



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea triennale in Ingegneria Biomedica

Fibrillazione Atriale: Costruzione di un database di
segnali elettrocardiografici acquisiti con sensoristica
indossabile

Atrial Fibrillation: Construction of a database of
electrocardiographic signals acquired through wearable
sensors

Relatore:

Prof.ssa Laura Burattini

Correlatore:

Dott. Agnese Sbröllini

Tesi di Laurea di:

Sofia Brunori

Anno Accademico 2022/2023

Alla mia famiglia, a Matteo e ai miei amici.

ABSTRACT

Il cuore è un muscolo essenziale nel corpo umano e, in quanto tale, ad esso è associata attività elettrica che presenta irregolarità in soggetti affetti da aritmie. Queste ultime sono patologie di varia gravità che riguardano il ritmo cardiaco e il funzionamento dell'apparato cardiovascolare. Le anomalie del ritmo cardiaco aumentano significativamente con l'avanzare dell'età, tanto che il graduale invecchiamento della popolazione mondiale ha portato a un forte aumento della prevalenza delle aritmie cardiache, un fenomeno che, con ogni probabilità, si intensificherà nei prossimi decenni. Pertanto, i disturbi del ritmo cardiaco sono problemi di grande rilevanza sociale, che colpiscono oltre il 2% della popolazione adulta. La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia cardiaca più comune caratterizzata da ritmo cardiaco accelerato e irregolare, dovuto al fatto che gli atri (le camere superiori del cuore) non si contraggono in modo coordinato, ma vibrano o fibrillano rapidamente, causando un battito cardiaco veloce e disordinato. La FA, se sintomatica, può manifestarsi con palpitazioni, affaticamento, mancanza di respiro e può aumentare il rischio di complicanze come ictus e insufficienza cardiaca. Il trattamento può includere farmaci per il controllo del ritmo cardiaco, terapie di ablazione o la gestione dei fattori di rischio. Sulla base di quanto detto precedentemente, è evidente che riconoscere tempestivamente le aritmie cardiache è di fondamentale importanza al fine di migliorare il trattamento del paziente. Identificare precocemente queste condizioni permette di intervenire adeguatamente, sia attraverso l'uso di farmaci che mediante procedure interventistiche, in modo da prevenire gli effetti avversi, riducendo la morbilità e la mortalità. Nelle linee guida recentemente emesse per la gestione della FA, la Società Europea di Cardiologia raccomanda lo screening opportunistico in individui di età maggiore a 65 anni per rilevare la FA asintomatica. I metodi tradizionali di screening dell'aritmia, come l'elettrocardiografia e il monitoraggio continuo ambulatoriale Holter sono principalmente ostacolati dal periodo limitato delle registrazioni ritmiche. Di conseguenza, questi strumenti risultano inadeguati per il rilevamento di aritmie parossistiche, come la FA, e non sono efficaci nello screening di pazienti asintomatici. Anche i registratori ad anello impiantabili hanno svantaggi, poiché il loro costo può rappresentare un ostacolo al loro utilizzo in alcuni sistemi sanitari. Recentemente, i rapidi progressi tecnologici hanno condotto alla creazione di dispositivi indossabili con micro-sensori integrati, in grado di fornire un monitoraggio in tempo reale dei segni vitali e della frequenza cardiaca. Tali dispositivi hanno la capacità di rilevare le aritmie cardiache, sebbene con una precisione variabile, che dipende dal tipo di dispositivo e dal metodo di rilevamento impiegato.

L'intento di questo studio è quello di costruire un database di segnali elettrocardiografici acquisiti con dispositivi indossabili, in particolare tramite AppleWatch Series 8 (AW8) e il KardiaMobile6L (KM6) di AliveCor su una paziente di 82 anni affetta da FA. Si è scelto di seguire un protocollo specifico e di eseguire le misurazioni sulla paziente per 4 volte nell'arco di una giornata, per 6 giorni: al mattino prima dell'assunzione dei farmaci e a seguito dell'assunzione dei farmaci, nel pomeriggio in condizione di riposo e a seguito di uno sforzo fisico. Sono stati acquisiti 24 tracciati ECG e i dati sono stati sottoposti ad analisi tramite l'elaboratore MATLAB per osservare eventuali variazioni nella frequenza cardiaca della paziente. Tuttavia, nonostante la paziente manifestasse stanchezza dopo l'esercizio fisico, il suo battito cardiaco non presentava differenze significative rispetto alla situazione di riposo. Questo risultato è attribuibile all'assunzione di farmaci antiaritmici e beta-bloccanti da parte della paziente. Si ritiene che l'azione di tali farmaci nel ridurre l'attività elettrica anomala del cuore e nel rallentare la frequenza cardiaca abbia avuto un effetto positivo sulla risposta cardiaca all'esercizio fisico, mantenendola sostanzialmente stabile.

Nel corso dello studio sono state affrontate alcune problematiche, tra cui l'impossibilità di usare contemporaneamente i due dispositivi dovuta al posizionamento delle dita; difatti nel primo caso il dito indice deve essere posizionato sulla Digital Crown, nel secondo invece i pollici devono essere posizionati sull'elettrodo superiore del dispositivo. A causa di questi vincoli, dunque, le registrazioni con i due dispositivi sono state effettuate in sequenza. Si è poi cercato di superare questa limitazione provando a sincronizzare i tracciati ottenuti con un artefatto da movimento, denominato evento di sincronizzazione. Un approccio innovativo per utilizzare contemporaneamente entrambi i dispositivi potrebbe essere quello di impiegarli nella modalità a singola derivazione. In questo caso, si potrebbero appoggiare contemporaneamente i mignoli sugli elettrodi superiori del KM6 e posizionare l'indice sulla Digital Crown dell'AW8. Questa tecnica potrebbe offrire una soluzione ai problemi riscontrati nella tesi in questione; ciononostante, è fondamentale condurre ulteriori sperimentazioni per verificare l'efficacia di questo approccio.

In conclusione, la ricerca sulle applicazioni dei dispositivi indossabili per l'identificazione delle aritmie cardiache, in particolare della FA, riveste un ruolo cruciale nel miglioramento della diagnosi precoce, nel monitoraggio e nella gestione delle patologie cardiache. Questi dispositivi rappresentano un'importante risorsa nella prevenzione di complicanze gravi e nella promozione di uno stile di vita sano. Continuare a investire nella ricerca e nell'innovazione in questo settore potrà portare a progressi significativi nella cura e nella gestione delle aritmie, migliorando la salute e il benessere di numerosi individui.

Indice

INTRODUZIONE	I
1 APPARATO CIRCOLATORIO	1
1.1 SISTEMA VASCOLARE E CIRCOLAZIONE SANGUIGNA	1
1.2 ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL CUORE	2
1.3 CONDUZIONE ELETTRICA NEL CUORE	5
1.4 POTENZIALE D'AZIONE DELLE CELLULE CARDIACHE	7
1.4.1 IL POTENZIALE D'AZIONE DELLE CELLULE VENTRICOLARI.....	10
1.4.2 IL POTENZIALE D'AZIONE DELLE CELLULE NODALI	11
1.5 EVENTI MECCANICI DEL CICLO CARDIACO	13
2 L'ELETTROCARDIOGRAMMA	15
2.1 DIPOLO E VETTORE CARDIACO	15
2.2 IL RILEVAMENTO DEI POTENZIALI CARDIACI: LA POSIZIONE DEGLI ELETTRODI	18
2.2.1 DERIVAZIONI STANDARD DEGLI ARTI.....	18
2.2.2 DERIVAZIONI PRECORDIALI E TERMINALE CENTRALE DI WILSON:	20
2.2.3 DERIVAZIONI AUMENTATE:	22
2.2.4 ALTRI SISTEMI DI DERIVAZIONE E DERIVAZIONI DI FRANK:	23
2.3 L'ELETTROCARDIOGRAFIA NORMALE	26
2.4 COME INTERPRETARE L'ECG	28
2.5 ANOMALIE NEL TRACCIATO	30
2.5.1 ARITMIE CARDIACHE	30
2.5.2 LE BRADIARITMIE	30
2.5.3 LE TACHIARITMIE	32
2.5.4 PALPITAZIONI-EXTRASISTOLI-SINCOPE	33
2.6 L'HOLTER	34
3 FIBRILLAZIONE ATRIALE	35
3.1 ASPETTI GENERALI E CLINICI	35
3.1.1 CLASSIFICAZIONE	35
3.1.2 EZIOPATOGENESI	36
3.1.3 EPIDEMIOLOGIA.....	37
3.1.4 CAUSE, CONDIZIONI ASSOCIATE E FATTORI DI RISCHIO	38
3.1.5 SINTOMATOLOGIA E IMPATTO SULLA QUALITÀ DI VITA	39
3.1.6 MORTALITÀ E MORBILITÀ	39
3.2 IDENTIFICAZIONE DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE	40
3.2.1 MONITORAGGIO ECG AMBULATORIALE.....	40
3.2.2 REGISTRATORI DI EVENTI, LOOP RECORDER ESTERNI ED INIETTABILI.....	41
3.2.3 TECNOLOGIE mHEALTH	43
3.2.4 DISPOSITIVI BASATI SU ECG:	44
3.2.5 DISPOSITIVI NON BASATI SU ECG:	48
3.3 VALUTAZIONE CLINICO STRUMENTALE DEL PAZIENTE E DIAGNOSI	53
3.4 TERAPIA	55
3.4.1 STRATEGIA CONTROLLO DEL RITMO VS CONTROLLO DELLA FREQUENZA	55
3.4.2 CONTROLLO FARMACOLOGICO DEL RITMO	56
3.4.3 CARDIOVERSIONE FARMACOLOGICA.....	56
3.4.4 CARDIOVERSIONE ELETTRICA	59
3.4.1 ABLAZIONE TRANSCATETERE DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE	61

3.4.2	ABLAZIONE CHIRURGICA DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE	64
3.4.3	CONTROLLO DELLA FREQUENZA VENTRICOLARE	65
3.4.4	CONTROLLO DELLA FREQUENZA VENTRICOLARE MEDIANTE FARMACI	65
3.4.5	ABLAZIONE DEL NODO ATRIOVENTRICOLARE E STIMOLAZIONE	67
3.4.6	PACEMAKER IMPIANTABILE	69
3.4.7	DEFIBRILLATORE IMPIANTABILE ATRIALE	71
3.4.8	TERAPIA ANTITROMBOTICA PER LA PREVENZIONE DELLE TROMBOEMBOLIE	71
3.4.9	WARFARIN E INIBITORI DIRETTI DELLA TROMBINA	72
3.4.10	ACIDO ACETILSALICILICO E ALTRI AGENTI ANTITROMBOTICI	73
3.4.11	ESCISSIONE O CHIUSURA DELL'AURICOLA SINISTRA	74
3.5	PROSPETTIVE FUTURE	76
4	<i>MONITORAGGIO CARDIOVASCOLARE MEDIANTE SENSORISTICA INDOSSABILE</i>	<i>77</i>
4.1	ANAMNESI DEL PAZIENTE	77
4.2	PROTOCOLLO DI ACQUISIZIONE	79
4.3	PROTOCOLLO DI TEST	81
4.3.1	MISURAZIONE A RIPOSO	81
4.3.2	MISURAZIONE DOPO SFORZO RIPOSO	82
4.3.3	MISURAZIONE PRIMA DELLA SOMMINISTRAZIONE DEI FARMACI	82
4.3.1	MISURAZIONE DOPO DELLA SOMMINISTRAZIONE DEI FARMACI	82
4.4	CARICAMENTO DELLE ACQUISIZIONI OTTENUTE CON KARDIA SU MATLAB	83
4.5	CARICAMENTO DELLE ACQUISIZIONI OTTENUTE CON APPLEWATCH SU MATLAB	84
4.6	CONFRONTO TRA I RISULTATI OTTENUTI CON KARDIA E APPLEWATCH	85
4.7	GESTIONE DEL DATABASE	89
	<i>DISCUSSIONE E CONCLUSIONE</i>	<i>II</i>
	<i>BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA</i>	<i>V</i>
	<i>RINGRAZIAMENTI</i>	<i>IX</i>

INTRODUZIONE

Negli ultimi decenni si è assistito a un innalzamento dell'età media della popolazione globale dovuto ad un miglioramento progressivo delle condizioni di vita. L'incremento della popolazione anziana ha determinato una crescente rilevanza per quanto riguarda problematiche associabili all'invecchiamento quali patologie legate all'apparato cardiovascolare, come ad esempio la FA. Quest'ultima è caratterizzata da battiti totalmente irregolari, spesso a frequenza elevata, che non seguono una sequenza ritmica fisiologica. È l'aritmia sostenuta di più frequente riscontro nella pratica clinica ed è una delle principali malattie cardiache potenzialmente letali: è associata a un rischio aumentato di eventi tromboembolici, ischemici cerebro-vascolari e di scompenso cardiaco. In alcuni casi la FA è asintomatica e il paziente non avverte nessun disturbo particolare, spesso invece si manifesta con palpitazioni, malessere, astenia e affanno e a volte può divenire potenzialmente invalidante nella vita di tutti i giorni.

Risulta pertanto di grande interesse identificare e monitorare questa patologia con anticipo, così da poter indirizzare e avviare una terapia preventiva o di cura. A questo riguardo stanno assumendo sempre più importanza i dispositivi indossabili come smartwatch, fitness bands e smartphones, in generale tutti i devices che consentono un monitoraggio remoto. Quest'ultimo facilita l'acquisizione dei dati relativi ad un paziente che non è più tenuto a recarsi in cliniche e ospedali, ma può trasmettere le informazioni relative alle sue condizioni grazie a questo tipo di apparecchiature. Inoltre, i dispositivi indossabili sono estremamente facili da utilizzare; sono infatti progettati per un uso quotidiano che non necessita della presenza di personale sanitario addestrato e presentano un'interfaccia user-friendly che permette di effettuare le misurazioni in pochi semplici passaggi.

Lo scopo di questo elaborato è costruire un database contenente tracciati elettrocardiografici acquisiti tramite AW8 e KM6 di Alivecor su una paziente di 82 anni affetta da FA.

L'analisi consentirà di valutare l'andamento cardiaco del soggetto e visualizzare le eventuali alterazioni del battito cardiaco.

1 APPARATO CIRCOLATORIO

Il nostro organismo, affinché funzioni correttamente, deve essere dotato di un insieme di organi che trasportino rapidamente molecole e sostanze da una parte all'altra del corpo. Questa funzione è eseguita dal sistema circolatorio (anche noto come sistema cardiovascolare), costituito da una pompa, il cuore, una serie di tubi interconnessi, i vasi sanguigni (sistema vascolare), e un tessuto connettivo fluido contenente acqua, soluti e cellule, il sangue.^[1]

1.1 SISTEMA VASCOLARE E CIRCOLAZIONE SANGUIGNA

Il sistema circolatorio determina un circuito chiuso, cosicché il sangue, espulso dal cuore mediante una serie di vasi, ci ritorni attraverso una serie di vasi diversi, come rappresentato in Figura 1. A dire il vero ci sono due circuiti che iniziano e finiscono nel cuore: la circolazione polmonare, che trasporta il sangue ai polmoni, dove avviene lo scambio dei gas e lo riporta al cuore, e la circolazione sistemica, che pompa il sangue a tutti gli organi e i tessuti dell'organismo. Per quanto riguarda entrambe le circolazioni i vasi che trasportano il sangue dal cuore e che irrorano gli organi sono chiamati arterie, quelli che drenano gli organi e lo riportano al cuore sono chiamati vene. Il cuore è diviso in due metà, una destra e una sinistra, ognuna contenente due camere: una superiore, atrio, e una inferiore, ventricolo. All'atrio destro del cuore arriva il sangue che ha circolato per tutto il corpo, il sangue viene pompato dal ventricolo destro attraverso una grossa arteria, l'arteria polmonare comune, che si divide in due arterie polmonari, una che fornisce sangue al polmone destro e l'altra al sinistro. Il sangue povero di ossigeno si distribuisce nei polmoni dove si libera dell'anidride carbonica e si carica di ossigeno e torna quindi all'atrio sinistro del cuore; il sangue è poi pompato dal ventricolo sinistro, attraverso la circolazione sistemica, tramite la più grande delle arterie del corpo, l'aorta, che con le sue ramificazioni trasporta l'ossigeno a tutti gli organi del corpo. Una volta raccolte anidride carbonica e scorie al livello dei tessuti, il sangue torna all'atrio destro del cuore tramite le due più grosse vene dell'organismo: la vena cava superiore, che drena il sangue proveniente dai distretti sopra al cuore, e la vena cava inferiore, che riceve il sangue dalla parte inferiore del corpo.^[2]

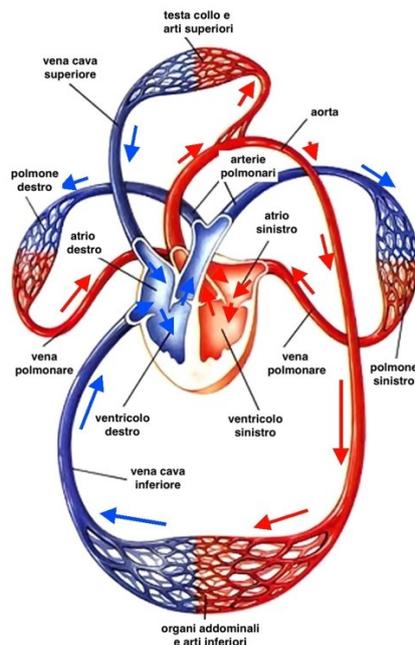


Figura 1: Schema della circolazione sanguigna

1.2 ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL CUORE

Il cuore è un organo muscolare localizzato all'interno della cavità toracica, nel mediastino, come illustrato nella Figura 2. Il cuore ha approssimativamente la forma di un cono, composto da una base e un apice. La base, l'ampia porzione superiore del cuore, è il punto in cui si originano i grandi vasi descritti precedentemente; l'apice, l'estremità inferiore, si restringe in una punta arrotondata, situata immediatamente al di sopra del diaframma. Il cuore è racchiuso in un sacco protettivo, il pericardio, costituito da due foglietti: l'interno, detto viscerale, è introflesso nell'esterno, detto parietale. Il foglietto viscerale, che prende il nome di epicardio, dopo aver rivestito la superficie del cuore (ad eccezione di un piccolo tratto degli atri), si ripiega per continuarsi nel foglietto parietale; quest'ultimo risulta composto da due strati, uno interno, sottile, sieroso, che rappresenta la continuazione del foglietto viscerale, e uno esterno, robusto, fibroso. A differenza del foglietto viscerale che si conforma perfettamente alla superficie del cuore e dei grossi vasi che protegge, il foglietto parietale assume l'aspetto di un cono tronco e viene perciò chiamato sacco pericardico. Il piccolissimo spazio tra pericardio ed epicardio, la cavità pericardica, contiene una esigua quantità di fluido, che funge da lubrificante e facilita i movimenti del cuore dentro il sacco. Il cuore, difatti, non si trova all'interno della cavità pericardica, bensì è avvolto da essa. Il legame che si forma tra cuore e pericardio può essere descritto come un pugno premuto all'interno di un palloncino.

Le pareti del cuore, miocardio, sono principalmente composte da cellule muscolari cardiache, chiamate miociti o cardiociti.^[1]

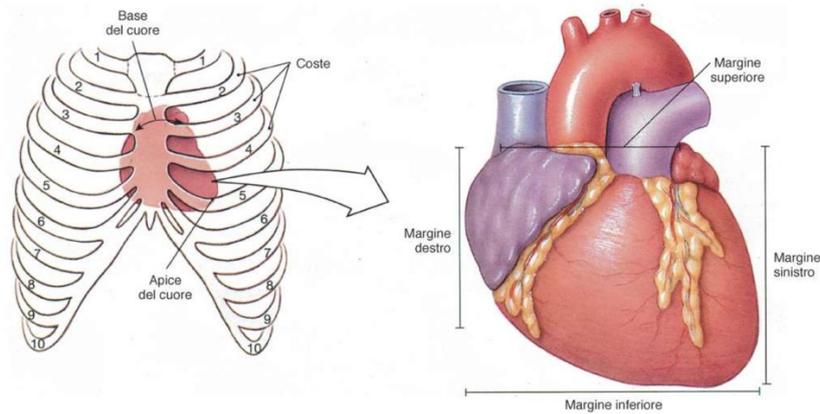


Figura 2: Posizionamento del cuore nella gabbia toracica

Come già enunciato, il cuore umano è diviso in una metà destra e una sinistra, ognuna costituita da un atrio e un ventricolo; i due ventricoli sono isolati da una parete muscolare, il setto interventricolare. Affinché il cuore pompi efficacemente il sangue, posizionate tra l'atrio e il ventricolo di ogni metà del cuore ci sono le valvole atrioventricolari (AV) unidirezionali, che consentono al sangue di scorrere dall'atrio al ventricolo, ma non in senso opposto dal ventricolo all'atrio. La valvola AV destra, come rappresentato nella Figura 3, è chiamata tricuspide perché ha tre margini fibrosi, o cuspidi, la valvola AV sinistra ha due cuspidi ed è quindi chiamata valvola bicuspidale. Ai capi delle valvole AV possono presentarsi differenze di pressione che regolano l'apertura e la chiusura delle valvole stesse.

