sriratanasathavorn C, Dumavibhat C, et al. Electrocardiographic predictors of long term outcomes after radiofrequency ablation in patients with right-ventricular outflow tract tachycardia. *Europace* 2006.
- [79] Calkins H, Kalbfleisch J, El-Atassi R, Langberg J, Morady F. Relation between efficacy of radiofrequency catheter ablation and site of origin of idiopathic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1993.
- [80] Rodriguez LM, Smeets JL, Timmermans C, Wellens HJ. Predictors for successful ablation of right- and left-sided idiopathic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1997.
- [81] Frey B, Kreiner G, Fritsch S, Veit F, Gossinger HD. Successful treatment of idiopathic left ventricular outflow tract tachycardia by catheter ablation or minimally invasive surgical cryoablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000.
- [82] Krebs ME, Krause PC, Engelstein ED, Zipes DP, Miles WM. Ventricular tachycardia mimicking those arising from the right ventricular outflow tract. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000.
- [83] Van Herendaal H, Garcia F, Lin D, et al. Idiopathic right ventricular arrhythmias not arising from the outflow tract: prevalence, electrocardiographic characteristics, and outcome of catheter ablation. *Heart Rhythm* 2011.
- [84] Doppalapudi H, Yamada T, McElderry HT, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Ventricular tachycardia originating from the posterior papillary muscle in the left ventricle: a distinct clinical syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008.
- [85] Yamada T, McElderry HT, Doppalapudi H, et al. Idiopathic ventricular arrhythmias originating from the left ventricular summit: anatomic concepts relevant to ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010.
- [86] Baman TS, Ilg KJ, Gupta SK, et al. Mapping and ablation of epicardial idiopathic ventricular arrhythmias from within the coronary venous system. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010.

- [87] Latchamsetty RY, Morady M, Kim F, et al. Multicenter outcomes for catheter ablation of idiopathic premature ventricular complexes. *JACC Clinical Electrophysiol* 2015.
- [88] Mountantonakis SE, Frankel DS, Gerstenfeld EP, et al. Reversal of outflow tract ventricular premature depolarization-induced cardiomyopathy with ablation: effect of residual arrhythmia burden and preexisting cardiomyopathy on outcome. *Heart Rhythm* 2011.
- [89] Sarrazin JF, Labounty T, Kuhne M, et al. Impact of radiofrequency ablation of frequent post-infarction premature ventricular complexes on left ventricular ejection fraction. *Heart Rhythm* 2009.
- [90] Lakkireddy D, Di Biase L, Ryschon K, et al. Radiofrequency ablation of premature ventricular ectopy improves the efficacy of cardiac resynchronization therapy in nonresponders. *J Am Coll Cardiol* 2012.
- [91] Sapp JL, Wells GA, Parkash R, et al. Ventricular tachycardia ablation versus escalation of antiarrhythmic drugs. *N Engl J Med* 2016.
- [92] Marchlinski FE, Haffajee CI, Beshai JF, et al. Long-term success of irrigated radiofrequency catheter ablation of sustained ventricular tachycardia: post-approval THERMOCOOL VT trial. *J Am Coll Cardiol* 2016.
- [93] Stevenson WG, Wilber DJ, Natale A, et al; Multicenter Thermocool VT Ablation Trial Investigators. Irrigated radiofrequency catheter ablation guided by electroanatomic mapping for recurrent ventricular tachycardia after myocardial infarction: the multicenter thermocool ventricular tachycardia ablation trial. *Circulation* 2008.
- [94] Tanner H, Hindricks G, Volkmer M, et al. Catheter ablation of recurrent scar-related ventricular tachycardia using electroanatomical mapping and irrigated ablation technology: results of the prospective multicenter Euro-VT-study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:47–53.
- [95] Izquierdo M, Ruiz-Granell R, Ferrero A, et al. Ablation or conservative management of electrical storm due to monomorphic ventricular tachycardia: differences in outcome. *Europace* 2012.
- [96] Morawski S, Pruszkowska P, Sredniawa B, Lenarczyk R, Kalarus Z. Longterm outcome of catheter ablation and other form of therapy for electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *J Interv Card Electrophysiol* 2017.
- [97] Al-Khatib SM, Daubert JP, Anstrom KJ, et al. Catheter ablation for ventricular tachycardia in patients with an implantable cardioverter defibrillator (CALYPSO) pilot trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015.
- [98] Kuck KH, Tilz RR, Deneke T, et al; SMS Investigators. Impact of substrate modification by catheter ablation on implantable cardioverter–defibrillator interventions in patients with unstable ventricular arrhythmias and coronary artery disease: results from the multicenter randomized controlled SMS (Substrate Modification Study). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017.