Si tratta infatti di processi passivi: nel momento in cui la pressione atriosa nell'atrio è maggiore rispetto a quella nel ventricolo corrispondente, la valvola è indotta ad aprirsi e il sangue scorre dall'atrio al ventricolo. Diversamente, quando la contrazione del ventricolo produce una pressione interna maggiore di quella presente nell'atrio corrispondente, la valvola AV è spinta a chiudersi. Dunque, di norma, il sangue non torna nell'atrio, bensì è forzato a fluire dal ventricolo destro nell'arteria polmonare e dal ventricolo sinistro nell'aorta. Per evitare che le valvole AV sporgano eccessivamente negli atri, aprendosi nel senso opposto, in una condizione denominata prolasso valvolare, quando i ventricoli sono contratti, le valvole sono connesse da corde tendinee, fasci fibrosi, ai muscoli papillari, proiezioni muscolari delle pareti ventricolari, visibili in Figura 3. I muscoli papillari non aiutano l'apertura o la chiusura delle valvole bensì si contraggono assieme al resto del miocardio ventricolare ed esercitano una trazione sulle corde tendinee. Limitano così il movimento e prevengono il flusso retrogrado del sangue. ^[2]

Analogamente sono presenti delle valvole che regolano il flusso del sangue dai ventricoli alle grandi arterie: le valvole semilunari. La valvola polmonare e aortica, come si può notare nella Figura 3, controllano rispettivamente l'orifizio di uscita dal ventricolo destro nell'arteria polmonare e dal ventricolo sinistro all'aorta. Queste valvole, provviste di tre cuspidi molto simili alle tasche di una camicia, consentono al sangue di fluire nelle arterie durante la contrazione ventricolare, ma impediscono il movimento in senso opposto durante il rilasciamento ventricolare. Così come le valvole AV, le valvole semilunari non si aprono o chiudono a causa di un'azione muscolare su di esse. La loro apertura o chiusura dipende dalla differenza di pressione ai loro capi. Al contrario l'accesso alle vene cave dell'atrio destro e alle vene polmonari dell'atrio sinistro non è controllato da valvole. Tuttavia, una quantità esigua di sangue è pompata dalla contrazione atriale a ritroso nelle vene, essa dunque induce la costrizione dei siti di ingresso delle vene e aumenta di molto la resistenza al reflusso (in verità del sangue viene pompato a ritroso nelle vene e questo è responsabile del polso venoso).^[1]

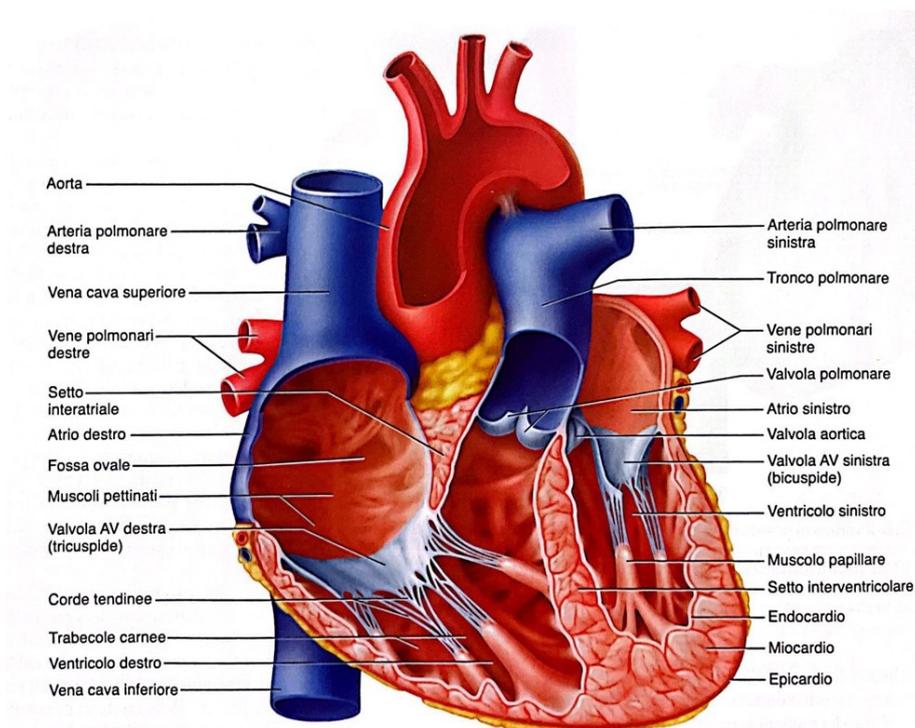


Figura 3: Conformazione interna del cuore. Visione anteriore^[1]

1.3 CONDUZIONE ELETTRICA NEL CUORE

La ritmicità è un'evidente peculiarità fisiologica del cuore. Quest'ultimo si contrae a intervalli regolari, generalmente circa 75 bpm in un individuo adulto a riposo. Negli invertebrati il segnale che stimola ciascun battito cardiaco origina nel sistema nervoso. Diversamente, nei vertebrati, di cui facciamo parte, ogni battito cardiaco è innescato da un pacemaker (PM) localizzato all'interno del cuore stesso. In realtà è possibile sezionare i nervi dal cuore, estrarre quest'ultimo dal corpo e metterlo in una soluzione salina, egli continuerà a pulsare per ore; da ciò si può evincere che il suo ritmo non scaturisce dal sistema nervoso e che il cuore ha il suo PM e il suo sistema di conduzione elettrica. (Fig 4) ^[1]

Gran parte del cuore è composta da cellule muscolari contraddistinte da grande elasticità e resistenza alla fatica. Il muscolo cardiaco è molto simile a quello liscio e scheletrico, difatti anche la contrazione del muscolo cardiaco è innescata dalla depolarizzazione della membrana plasmatica. Alcuni cardiociti hanno perso la capacità contrattile e si sono specializzati per generare e condurre segnali, funzione indispensabile per la normale eccitazione del cuore. Queste cellule formano una rete nota come sistema di conduzione del cuore e sono in contatto elettrico con i cardiomiociti mediante le giunzioni comunicanti intercellulari, note anche come gap junctions. Il sistema di conduzione, rappresentato alla Figura 4, genera il battito cardiaco e permette la propagazione dei potenziali d'azione da una cellula all'altra. Dunque, all'eccitazione iniziale di una singola cellula consegue necessariamente l'eccitazione di tutte le cellule cardiache.

- La depolarizzazione iniziale ha generalmente origine in una porzione di cardiociti chiamato nodo senoatriale (SA), collocato nell'atrio destro in prossimità dello sbocco della vena cava superiore. Il nodo SA è il PM, segna passi naturale del cuore, che inizia ogni battito cardiaco e determina il ritmo cardiaco. La sua depolarizzazione genera un potenziale d'azione che produce poi la depolarizzazione di tutte le altre cellule. Il potenziale d'azione generato dal nodo SA è propagato attraverso il miocardio; il segnale elettrico passa per ogni cellula per mezzo delle giunzioni comunicanti. La depolarizzazione si diffonde mediante i cardiomiociti atriali con una velocità tale che l'atrio destro e sinistro si contraggono praticamente allo stesso tempo.
- La propagazione del potenziale d'azione ai ventricoli implica un sistema di conduzione più complicato, che si compone di cellule cardiache modificate che non hanno grande capacità contrattile ma trasmettono potenziali d'azione con bassa resistenza. Il passaggio della depolarizzazione atriale ai ventricoli è reso possibile da una porzione del sistema di

conduzione detta nodo AV, localizzato alla base dell'atrio destro. Grazie a delle vie internodali la trasmissione del potenziale d'azione dal nodo SA al nodo AV è alquanto veloce. Il nodo AV ha una struttura allungata e una peculiarità: la propagazione del potenziale d'azione attraverso il nodo AV è particolarmente lenta e richiede all'incirca un decimo di secondo. Tale ritardo consente il completamento della contrazione atriale prima che si verifichi l'eccitazione ventricolare.

- Dopo che il nodo AV si è eccitato, il potenziale d'azione si diffonde attraverso il setto intraventricolare. Questo tratto è costituito da fibre del sistema di conduzione chiamate fascio di His (o fascio AV). Il nodo AV e il fascio di His costituiscono l'unica connessione elettrica tra gli atri e i ventricoli. Gli atri sono separati dai ventricoli da uno strato di tessuto connettivo isolante, scheletro fibroso, che si comporta come un isolatore ed impedisce ad eventuali correnti di raggiungere i ventricoli per qualsiasi altra via.
- All'interno del setto intraventricolare il fascio di His si biforca nel ramo di destra e in quello di sinistra, che si separano in fondo al cuore (all'apice) ed entrano nella parete entrambi i ventricoli.
- Queste vie sono formate dalle fibre del Purkinje, cellule connesse da "gap junctions" a conduzione rapida. La rete di fibre del Purkinje e la loro estesa distribuzione, più elaborata nel ventricolo sinistro rispetto al destro, garantisce una contrazione coordinata e la quasi contemporanea depolarizzazione di tutte le cellule del ventricolo destro e sinistro. ^{[1],[2]}

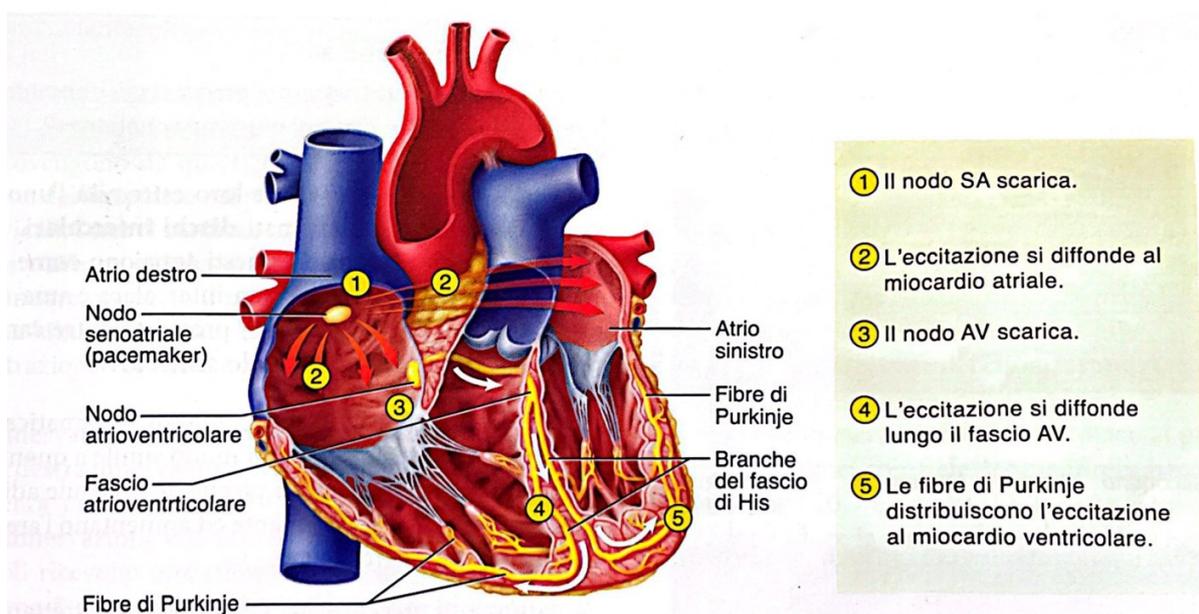


Figura 4: Sistema di conduzione cardiaco^[1]

1.4 POTENZIALE D'AZIONE DELLE CELLULE CARDIACHE

La membrana plasmatica delle cellule cardiache divide gli spazi intracellulare ed extracellulare, i quali sono caratterizzati da diverse concentrazioni di vari ioni, come mostrato nella Tabella 1.^[3] Gli ioni Na^+ , K^+ , Cl^- e Ca^{2+} sono i maggiori trasportatori di carica e il loro movimento attraverso la membrana cellulare determina un flusso di corrente che genera eccitazione e segnali nei miociti cardiaci.^[4]

Quando una membrana permeabile a un determinato ione separa due compartimenti nei quali la concentrazione di tale ione è diversa, si instaura tra i due compartimenti una differenza di potenziale (ddp). Se si considera, ad esempio, lo ione K^+ che è più concentrato all'interno della cellula esso tende a diffondere verso l'esterno portando con sé la propria carica positiva. Se ioni del segno opposto non possono seguirlo con la medesima velocità si stabilisce una ddp ai due lati della membrana, il cui esterno diventerà positivo rispetto all'interno. Questa ddp tenderà ad impedire il passaggio di altri ioni K^+ verso l'esterno. Nel momento in cui la ddp raggiunge un valore adeguato, si stabilisce un equilibrio, cioè la tendenza del K^+ a uscire sotto la spinta del gradiente di concentrazione è esattamente bilanciata dalla tendenza ad entrare sotto la spinta del gradiente di potenziale. All'equilibrio il numero di K^+ che esce dall'unità di superficie cellulare nell'unità di tempo è uguale al numero di K^+ che entra. Il valore del "potenziale di equilibrio" V_i per uno ione si può calcolare mediante l'equazione di Nernst (1):

$$V_i = \frac{RT}{zF} \ln \frac{C_1}{C_2} \quad (1)$$

dove z è la valenza dello ione, R è la costante dei gas, T è la temperatura assoluta ($^{\circ}\text{K}$), F è la costante di Faraday, e C_1 e C_2 sono le concentrazioni dello ione rispettivamente intra ed extra-cellulare.

Sostituendo nell'equazione di Nernst i valori corrispondenti si ottiene per il potassio a $T = 303^{\circ}\text{K}$ (30°C): $V_k = -94\text{mV}$.^[3]

	I	E
Na⁺	15	145
K⁺	150	4
Cl⁻	5	120
Ca²⁺	10^{-4}	2

Tabella 1: Concentrazione degli ioni negli spazi intra ed extra-cellulare^[3]

Il segno è scelto in modo da esprimere il potenziale intracellulare come se fosse misurato rispetto all'esterno della cellula; per gli ioni negativi si può o sopprimere il segno negativo oppure mettere al numeratore la concentrazione extracellulare. Per gli altri ioni la risoluzione dell'equazione di Nernst dà i seguenti potenziali di equilibrio: $V_{Na} = 60 \text{ mV}$; $V_{Cl} = -83 \text{ mV}$; $V_{Ca} = 260 \text{ mV}$.

Da ciò si può evincere che l'equazione di Nernst dà risultati diversi per le varie specie ioniche considerate. Essa, quindi, non permette di calcolare il "potenziale di membrana" V_m , che dipende dall'effetto combinato di tutti gli ioni diffusibili presenti. Per calcolare il potenziale di membrana occorre un'equazione che tenga conto di tutte le specie ioniche implicate e del diverso peso che i vari ioni hanno sulla genesi del potenziale di membrana; questo diverso peso è espresso validamente dal coefficiente di permeabilità P_i della membrana per i vari ioni ($P_K = 3.31 \times 10^{-9} \text{ m/s}$; $P_{Na} = 6.62 \times 10^{-11} \text{ m/s}$).^[3]

Una formula adeguata è rappresentata dall'equazione di Goldman (2):

$$V_m = -\frac{RT}{zF} \ln \frac{P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_e}{P_K[K^+]_e + P_{Na}[Na^+]_e + P_{Cl}[Cl^-]_i} \quad (2)$$

Come si può notare lo ione Ca^{2+} non compare nella formula poiché la sua influenza sul potenziale della membrana a riposo è trascurabile. Introducendo i valori numerici in (2) e senza considerare il Cl^- , che è passivamente distribuito ai due lati della membrana, si ottiene $V_m = -80 \text{ mV}$.

Da ciò risulta dunque che il potenziale di membrana di una cellula cardiaca a riposo non coincide con il potenziale di equilibrio di K^+ , né del Na^+ , mentre coincide con quello del Cl^- . Pertanto, il potenziale di membrana a riposo è di circa 14 mV meno negativo di quello che assicurerebbe l'equilibrio tra flusso di K^+ uscente ed entrante; 14 mV si definisce infatti gradiente elettrochimico, ovvero $V_m - V_i$. Ne consegue che in una cellula cardiaca in riposo c'è un flusso passivo continuo di ioni K^+ in uscita, secondo il gradiente elettrochimico. Analoghe considerazioni inducono a prevedere un flusso passivo continuo di ioni Na^+ in entrata. Pur essendo i flussi di K^+ verso l'esterno e di Na^+ verso l'interno continui, le concentrazioni intra- ed extracellulari di questi ioni restano costanti. Esiste infatti un meccanismo di ripristino rappresentato dalla "pompa Na-K", che funziona consumando l'energia fornita dalla scissione idrolitica dell'adenosintrifosfato (ATP) ed espellendo 3 ioni di Na^+ dalla cellula in cambio 2 ioni di K^+ .^[3]

Il meccanismo attraverso il quale i potenziali d'azione sono propagati lungo le membrane delle cellule cardiache è simile a quello di altri tessuti eccitabili come i neuroni e le cellule muscolari scheletriche. Come descritto precedentemente esso richiede lo scambio di ioni attraverso le membrane cellulari. Tuttavia, i vari tipi di cellule cardiache esprimono combinazioni uniche di canali ionici che danno origine a potenziali d'azione di forma diversa, come visibile in Figura 5.^[2]

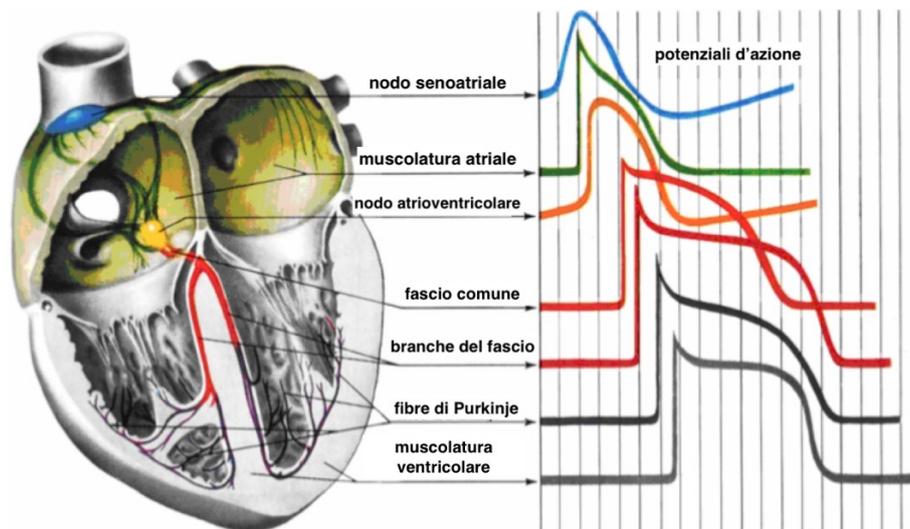


Figura 5: Schema della distribuzione dei potenziali d'azione nei diversi distretti cardiaci del tessuto di conduzione^[5]

Nelle fibre cardiache sono infatti osservabili due tipologie di potenziali d'azione, come mostrato in Figura 6a e 7a: la prima è tipica del tessuto di conduzione e delle fibre del miocardio di lavoro, la seconda è caratteristica del tessuto nodale localizzato. In tale modo, queste cellule sono specializzate a svolgere un compito preciso nella conduzione dell'eccitazione attraverso il cuore: il tessuto di conduzione presenta cellule predisposte per una rapida ed ordinata diffusione dello stato di eccitamento a tutto il miocardio di lavoro; quest'ultimo contiene per lo più materiale contrattile; le cellule nodali sono capaci di autoeccitarsi e da loro parte lo stimolo elettrico.^[2]

Il potenziale d'azione delle cellule cardiache è caratterizzato da 5 fasi distinte e numerate da 0 a 4. Esso inizia con una rapida depolarizzazione (fase 0) a cui segue un breve periodo di parziale ripolarizzazione (fase 1). La fase successiva (fase 2) è caratterizzata da un plateau della durata temporale di 100-200 ms, durante il quale il potenziale di membrana decresce lentamente fino al raggiungimento di una soglia il cui superamento innesca la fase di ripolarizzazione (fase 3) che riporta la cellula alle condizioni di riposo (fase 4).^[5]

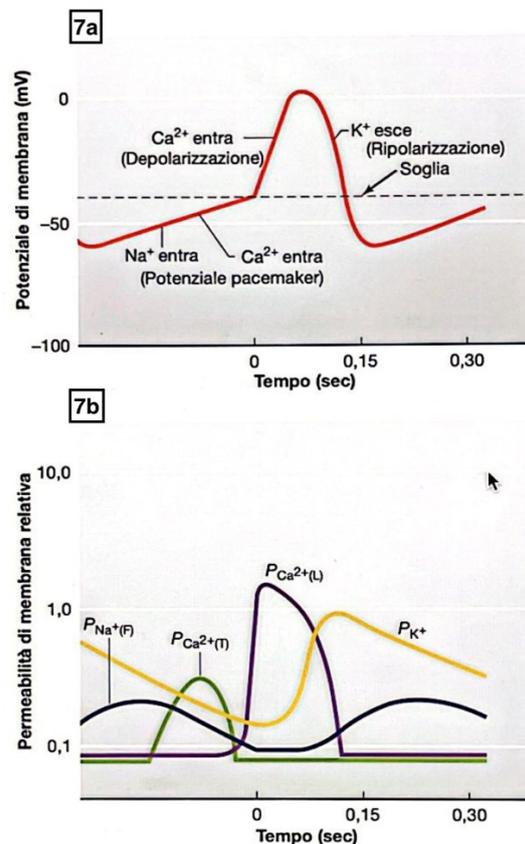
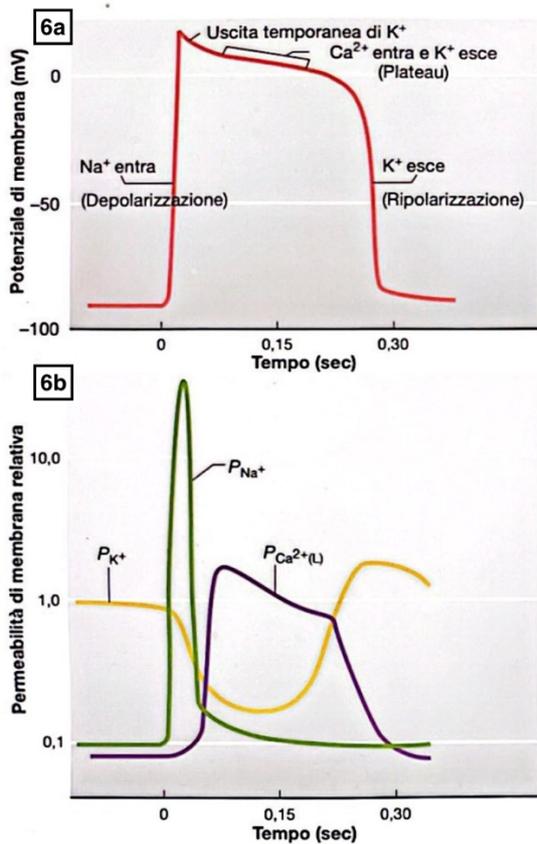


Figura 6a: Registrazione del potenziale di membrana di un cardiomiocita ventricolare [2]
 Figura 6b: Contemporanea misurazione della permeabilità (P_i) agli ioni K^+ , Na^+ , Ca^{2+} [2]
 Figura 7a: Registrazione del potenziale di membrana da una cellula cardiaca nodale [2]
 Figura 7b: Contemporanea misurazione della permeabilità (P_i) agli ioni K^+ , Na^+ , Ca^{2+} [2]

1.4.1 IL POTENZIALE D'AZIONE DELLE CELLULE VENTRICOLARI

Nella Figura 6a è illustrato un potenziale d'azione tipico di una cellula ventricolare. I cambiamenti nelle permeabilità di membrana che stanno alla base di tale potenziale sono mostrati nella Figura 6b. Come nelle cellule muscolari scheletriche e nei neuroni, la membrana a riposo è più permeabile al K^+ che al Na^+ . Difatti, come analizzato in precedenza, il potenziale di riposo (-80 mV) è molto più vicino al potenziale di equilibrio del K^+ (-90 mV) che a quello del Na^+ (+60 mV). In modo analogo, la fase di depolarizzazione (fase 0) del potenziale d'azione è data principalmente dall'apertura dei canali del Na^+ voltaggio-dipendenti. Lo ione sodio entra, depolarizza le cellule e induce l'apertura di ulteriori canali del Na^+ con un meccanismo a "feedback positivo". Così come nelle cellule muscolari scheletriche e nei neuroni, l'aumento di permeabilità al Na^+ è transitorio perché i canali del Na^+ si inattivano velocemente. Tuttavia, diversamente dagli altri tessuti eccitabili, la riduzione nella permeabilità al Na^+ nel muscolo cardiaco non è immediatamente accompagnata dalla ripolarizzazione della membrana a valori di riposo. Si verifica invece una ripolarizzazione parziale (fase 1) causata da una classe particolare di canali di K^+ aperti temporaneamente, poi la membrana

rimane depolarizzata a un plateau di circa 0 mV (fase 2) per un periodo prolungato. Questa depolarizzazione è mantenuta dalla permeabilità al K^+ che decresce al di sotto dei valori di riposo a causa della chiusura dei canali di K^+ che erano aperti allo stato di riposo, e da un grosso aumento della permeabilità agli ioni Ca^{2+} . Nei cardiomiociti, la depolarizzazione iniziale porta all'apertura di canali di Ca^{2+} voltaggio-dipendenti presenti sulla membrana che generano un flusso di ioni calcio verso l'interno della cellula secondo un gradiente elettrochimico. Questi canali si aprono molto più lentamente di quelli del Na^+ e, dato che restano aperti per un periodo prolungato, vengono comunemente chiamati canali del Ca^{2+} di tipo L (long-lasting, di lunga durata). Il flusso di ioni positivi di calcio all'interno della cellula controbilancia l'uscita di ioni positivi di potassio fuori dalla cellula e quindi mantiene la membrana depolarizzata al valore di plateau. Infine, la ripolarizzazione (fase 3) avviene quando i canali del Ca^{2+} si inattivano e un altro sottotipo di canale del K^+ si apre. I canali del K^+ si aprono in risposta alla depolarizzazione, ma con un certo ritardo, e si chiudono solo quando la corrente del K^+ ha ripolarizzato la membrana a valori negativi. La cellula è dunque riportata alle condizioni di riposo (fase 4). I potenziali d'azione delle cellule atriali, visibili in Figura 5, sono simili nella forma a quelli appena descritti per le cellule ventricolari, ma la durata della loro fase di plateau (fase 2) è inferiore a causa di un flusso di Ca^{2+} più piccolo; inoltre, potenziali di azione atriali hanno un periodo di ripolarizzazione (fase 3) più lenta. [2],[5]