- [99] Littmann L, Svenson RH, Gallagher JJ, et al. Functional role of the epicardium in postinfarction ventricular tachycardia: observations derived from computerized epicardial activation mapping, entrainment, and epicardial laser photoablation. *Circulation* 1991.
- [100] Sosa E, Scanavacca M, d'Avila A, Oliveira F, Ramires JA. Nonsurgical trans-thoracic epicardial catheter ablation to treat recurrent ventricular tachycardia occurring late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000.
- [101] Izquierdo M, Sa´nchez-Go´mez JM, Ferrero de Loma-Orsio A, Martinez A, Bellver A, Pela´ez A, Nu´nez J, Nu´nez C, Chorro J, Ruiz-Granell R. Endoepicardial versus only-endocardial ablation as a first line strategy for the treatment of ventricular tachycardia in patients with ischemic heart disease. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015.
- [102] Muser D, Santangeli P, Castro SA, et al. Long-term outcome after catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016.
- [103] Proietti R, Essebag V, Beardsall J, et al. Substrate-guided ablation of haemodynamically tolerated and intolerated ventricular tachycardia in patients with structural heart disease: effect of cardiomyopathy type and acute success on long-term outcome. *Europace* 2015.
- [104] Della Bella P, Brugada J, Zeppenfeld K, et al. Epicardial ablation for ventricular tachycardia: a European multicenter study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011.
- [105] Cano O, Hutchinson M, Lin D, et al. Electroanatomic substrate and ablation outcome for suspected epicardial ventricular tachycardia in left ventricular nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009.
- [106] Papageorgiou N, Provideˆncia R, Bronis K, et al. Catheter ablation for ventricular tachycardia in patients with cardiac sarcoidosis: a systematic review. *Europace* 2018.
- [107] Della Bella P, Baratto F, Tsiachris D, et al. Management of ventricular tachycardia in the setting of a dedicated unit for the treatment of complex ventricular arrhythmias: long-term outcome after ablation. *Circulation* 2013.
- [108] Santangeli P, Muser D, Zado ES, et al. Acute hemodynamic decompensation during catheter ablation of scar-related ventricular tachycardia: incidence, predictors, and impact on mortality. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015.
- [109] Vakil KP, Roukoz H, Tung R, et al. Mortality prediction using a modified Seattle Heart Failure Model may improve patient selection for ventricular tachycardia ablation. *Am Heart J* 2015.
- [110] Miller JM, Marchlinski FE, Buxton AE, Josephson ME. Relationship between the 12-lead electrocardiogram during ventricular tachycardia and endocardial site of origin in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1988.
- [111] Zhang J, Cooper DH, Desouza KA, et al. Electrophysiologic scar substrate in relation to VT: noninvasive high-resolution mapping and risk assessment with ECGI. *Pacing Clin Electrophysiol* 2016.

- [112] Visser CA, Kan G, David GK, Lie KI, Durrer D. Two dimensional echocardiography in the diagnosis of left ventricular thrombus: a prospective study of 67 patients with anatomic validation. *Chest* 1983.
- [113] Ezekowitz MD, Wilson DA, Smith EO, et al. Comparison of Indium-111 platelet scintigraphy and two-dimensional echocardiography in the diagnosis of left ventricular thrombi. *N Engl J Med* 1982.
- [114] Siontis KC, Kim HM, Sharaf Dabbagh G, et al. Association of preprocedural cardiac magnetic resonance imaging with outcomes of ventricular tachycardia ablation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2017.
- [115] Wutzler A, Mueller A, Loehr L, et al. Minimal and deep sedation during ablation of ventricular tachycardia. *Int J Cardiol* 2014.
- [116] Servatius H, Hoefler T, Hoffmann BA, et al. Propofol sedation administered by cardiologists for patients undergoing catheter ablation for ventricular tachycardia. *Europace* 2016.
- [117] Seto AH, Abu-Fadel MS, Sparling JM, et al. Real-time ultrasound guidance facilitates femoral arterial access and reduces vascular complications: FAUST (Femoral Arterial Access With Ultrasound Trial). *JACC Cardiovasc Interv* 2010.
- [118] Bohnen M, Stevenson WG, Tedrow UB, et al. Incidence and predictors of major complications from contemporary catheter ablation to treat cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm* 2011.
- [119] Berruezo A, Mont L, Nava S, Chueca E, Bartholomay E, Brugada J. Electrocardiographic recognition of the epicardial origin of ventricular tachycardias. *Circulation* 2004.
- [120] Martinek M, Stevenson WG, Inada K, Tokuda M, Tedrow UB. QRS characteristics fail to reliably identify ventricular tachycardias that require epicardial ablation in ischemic heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012.
- [121] Soejima K, Couper G, Cooper JM, Sapp JL, Epstein LM, Stevenson WG. Subxiphoid surgical approach for epicardial catheter-based mapping and ablation in patients with prior cardiac surgery or difficult pericardial access. *Circulation* 2004.
- [122] Michowitz Y, Mathuria N, Tung R, et al. Hybrid procedures for epicardial catheter ablation of ventricular tachycardia: value of surgical access. *Heart Rhythm* 2010.
- [123] Sacher F, Wright M, Derval N, et al. Endocardial versus epicardial ventricular radiofrequency ablation: utility of in vivo contact force assessment. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013.
- [124] Miller MA, Dukkipati SR, Mitnacht AJ, et al. Activation and entrainment mapping of hemodynamically unstable ventricular tachycardia using a percutaneous left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol* 2011.