1.4.2 IL POTENZIALE D'AZIONE DELLE CELLULE NODALI

Le caratteristiche peculiari che contraddistinguono il potenziale d'azione delle fibre nodali e quello delle altre fibre miocardiche sono: una più lenta dinamica di depolarizzazione (fase 0), l'assenza di plateau (fase 2), una ripolarizzazione (fase 3) più graduale. Si noti infatti, nella Figura 7a, che la cellula del nodo SA non ha un potenziale di riposo stabile e che, diversamente dalle fibre non-nodali, in questa fase (fase 0) è presente una lenta depolarizzazione che porta gradualmente il potenziale di membrana a superare la soglia alla quale si innesca un nuovo potenziale d'azione, definito potenziale PM. La cellula è quindi in grado di auto-eccitarsi e per tale ragione queste fibre sono dette "cellule PM". Tre sono i meccanismi, mostrati nella Figura 7b che, mediati da canali ionici, contribuiscono al potenziale PM. Il primo consiste in una progressiva riduzione di permeabilità al K^+ . I canali ionici del K^+ , che si aprono durante la fase di ripolarizzazione del potenziale d'azione appena terminato, gradualmente si chiudono a causa del ritorno del potenziale di membrana a valori negativi. Il secondo meccanismo è dato da una serie di canali caratteristici delle cellule PM, che diversamente dagli altri canali ionici voltaggio-dipendenti, si aprono a valori di potenziale negativi. A potenziali fisiologici, questi canali conducono principalmente una corrente entrante,

depolarizzante di Na^+ , e proprio per il loro comportamento inusuale sono stati chiamati "funny" (bizzarri) o "canali di tipo F". Il terzo meccanismo ionico è dato da un tipo di canale del Ca^{2+} che, aprendosi solo per un breve periodo di tempo, fa fluire una corrente entrante di Ca^{2+} che fornisce un importante stimolo depolarizzante alla fase PM. Questi canali sono detti "canali del Ca^{2+} di tipo T" (T, transitorio). Nonostante i potenziali d'azione del nodo SA e del nodo AV siano fondamentalmente simili nella forma, le correnti PM delle cellule del nodo SA li portano a raggiungere la soglia più rapidamente di quelle del nodo AV e questa è la ragione per cui le cellule del nodo SA normalmente danno origine ai potenziali d'azione che determinano il ritmo cardiaco. Quindi, il potenziale PM conferisce al nodo SA l'autoritmicità, la capacità di eccitazione spontanea e ritmica. Una volta che i meccanismi PM hanno condotto una cellula SA alla soglia, si genera un potenziale d'azione. La successiva fase di depolarizzazione non è causata dal Na^+ , come solitamente accade per la maggior parte delle cellule eccitabili, ma piuttosto dall'influsso di Ca^{2+} attraverso i canali di Ca^{2+} di tipo L. Che il calcio giochi un ruolo fondamentale in questa fase è dimostrato anche dal fatto che l'uso di farmaci calcio antagonisti, di cui verrà trattato nel terzo capitolo, riduce sia l'ampiezza che la pendenza del potenziale d'azione delle cellule PM. Queste correnti di Ca^{2+} depolarizzano la membrana più lentamente dei canali del Na^+ voltaggio-dipendenti e, di conseguenza, i potenziali d'azione si propagano più lentamente nelle cellule nodali che nelle altre cellule cardiache. Questo spiega la lenta trasmissione dell'eccitazione cardiaca attraverso il nodo AV. Le fibre del tessuto nodale sono perciò identificate come "fibre a risposta lenta", a differenza delle fibre del tessuto di conduzione e del miocardio contrattile che sono definite "fibre a risposta rapida". [2],[5]

1.5 EVENTI MECCANICI DEL CICLO CARDIACO

Le caratteristiche anatomiche descritte precedentemente acquisiscono un'importanza maggiore se correlate al ciclo cardiaco (Figura 8): un ciclo completo di contrazione e di rilassamento. Ciò dimostra il fatto che le strutture del cuore lavorano insieme per far sì che il sangue circoli correttamente. Il ciclo è diviso in due fasi principali, definite da ciò che avviene nel ventricolo: il periodo di contrazione ventricolare ad eiezione sanguigna, detto sistole (Fig 8a), e il periodo di rilassamento e di riempimento ventricolare, detto diastole (Fig 8b).

Durante la prima fase della sistole, i ventricoli si contraggono ma tutte le valvole del cuore sono chiuse e quindi il sangue non può essere espulso. Questa fase è definita contrazione ventricolare isovolumetrica, in quanto il volume ventricolare è costante. Le pareti ventricolari stanno generando tensione e stanno comprimendo il sangue che contengono, aumentando la pressione sanguigna ventricolare. Una volta che le pressioni ventricolari superano quelle nell'aorta e nell'arteria polmonare comune, le valvole aortica e polmonare si aprono e la fase sistolica di eiezione ventricolare può iniziare. Il volume di sangue espulso da ogni ventricolo durante la sistole è definito gittata sistolica (GS). Durante la prima fase della diastole, i ventricoli cominciano a rilassarsi e le valvole aortica e polmonare si chiudono. A questo punto, anche le valvole AV sono chiuse e quindi il sangue non può né entrare né uscire dai ventricoli. Il volume ventricolare non varia, dunque questa fase è detta rilasciamento ventricolare isovolumetrico. In seguito, le valvole AV si aprono e il sangue degli atri fluisce e inizia il riempimento ventricolare. La contrazione atriale si verifica alla fine della diastole, dopo che la maggior parte del riempimento ventricolare è già avvenuto. Questo è un punto di grande importanza: i ventricoli ricevono il sangue durante la maggior parte della diastole, non solo quando si contraggono gli atri (in un soggetto a riposo, circa l'80% del riempimento ventricolare avviene prima che gli atri si contraggano). Ciò assicura che il riempimento non venga seriamente compromesso quando il cuore batte molto rapidamente e, di conseguenza, la durata della diastole, e quindi il tempo di riempimento totale, siano ridotti. Ciononostante, quando vengono raggiunte frequenze cardiache intorno ai 200 bpm o più, il tempo di riempimento diventa inadeguato e il volume di sangue pompato a ogni battito diminuisce. Il precoce riempimento ventricolare spiega anche perché i difetti di conduzione che eliminano la pompa atriale non compromettono seriamente la GS, almeno in soggetti a riposo che non presentano altre affezioni cardiache. Questo è vero, per esempio, durante la FA, che verrà trattata approfonditamente nel

capitolo 3, una condizione in cui le cellule dell'atrio si contraggono in maniera completamente scoordinata e quindi gli atri non svolgono l'effettiva funzione di pompaggio.^[2]

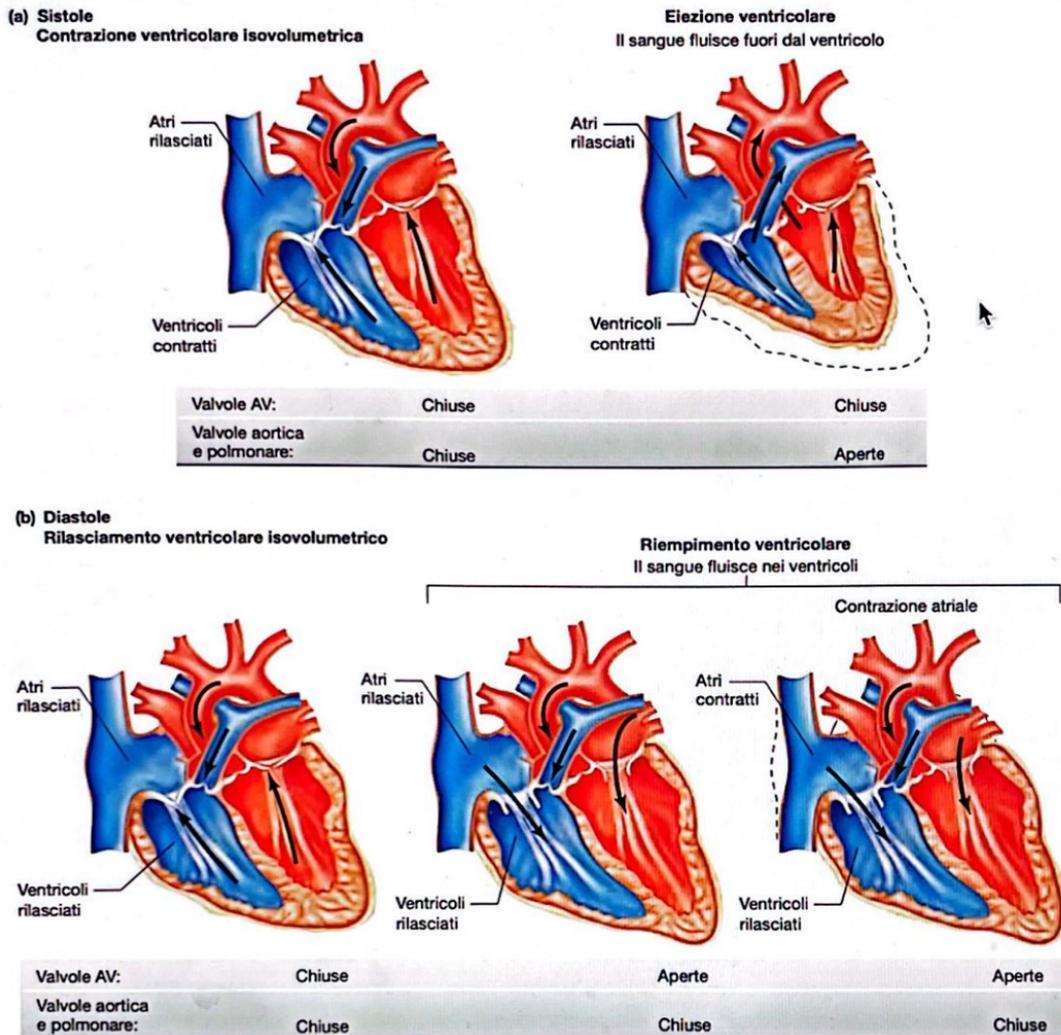


Figura 8: Il ciclo cardiaco: (a) sistole; (b) diastole^[2]

La direzione nella quale la differenza di pressione favorisce il flusso è indicata da una freccia; notare però che se la valvola lo previene, non vi sarà flusso.

2 L'ELETTROCARDIOGRAMMA

La tecnologia e l'utilità clinica dell'elettrocardiogramma (ECG) sono il prodotto di un'evoluzione continua sviluppatasi nel corso degli ultimi due secoli. Le prime dimostrazioni dell'attività elettrica del cuore descritte durante la seconda metà del XIX secolo furono seguite a breve da registrazioni dirette dei potenziali cardiaci. L'invenzione del galvanometro a corda da parte di Willem Einthoven nel 1901 fornì un metodo diretto per la registrazione dell'attività elettrica del cuore. L'importanza dell'ECG è stata ulteriormente confermata da sviluppi recenti.

Si tratta infatti di un test di vitale importanza, comunemente utilizzato per diagnosticare anomalie nella conduzione del tessuto cardiaco a seguito di ipertrofie, aritmie e ischemie. I risultati conseguiti in campo fisiologico e tecnologico hanno ampliato la possibilità di estrarre maggiori informazioni sull'attività elettrica del cuore tramite l'ECG, il che consentirà di estendere ulteriormente le applicazioni cliniche. ^[4]

2.1 DIPOLO E VETTORE CARDIACO

Il cuore è costituito dai nervi e dai muscoli che possono essere considerati come una sorgente di cariche elettriche, le quali viaggiano entro un conduttore, che è il torace. Nel processo di depolarizzazione e ripolarizzazione del muscolo cardiaco il movimento delle cariche genera un campo elettrico che affiora alla superficie con le sue linee equipotenziali. Dunque, se sulla superficie toracica (anche se è rilevabile in tutto il corpo) vengono collocati opportuni elettrodi, su due linee del campo a potenziale diverso potrà essere rilevata una ddp. Così come varia nel tempo la depolarizzazione e la ripolarizzazione delle fibre cardiache, così varia tale ddp e la sua registrazione in funzione del tempo assume il nome di ECG. Esiste un legame tra l'azione di pompaggio del cuore e i potenziali elettrici rilevabili sulla superficie corporea: il muscolo cardiaco si contrae, a seguito della propagazione della depolarizzazione, lungo una determinata direzione e, come avviene lungo una fibra nervosa che diffonde un'eccitazione, determina una corrente ionica, la quale a sua volta produce una caduta di potenziale tra due luoghi non coincidenti del materiale biologico nel quale essa scorre. Nel mezzo esterno al muscolo cardiaco, ovvero nel torace, si verifica la caduta di potenziale prodotta dalla corrente ionica fuoriuscente e rientrante nelle cellule muscolari specializzate costituenti il fascio di His e la rete di Purkinje. La distribuzione di potenziale che interessa l'intero muscolo cardiaco quando i ventricoli sono depolarizzati per metà è mostrata in Figura 9.^[6]

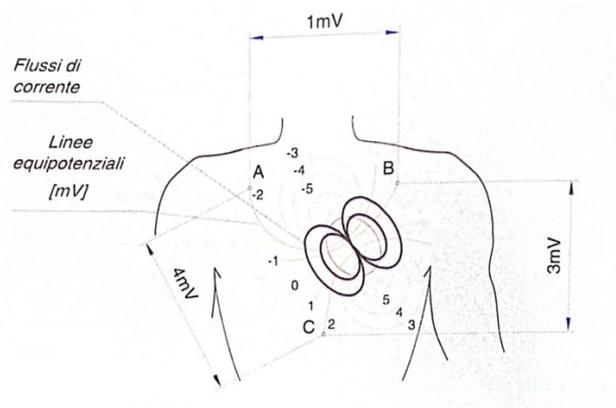


Figura 9: Distribuzione di potenziale sul torace a metà della fase di depolarizzazione dei ventricoli^[6]

Le lettere A, B e C simboleggiano tre elettrodi applicati sul torace e posti approssimativamente ai vertici di un triangolo equilatero. Si nota che le ddp rilevate sono condizionate dalla posizione degli elettrodi, ed ancora, che la forma delle linee equipotenziali è quella ricavabile da un dipolo costituito da due cariche elettriche di segno opposto, rappresentato in Figura 10. Pertanto, l'attività elettrica del cuore può essere considerata originata da un dipolo, ed è quindi rappresentabile con un vettore che varia ciclicamente nel tempo di intensità e di direzione.

Come già noto, la depolarizzazione procede dalla superficie interna della parete dei ventricoli verso la superficie esterna, e dall'apice del cuore verso la base dei ventricoli. Ne consegue che la mappa dei luoghi dove si trovano in un certo istante le cariche negative e positive cambia istante per istante. L'intero sistema non si depolarizza e ripolarizza simultaneamente, ciò implica che il vettore rappresentativo del potenziale cardiaco vari nel tempo sia in lunghezza(modulo), sia in direzione(fase). Vi è da osservare inoltre che le ddp rilevabili all'esterno della gabbia toracica costituiscono una piccola frazione delle ddp registrabili come potenziali di azione. Al fine di semplificare la descrizione dei campi elettrici risultanti del movimento delle cariche positive e negative è utile attribuire la presenza di tali campi come originati dal sopracitato dipolo, che viene denominato dipolo elettrico equivalente del cuore. Come è risaputo, il potenziale elettrico E generato da una carica elettrica Q in un punto P a distanza d dalla carica elettrica stessa, vale:

$$E(d) = \frac{Q}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r d} \quad (3)$$

dove ϵ_0 è la costante dielettrica del mezzo e ϵ_r è la costante dielettrica del vuoto.

A tal proposito è vantaggioso ricordare che l'effetto globale di un certo numero di cariche elettriche, variamente distribuite in una certa regione dello spazio, su un punto a distanza molto maggiore di quella esistente tra le cariche, è lo stesso di quello che si avrebbe se queste fossero concentrate nel loro centro di carica. Pertanto, tutte le cariche positive del cuore possono essere rappresentate in

ogni istante con un'unica carica positiva (di valore pari alla somma di quelle esistenti) collocata in un certo punto interno al cuore, e tutte le cariche negative con una singola carica negativa, posta in un altro punto. In generale, nel corso del processo di depolarizzazione e ripolarizzazione, il centro di tutte le cariche positive non coincide con quello di tutte le cariche negative, ed non è perciò possibile immaginare il dipolo elettrico sopra definito caratterizzato dai seguenti parametri: quantità di carica elettrica, distanza tra le due cariche, orientazione della linea congiungente le due cariche (asse del dipolo). Da ciò consegue che il potenziale elettrico E in un punto dello spazio P posto ad una distanza d molto maggiore rispetto alla distanza L tra le due cariche, è fornito da :

$$E(P) = \frac{\mu \cos \theta}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r d^2} \quad (4)$$

dove μ è il momento del dipolo; Q è la carica del dipolo; d è la distanza del punto P dal centro del dipolo e θ è l'angolo tra asse del dipolo e la congiungente il punto P con il punto medio di L .

Perciò è ragionevole analizzare l'evoluzione della mappa delle cariche durante il ciclo cardiaco per quanto concerne il cambiamento del dipolo che, per via della sua origine, viene ridefinito come dipolo equivalente, per il quale il suo momento elettrico μ e l'orientamento del suo asse variano da istante ad istante. L'asse del dipolo equivalente viene chiamato asse elettrico istantaneo del cuore. Dato che il dipolo è contraddistinto da una intensità (grandezza scalare pari al momento del dipolo μ) e da una direzione (asse del dipolo), esso è rappresentato da un vettore H che risulta espressione della somma (istantanea) delle attività elettriche del cuore. Le proiezioni di H lungo determinate direzioni sono rilevabili in intensità e verso tramite misurazioni di ddp effettuabili sulla superficie corporea.^[6]

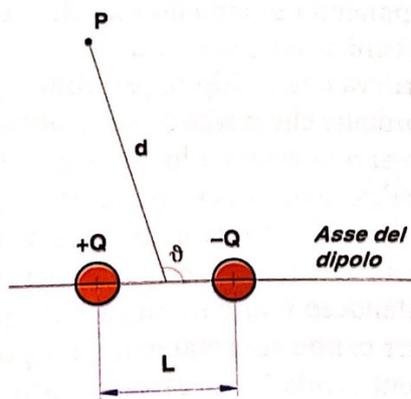


Figura 10: Schematizzazione di un dipolo elettrico ^[6]

2.2 IL RILEVAMENTO DEI POTENZIALI CARDIACI: LA POSIZIONE DEGLI ELETTRODI

Il rilevamento e la posizione dei potenziali cardiaci devono essere effettuati, in linea di principio, posizionando almeno due elettrodi sulla superficie del corpo, in luoghi non equipotenziali. Gli elettrodi sono connessi in modo da formare delle derivazioni; le derivazioni elettrocardiografiche sono derivazioni bipolari che registrano la ddp tra due elettrodi. Un elettrodo viene considerato come polo positivo; il potenziale all'altro elettrodo (polo negativo) viene sottratto dal potenziale all'elettrodo positivo, in modo da ottenere il potenziale bipolare. Non si conosce il potenziale reale in corrispondenza di ciascun elettrodo, ma viene registrata solo la ddp. Dalla Figura 9 si nota che le ddp registrabili dipendono da dove sono stati posti gli elettrodi. È evidente, dunque, che dovendo confrontare ECG eseguiti su individui diversi o in tempi e luoghi diversi su di un medesimo individuo, al fine di valutare l'esistenza di eventuali patologie, è essenziale che le posizioni dove vengono posti gli elettrodi siano standardizzate. ^[6]

2.2.1 DERIVAZIONI STANDARD DEGLI ARTI

Per primo Wilhelm Einthoven si occupò del problema e per primo schematizzò il corpo umano come un conduttore di ampio volume contenente la sorgente di attività elettrica cardiaca al suo centro. Per far sì che il tracciato elettrocardiografico dipenda dalle sole condizioni fisiologiche o patologiche del cuore, indipendentemente dall'individuo oggetto delle indagini o dalle condizioni temporali del rilevamento, Einthoven posizionò gli elettrodi ai vertici di un triangolo equilatero al centro del quale egli pensò esservi il cuore. Egli indicò con il punto A il braccio destro, con il punto B il braccio sinistro e con il punto C la base dello sterno (processo xifoideo). Una disposizione degli elettrodi come quella nella Figura 11 fornisce l'andamento temporale delle proiezioni del vettore H lungo le tre direzioni appartenenti al piano frontale. La posizione esatta di questi elettrodi non è importante in quanto gli arti possono essere considerati, in prima approssimazione, delle strutture equipotenziali. Infatti, le correnti generate dall'attività elettrica cardiaca circoleranno principalmente nel torace, ma non entreranno negli arti che sono strutture lunghe e sottili (quindi ad elevata resistenza).

Infatti poiché nei resistori R_A, R_B, R_C non scorre corrente, il potenziale ai loro estremi V_A, V_B e V_C è uguale a quello dei punti A, B e C rispettivamente. A questo riguardo si osserva che i tre elettrodi costituiscono i nodi di una maglia cui può applicarsi il principio di Kirchoff, il quale afferma che in una maglia chiusa, in ogni istante la somma delle ddp deve essere uguale a zero. Ciò permette di ricavare il valore di una derivazione conoscendo le altre due ddp. Il circuito elettrico equivalente può essere schematizzato come in Figura 11. ^[6]

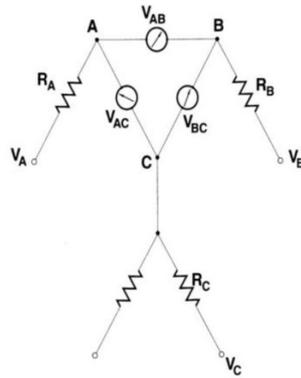


Figura 11: Circuito equivalente relativo al triangolo di Einthoven^[6]

Il triangolo di Figura 12 viene chiamato triangolo di Einthoven ed i luoghi A, B, C vengono indicati rispettivamente come RA (Right Arm), LA (Left Arm), LL (Left Leg), simboli che sono internazionalmente accettati e diffusi in tutta la letteratura del settore. Le rette congiungenti RA con LA, RA con LL e LA con LL identificano tre direzioni rappresentabili rispettivamente con tre versori a_I, a_{II}, a_{III} che costituiscono un triangolo equilatero per il quale il versore a_I individua la direzione orizzontale (da braccio destro a braccio sinistro). Le altre due direzioni vengono definite di conseguenza. La proiezione del vettore H sulle direzioni a_I, a_{II}, a_{III} individua quantità scalari V_I, V_{II}, V_{III} secondo la relazione:

$$V_i = H \cdot a_i \quad i = I, II, III \quad (5)$$

Esse sono difatti il prodotto scalare tra il vettore cardiaco H e i versori a_i .