- [125] Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P, et al. Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. *N Engl J Med* 2007.
- [126] Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007.
- [128] Rothman SA, Hsia HH, Cossu SF, Chmielewski IL, Buxton AE, Miller JM. Radiofrequency catheter ablation of postinfarction ventricular tachycardia: long-term success and the significance of inducible nonclinical arrhythmias. *Circulation* 1997.
- [129] Josephson ME. Recurrent ventricular tachycardia, *Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations*, 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.
- [130] Josephson ME, Anter E. Substrate mapping for ventricular tachycardia: assumptions and misconceptions. *JACC Clin Electrophysiol* 2015; 1:341–352.
- [131] Anter E, Tschabrunn CM, Buxton AE, Josephson ME. High-resolution mapping of postinfarction reentrant ventricular tachycardia: electrophysiological characterization of the circuit. *Circulation* 2016.
- [132] Dinov B, Fiedler L, Schonbauer R, et al. Outcomes in catheter ablation of ventricular tachycardia in dilated nonischemic cardiomyopathy compared with ischemic cardiomyopathy: results from the Prospective Heart Centre of Leipzig VT (HELP-VT) Study. *Circulation* 2014.
- [133] Demolin JM, Eick OJ, Munch K, Koullick E, Nakagawa H, Wittkamp FH. Soft thrombus formation in radiofrequency catheter ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002.
- [134] Ariyaratna N, Kumar S, Thomas SP, Stevenson WG, Michaud GF. Role of contact force sensing in catheter ablation of cardiac arrhythmias: evolution or history repeating itself? *JACC Clin Electrophysiol* 2018.
- [135] Yamada T, Maddox WR, McElderry HT, Doppalapudi H, Plumb VJ, Kay GN. Radiofrequency catheter ablation of idiopathic ventricular arrhythmias originating from intramural foci in the left ventricular outflow tract: efficacy of sequential versus simultaneous unipolar catheter ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015.
- [136] Sivagangabalan G, Barry MA, Huang K, et al. Bipolar ablation of the inter-ventricular septum is more efficient at creating a transmural line than sequential unipolar ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010.
- [137] Maury P, Rollin A, Mondoly P, Duparc A. Management of outflow tract ventricular arrhythmias. *Curr Opin Cardiol* 2015.
- [138] Tada H, Tadokoro K, Ito S, et al. Idiopathic ventricular arrhythmias originating from the tricuspid annulus: prevalence, electrocardiographic characteristics, and results of radiofrequency catheter ablation. *Heart Rhythm* 2007.