In particolare la ddp tra RA e LA e cioè $V_{LA} - V_{RA} = V_I$ assume la denominazione di I derivazione; la ddp tra RA e LL e cioè $V_{LL} - V_{RA} = V_{II}$ assume la denominazione di II derivazione; la ddp tra LA e LL e cioè $V_{LL} - V_{LA} = V_{III}$ assume la denominazione di III derivazione;

Con questa definizione, e ricordando che dal punto di vista elettrico il triangolo di Einthoven è una maglia chiusa, si ottiene che

$$V_{III} + V_I = V_{II} \quad (6)$$

e cioè che in ogni istante la seconda derivazione è pari alla somma della prima e della terza e ciò non dipende dalla posizione degli elettrodi.

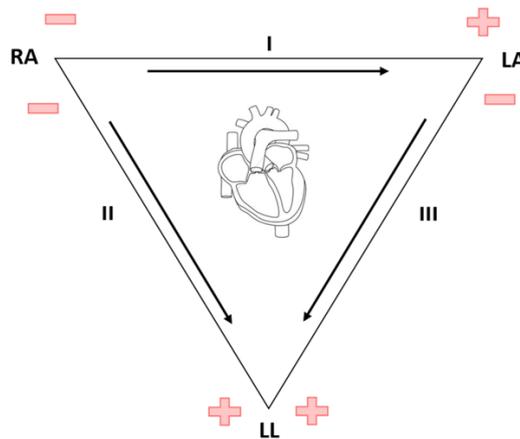


Figura 12: Triangolo di Einthoven

Nella registrazione degli ECG diagnostici il sito anatomico di RA è il polso destro, di LA il polso sinistro e di LL la caviglia sinistra. Con un millivoltmetro registratore (elettrocardiografo) viene eseguita la registrazione dei potenziali cardiaci sopra definiti.

Gli elettrodi hanno colori codificati: quello posizionato in RA è bianco (nel sistema USA) o rosso (nel sistema europeo); quello posizionato in LA è nero (nel sistema USA) o giallo (nel sistema europeo); quello posizionato in LL è rosso (nel sistema USA) o nero (nel sistema europeo).

Per scegliere la gamba a cui applicare l'elettrodo si è considerato che la gamba sinistra, rispetto a quella destra, potesse offrire maggiori vantaggi in relazione alla resistenza elettrica, data la posizione del cuore nella parte sinistra della gabbia toracica. In realtà un ECG eseguito utilizzando la gamba destra piuttosto che quella sinistra non sarebbe significativamente diverso. La gamba destra viene comunque usata come potenziale di riferimento e per ridurre il più possibile il rumore elettrico introdotto dall'ambiente. [6]

2.2.2 DERIVAZIONI PRECORDIALI E TERMINALE CENTRALE DI WILSON:

Le derivazioni di Einthoven sono derivazioni bipolari che misurano le ddp tra due elettrodi posti sul torace. Nel caso si vogliano invece effettuare delle misure unipolari nasce l'esigenza di definire un potenziale di riferimento a cui riferire le misure. Come già specificato, si è considerato che le derivazioni principali forniscano le componenti del vettore cardiaco lungo tre direzioni giacenti sul piano frontale. Esse sono sufficienti per l'azione di monitoraggio e per una prima informazione diagnostica ma non per individuare la posizione e l'intensità nel tempo del vettore H, dal quale si può ricavare un'informazione diagnostica più ampia ed accurata. Per risolvere il problema diagnostico Wilson propose di studiare lo spostamento del vettore cardiaco nel corso del ciclo su di un piano orizzontale, utilizzando come riferimento un centro elettrico W', anche chiamato terminale centrale di Wilson. Quest'ultimo è formato collegando ogni elettrodo costituente le tre derivazioni

principali, tramite una resistenza di identico valore R , in genere $5k\Omega$, ad un nodo comune, come illustrato nella Figura 13. Pertanto, se l'elettrocardiografo ha un'alta impedenza di ingresso e se gli elettrodi hanno resistenza trascurabile rispetto al valore di R , il potenziale del terminale centrale di Wilson è la media dei potenziali delle tre derivazioni. Tuttavia, W' non è un punto a potenziale costante che può essere considerato riferimento stabile e non vi è un grande vantaggio rispetto alle derivazioni standard i cui potenziali dipendono dal luogo. Ma, nonostante ciò, questo metodo si è affermato in quanto consente di ottenere ulteriori informazioni sulla posizione spaziale del vettore H , in condizioni sia normali che patologiche. Disponendo del terminale di Wilson, con un elettrodo esplorante E si sono valutate le ddp rispetto a W' in determinati siti chiamati $P_1, P_2, P_3, P_4, P_5, P_6$, come si osserva in Figura 13, che hanno le seguenti posizioni anatomiche:

- P_1 : quarto spazio intercostale a destra del margine sternale;
- P_2 : quarto spazio intercostale a sinistra del margine sternale;
- P_3 : a metà strada tra P_2 e P_4 ;
- P_4 : nel quinto spazio intercostale;
- P_5 : sulla linea ascellare anteriore allineato con P_4 ;
- P_6 : allineato esternamente con P_4 e P_5 .

Tali ddp sono denominate derivazioni precordiali e indicate con $V_1, V_2, V_3, V_4, V_5, V_6$. Sebbene questa disposizione non abbia il significato che originariamente si riteneva avesse, tali derivazioni riflettono l'attività del cuore nel suo insieme e permettono di ottenere un quadro più completo della posizione del vettore H e delle sue anomalie se registrate assieme alle altre derivazioni, comprese quelle cosiddette "aumentate", che verranno descritte in seguito. ^[6]

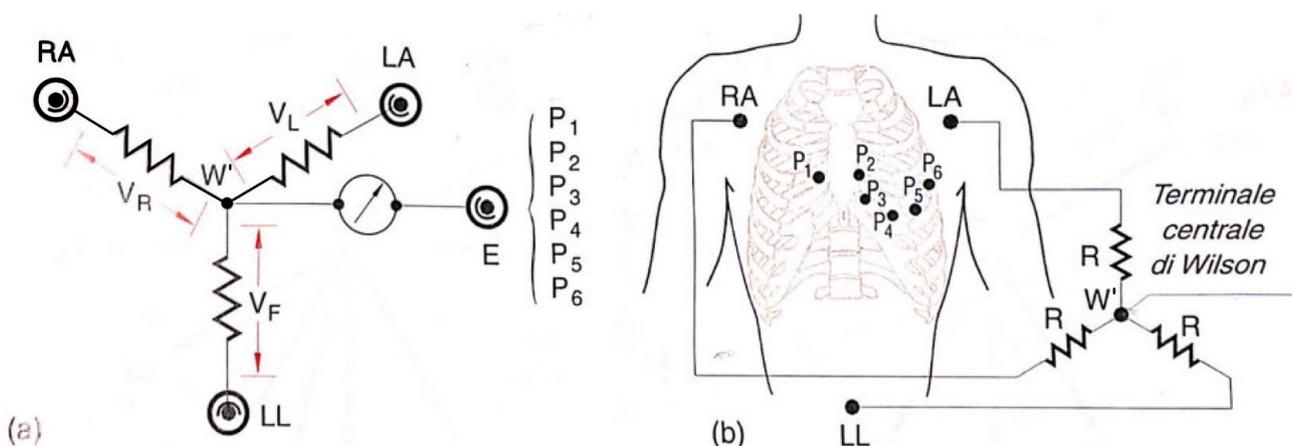


Figura 13: Configurazione circuitale (a) e disposizione degli elettrodi nel rilevamento delle derivazioni precordiali (b)^[6]

2.2.3 DERIVAZIONI AUMENTATE:

Un altro rilevante impiego delle derivazioni monopolari che proviene direttamente dal circuito utilizzato per ricavare le derivazioni precordiali, è quello relativo alle derivazioni unipolari di Goldberger, anche definite derivazioni aumentate. Esse sono tre, al pari delle derivazioni standard, e sono indicate come aV_R , aV_L , aV_F . L'elettrodo esplorante, rappresentato in Figura 14 che forma il polo positivo, è l'elettrodo del braccio destro per la derivazione aV_R , l'elettrodo del braccio sinistro per la derivazione aV_L e l'elettrodo della gamba sinistra per l'elettrodo aV_F . Il potenziale di riferimento per le derivazioni degli arti aumentate si forma collegando i due elettrodi che non sono utilizzati come elettrodi esploranti. Per la derivazione aV_L , ad esempio, l'elettrodo esplorante è sul braccio sinistro e l'elettrodo di riferimento è il segnale di uscita combinato degli elettrodi del braccio destro e del piede sinistro. Se si paragonano i tre circuiti di Figura 15, con quello di Figura 13a, si individua che le tre derivazioni denominate aV_R , aV_L , aV_F si ottengono eliminando il resistore che nel circuito di Wilson è connesso rispettivamente al braccio destro, al braccio sinistro e al piede sinistro sostituendolo con lo strumento misuratore della ddp. Questo sistema di riferimento modificato è stato messo a punto per incrementare l'ampiezza del segnale rispetto al caso in cui come elettrodo di riferimento venga utilizzato un terminale centrale di Wilson. Le sopraindicate derivazioni vengono infatti chiamate aumentate in quanto, sempre facendo riferimento al circuito di Wilson, la ddp rilevabile tra il polo di riferimento W' ed il corrispondente arto è incrementata di circa il 50% in conseguenza all'eliminazione del resistore R . In altri termini vengono aumentate le ddp V_R , V_L , V_F che si misurano in presenza del resistore R tra gli elettrodi posti in RA, LA ed LL; tale è l'origine della loro denominazione e dei simboli con cui vengono identificate.

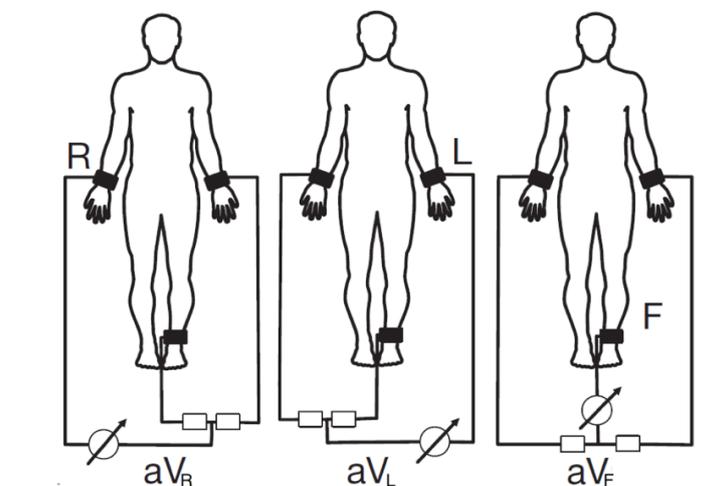


Figura 14: Posizione degli elettrodi e collegamenti elettrici per la registrazione delle derivazioni degli arti aumentate aV_R , aV_L , aV_F

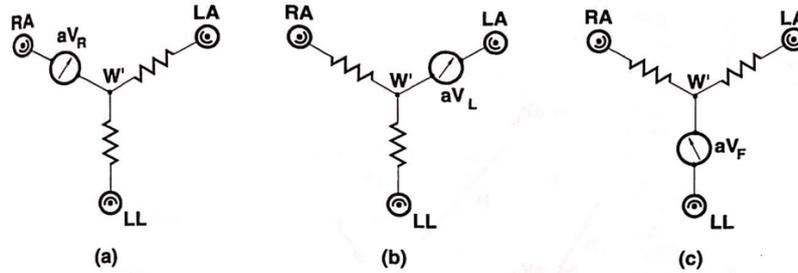


Figura 15: Circuiti relativi alla registrazione del potenziale cardiaco mediante le derivazioni aumentate^[6]

È importante osservare che le derivazioni aumentate siano completamente ridondanti rispetto alle derivazioni di Einthoven e ricavabili direttamente da esse. Difatti, la ddp aV_R è per disposizione circuitale pari al potenziale in RA meno la metà del potenziale esistente tra LA ed LL (III derivazione), essendo le due resistenze R uguali. Pertanto, la ddp tra i punti RA e W' è:

$$V_{RA} - V_{W'} = aV_R = V_{RA} - \frac{1}{2} \cdot (V_{LL} + V_{LA}) \quad (7)$$

Al fine di esprimere questa ddp in funzione delle derivazioni principali, si noti che $V_{LL} + V_{LA}$ costituisce la terza derivazione e pertanto, con riferimento alla Figura 15a, si può definire aV_R seguendo i percorsi RA, LA, W', oppure RA, LL, W', in modo del tutto equivalente. Nel primo caso si ottiene:

$$aV_R = -(I + \frac{III}{2}) = -(I + \frac{II-I}{2}) = -\frac{1}{2} \cdot (I + II) \quad (8)$$

Da ciò si evince che il valore scalare della derivazione aV_R è pari alla metà della somma cambiata di segno dei valori scalari della I e della II derivazione. Ripetendo il procedimento indicato per le altre derivazioni aumentate si ottiene, assieme alla prima relazione:

$$\left[aV_L = \frac{1}{2}(I - III) \right] \quad (9)$$

$$\left[aV_F = \frac{1}{2}(II + III) \right] \quad (10)$$

2.2.4 ALTRI SISTEMI DI DERIVAZIONE E DERIVAZIONI DI FRANK:

Sono stati analizzati altri sistemi di derivazione, i quali sono usati per ricavare informazioni importanti dal punto di vista diagnostico che non vengono registrate dall'ECG standard a 12 derivazioni e per aumentare l'efficacia della registrazione, della trasmissione e della memorizzazione ECG.^[4]

I sistemi di derivazione estesi comprendono la registrazione da ulteriori derivazioni precordiali destre e da derivazioni posteriori sinistre. Si possono utilizzare configurazioni costituite da 80 o più elettrodi applicati sulle parti anteriore e posteriore del torace per rappresentare i potenziali di

superficie come mappe di isopotenziale della superficie corporea. Queste mappe rappresentano i potenziali cardiaci di tutte le sedi toraciche in qualsiasi istante di tempo e, proprio per questo, hanno migliore accuratezza, ad esempio, nell'individuazione dell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST. [4]

Con altre configurazioni si è tentato invece di ridurre il numero di elettrodi per limitare la durata e la complessità meccanica di una registrazione completa, in particolar modo per quanto riguarda le situazioni di emergenza. Ad esempio, un ECG completo a 12 derivazioni può essere ricostruito, con un elevato grado di accuratezza, da sistemi di derivazioni che richiedono solamente 5 elettrodi. I sistemi di derivazione modificati sono usati anche nella registrazione ambulatoriale dell'ECG, nei test da sforzo e per il monitoraggio cardiaco a letto del paziente, per semplificare l'applicazione e ridurre gli artefatti da movimento durante l'esercizio. Tuttavia, le forme d'onda prodotte da questi sistemi mostrano evidenti differenze rispetto a quelle registrate dalle sedi elettrocardiografiche standard, tra cui modificazioni dal punto di vista diagnostico negli intervalli e nelle ampiezze delle forme d'onda. [4]

Tra gli altri sistemi di derivazioni dimostratisi utili dal punto di vista clinico figurano quelli preposti alla registrazione di un vettorcardiogramma (VCG). Il VCG definisce l'orientamento e la forza di un singolo dipolo cardiaco o vettore che meglio descrive l'attività cardiaca complessiva a ogni dato istante durante il ciclo cardiaco. Molti studiosi, ed in particolare Frank, hanno proposto l'individuazione del vettore cardiaco tramite delle derivazioni con sette elettrodi disposti come in Figura 16 ed elaborando il segnale ottenuto con una rete di resistenze attraverso la quale è possibile rilevare le componenti del vettore elettrico proiettato sui tre piani ortogonali. [6]

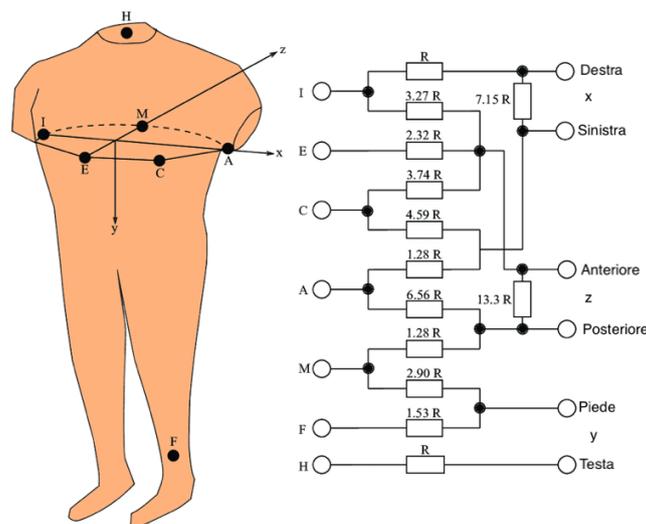


Figura 16: Configurazione circuitale proposta da Frank

La conoscenza di queste proiezioni, in via teorica, consente l'approssimata costruzione del vettore cardiaco che, essendo ottenuta con soli sette elettrodi, risulta assai conveniente.

In realtà le irregolarità del ritmo cardiaco e le disomogeneità del corpo umano non sono contemplate dalla matrice delle resistenze che costituiscono la rete dalla quale vengono estratte le tre tensioni V_X, V_Y, V_Z . Ciò rende complesso l'utilizzo delle derivazioni di Frank, che al momento sono poco utilizzate nella pratica clinica, sebbene molti elettrocardiografi ne consentono l'applicazione. Ciononostante, va osservato che la non utilizzazione del metodo di Frank è più una questione di tradizione e di abitudine che non un fatto fondato su inefficienza del metodo stesso che, peraltro, è comunque in grado di fornire informazioni sul vettore cardiaco con maggiore accuratezza rispetto agli altri metodi.^[6]

2.3 L'ELETTROCARDIOGRAFIA NORMALE

Nella pratica clinica l'ECG standard comprende la registrazione di 12 derivazioni. Esse comprendono tre derivazioni standard (derivazioni I, II, III), sei derivazioni precordiali (derivazioni $V_1 - V_6$) e tre derivazioni degli arti aumentate (le derivazioni aV_R , aV_L e aV_F).^[5]

L'ECG è ottenuto con un elettrocardiografo: un galvanometro tarato in modo che una deflessione di 1 cm di ampiezza corrisponda a 1 mV di voltaggio. La registrazione dell'ECG è effettuata su carta millimetrata, fornita di quadratini di 1 mm di lato, con velocità standard di scorrimento di 25 mm/s; a tale velocità ogni quadratino corrisponde a 40 ms. La registrazione dell'ECG va pertanto preceduta dalla taratura dello strumento per verificarne il funzionamento e l'onda quadra così ottenuta va registrata su tracciato.^[7]

L'ECG, raffigurato in Figura 17, è composto da una successione di deflessioni, l'onda P, il complesso QRS e l'onda T, separate da due tratti isoelettrici, l'intervallo PR e il tratto ST.^[7]

L'onda P è la rappresentazione grafica dell'attivazione degli atri; ha una durata di 50-120 ms ed un voltaggio massimo di 2,5 mm. La depolarizzazione atriale avviene dall'alto in basso e da destra verso sinistra. Sono riconoscibili due componenti, la prima corrisponde all'attivazione dell'atrio destro e la seconda a quella dell'atrio sinistro. La fase di ripolarizzazione atriale non appare sull'ECG di superficie, essendo mascherata all'interno del complesso QRS.^[7]

L'intervallo PR corrisponde al tempo di conduzione atrioventricolare (dall'inizio dell'attivazione atriale all'inizio dell'attivazione ventricolare) e ha una durata variabile da 120 a 200 ms.

Il complesso QRS rappresenta la depolarizzazione ventricolare, che inizia dal setto interventricolare, da sinistra verso destra, estendendosi successivamente alle pareti libere anteriori dei due ventricoli.

Il complesso QRS ha durata variabile da 60 a 100 ms. Si indica come onda Q la prima deflessione negativa, R la prima deflessione positiva, S la prima negativa dopo la R.

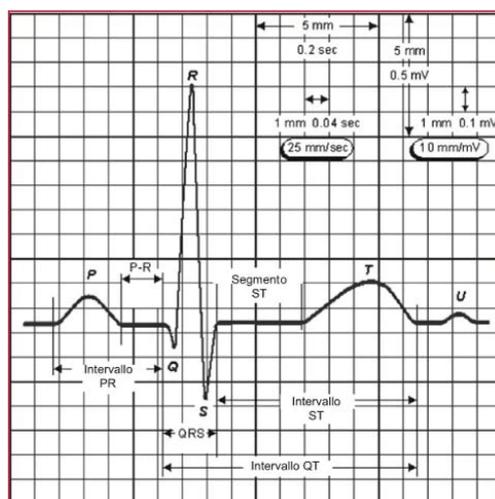


Figura 17: Onde e intervalli di un ECG normale

L'ampiezza del QRS è variabile ed è legata, oltre che a patologie cardiache, alle dimensioni toraciche e al volume d'aria interposto fra il cuore e le derivazioni esploranti.^[7] Indipendentemente dalla sua forma (le porzioni Q e/o S possono per esempio mancare), il complesso QRS è l'onda più grande perché è prodotta principalmente dalla depolarizzazione dei ventricoli che costituiscono la massa muscolare più grande del cuore e generano la corrente elettrica più grande.^[1]

La fase di ripolarizzazione ventricolare comprende il segmento ST e l'onda T, che è la deflessione finale. In rari casi, l'onda T è seguita da un'onda U, che di solito è positiva. Il segmento ST di solito rimane vicino alla linea isoelettrica. Le forme e le dimensioni dell'onda P, del complesso QRS e dell'onda T variano con la posizione degli elettrodi, come osservabile in Figura 18.^[6]

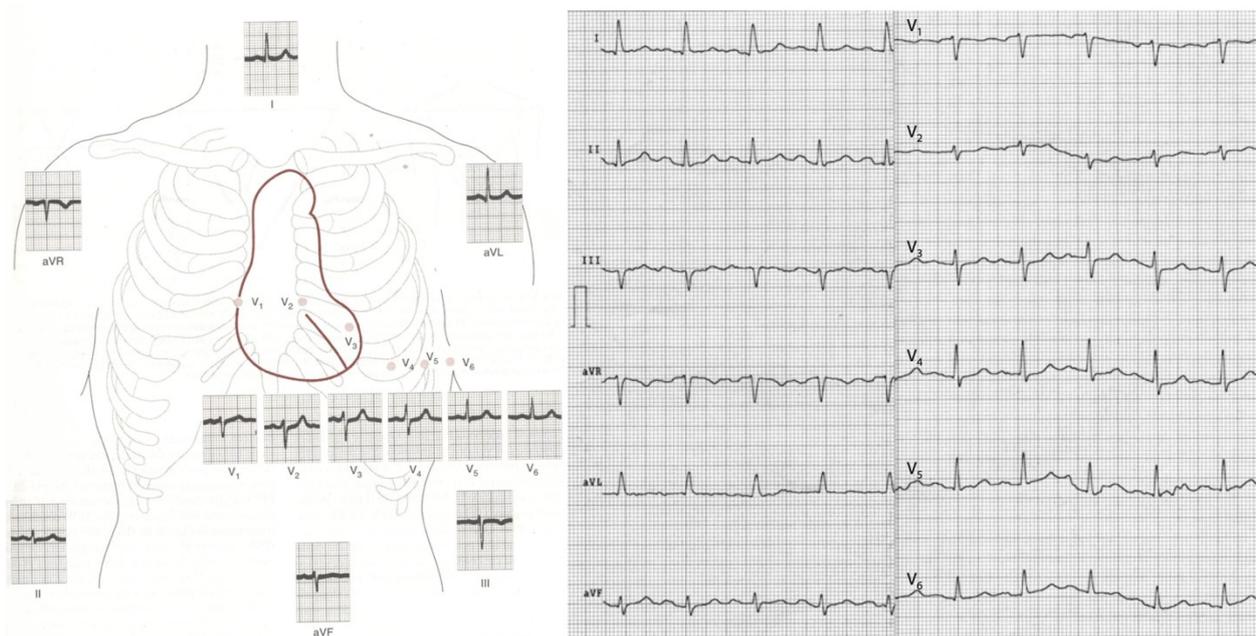


Figura 18: Diverse morfologie del segnale ECG

L'ECG non è una registrazione diretta dei cambiamenti del potenziale di membrana nelle singole cellule cardiache, ma piuttosto una misura delle correnti generate nei liquidi extracellulari dei cambiamenti di potenziale che si verificano simultaneamente in molte cellule cardiache. Dato che molti difetti del miocardio modificano la normale propagazione dell'impulso e quindi la forma e la tempistica delle onde, l'ECG è una tecnica efficace per la diagnosi di alcuni tipi di patologie cardiache. Tuttavia, va ricordato che l'ECG dà informazioni che riguardano solamente l'attività elettrica del cuore. Quindi, se qualcosa non funziona nell'attività meccanica del cuore, ma questo difetto non causa alterazioni nell'attività elettrica, l'ECG non sarà di alcun valore diagnostico.^[2]

2.4 COME INTERPRETARE L'ECG

Durante la lettura di un ECG, è importante utilizzare un approccio sistematico progettato per identificare correttamente le anomalie che coinvolgono i vari componenti. Questo approccio include l'analisi di:

- frequenza cardiaca
- ritmo (inclusa la misurazione della durata dei vari intervalli);
- le ampiezze dell'onda P, del complesso QRS e dell'onda T;
- la morfologia dell'onda P, del complesso QRS, del tratto ST e dell'onda T. ^[4]

Se il ritmo è regolare, il modo più semplice per calcolare la frequenza cardiaca è con la cosiddetta Regola del 300, rappresentata nella Figura 19. Sapendo che la carta millimetrata scorre a 25 mm/s, e che quindi in un minuto l'ECG percorre 300 quadrati da 5 mm, per calcolare la frequenza cardiaca (numero di battiti per minuto) è sufficiente dividere 300 per il numero di quadrati da 5 mm tra due complessi QRS. Se il ritmo non è regolare, per calcolare la frequenza cardiaca è necessario effettuare una sorta di campionatura, contando il numero di complessi QRS in 30 quadrati di 5 mm (corrispondenti a 6 s) e moltiplicando tale numero per 10.