- [139] Ling Z, Liu Z, Su L, et al. Radiofrequency ablation versus antiarrhythmic medication for treatment of ventricular premature beats from the right ventricular outflow tract: prospective randomized study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014.
- [140] Gard JJ, Asirvatham S. Outflow tract ventricular tachycardia. *Tex Heart Inst J* 2012.
- [141] de Bakker JM, Coronel R, Tasseron S, et al. Ventricular tachycardia in the infarcted, Langendorff-perfused human heart: role of the arrangement of surviving cardiac fibers. *J Am Coll Cardiol* 1990.
- [142] Downar E, Harris L, Mickleborough LL, Shaikh N, Parson ID. Endocardial mapping of ventricular tachycardia in the intact human ventricle: evidence for reentrant mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 1988.
- [143] Das MK, Scott LR, Miller JM. Focal mechanism of ventricular tachycardia in coronary artery disease. *Heart Rhythm* 2010.
- [144] de Bakker JM, van Capelle FJ, Janse MJ, et al. Slow conduction in the infarcted human heart. “Zigzag” course of activation. *Circulation* 1993.
- [145] de Riva M, Piers SR, Kapel GF, et al. Reassessing noninducibility as ablation endpoint of post-infarction ventricular tachycardia: the impact of left ventricular function. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015.
- [146] Wolf M, Sacher F, Cochet H, et al. Long-term outcome of substrate modification in ablation of post-myocardial infarction ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018.
- [147] Kuck KH, Tilz RR, Deneke T, et al. Impact of substrate modification by catheter ablation on implantable cardioverter-defibrillator interventions in patients with unstable ventricular arrhythmias and coronary artery disease: results from the Multicenter Randomized Controlled SMS (Substrate Modification Study). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017.
- [148] Stevenson WG, Wilber DJ, Natale A, et al. Irrigated radiofrequency catheter ablation guided by electroanatomic mapping for recurrent ventricular tachycardia after myocardial infarction: the multicenter thermocool ventricular tachycardia ablation trial. *Circulation* 2008.
- [149] Calkins H, Epstein A, Packer D, et al; Cooled RF Multi Center Investigators Group. Catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with structural heart disease using cooled radiofrequency energy: results of a prospective multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2000.
- [150] Tanner H, Hindricks G, Volkmer M, et al. Catheter ablation of recurrent scar-related ventricular tachycardia using electroanatomical mapping and irrigated ablation technology: results of the prospective multicenter Euro- VT-study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010.

[151] Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace* 2012.

[152] He DS, Bosnos M, Mays MZ, Marcus F. Assessment of myocardial lesion size during in vitro radio frequency catheter ablation. *IEEE Trans Biomed Eng* 2003.

[153] Avitall B, Mughal K, Hare J, Helms R, Krum D. The effects of electrode-tissue contact on radiofrequency lesion generation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997.

[154] Kautzner J, Neuzil P, Lambert H, Peichl P, Petru J, Cihak R et al. EFFICAS II: optimization of catheter contact force improves outcome of pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* 2015.

[155] Neuzil P, Reddy VY, Kautzner J, Petru J, Wichterle D, Shah D et al. Electrical reconnection after pulmonary vein isolation is contingent on contact force during initial treatment: results from the EFFICAS I study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013.

[156] Nakagawa H, Ikeda A, Govari A, Papaioannou T, Constantine G, Bar-Tal M et al. Prospective study using a new formula incorporating contact force, radiofrequency power and application time (Force-Power-Time Index) for quantifying lesion formation to guide long continuous atrial lesions in the beating canine heart. *Circulation* 2013.

[157] Nakagawa H, Ikeda A, Govari A, Papaioannou T, Constantine G, Bar-Tal M et al. Prospective study to test the ability to create RF lesions at predicted depths of 3, 5, 7 and 9 mm using a new formula incorporating contact force, radiofrequency power and application time (Force-Power-Time Index) in the beating canine heart. *Heart Rhythm* 2013.

[158] Ablation index, a novel marker of ablation lesion quality: prediction of pulmonary vein reconnection at repeat electrophysiology study and regional differences in target values
Moloy Das, Jonathan J. Loveday, Gareth J. Wynn, Sean Gomes, Yawer Saeed, Laura J. Bonnett, Johan E.P. Waktare, Derick M. Todd, Mark C.S. Hall, Richard L. Snowden, Simon Modi, and Dhiraj Gupta. 2016.

[159] Endo-/Epicardial Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: Feasibility, Outcome, and Insights Into Arrhythmia Mechanisms
Christopher Piorkowski, Mads Kronborg, Jerome Hourdain, Judith Piorkowski, Bettina Kirstein, Sebastian Neudeck, Simon Wechselberger, Ellen Päßler, Anastasia Löwen, Ali El-Armouche, Julia Mayer, Stefan Ulbrich, Liying Pu, Utz Richter, Thomas Gaspar; 2018.

[160] Ablation Index as a predictor of long-term efficacy in premature ventricular complex ablation: A regional target value analysis

Michela Casella, Alessio Gasperetti, Carola Gianni, Giulio Zucchelli, Pasquale Notarstefano, Amin Al-Ahmad, J. David Burkhardt, Ezio Soldati, Domenico Della Rocca, Valentina Catto, PhD, Benedetta Majocchi, Corrado Carbucicchio, Maria Grazia Bongiorni, Antonio Dello Russo, Andrea Natale, Claudio Tondo; 2019.