Come è stato accennato precedentemente viene valutata: la misura dell'intervallo PR tra l'inizio dell'onda P e l'inizio del complesso QRS, ossia l'intervallo di tempo necessario all'impulso elettrico, che parte dal nodo SA, per raggiungere e depolarizzare il ventricolo. Tale intervallo è compreso tra 120 e 200 ms. In aggiunta viene valutata la misura dell'ampiezza del complesso QRS corrispondente alla depolarizzazione ventricolare e dell'intervallo QRS, corrispondente al tempo di conduzione dell'impulso all'interno dei ventricoli. L'intervallo QRS normale è compreso tra 80 e 120 ms. Successivamente viene analizzato l'intervallo ST e l'onda T, che rappresentano nell'insieme la fase di ripolarizzazione ventricolare. L'onda T deve avere la stessa polarità del complesso QRS e l'intervallo ST deve essere posizionato vicino alla linea di base. Per finire viene preso in considerazione l'intervallo QT, misurato dall'inizio del complesso QRS alla fine dell'onda T, che rappresenta la durata dell'intero potenziale d'azione ventricolare, ossia il tempo di depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare. La durata dell'intervallo QT decresce all'aumentare della frequenza cardiaca. Quindi l'intervallo QT corretto (QT_C) viene stabilito sulla base della frequenza cardiaca utilizzando la formula di Bazett (11):

$$QT_C = \frac{QT}{\sqrt{RR}} \quad (11)$$

dove per RR si indica l'intervallo che intercorre tra due onde R. Il normale intervallo QT_C è inferiore a 440 ms. ^[8]

Un semplice approccio alla lettura di un tracciato ECG implica la seguente serie di domande:

- C'è attività elettrica? (La mancanza di attività quando il paziente è cosciente suggerisce che l'elettrocardiografo non funziona o che le derivazioni non sono state collegate correttamente; in un paziente incosciente, potrebbe riflettere un'asistolia.)
- Il ritmo dei complessi QRS è regolare o irregolare?
- Qual è la frequenza ventricolare?
- L'ampiezza (cioè la durata) del complesso QRS è normale o aumentata?
- C'è attività atriale rilevabile?
- Che tipo di correlazione c'è tra l'attività atriale e ventricolare?^[8]

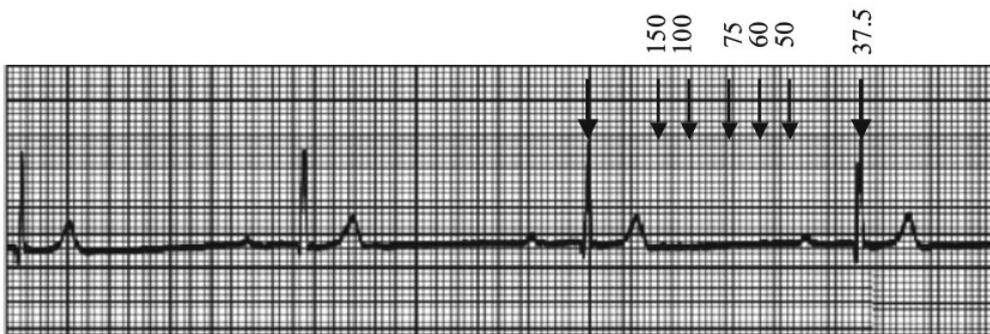


Figura 19: Regola del 300
La frequenza in questo caso è 38 bpm

2.5 ANOMALIE NEL TRACCIATO

L'ECG costituisce l'indagine strumentale di base della diagnostica cardiologica e consente di individuare disturbi del ritmo cardiaco, alterazioni della conduzione dell'impulso (allungamento del PR; allargamento del complesso QRS), segni di sofferenza ischemica (sopra o sottolivellamento del tratto ST e alterazioni della morfologia e della polarità dell'onda T), disturbi elettrolitici (allungamento o accorciamento dell'intervallo QT).^[8]

2.5.1 ARITMIE CARDIACHE

Un'aritmia cardiaca è un'alterazione della sequenza regolare e fisiologica dei battiti cardiaci, quindi un'alterazione del ritmo normale del cuore (chiamato "Ritmo sinusale") dovuta ad un problema dell'impianto elettrico del cuore. Le aritmie cardiache sono comunemente distinte in:

- bradiaritmie: quando la frequenza cardiaca è inferiore a 60 bpm il cuore batte in maniera troppo lenta, irregolare o regolare, ma comunque in maniera inadeguata, con una frequenza cardiaca troppo bassa.
- tachiaritmie: quando la frequenza cardiaca è superiore a 100 bpm; esse sono caratterizzate da un aumento ingiustificato e anomalo della frequenza cardiaca.^[9]

Una frequenza cardiaca inferiore a 60 o superiore a 100 bpm non è necessariamente indicativa di aritmia. Un battito cardiaco irregolare può non essere associato a un'aritmia organizzata, come nel caso delle extrasistoli, espressione di stimoli elettrici che originano in sede anomala (attività elettrica ectopica) di significato generalmente benigno in assenza di cardiopatie strutturali.^[10]

2.5.2 LE BRADIARITMIE

Nel cuore si può verificare un'alterazione dell'emissione dell'impulso dal nodo SA o della conduzione elettrica a vari livelli del sistema:

- nel nodo AV, che, come già evidenziato, rappresenta il filtro tra atri e ventricoli (blocco AV, di cui è riportato un esempio nella Figura 20)
- nelle due branche isolatamente (blocco di branca destra e blocco di branca sinistra, mostrate rispettivamente in Figura 21a e 21b)
- o in entrambe (blocco completo).

Si parla di "Malattia del nodo del seno o disfunzione SA" quando il malfunzionamento riguarda il nodo SA, dunque, si riscontra un difetto di formazione dell'impulso elettrico da parte del cuore, che potrebbe non generare, in modo regolare o intermittente, un battito cardiaco.^[9]

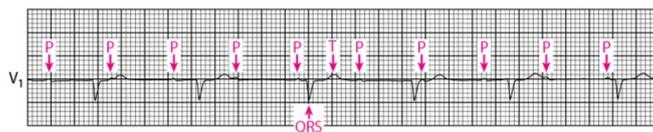


Figura 20: Blocco atrio-ventricolare

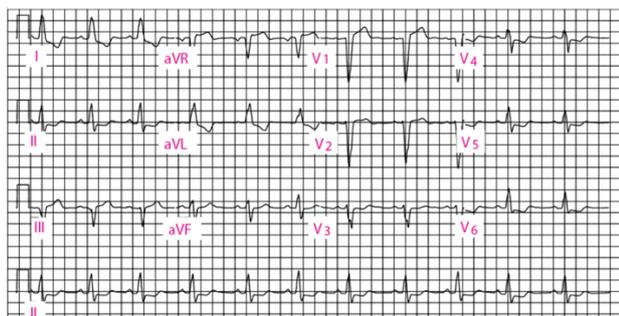


Figura 21a: Blocco di branca destra

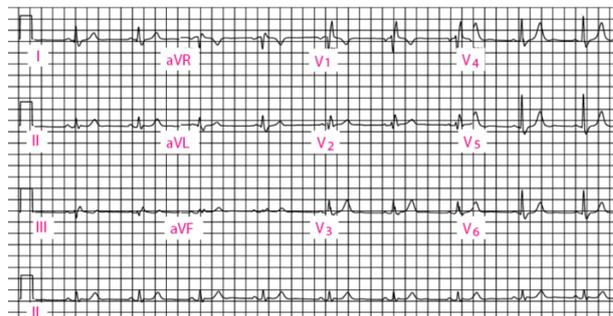


Figura 21b: Blocco di branca sinistra

Questa anomalia è caratterizzata dall'interruzione del ritmo e da frequenza molto bassa. Il cuore, inoltre, potrebbe non svolgere correttamente la sua funzione regolatoria della frequenza non garantendo il fisiologico incremento dei battiti quando richiesto dall'organismo (ad esempio durante gli sforzi); in questo caso si parla di "incompetenza cronotropa".^[9]

Se invece la bradiaritmia è dovuta ad un difetto di conduzione dell'impulso, il battito sarà generato regolarmente dal cuore, ma quest'ultimo non riesce a raggiungere il tessuto contrattile a causa di vere e proprie interruzioni della progressione dell'impulso lungo il suo tragitto.

Le interruzioni più frequenti sono quelle che si verificano a livello del nodo AV (blocco AV), che, come detto in precedenza, è l'unico punto in cui l'impulso elettrico può passare dagli atri ai ventricoli.^[9]

Le bradiaritmie, sia quelle dovute a una disfunzione del nodo SA che quelle dovute ai blocchi, possono essere asintomatiche o comportare dei sintomi, i principali sono stanchezza, fatica a tollerare gli sforzi fisici, vertigini e sensazione di testa pesante, fino ad una e vera propria sincope, ovvero di una perdita di coscienza. In rapporto all'entità del disturbo elettrico e della sua localizzazione possono essere adottate strategie terapeutiche diverse. Sulla base di diversi fattori, tra cui la gravità del disturbo e la presenza o meno di sintomi ad esso correlati, si valuta se impiantare una nuova batteria artificiale (un PM permanente).

Nei casi di un semplice Blocco di Branca (destra o sinistra), se il paziente è asintomatico si può attendere e osservare l'evoluzione e nella maggior parte dei casi non sarà necessario alcun tipo di trattamento. Nei casi invece di Blocco AV avanzato o completo è consigliato l'impianto di un PM permanente.^[9]

2.5.3 LE TACHIARITMIE

In aggiunta ai blocchi della conduzione dell'impianto elettrico, che causano rallentamenti o interruzioni del battito cardiaco, possono verificarsi problemi elettrici che creano effetti inversi, ovvero determinano un aumento del battito cardiaco che può arrivare a 200-300 bpm, rendendo inefficace l'azione del cuore. A questo riguardo in base alla sede (atri o ventricoli) e alla tipologia del disturbo elettrico (Tachicardia sopra-ventricolare, FA, Tachicardia ventricolare, Fibrillazione ventricolare) si decide se intervenire intraprendendo una terapia farmacologica antiaritmica, eseguendo un'ablazione transcatetere o con l'impianto di un defibrillatore automatico per prevenire efficacemente la morte improvvisa.^{[9],[11]}

Le tachiaritmie più frequenti e meno gravi sono quelle che riguardano gli atri, sono denominate sopra-ventricolari o atriali. Tra queste la più importante è sicuramente la FA di cui soffre circa il 3-5% della popolazione generale e a cui è dedicato il capitolo successivo.^[9]

Sono molto comuni anche le tachicardie parossistiche sopra-ventricolari, osservabili in Figura 22, che non sono pericolose e sono caratterizzate da fastidiose palpitazioni, dovute ad un "falso contatto" causato dalla presenza congenita di una "doppia via elettrica". Quest'ultima può provocare un vero e proprio corto circuito in grado di prolungare nel tempo delle aritmie veloci che non si interrompono spontaneamente. In questo caso la terapia ablativa, ossia l'interruzione, della conduzione elettrica su uno dei due fili che costituiscono la "doppia via" costituisce la miglior soluzione al problema.^[9]

Se le tachiaritmie si generano nei ventricoli prendono il nome di Tachicardie Ventricolare o Fibrillazione ventricolare, rappresentate in Figura 23, e sono potenzialmente pericolose poiché il ventricolo permette l'afflusso di sangue a tutti gli organi. Difatti il cuore, essendo una "pompa" che invia il sangue in tutto il corpo, necessita di un certo tempo per riempirsi di nuovo tra un battito e l'altro. Se nei ventricoli un corto circuito elettrico provoca una contrazione 300-400 volte al minuto, il cuore non ha il tempo di colmarsi e la sua azione è totalmente inefficace, sembra essere fermo. Pertanto, ciò potrebbe causare un arresto cardiaco, cioè la cessazione dell'attività elettromeccanica del cuore.^[9]

Le aritmie ventricolari si possono manifestare in presenza di una patologia strutturale cardiaca come le cardiomiopatie o una cardiopatia ischemica. In questi casi, si può verificare un danno in alcune zone del ventricolo. Per esempio, i pazienti che hanno avuto un infarto sono più predisposti alle aritmie ventricolari. Un infarto può essere provocato dall'ostruzione delle coronarie, i vasi che irrorano il ventricolo. Dal momento che il cuore nutre anche sé stesso, la porzione del ventricolo

che non riceve più ossigeno a causa dell'ostruzione va incontro a necrosi; il tessuto necrotico guarendo, viene sostituito da una cicatrice di tessuto fibroso. In tal caso la presenza di una cicatrice, in mezzo al tessuto muscolare del ventricolo, genera un'alterazione della propagazione dell'impulso elettrico al suo interno che può innescare le aritmie ventricolari.

Sporadicamente, l'origine delle aritmie ventricolari è primitivamente elettrica, cioè si può verificare anche in assenza di una preesistente patologia del muscolo cardiaco.

Indipendentemente dalla causa o dal meccanismo che le induce, le aritmie ventricolari possono provocare una sincope (perdita di coscienza) e/o degenerare in fibrillazione ventricolare e quindi in arresto cardiaco. In questo caso è necessario intervenire immediatamente attraverso la defibrillazione. [9]



Figura 22: Tachicardia parossistica sopra ventricolare

Figura 23: Fibrillazione ventricolare

2.5.4 PALPITAZIONI-EXTRASISTOLI-SINCOPE

Palpitazioni o Cardiopalmo sono due sinonimi che descrivono una sensazione particolarmente fastidiosa avvertita dai pazienti di tutte le età e particolarmente in quella più avanzata. Questi battiti "diversi" possono essere delle semplici "extrasistoli" cioè dei battiti anticipati dovuti a delle cellule cardiache che si attivano anche quando non dovrebbero, oppure delle aritmie prolungate causate da veri e propri "corto-circuiti" nell'impianto elettrico del cuore. Le extrasistoli possono avere un'origine "sopraventricolare" o "ventricolare", rappresentati in Figura 24 e 25. Nella maggior parte dei casi, comunque, si tratta di aritmie benigne, non pericolose. Ciononostante, possono divenire potenzialmente invalidanti nella vita di tutti i giorni. [9],[11]

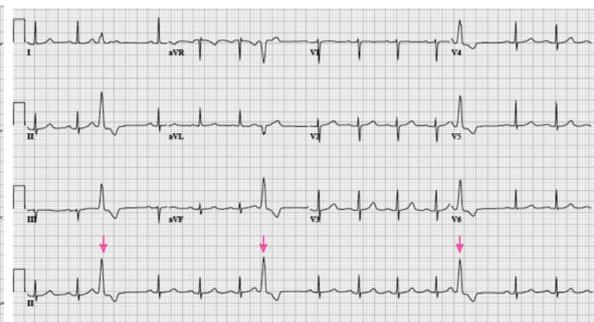
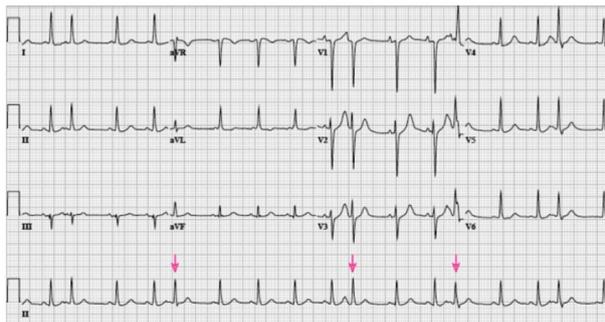


Figura 24(sinistra): Ritmo sinusale con battiti prematuri atriali

Figura 25(destra): Ritmo sinusale con battiti prematuri ventricolari

2.6 L'HOLTER

I sintomi dei pazienti che lamentano palpitazioni, spesso, sono sporadici e gli esami ambulatoriali di base non consentono al cardiologo di fare una diagnosi corretta. Difatti, il normale ECG ci permette di “studiare” il ritmo cardiaco solo per un brevissimo intervallo di tempo, fornendo informazioni spesso parziali e momentanee. Tale limite, in parte, può essere superato dall'ECG dinamico per 24h secondo Holter, mostrato in Figura 26. Il metodo di rilevazione si basa su un registratore collegato tramite elettrodi al paziente, sul quale viene memorizzato il tracciato per un'intera giornata. Al fine di aumentare la possibilità di trovare una modificazione elettrocardiografica da correlare al disturbo, al paziente viene chiesto di annotare le attività quotidiane e gli eventuali sintomi su un diario. Purtroppo, poiché il cardiopalmo, nella maggior parte dei casi, non è un sintomo quotidiano, ma è spesso percepito con intervalli variabili e in maniera occasionale, non sempre è possibile arrivare ad una diagnosi precisa con una registrazione di 24 ore. Se si aumenta il periodo di monitoraggio aumenta anche la possibilità di registrare il ritmo cardiaco nel momento della comparsa del sintomo, anche se non sempre ciò si verifica. Alcuni modelli di Holter, infatti, hanno una batteria in grado di estendere la registrazione fino a 48 ore o anche a 7 giorni. [9]

Un'analisi più approfondita riguardo i dispositivi per il monitoraggio verrà affrontata in seguito con una discussione specifica per la FA.

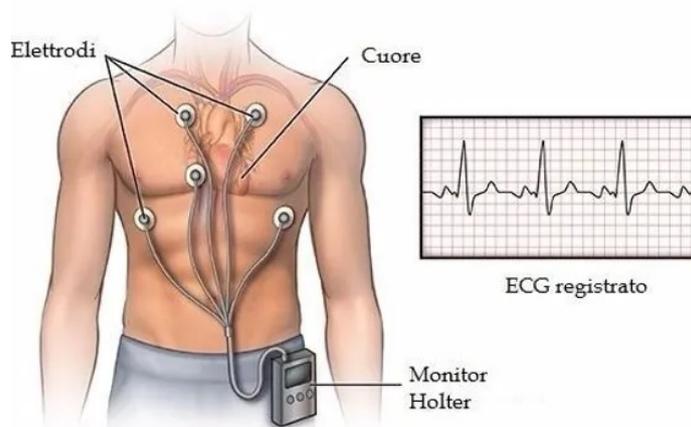


Figura 26: Holter cardiaco

3 FIBRILLAZIONE ATRIALE

La FA è sicuramente la più importante tra le tachiaritmie atriali. Rappresenta l'aritmia trattata con maggiore frequenza nella pratica clinica e la più comune per cui i pazienti vengono ospedalizzati; il 33% circa delle ospedalizzazioni correlate ad aritmia è per FA. ^[4] È una delle principali cause di morbilità e mortalità cardiovascolare, tra cui morte improvvisa e insufficienza cardiaca; inoltre è riconosciuta come uno dei fattori di rischio più potenti per l'ictus ischemico, e gli ictus correlati alla FA hanno la prognosi peggiore.^[12] È dunque di notevole interesse un approfondimento di questa patologia.

3.1 ASPETTI GENERALI E CLINICI

3.1.1 CLASSIFICAZIONE

Sono state proposte numerose classificazioni della FA, alcune basate sulle caratteristiche elettrocardiografiche ed elettrofisiologiche, altre sulle caratteristiche cliniche; ciononostante nessuna sembra essere in grado di rappresentare tutti i diversi aspetti dell'aritmia e ad oggi non esiste accordo su quale sia la migliore classificazione da accogliere. La classificazione, oggi, più comunemente usata è la seguente:

- La FA di nuova insorgenza comprende le forme di FA che sono documentate per la prima volta, indipendentemente dalla presenza di sintomi, dall'eventuale riconversione spontanea a ritmo sinusale, dalla durata dell'episodio o da eventuali precedenti episodi non documentati.
- La FA parossistica è la FA che si interrompe spontaneamente entro sette giorni (la maggior parte entro 24-48 ore).
- La FA persistente può avere una natura più sostenuta, automantenendosi e perpetuandosi fino a quando non intervengono i medici ad interromperla con una procedura chiamata cardioversione, che verrà trattata in seguito.
- Viene denominata FA ricorrente se si ripresenta con nuovi episodi, recidive. In modo da evitare queste ultime i pazienti solitamente assumono una terapia profilattica con farmaci antiaritmici o possono eseguire una terapia non farmacologica mediante l'ablazione, che verrà approfondita nei prossimi capitoli.
- Si definisce FA permanente se le terapie disponibili, sia farmacologiche che non farmacologiche, non riescono a mantenere il ritmo sinusale e il medico, d'accordo con il paziente, può decidere di cronicizzarla, ovvero di arrendersi ad essa, controllando

periodicamente che il cuore abbia una frequenza adeguata e seguendo una terapia anticoagulante per tutta la vita. ^{[9],[13]}

Appare evidente che le diverse forme di FA non siano mutualmente esclusive nello stesso paziente e che nel tempo ogni forma possa trasformarsi in un'altra. In questi casi l'aritmia va classificata tenendo conto della forma di FA osservata più frequentemente. Talvolta una forma parossistica può essere ritenuta come persistente solo perché si è deciso di eseguire un tentativo di cardioversione prima che sia trascorso il tempo necessario per il ripristino spontaneo del ritmo sinusale. Resta comunque utile il tentativo di caratterizzare e definire la FA nel momento in cui viene rilevata. ^[13]

3.1.2 EZIOPATOGENESI

I meccanismi responsabili della FA sono complessi; essa è caratterizzata da battiti totalmente irregolari (gli antichi li chiamavano "Delirium Cordis"), spesso a frequenza elevata, che non seguono una sequenza ritmica fisiologica. La FA può essere determinata da una sottostante patologia cardiaca, ma spesso si manifesta anche in cuori perfettamente sani dal punto di vista meccanico, a causa di un problema primitivamente ed esclusivamente elettrico. ^[9]

Le tre principali teorie elaborate per spiegare la genesi della FA sono: la teoria dei rientri multipli; la teoria dell'attività focale ad alta frequenza; la teoria dei rientri localizzati con conduzione fibrillatoria.

- Secondo la prima teoria la FA si genera per via della presenza di numerosi contemporanei circuiti di rientro, capaci di dare origine a molteplici fronti d'onda di depolarizzazione. Tali fronti d'onda, si propagano attraverso il tessuto atriale, si frammentano e danno origine a ulteriori numerose onde di attivazione, in grado così di perpetuare l'aritmia. Ciò è reso possibile dalla grande dispersione della refrattarietà atriale, che determina in alcune aree fenomeni di blocco di conduzione, che a loro volta provocano l'instaurarsi di una serie di circuiti di rientro. Questa ipotesi è stata confermata da studi elettrofisiologici realizzati con registrazioni simultanee in punti diversi del tessuto atriale.
- La seconda teoria sostiene l'esistenza di uno o più foci atriali e capaci di generare impulsi elettrici ad alta frequenza. La sede di questi foci è di solito nelle vene polmonari, dove le fibre muscolari hanno attività automatica e sono spesso caratterizzate da un periodo refrattario molto breve, condizioni che favoriscono l'innescò e il mantenimento della FA. Questa ipotesi è stata dimostrata dal fatto che l'individuazione e l'eliminazione dei foci anomali mediante le tecniche di ablazione transcateretere comporta la scomparsa dell'aritmia stessa.

- La terza teoria è basata sulla presenza di un'“onda madre” principale a elevatissima frequenza, situato in atrio sinistro, che guida e mantiene l'aritmia e si propaga al rimanente miocardio atriale attraverso “onde figlie” in modo irregolare, tanto che un'attività elettrica completamente desincronizzata di tipo fibrillatorio viene registrata a distanza dall'onda madre, in particolare nell' atrio destro.

A prescindere dalle tre teorie principali proposte per spiegare la FA, risulta chiaro che le caratteristiche elettriche e anatomiche del tessuto atriale sono fondamentali per il mantenimento della FA, una volta che l'aritmia si è instaurata. Appare comunque difficile stabilire nei singoli casi se tali alterazioni rappresentino la causa o la conseguenza della FA. Inoltre, non è neppure semplice distinguere le alterazioni riconducibili alla FA da quelle causate da eventuali cardiopatie associate.^[13]

3.1.3 EPIDEMIOLOGIA

La prevalenza della FA dipende dall'età: la frequenza nella popolazione adulta si avvicina all'1-3%, che supera il 15% nelle persone di età pari o superiore a 80 anni ^[12]; ed è sicuramente destinata ad aumentare nei prossimi decenni. Le ragioni del forte aumento sono: la crescita consistente della popolazione mondiale, l'invecchiamento rapido della stessa con notevole incremento del numero delle persone anziane che notoriamente sono a maggior rischio di sviluppare l'aritmia e l'allungamento della sopravvivenza dei soggetti affetti da condizioni cliniche che sono strettamente correlate alla FA, come ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco e coronaropatia.^[9]

Anche l'incidenza, come la prevalenza della FA è correlata all'età e al sesso, appare infatti leggermente più elevata negli uomini rispetto nelle donne: oscilla da 0,1%/anno prima dei 40 anni a più dell'1,5%/anno per le donne e a più del 2%/anno per gli uomini ultraottantenni. ^[4]

Lo studio di Framingham ha valutato il rischio di sviluppare FA dopo i 40 anni di età stimandolo al 26% per gli uomini e al 23% per le donne.^[14]

Nel 2010 nell'Unione Europea il numero stimato di pazienti adulti di età superiore ai 55 anni con FA era di 8,8 milioni di adulti (IC 95%: 6,5-12,32 milioni). Per il 2060 si prevede che questo numero possa raddoppiare e arrivare a 17,9 milioni (IC 95%: 13,6–72,7 milioni) se la prevalenza specifica per età e sesso rimane stabile.^[15]

Dati più limitati sono disponibili circa la prevalenza della FA in Italia. Un recente studio prospettico condotto in Veneto in una popolazione di pazienti con età > 65 anni ha mostrato una prevalenza del 4,2% tra 65 e 74 anni, 9,4% tra 75 e 84 anni e 17% negli ultra-ottantacinquenni. Se adattiamo alla popolazione italiana attuale (60 milioni) i dati disponibili nella letteratura internazionale (prevalenza di FA di circa 1,0% nella popolazione generale) si può calcolare che il numero dei pazienti affetti da

FA nel nostro paese sia di 600.000 persone. Come per la prevalenza, anche per l'incidenza non ci sono dati certi riguardanti l'Italia. Se si assume un'incidenza dello 0,2% per anno, si può stimare che il numero di nuovi casi di FA in Italia sia di 120.000 persone ogni anno.^[13]

3.1.4 CAUSE, CONDIZIONI ASSOCIATE E FATTORI DI RISCHIO

Nella maggior parte dei casi di FA è possibile individuare una causa responsabile, una condizione favorente o una concomitante patologia cardiovascolare associata; in questi casi si parla di FA secondaria. Alcune di queste condizioni possono essere temporanee e reversibili e il loro trattamento porta spesso alla risoluzione dell'aritmia. Esempi di queste condizioni sono l'assunzione di alcolici, stimolanti e di alcuni farmaci.

La FA è, inoltre, una condizione molto comune nel periodo post-operatorio di interventi cardiocirurgici o di chirurgia toracica in generale.

Le cardiopatie organiche sono tra le condizioni più comunemente responsabili della FA; le più frequenti sono rappresentate dalle valvulopatie (in particolare la valvulopatia mitralica), la cardiopatia ipertensiva, l'ischemia e lo scompenso cardiaco sistolico e diastolico. I fattori di rischio cardiovascolari connessi alla comparsa della FA sono rappresentati dall'ipertensione arteriosa, il diabete, l'obesità e il fumo. Di recente sono stati identificati nuovi fattori di rischio: una elevata pressione arteriosa differenziale, un'aumentata taglia corporea, una notevole statura, le apnee ostruttive notturne, la sindrome metabolica e lo sport di resistenza. Inoltre, è importante ricordare il ruolo del sistema nervoso autonomo nella genesi della FA. Al riguardo, si è soliti distinguere una FA vagale e una FA adrenergica. I pazienti con FA vagale sono in genere soggetti giovani, maschi, con episodi di FA parossistica che iniziano di notte, o a riposo e dopo assunzione di cibo o alcol.

Al contrario, i pazienti con FA adrenergica sono più anziani e spesso con evidenza di cardiopatia organica; gli episodi in tali pazienti si presentano durante il giorno e sono associati con esercizio fisico o stress emozionale. Tutte le condizioni sopra elencate possono contribuire in varia misura alla insorgenza della FA; tuttavia, non esiste, ad oggi, un chiaro meccanismo di causa-effetto tra questi fattori e lo sviluppo di FA.

Accanto alla FA secondaria esiste una FA isolata, che colpisce principalmente individui di giovane età o, comunque, con meno di 60 anni che non soffrono di ipertensione o che non manifestano alcuna evidenza di cardiopatia strutturale. Questa definizione è importante dal punto di vista clinico, poiché i pazienti con FA isolata corrono meno rischi di sviluppare complicanze tromboemboliche e di progredire verso la forma permanente.^[13]

3.1.5 SINTOMATOLOGIA E IMPATTO SULLA QUALITÀ DI VITA

Circa il 70% dei pazienti con FA presenta sintomi. Tra i sintomi più comuni si trovano le palpitazioni e la dispnea, la facile affaticabilità, astenia, dolore toracico, vertigini e meno spesso la sincope. La FA può, comunque, decorrere in maniera asintomatica (silente), rappresentando, quindi, soltanto un reperto occasionale all'ECG standard. L'impatto della FA sulla qualità di vita dipende dal tipo di paziente analizzato, dato che alcuni pazienti sono completamente asintomatici. Tuttavia, i dati disponibili in letteratura mostrano una ridotta qualità di vita dei soggetti con FA rispetto ai controlli sani, con un punteggio più basso del 16-30% di tutti i parametri comunemente presi in esame. In numerosi studi, inoltre, è stato dimostrato come interventi mirati al mantenimento o al ripristino del ritmo sinusale, mediante terapia farmacologica, cardioversione elettrica (CVE), terapia ablativa transcatetere o chirurgica, siano associati a un miglioramento della qualità di vita. Il peggioramento della qualità di vita dei soggetti con FA è simile o addirittura più accentuato di quello dei pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica o dei pazienti con infarto miocardico o scompenso cardiaco.^{[13],[16]}

3.1.6 MORTALITÀ E MORBILITÀ

La FA è associata a un rischio aumentato di mortalità, eventi ischemici cerebro-vascolari e scompenso cardiaco. La mortalità è maggiore nei pazienti cardiopatici, ma anche in soggetti senza patologie di rilievo, la presenza di FA determina un maggior rischio di morte. Nella maggioranza dei casi la causa del decesso nei pazienti fibrillanti è un evento cardiovascolare, soprattutto stroke o scompenso cardiaco. La FA è un fattore di rischio indipendente per stroke; circa una persona su tre affetta da FA nel corso della vita va incontro a stroke. Inoltre, gli stroke dovuti a FA comportano una prognosi peggiore, con una maggiore prevalenza di invalidità a distanza e una maggiore mortalità. FA e scompenso cardiaco sono due condizioni che spesso coesistono e la loro frequente coesistenza è giustificata dal fatto che entrambe le condizioni hanno gli stessi fattori di rischio e che la presenza dell'una predispone allo sviluppo dell'altra. La perdita del contributo atriale al riempimento ventricolare, l'elevata frequenza, l'irregolarità di durata dei cicli cardiaci e il ridotto tempo di diastole durante FA determinano una riduzione della portata cardiaca e le aumentate pressioni di riempimento nello scompenso cardiaco favoriscono lo stress di parete, la dilatazione e la fibrosi atriale. D'altra parte, l'aumento del tono adrenergico, tipico dello scompenso cardiaco, comporta modificazioni del substrato elettrico che sono considerate responsabili dell'insorgenza della FA.^[13]

3.2 IDENTIFICAZIONE DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

3.2.1 MONITORAGGIO ECG AMBULATORIALE

In un paziente con palpitazioni irregolari o rapide che pongono il sospetto di FA è utile ricorrere al monitoraggio ECG ambulatoriale per verificare se la FA sia veramente la causa di questi sintomi. La FA è caratterizzata a livello elettrocardiografico dalla scomparsa delle onde di attivazione atriale (onde P), che vengono sostituite da rapide oscillazioni della linea isoelettrica, dette onde di fibrillazione (onde f), osservabili in Figura 27. Le onde f sono del tutto irregolari, con continue variazioni di forma, di voltaggio e degli intervalli f-f, hanno frequenza molto elevata (400-600/minuto) e durano per tutto il ciclo cardiaco (sono continue), determinando un aspetto frastagliato della linea isoelettrica. Il secondo elemento caratteristico della FA è l'irregolarità degli intervalli R-R. In corso di FA un grande numero di impulsi di origine atriale raggiunge la giunzione AV, ma solo una parte di essi si trasmette effettivamente ai ventricoli, per via del "filtro" che separa gli atri dai ventricoli, di cui si è discusso in precedenza. La quantità di impulsi che raggiunge i ventricoli dipende, infatti, dalle caratteristiche elettrofisiologiche del nodo AV e delle altre porzioni del sistema di conduzione, dalla presenza di eventuali vie accessorie, dal tono del sistema nervoso autonomo e dall'azione di farmaci concomitanti. Tutte queste variabili contribuiscono alla costante variazione di durata degli intervalli R-R.^[13]

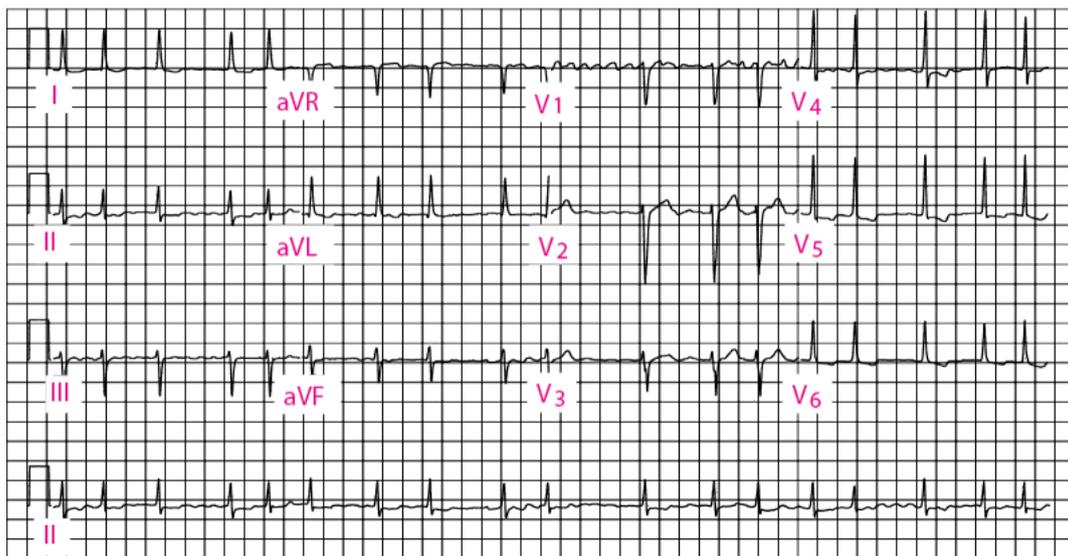


Figura 27: Fibrillazione atriale

Al fine di identificare la causa delle palpitazioni e delle sincopi, se i sintomi si presentano ogni giorno conviene sottoporre il paziente a una registrazione Holter di 24 ore.^[4] Tuttavia, in alcuni pazienti ciò non è facile, specialmente quando la durata della aritmia non è prolungata e la sua comparsa è episodica. Una palpitazione, ad esempio, lamentata da un paziente ogni 2-3 mesi e che duri meno

di un'ora, è difficilmente identificabile con un ECG di base, in quanto, al momento dell'arrivo del paziente in pronto soccorso oppure del cardiologo a domicilio, l'aritmia potrebbe essere già cessata. Stessa cosa per un caso di sincope, in cui quasi sempre al momento dell'esecuzione dell'ECG l'evento è ormai superato e magari un eventuale nuovo episodio sincope può avvenire a distanza di mesi. In questi casi, del resto, nemmeno una registrazione prolungata di 24 o più ore con un Holter, potrà consentire di fare una diagnosi precisa. Per poter portare a termine una diagnosi corretta anche in caso di aritmie saltuarie, infatti, si ha assoluta necessità di osservare l'ECG esattamente durante il sintomo.^[9]

3.2.2 REGISTRATORI DI EVENTI, LOOP RECORDER ESTERNI ED INIETTABILI

La tecnologia, negli ultimi anni, ha sviluppato diversi sistemi per consentire ai medici di prolungare il periodo di osservazione del ritmo cardiaco dei pazienti, inoltre dal XXI secolo, l'era dell'"epidemia di FA", l'enfasi si è spostata sullo screening per i pazienti asintomatici ad altro rischio di sviluppare FA.^{[9],[17]}

I registratori esterni di eventi aritmici (Figura 28) hanno la capacità di memorizzare il ritmo cardiaco in maniera unicamente prospettica. Ce ne sono di diverse tipologie: alcuni, più datati, richiedono che il paziente sia sempre collegato (hanno degli elettrodi che vengono attaccati al torace come per l'Holter) e prevedono che all'occorrenza dei sintomi, il paziente li attivi e faccia partire la registrazione premendo un pulsante; i registratori esterni di questa tipologia però, possono essere indossati in genere per non più di 7 giorni sia per la durata delle batterie che per la tolleranza dei pazienti agli elettrodi cutanei e sono pertanto indicati solamente in soggetti con aritmie relativamente frequenti.

Altri invece, più moderni e che verranno mostrati successivamente, possono essere portati in borsa o in tasca e per registrare il ritmo cardiaco basta poggiarli sul torace o appoggiare i polpastrelli sul dispositivo stesso, risultando quindi molto più comodi. In ogni caso, qualora il paziente avverta un sintomo, ha la possibilità di avviare una registrazione che inizia in quell'esatto istante e termina dopo pochi secondi. Tale caratteristica rende questi sistemi utili, pertanto, nella diagnosi di aritmie di lunga durata, mentre li rende meno efficaci per il rilevamento di aritmie di breve durata o molto poco frequenti.^[9]

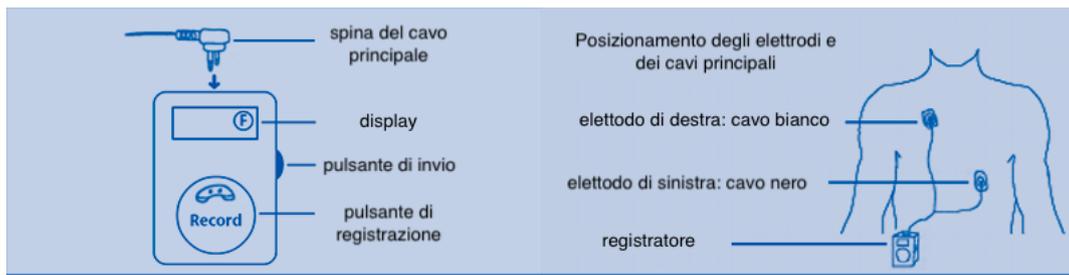


Figura 28: Registratori Esterni di Eventi Aritmici

I Loop Recorder Esterni (LRE), mostrati in Figura 29, sono dispositivi che, al contrario dei precedenti, sono dotati di memoria sia prospettica che retrospettiva, in grado cioè di documentare la traccia elettrocardiografica non solo al momento del sintomo, ma anche nel periodo immediatamente antecedente e successivo, secondo parametri programmabili in maniera appropriata per ogni paziente. Questi strumenti hanno diversi tipi di attivazione: possono registrare automaticamente il ritmo cardiaco in caso di riconoscimento di aritmie, oppure ad intervalli temporali predeterminati o infine essere attivati dal paziente. La capacità di memorizzazione del Loop Recorder varia a seconda del modello, ma in ogni caso ciò che li rende un prezioso strumento diagnostico è la possibilità di coprire ampi intervalli temporali. Per la diagnostica delle palpitazioni il LRE è particolarmente indicato perché è in grado di registrare anche le aritmie più brevi ed ha una durata di monitoraggio che può arrivare fino a 3-4 settimane. Il limite maggiore rimane il disagio di dover convivere con la presenza dell'apparecchio per tutto il periodo dell'utilizzo.

Il Loop Recorder impiantabile (LRI), visibile in figura 30, è utile per i pazienti nei quali è necessaria una registrazione automatica con un algoritmo dedicato che consenta la identificazione di un'aritmia, in questo caso di FA. Il sistema di monitoraggio può durare più di 36 mesi permettendo di ottenere una ottima traccia elettrocardiografica. Il LRI necessita per il suo impianto di una procedura relativamente invasiva anche se le sue dimensioni miniaturizzate consentono l'introduzione del dispositivo sottocute con l'utilizzo di un semplice introduttore e con un'incisione non più grande dell'unghia di un mignolo. Sono utilizzati in quei pazienti nel sospetto di una FA asintomatica (o silente), cioè nei quali l'iter diagnostico di base sia risultato negativo, lasciando i sintomi senza una causa certa e documentata.^[9]

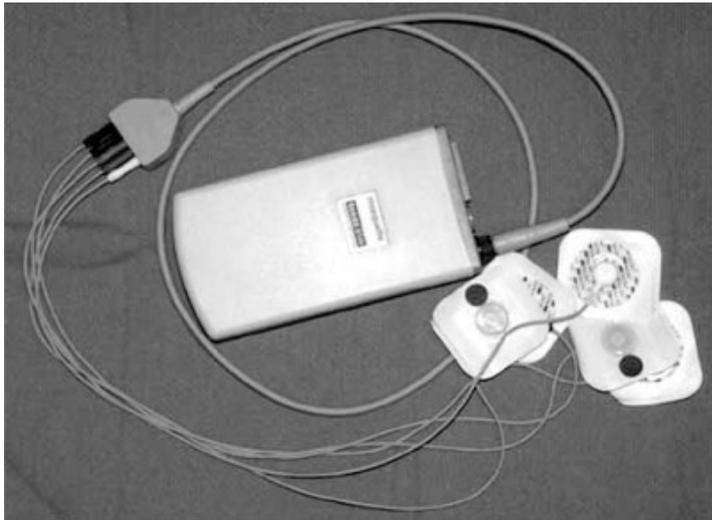


Figura 29: Loop Recorder Esterno

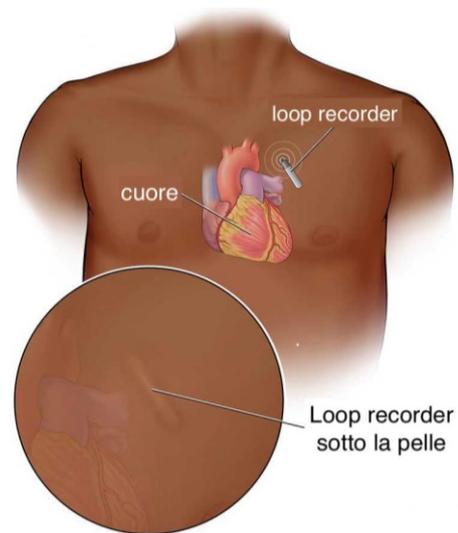


Figura 30: Loop Recorder Impiantabile

I dispositivi appena presentati possono essere associati alla telemedicina o dotati di un sistema di monitoraggio a distanza. I tracciati elettrocardiografici che rispondono a criteri ben definiti e programmabili o quelli inviati dal paziente a seguito della comparsa dei sintomi possono essere trasmessi via telefono o via internet, e quindi consultati da un team di cardiologi da remoto.

3.2.3 TECNOLOGIE mHEALTH

Questi ultimi sono nuovi aspetti della mHealth (salute mobile), una componente della salute digitale, definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come "pratica medica e di salute pubblica supportata da dispositivi mobili, come telefoni cellulari, dispositivi di monitoraggio dei pazienti, assistenti digitali personali (PDA) e altri dispositivi wireless". Gli strumenti mHealth permettono infatti agli utenti di monitorare, raccogliere e condividere dati fisiologici e sanitari; dunque, possono essere applicati non solo nella diagnostica, ma anche nel supporto decisionale, nella gestione della malattia, nella valutazione dell'aderenza ai farmaci. Negli ultimi anni c'è stato un rapido sviluppo e integrazione di sensori diagnostici in dispositivi di consumo come smartwatch, fitness bands e smartphones.

Le nuove modalità mHealth per il monitoraggio dell'aritmia si basano:

- sulla registrazione dei tracciati ECG a derivazione singola o multipla di varia durata.
- su tecniche che non prevedono l'utilizzo ECG come la fotopleiografia pulsata (PPG) ^[17]

3.2.4 DISPOSITIVI BASATI SU ECG:

Dispositivi palmari. Questi dispositivi generano brevi registrazioni ECG da 30 s a 60 s, singole o multilead, con due o tre elettrodi su entrambi i lati. Alcuni di essi consentono la visualizzazione dei tracciati ECG su un monitor. Sono quasi tutti dotati di algoritmi automatici specifici per il rilevamento delle aritmie e in particolare della FA. Il riconoscimento della FA si basa solitamente sull'analisi dell'irregolarità dell'intervallo RR. I dispositivi possono memorizzare i tracciati ECG, che possono essere caricati su un computer per la revisione e sono solitamente disponibili per i medici tramite piattaforme web. Studi su diverse popolazioni hanno documentato l'accuratezza diagnostica dei dispositivi palmari nel rilevamento dell'AF mediante monitoraggio del ritmo a breve termine.^[13] Di seguito viene approfondita l'analisi di un dispositivo palmare abbinato all'uso dello smartphone, il KardiaMobile 6L, utilizzato nella parte sperimentale di questa tesi.

Il KardiaMobile 6L è un dispositivo ECG a 3 elettrodi che registra l'ECG e consente la trasmissione dei dati in modalità wireless, tramite Bluetooth, allo smartphone o al tablet; è rappresentato in Figura 31. È un dispositivo medico certificato di classe II A, FDA-cleared, marchiato CE, che consente di fare diagnosi, screening e monitoraggio delle aritmie cardiache. Presenta due elettrodi sulla superficie superiore, da utilizzare con le mani sinistra e destra, e uno sulla superficie inferiore, per l'utilizzo sulla pelle nuda della gamba sinistra. È alimentato da una batteria sostituibile situata sotto l'elettrodo inferiore. Il KardiaMobile 6L è in grado di registrare due tipi di ECG:

- Un ECG a derivazione singola: fornisce una visione unica dell'attività elettrica del cuore. L'ECG viene effettuato posizionando il dispositivo su una superficie piana vicino allo smartphone e posizionando le dita della mano sinistra e della mano destra sui due elettrodi superiori del dispositivo (Figura 32 a). Ciò è paragonabile alla derivazione I su macchine ECG standard utilizzate in ospedale o negli studi medici.
- Un ECG a sei derivazioni (D1, D2, D3, aV_R , aV_L , aV_F): fornisce sei viste dell'attività elettrica del cuore e utilizza tre elettrodi. L'elettrodo inferiore viene poggiato sulla pelle nuda della gamba sinistra: o sul ginocchio (Figura 32 b) o sull'interno della caviglia (Figura 32 c); sui due elettrodi superiori sono posizionate le dita della mano destra e della mano sinistra. Ciò è paragonabile alle derivazioni I, II, III, aV_R , aV_L , aV_F su macchine ECG standard utilizzate in ospedale o negli studi medici.^[18]



Figura 31: visualizzazione sull'app Kardia dell'ECG misurato con KardiaMobile6L



Figura 32 a: ECG a derivazione singola misurato con KardiaMobile6L

Figura 32 b: ECG a 6 derivazioni (elettrodo inferiore poggiato sulla caviglia) misurato con KardiaMobile 6L

Figura 32 c: ECG a 6 derivazioni (elettrodo inferiore poggiato sul ginocchio) misurato con KardiaMobile 6L

Al termine della registrazione ECG, KardiaMobile 6L trasmette i dati ECG all'app mobile Kardia. L'ECG viene quindi elaborato dagli algoritmi dell'analisi immediata AliveCor. L'app visualizzerà l'ECG completo a derivazione singola o a sei derivazioni e il risultato dell'analisi immediata con una descrizione.^[18] Tutti i possibili risultati dell'analisi immediata, le descrizioni e le informazioni aggiuntive sono visualizzati nella Tabella 2:

Analisi immediata	Descrizione	Informazioni aggiuntive
Potenziale FA	L'ECG mostra segni di FA.	Kardia non è in grado di rilevare i segni di un infarto. Se si ritiene di avere un'emergenza medica, chiamare il pronto soccorso.
Bradycardia	La frequenza cardiaca è inferiore a 50 bpm, che è più lenta del normale per la maggior parte delle persone.	Kardia non è in grado di rilevare i segni di un infarto. Se si ritiene di avere un'emergenza medica, chiamare il pronto soccorso.
Normale	Nell'ECG non sono state rilevate anomalie.	Kardia non è in grado di rilevare i segni di un infarto. Se si ritiene di avere un'emergenza medica, chiamare il pronto soccorso.

Tachicardia	La frequenza cardiaca è superiore a 100 bpm. Ciò può essere normale con lo stress o l'attività fisica.	Kardia non è in grado di rilevare i segni di un infarto. Se si ritiene di avere un'emergenza medica, chiamare il pronto soccorso.
Nessuna analisi	La registrazione ECG ha una durata insufficiente. L'analisi immediata non è in grado di fornire un'analisi su registrazioni ECG di durata inferiore a 30 s.	Registrare un nuovo ECG. Provare a rilassarsi e a rimanere fermi, adagiare le braccia o spostarsi in un luogo più tranquillo che consenta una registrazione completa di 30 s.
Non classificato	La FA non è stata rilevata e l'ECG non rientra nelle classificazioni algoritmiche di Normale, Bradicardia o Tachicardia. Ciò può essere causato da altre aritmie, frequenze cardiache insolitamente veloci o lente o registrazioni di scarsa qualità.	Kardia non è in grado di rilevare i segni di un infarto. Se si ritiene di avere un'emergenza medica, chiamare il pronto soccorso.
Non leggibile	In questa registrazione è stata rilevata un'interferenza troppo elevata.	

Tabella 2: Risultati dell'Analisi Immediata a seguito di ECG registrato con KardiaMobile6L [18]

Cerotti indossabili I tradizionali dispositivi basati su cavi e fili sono stati sostituiti da soluzioni con elettrodi incorporati in cerotti adesivi, uno dei più usati è lo ZIO patch, mostrato in figura 33. Questi ultimi possono essere indossati fino a 14 giorni, sono resistenti all'acqua, e non vengono rimossi durante il periodo di monitoraggio, il che favorisce un maggiore tempo di usura, più dati analizzabili e nessun errore. I monitor cutanei sono solitamente monouso e registrano continuamente o in modo intermittente un ECG a derivazione singola. La maggior parte presenta un pulsante integrato per contrassegnare la tempistica dei sintomi sulla traccia ritmica registrata. Dopo il periodo di monitoraggio, il dispositivo viene restituito al produttore per l'estrazione dei dati e analisi tramite un algoritmo specifico. Sebbene tali patch registrino solo un ECG a singolo lead, hanno un'elevata efficacia nell'identificazione degli eventi di FA. Inoltre, dal momento che il cerotto non ha cavi esterni, è percepito come più comodo da indossare e il 94% dei pazienti lo preferisce all'Holter. Un ulteriore vantaggio di questi dispositivi rispetto ai tradizionali sistemi Holter è che può essere spedito direttamente ai pazienti e auto-applicato.^[17]

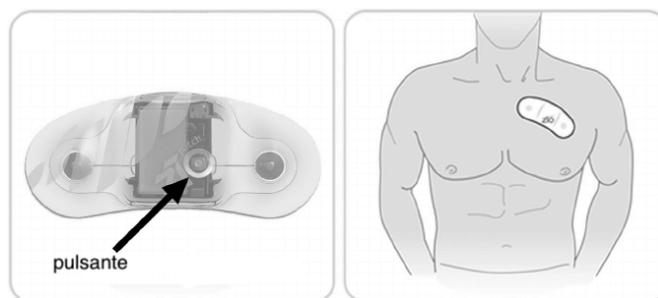


Figura 33: ZIO Patch

Biotessile Per assicurare il comfort dei pazienti durante le attività quotidiane e soddisfare le esigenze dei più attivi sono stati progettati dei sistemi realizzati con materiali tessili per il monitoraggio ECG. Difatti questi giubbotti e fasce elastiche si adattano facilmente ai movimenti dei pazienti, il che è fondamentale per coloro che svolgono attività fisiche, che potrebbero essere condizionate dalla presenza di fili. Il segnale ECG viene registrato mediante elettrodi integrati nell'indumento che consentono l'acquisizione non invasiva del segnale ECG fino a 30 giorni. Sono disponibili sia la modalità a derivazione singola, che a più derivazioni (fino a 12). I segnali ECG possono essere memorizzati nelle schede di memoria e analizzati in un secondo momento, nonché trasmessi in tempo reale tramite Bluetooth a uno smartphone. Sono stati introdotti sul mercato diversi sistemi per il monitoraggio ECG basati su elettrodi incorporati negli indumenti. Alcuni di loro acquisiscono il segnale dalle cinture toraciche.^[17] Tra i più recenti 24sens ha ideato una soluzione mobile per la registrazione e la visualizzazione a lungo termine 24 ore su 24, 7 giorni su 7, della frequenza cardiaca e l'identificazione di alcune malattie cardiache, in particolare della FA. Il sistema, mostrato in Figura 34, chiamato SmartcorCONTROL, è costituito da un cerotto biotessile, che viene fissato tramite una fascia toracica e che fa uso di un software basato sull'Intelligenza Artificiale (IA); si tratta dunque di un dispositivo facile e comodo da indossare sotto i vestiti, ideale per la registrazione a lungo termine. Per raccogliere dati sull'attività cardiaca vengono utilizzati un sensore, che è situato nella parte anteriore della cinghia (in modo da non poter scivolare o essere posizionato in modo errato, evitando così l'interferenza del segnale) e un monitor ECG integrato. I dati sono memorizzati tramite un'unità di bordo, che è collegata alla fascia toracica. In aggiunta il dispositivo è collegato ad un'app mobile, che registra e documenta lo stato di salute e trasferisce i dati raccolti a un portale web, dove viene valutato da un operatore sanitario e da un software basato sull'intelligenza artificiale per la visualizzazione. Quest'ultimo è impostato su una serie di trasformazioni matematiche la cui base è un dataset di 1900 pazienti.^[19]



Figura 34: SmartcorCONTROL

Il software riconosce le aree in cui sono state rilevate potenziali attività cardiache critiche, come la FA e visualizza le sezioni rilevate in un diagramma ECG. Di conseguenza, questi dati accelerano la valutazione medica in misura significativa in quanto possono essere utilizzati direttamente dai medici curanti per la pre-diagnosi.^[19]

3.2.5 DISPOSITIVI NON BASATI SU ECG:

PPG I dispositivi di consumo come smartphone e smartwatch richiedono accessori e spesso costi aggiuntivi per la conversione in strumenti di monitoraggio del ritmo. Al contrario, le tecnologie PPG permettono di rilevare aritmie utilizzando l'hardware già presente sulla maggior parte dei dispositivi di consumo (smartwatch e bande di fitness) mediante un'applicazione scaricabile. La PPG è una tecnica ottica che può essere utilizzata per rilevare la FA misurando e analizzando una forma d'onda di impulso periferico. Il principio che sta alla base della PPG è molto semplice: il sangue è rosso; dunque, riflette la luce rossa e assorbe la luce verde. Utilizzando una sorgente luminosa e un fotorivelatore, la forma d'onda può essere misurata rilevando cambiamenti nell'intensità della luce, che riflette il volume sanguigno del tessuto di una superficie della pelle come la punta delle dita, il lobo dell'orecchio o il viso. Questa tecnologia è stata applicata negli smartphone che utilizzano la fotocamera del telefono per misurare una forma d'onda d'impulso con la punta delle dita. Un algoritmo automatizzato può successivamente analizzare la forma d'onda per rilevare la FA. La PPG evita l'instabilità e gli artefatti di movimento tipici dei sensori ECG e le prestazioni degli algoritmi che interpretano questi segnali PPG hanno dimostrato di essere in alto accordo con quanto ottenuto tramite ECG. ^[17] La tecnologia PPG è stata incorporata anche negli smartwatch per misurare la frequenza cardiaca e il ritmo. Apple Watch sfrutta infatti luci LED verdi abbinate a fotodiodi sensibili alla luce per rilevare la quantità di sangue che scorre nel polso in un determinato momento. A ogni battito del cuore, il flusso di sangue nei vasi del polso aumenta e, di conseguenza, viene assorbita più luce verde. Tra un battito e l'altro il flusso è minore, così come l'assorbimento di luce verde. Facendo lampeggiare le

luci LED centinaia di volte al secondo, Apple Watch riesce a calcolare quante volte il cuore batte ogni minuto, misurando quindi la frequenza cardiaca. Il sensore ottico della frequenza cardiaca supporta un intervallo da 30 a 210 bpm. Inoltre, è progettato in modo da compensare i bassi livelli di segnale aumentando la luminosità dei LED e la frequenza di campionamento. Il sensore ottico della frequenza cardiaca può anche utilizzare la luce a infrarossi. Apple Watch usa questa modalità quando misura la frequenza cardiaca in background e per le notifiche sulla frequenza cardiaca. Apple Watch Series 4, Series 5, Series 6, Series 7, Series 8, utilizzato nella parte sperimentale di questa tesi, o Ultra ha elettrodi incorporati nella Digital Crown e sul retro dell'orologio (Figura 35) che possono misurare i segnali elettrici del cuore in combinazione con l'app Battito cardiaco o l'app ECG. Quando l'utente appoggia il dito indice sulla Digital Crown (Figura 36), si crea un circuito chiuso tra il cuore e le braccia e vengono rilevati i segnali elettrici a livello cardiaco.^{[20],[21]} Dopo 30 s, il ritmo cardiaco viene classificato come FA, ritmo sinusale o non soddisfacente (Figura 37a e 37 b). Tutte le registrazioni, le relative classificazioni e gli eventuali sintomi riscontrati vengono archiviati in maniera sicura nell'app Salute su iPhone. Gli utenti possono poi condividere un PDF dei risultati con i medici.^[21]

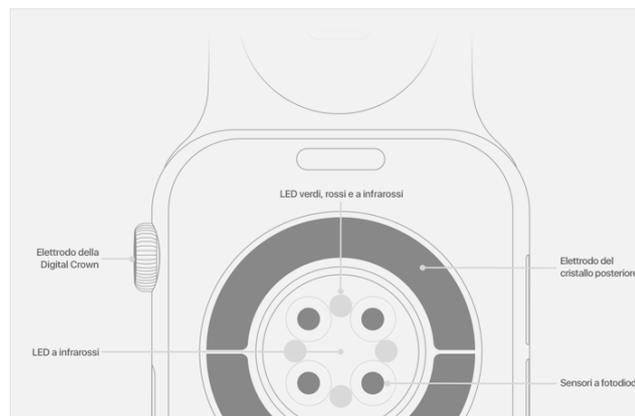


Figura 35: Retro dell'Apple Watch



Figura 36: Registrazione dell'ECG tramite Apple Watch



Figura 37: Classificazione del ritmo cardiaco tramite AppleWatch come FA(a), ritmo sinusale(b)

Il fatto che l'app ECG sia in grado di classificare in modo accurato il risultato di un ECG come FA e ritmo sinusale è stato confermato nell'ambito di un trial clinico con circa 600 partecipanti.^[21] La classificazione di un ECG a 12 derivazioni effettuata da un cardiologo, definita come gold standard, è stata confrontata con la classificazione del ritmo rilevato attraverso un ECG effettuato simultaneamente dall'app ECG. Lo studio ha dimostrato che l'app ECG su Apple Watch ha una sensibilità del 98,3% nel classificare la FA e una specificità del 99,6% nel classificare il ritmo sinusale nelle registrazioni classificabili. Nell'ambito dello studio, l'app ECG è stata in grado di classificare l'87,8% delle letture effettuate. La funzione di notifica in caso di frequenza cardiaca irregolare è stata recentemente esaminata nell'Apple Heart Study. Con oltre 400.000 partecipanti, l'Apple Heart Study è stato il più ampio studio di screening sulla FA mai condotto, nonché uno dei principali trial cardiovascolari ad oggi effettuati.^[22] Un sottoinsieme di dati ottenuti dall'Apple Heart Study è stato inviato all'FDA per ottenere l'autorizzazione della funzione di notifica in caso di frequenza cardiaca irregolare. In questo sottostudio, composto da partecipanti che avevano ricevuto una notifica di battito irregolare su Apple Watch mentre indossavano un elettrodo per ECG, l'80% ha mostrato segni di FA dall'ECG tradizionale e il 98% ha mostrato segni di FA o altre aritmie di rilevanza clinica.

Per queste nuove funzioni legate alla salute del cuore, i clienti dovranno seguire una procedura di configurazione specifica sul dispositivo, che include dettagli su chi può utilizzarle, cosa possono e non possono fare queste funzioni, quali risultati è possibile ottenere, come interpretarli, nonché istruzioni chiare su cosa fare se l'utente avverte sintomi per cui è opportuno consultare immediatamente un medico. ^{[21],[23]}

Oscillometria Le misurazioni della pressione sanguigna (Blood Pressure, BP) possono essere irregolari quando il polso è irregolare. Questa caratteristica è utilizzata dai monitor oscillometrici automatici di BP che derivano algebricamente la regolarità del ritmo cardiaco. I monitor BP automatizzati sono stati utilizzati per il rilevamento AF opportunistico e si mostrano promettenti come strumenti di screening per la FA. Un esempio è il modello HL858DK (Figura 38), che utilizza il metodo oscillometrico per misurare la pressione sanguigna sistolica e diastolica, il battito cardiaco e la FA semplicemente appoggiando il dito indice sull'apposito lettore. I valori pressori e le pulsazioni sono visualizzati nella porzione più ampia del display. La parte sottostante, invece, riproduce il grafico della forma d'onda del polso ed in caso di rilevamento di FA il dispositivo emette un segnale acustico e visualizza il grafico.^[17]

Video pletismografia senza contatto. Il deep learning di un video del viso di una persona può identificare la FA esaminando l'irregolarità della perfusione facciale pulsatile. È una tecnica di monitoraggio che estrae i segnali fotopletismografici da una registrazione standard di un video digitale RGB della pelle umana e in particolare del viso di un individuo. Il segnale videopletismografico descrive il picco di assorbimento della luce ambientale da parte dell'emoglobina dalla pelle del viso. Dal momento che vengono usati dispositivi mobili con telecamere (smartphone, tablet, ecc.), l'implementazione di questo tipo di tecnologia è facile e accessibile poiché non richiede l'uso di ulteriori dispositivi fisici.^[17]



Figura 38: Misuratore di pressione automatico HL858DK

Nonostante i numerosi vantaggi le tecnologie mHealth presentano delle limitazioni. I dispositivi a derivazione singola, in particolare quando vengono utilizzati da una persona attiva, che potrebbe non essere sdraiata, rilassata o ferma, possono portare a sostanziali artefatti elettrici o di movimento. Il tracciamento senza rumore può essere più difficile per i pazienti più anziani o quelli con limitazioni fisiche (tremore, ictus, ecc.). Un altro limite delle tecnologie mHealth è che, sebbene gli algoritmi di interpretazione abbiano ricevuto una supervisione regolamentare, questi algoritmi possono spesso classificare erroneamente i ritmi, identificando il ritmo sinusale come FA e viceversa, il che potrebbe portare a potenziali danni senza la conferma da parte di un clinico. Pertanto, alcuni dispositivi hanno limitazioni poste su di loro per la valutazione diagnostica. Per gli orologi di consumo, la diagnosi ECG è considerata una verifica medica prediagnostica in attesa e non progettata per essere attuata senza la revisione del medico.^[17]

Da questa analisi si può dunque dedurre che, nonostante le limitazioni, tutti gli strumenti, che la tecnologia oggi mette a disposizione, sono un grande aiuto che consente di studiare il ritmo cardiaco con elevata precisione al fine di ottenere una corretta diagnosi in molti casi che altrimenti rimarrebbero insoluti. Per tale motivo le indicazioni all'uso di tecnologie mHealth si sono notevolmente espanse e verosimilmente continueranno a farlo nel prossimo futuro. ^[9]

3.3 VALUTAZIONE CLINICO STRUMENTALE DEL PAZIENTE E DIAGNOSI

La valutazione iniziale del paziente con FA certa o sospetta include l'anamnesi, l'esame obiettivo e alcuni accertamenti. L'indagine anamnestica è volta a stabilire i sintomi legati alla FA, l'eventuale presenza di sintomi di natura cardiaca al di fuori del battito accelerato (per esempio dispnea, dolore precordiale) e di sintomi di altra natura. Devono, inoltre, essere definiti il pattern aritmico (primo episodio, FA parossistica, persistente, persistente di lunga durata o permanente), la data del primo episodio (o la data del riscontro se il paziente è asintomatico), la frequenza degli episodi, la loro durata, l'eventuale presenza di fattori scatenanti, la modalità di interruzione della tachiaritmia (spontanea, mediante farmaci o CVE), la risposta alla somministrazione di farmaci, la presenza di una cardiopatia sottostante e di fattori extra cardiaci potenzialmente responsabili (per esempio ipertiroidismo, abuso di alcol) e l'eventuale familiarità per FA.

L'esame obiettivo può far sorgere il sospetto di FA mediante il riscontro di un polso aritmico o di pulsazioni irregolari al giugulo o di variazioni di intensità del primo tono cardiaco. Può, inoltre, svelare la presenza di una cardiopatia sottostante, in particolare una valvulopatia o uno scompenso cardiaco.

Per quanto riguarda le indagini di minima, gli esami che devono essere sempre eseguiti in un paziente con FA sono, oltre all'ECG, alcuni esami di laboratorio e l'ecocardiogramma.

La diagnosi di FA richiede una documentazione elettrocardiografica in almeno una singola derivazione registrata durante l'aritmia. L'ECG fornisce informazioni, oltre che sul ritmo cardiaco, anche sulla presenza di ipertrofia ventricolare, preeccitazione ventricolare, blocchi di branca, aritmie concomitanti e sulla durata e morfologia dell'onda. L'ecocardiografia transtoracica è di estrema utilità per valutare l'esistenza di una cardiopatia sottostante; tale indagine consente infatti di definire la presenza di una valvulopatia e la sua gravità, le dimensioni degli atri, ipertrofie o dilatazioni ventricolari, la funzione ventricolare sinistra e destra, le pressioni polmonari e un eventuale versamento pericardico.

Gli esami di laboratorio da eseguire sono gli ormoni tiroidei (TSH, FT4), gli elettroliti sierici, l'emocromo e gli esami che esplorano la funzionalità renale ed epatica, anche ai fini dell'eventuale scelta di un farmaco antiaritmico.

Di volta in volta possono essere indicati ulteriori accertamenti.

L'Rx torace è utile in presenza di dispnea per valutare se tale sintomo è di origine cardiaca, attraverso l'analisi del circolo polmonare.^[12]

Il test da sforzo è indicato in presenza di segni e/o sintomi sospetti di cardiopatia ischemica, o per escludere un'ischemia miocardica inducibile prima di iniziare un trattamento antiaritmico o per valutare il comportamento della frequenza cardiaca durante esercizio fisico in pazienti con FA permanente e palpitazioni e/o dispnea da sforzo.

Il monitoraggio elettrocardiografico ambulatoriale, analizzato nel precedente capitolo, è indicato, con tecniche differenti, in pazienti con palpitazioni tachiaritmiche sospette per una FA parossistica ma senza precedente documentazione elettrocardiografica dell'aritmia. Il monitoraggio secondo Holter o il loop recorder esterno o un sistema di telemetria cardiaca mobile ambulatoriale sono i sistemi da preferire in caso di sintomi frequenti; i loop recorder esterni o impiantabili sono, invece, i sistemi migliori in caso di sintomi rari (un episodio ogni mese o più sporadicamente). I vari sistemi di monitoraggio ambulatoriale dell'ECG sono anche utili per svelare eventuali episodi asintomatici di FA e stabilire, di conseguenza, il reale successo del trattamento (farmaci o ablazione) e la necessità di continuare una terapia anticoagulante orale. Infine, il monitoraggio secondo Holter viene spesso impiegato in pazienti con FA permanente per valutare il comportamento della frequenza cardiaca prima o dopo la somministrazione di farmaci.

L'ecocardiografia transesofagea è indicata quando si intende eseguire una CVE dopo 48 ore dall'inizio della FA, in pazienti che non sono già in terapia anticoagulante orale, al fine di identificare formazioni trombotiche in atrio sinistro. L'esame è anche raccomandato allo stesso scopo prima di una procedura di ablazione transcatetere della FA.

In rari pazienti nei quali emerge un chiaro rapporto fra insorgenza della FA e disturbi gastroenterici possono essere indicati esami atti a definire la natura dell'affezione gastroenterologica (gastroduodenoscopia, ecografia addominale ecc.).

Fra gli esami emergenti è opportuno citare la tomografia assiale computerizzata multislice e la risonanza magnetica cardiaca, utili per definire con precisione l'anatomia dell'atrio sinistro e delle vene polmonari in previsione di procedure interventistiche di ablazione transcatetere o chirurgica della FA.

È opportuno sottolineare che tutti questi accertamenti, al di fuori di quelli di minima, vanno eseguiti con un approccio critico, evitando esami che non aggiungano informazioni utili a quelle già in nostro possesso e riservando la loro esecuzione a reali scopi diagnostico-terapeutici fondati e utili per il singolo paziente.^[12]

3.4 TERAPIA

3.4.1 STRATEGIA CONTROLLO DEL RITMO VS CONTROLLO DELLA FREQUENZA

Dalla fine degli anni Ottanta si è sviluppato un vivace dibattito su quale sia la strategia migliore in pazienti affetti da FA persistente: se sforzarsi a tutti i costi di ripristinare e mantenere il ritmo sinusale attraverso ripetute cardioversioni elettriche e l'uso di farmaci antiaritmici, o se trattare questi pazienti con farmaci depressori del nodo AV per rallentare la risposta ventricolare in corso di FA che è la principale responsabile dei sintomi. Queste due strategie terapeutiche hanno oggi preso il nome di controllo del ritmo e controllo della frequenza e sono state oggetto di confronto in diversi studi randomizzati.^[13]

Lo studio ad oggi più completo è l'AFFIRM, in cui sono stati esaminati 4.060 pazienti con un'età media di 70 anni ed episodi di FA insorti in un lasso di tempo compreso tra sei ore e sei mesi. Dopo cinque anni di follow-up, la prevalenza di ritmo sinusale era del 35% nel gruppo sottoposto a controllo della frequenza e del 63% in quello sottoposto a controllo del ritmo. Non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi in termini di mortalità totale, frequenza di ictus o qualità di vita. La percentuale di pazienti per i quali è stato necessario il ricovero ospedaliero era significativamente inferiore tra i soggetti con controllo della frequenza (73%) rispetto a quelli con controllo del ritmo (80%), così come l'incidenza degli effetti collaterali dei farmaci (0,2 vs 0,8%). Gli autori dello studio AFFIRM sono quindi giunti alla conclusione che la strategia di controllo del ritmo non offre vantaggi in termini di sopravvivenza rispetto a quella di controllo della frequenza e che quest'ultima offre benefici quali minore probabilità di ospedalizzazione e di effetti collaterali dei farmaci. In un'analisi post hoc dello studio AFFIRM è stata valutata la relazione tra ritmo sinusale, terapia e sopravvivenza. Si è scoperto che esisteva un'associazione indipendente sia tra il ritmo sinusale e la minore mortalità (hazard ratio 0,53) sia tra la terapia con farmaci antiaritmici e l'incremento di mortalità (hazard ratio 1,49). Pertanto, il vantaggio potenziale di mantenere il ritmo sinusale con i farmaci antiaritmici era vanificato dagli effetti collaterali di questa terapia. Ciò ha indotto a pensare che le terapie che mantengono il ritmo sinusale senza provocare particolari effetti collaterali possano influire positivamente sulla sopravvivenza. I risultati dello studio AFFIRM non andrebbero applicati in modo sistematico a tutti i pazienti con FA. La decisione se adottare una strategia di controllo del ritmo piuttosto che una strategia di controllo della frequenza deve essere presa valutando caso per caso e tenendo in considerazione diversi fattori, tra cui natura, frequenza e gravità dei sintomi, dimensioni dell'atrio sinistro, comorbilità, età, effetti collaterali ed efficacia dei farmaci antiaritmici già utilizzati per curare il paziente, e preferenze del paziente.^{[4],[24]}

Al primo riscontro di FA, anche se asintomatica, è generalmente indicato un tentativo di ripristino del ritmo sinusale, compatibilmente con l'età del paziente e la presenza di comorbidità. Nel caso in cui l'aritmia sia di recente insorgenza (< 48 ore) e in assenza di importante cardiopatia, la prima scelta terapeutica per la riconversione è costituita dai farmaci antiaritmici. In caso di durata maggiore dell'aritmia o di cardiopatia importante in atto, la prima scelta terapeutica diventa invece la CVE. Dopo il ripristino del ritmo sinusale, talora non è necessaria alcuna profilassi delle recidive^[13]; una cardioversione senza una profilassi farmacologica antiaritmica è accettabile se tra un episodio e l'altro di FA passano almeno sei mesi.^[4] Se, invece, in base al quadro clinico la profilassi viene considerata opportuna, il primo step terapeutico è generalmente costituito dai farmaci antiaritmici. In caso di inefficacia o intolleranza ai farmaci devono essere prese in considerazione o la cronicizzazione della FA o l'ablazione transcateretere della FA.^[13] Di solito, una terapia con un farmaco per il controllo del ritmo è indicata quando la FA ricidiva si presenta entro qualche mese dalla cardioversione.^[4] Come nella fase di ripristino del ritmo sinusale, anche in quella di profilassi delle recidive o di cronicizzazione dell'aritmia è indispensabile un'attenta valutazione del rischio tromboembolico per instaurare una corretta profilassi antitrombotica. È importante ricordare che, per alcune situazioni, possono porsi in alternativa approcci terapeutici differenti, ma con lo stesso livello di raccomandazione. In questi casi la decisione deve tener conto delle scelte del paziente, adeguatamente informato, considerando anche le motivazioni psicologiche e professionali.^[13]

3.4.2 CONTROLLO FARMACOLOGICO DEL RITMO

La conversione della FA a ritmo sinusale può essere ottenuta con farmaci antiaritmici (cardioversione farmacologica) o con DC-shock (CVE).

3.4.3 CARDIOVERSIONE FARMACOLOGICA

I farmaci antiaritmici costituiscono un mezzo terapeutico efficace per l'interruzione della FA. La percentuale di ripristino del ritmo sinusale è, tuttavia, in stretto rapporto con la durata dell'aritmia. Infatti, l'efficacia dei farmaci è molto elevata se sono impiegati entro 48 ore dall'inizio dei sintomi; dopo 48 ore la loro efficacia diminuisce progressivamente con il passare del tempo.

Nel valutare l'efficacia dei farmaci antiaritmici, va sempre tenuto presente come la FA di recente insorgenza presenti un'alta percentuale di ripristino spontaneo del ritmo sinusale (fino al 60%). L'efficacia dei farmaci deve, quindi, essere sempre valutata nel confronto con il placebo, o con un altro farmaco noto, e non in assoluto per evitare di attribuire al farmaco percentuali di successo maggiori di quelle reali.^[13]

I farmaci antiaritmici sono stati utilizzati per la conversione della FA a ritmo sinusale e vengono classificati secondo la classificazione di Vaughan-Williams:

- Classe I: inibizione dei canali rapidi del sodio
 - Sottogruppo Ia (chinidina, disopiramide, procainamide)
 - Sottogruppo Ib (lidocaina, mexiletina, difenilidantoina)
 - Sottogruppo Ic (flecainide, propafenone, cibenzolina)
- Classe II: Bloccanti i recettori beta adrenergici
- Classe III: Bloccanti i canali del potassio K (amiodarone, bretilio, sotalolo)
- Classe IV: inibitori dei canali lenti del calcio (verapamil) ^[25]

Per alcuni pazienti con FA parossistica ricorrente, in grado di identificare l'insorgenza dell'aritmia per la comparsa dei sintomi, alcuni medici prescrivono al bisogno una singola dose di carico orale di flecainide (300 mg per i pazienti \geq 70 Kg altrimenti 200 mg) o propafenone (600 mg per i pazienti \geq 70 Kg altrimenti 450 mg), che i pazienti portano con sé e si auto-somministrano quando avvertono le palpitazioni (strategia "pillola-in-tasca" o "pill in the pocket"). Questo approccio deve essere limitato ai pazienti che non hanno disfunzione sinusale o del nodo AV, blocco di branca, allungamento del QT, sindrome di Brugada, o cardiopatia strutturale. La sua pericolosità (stimata all'1%) consiste nella possibilità di convertire la FA in un flutter atriale lento, in grado di condurre 1:1 al ventricolo, con frequenza cardiaca nel range di 200-240 bpm. Questa potenziale complicazione può essere ridotta in frequenza dalla somministrazione contemporanea di un farmaco di soppressione nodale AV (ad es beta-bloccante).^[11]

I farmaci solitamente prescritti e di sicura efficacia sono:

- *Flecainide*, somministrata per via endovenosa (e.v.) o per via orale, è uno dei farmaci più efficaci nel ripristinare il ritmo sinusale. Quando data per via e.v., la percentuale di cardioversione di una FA di recente insorgenza è del 57-78%. Per via orale, alla dose di carico di 300 mg, l'efficacia è simile (57-68% a 2-4 ore e 75-91% a 8 ore), ma l'azione è più lenta a comparire (55 minuti vs. 110 minuti). Da ricordare che, in una minoranza di pazienti, il farmaco può indurre importanti effetti pro-aritmici quali flutter atriale con rapida risposta ventricolare, e bradicardia post-cardioversione. Flecainide è, dunque, sconsigliabile nei pazienti con disturbi di conduzione intraventricolare o con cardiopatia strutturale. Va considerato un farmaco di prima scelta nel trattamento della FA di recente insorgenza (< 48 ore) in pazienti senza cardiopatia o con cardiopatia lieve (indicazione di classe I, livello di evidenza A).^[13]

- Anche *propafenone*, quando somministrato per e.v. o per via orale, è in grado di ripristinare il ritmo sinusale in pazienti con FA di recente insorgenza. L'effetto, dopo somministrazione per via e.v. si manifesta entro 1 ora, mentre dopo somministrazione per via orale si manifesta dopo 2-6 ore. La percentuale di successo varia dal 41% al 91% per la cardioversione endovenosa e dal 56 all'83% per la cardioversione orale (600 mg). È controindicato nei pazienti con cardiopatia strutturale. Esso, al pari di flecainide è raccomandato per il ripristino del ritmo sinusale in pazienti senza rilevante cardiopatia e con FA insorta da poco (< 48 ore).^[13]
- *Amiodarone* è un farmaco antiaritmico complesso dotato di azioni comuni a più classi, anche se l'effetto principale è quello del prolungamento del potenziale d'azione. I dati sull'efficacia di questo farmaco nel ripristinare il ritmo sinusale sono contrastanti soprattutto perché amiodarone può essere somministrato sia per via e.v. sia per via orale e gli effetti cambiano notevolmente in rapporto alla via di somministrazione. Se si fa il confronto con altri farmaci antiaritmici, amiodarone non è più efficace e il suo effetto è ritardato; esso, comunque, ha il vantaggio di poter essere utilizzato anche in pazienti con cardiopatia strutturale compresi i soggetti con insufficienza cardiaca in cui i farmaci di classe Ic sono controindicati. La somministrazione orale di amiodarone per il ripristino del ritmo sinusale è associata a percentuali di successo più basse e a riconversione tardiva.
Tale somministrazione, pertanto non è proponibile per il trattamento della FA di recente insorgenza (< 48 ore); essa, comunque, può essere utilizzata in alcuni pazienti con FA di durata maggiore (giorni o mesi) nel tentativo di ottenere una riconversione a ritmo sinusale a distanza di tempo, una volta che sia in atto un'adeguata prevenzione di eventi tromboembolici. Gli importanti effetti collaterali di amiodarone, prevalentemente extracardiaci, compaiono solo dopo un certo periodo di terapia. Tra i principali effetti avversi dopo somministrazione e.v. del farmaco vanno menzionati la bradicardia, l'ipotensione e le flebiti in sede di infusione. Amiodarone per e.v., per la sua azione lenta a comparire e l'efficacia simile o minore rispetto ad altri farmaci antiaritmici, è raccomandato come terapia di seconda scelta per il ripristino del ritmo sinusale in pazienti non cardiopatici o con cardiopatia lieve e FA di recente insorgenza (< 48 ore). Il farmaco, invece, rappresenta la terapia di prima scelta nei pazienti cardiopatici indipendentemente dalla durata dell'aritmia. Amiodarone per via orale può essere utilizzato in alcuni pazienti, con FA parossistica o

persistente in cui un rapido ripristino del ritmo sinusale non è ritenuto indispensabile, senza necessità di ricovero del paziente.^[13]

Poiché non vi sono grosse differenze in termini di efficacia, la scelta di un farmaco antiaritmico per prevenire la FA spesso è dettata da problemi legati alla sicurezza e agli effetti collaterali.

Questi ultimi comportano la sospensione della terapia farmacologica e sono piuttosto comuni tra i farmaci per il controllo del ritmo.^{[4],[13]}

3.4.4 CARDIOVERSIONE ELETTRICA

La CVE, mostrata in Figura 39, è ad oggi il metodo più efficace per l'interruzione della FA e del flutter atriale.^[11] È una procedura che "ripristina" l'attività elettrica del cuore, favorendo la ripresa del controllo da parte del nodo SA e quindi del ritmo sinusale.

Il paziente viene collegato a degli elettrodi (piastre o manipoli) posti sul torace e attraverso essi viene erogata una scarica di corrente continua con una quantità di energia sufficientemente elevata per raggiungere il cuore e "spegnere" tutte le cellule che si erano attivate in modo anomalo. Si provoca quindi istantaneamente un reset elettrico all'interno del cuore, che permette al nodo SA di ricominciare a generare impulsi in maniera regolare e fisiologica.^[9]

Per la CVE vengono adoperati defibrillatori che generano una forma d'onda bifasica, dal momento che si sono dimostrati più efficaci e l'energia richiesta è più bassa rispetto a quella utilizzata con i defibrillatori a onda monofasica: un primo shock a 75 J è ragionevole per interrompere FA di durata < 48 ore, mentre per FA di durata superiore è conveniente partire da un'energia di 100 J. Se la FA è di lunga durata (> 30 giorni), e nei pazienti con Body Mass Index (BMI) > 25 kg/m² può essere ragionevole utilizzare dall'inizio 200 J.

L'efficacia della CVE della FA oscilla tra il 70 e il 99%; questa ampia variabilità è determinata da diversi fattori, quali caratteristiche dei pazienti, forma d'onda utilizzata per lo shock e definizione di successo. L'inefficacia tecnica della CVE è definita come l'impossibilità di ottenere il ripristino del ritmo sinusale per almeno un battito. L'insuccesso tecnico va però distinto dall'insuccesso clinico nel quale, dopo una CVE efficace, si assiste a un'immediata (entro pochi minuti) o precoce (entro 15 giorni) recidiva della FA. L'insuccesso tecnico della CVE transtoracica deriva dal fatto che solo una minima quantità dell'energia erogata (4%) raggiunge il miocardio. Per questo motivo negli ultimi anni sono state proposte delle modalità alternative per aumentare la quantità di energia in grado di raggiungere il miocardio atriale: la CVE interna e la CVE transesofagea. Si tratta tuttavia di tecniche invasive, costose, e non prive di rischi, per cui il loro utilizzo è limitato a pochi casi.^[13]

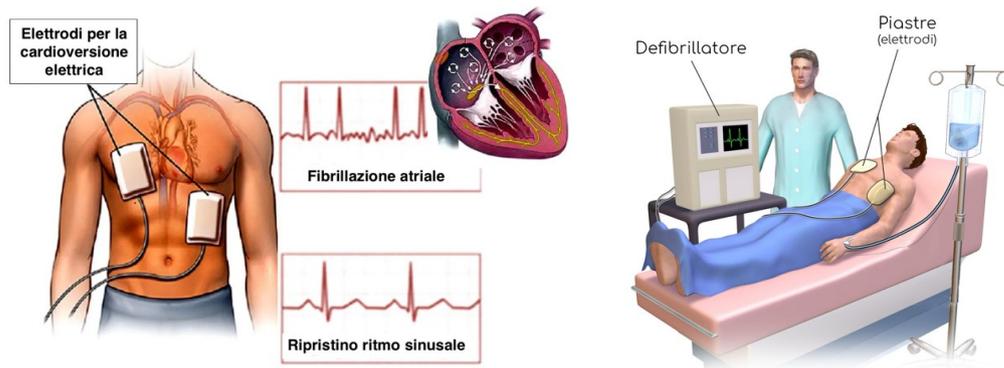


Figura 39: Cardioversione elettrica

Nei pazienti molto sintomatici, un modo per aumentare il successo clinico è quello della ripetizione seriata della CVE, metodo che si è dimostrato in grado di mantenere a ritmo sinusale dopo 12 mesi fino al 55% dei pazienti. Va ricordato che nei pazienti portatori di defibrillatore impiantabile prima di procedere alla CVE è consigliabile provare a interrompere la FA erogando uno shock endocavitario comandato dallo stesso dispositivo. ^[13]

I rischi della CVE sono legati essenzialmente al tromboembolismo e alla possibilità di sviluppare aritmie cardiache.

Come dimostrato da alcuni studi, per ridurre il rischio eventi tromboembolici è buona pratica iniziare almeno 3 settimane prima della CVE un trattamento anticoagulante efficace in tutti i pazienti con FA di durata > 48 ore o non chiaramente databile.

Differenti aritmie possono manifestarsi dopo CVE, prevalentemente di tipo bradiaritmico. Tachicardia o fibrillazione ventricolare possono svilupparsi dopo lo shock, ma possono essere favorite dal pretrattamento con farmaci della classe Ia, Ic, e III, e non dipendono dalla quantità di energia erogata.

Nella pratica clinica è frequente la prassi di utilizzare i farmaci antiaritmici contestualmente alla CVE per aumentare l'efficacia tecnica della procedura (riducendo l'energia richiesta per la cardioversione) e per prevenire le recidive immediate e precoci di FA. A tale scopo, la somministrazione per via orale del farmaco selezionato dovrebbe iniziare con anticipo, a domicilio, per permettere il raggiungimento di un'adeguata concentrazione plasmatica. Questa strategia, comunque, aumenta il rischio di complicanze aritmiche durante la CVE. Tuttavia, il ruolo dei farmaci antiaritmici nell'aumentare il successo tecnico e clinico della CVE è ancora dibattuto. Amiodarone ha effetti differenti dipendenti dalla via di somministrazione. Il pretrattamento prolungato per via orale aumenta l'efficacia tecnica della CVE e ne previene le recidive, mentre la somministrazione acuta per via endovenosa prima della CVE aumenta l'incidenza di bradiaritmie. In conclusione, il pretrattamento farmacologico per aumentare il successo clinico della CVE deve essere

individualizzato per ciascun paziente. In particolare, è consigliato nei pazienti già sottoposti a CVE, soprattutto quando la cardioversione è risultata clinicamente inefficace per recidive immediate o precoci.^[13]

3.4.1 ABLAZIONE TRANSCATETERE DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

L'ablazione transcateretere è una tecnica che consiste nell'introduzione nel cuore, per via percutanea attraverso le vene femorali e quindi in anestesia locale, di un sondino la cui punta metallica scaldandosi è in grado di bruciare i tessuti (elettrocateretere ablatore). L'elettrocateretere viene avanzato in atrio sinistro e manovrato per posizionarsi a contatto con il tessuto in corrispondenza dello sbocco delle quattro vene polmonari in atrio sinistro, i punti da cui più frequentemente partono gli impulsi elettrici anomali in grado di generare la FA; ciò è osservabile in Figura 40. A questo punto, attraverso dei piccolissimi elettrodi presenti sulla punta dell'elettrocateretere, viene erogata una specifica quantità di energia termica, radio-frequenza (RF).^[9] Quest'ultima consiste in corrente alternata con un intervallo di frequenza da 100 a 2000 kHz. La corrente elettrica scorre, riscalda la punta metallica del catetere; il calore viene trasferito per conduzione e radiazione al tessuto che circonda lo sbocco delle vene polmonari e al di sopra dei 50 °C provoca la denaturazione delle proteine e porta alla morte cellulare.^[26] A seguito di questa procedura le vene polmonari sono dunque isolate elettricamente dal resto dell'atrio; pertanto, in caso di FA, gli impulsi che sarebbero partiti dall'interno delle vene, non possono arrivare all'atrio ed eccitarlo prematuramente in quanto sono fermate dalla cicatrice creata dall'ablazione. Per poter manovrare correttamente gli elettrocatereteri all'interno del cuore viene utilizzata una tecnica di mappaggio tridimensionale (Figura 41) che sfrutta il campo elettromagnetico generato dai segnali elettrici cardiaci, consente di ricostruire l'anatomia cardiaca completa del paziente, evidenziando in particolare gli orifizi delle vene polmonari, di applicare la RF solo sul substrato dell'aritmia eliminandolo senza creare danni ai tessuti normali e di confermare la continuità delle bruciature eseguite.^[9]

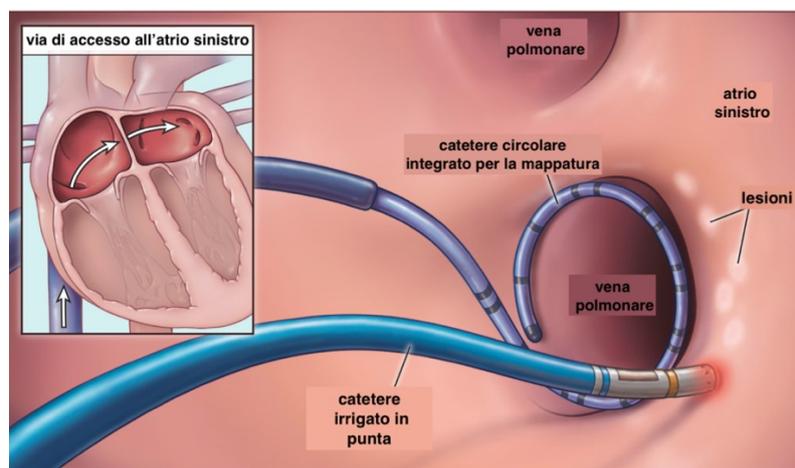


Figura 40: Metodica di ablazione con catetere a radiofrequenza ^[17]



Figura 41: Mappaggio cardiaco con sistema Ensite Precision

Sono stati sviluppati diversi nuovi tipi di cateteri per ablazione che semplificano l'isolamento delle vene polmonari, ad esempio un catetere con crio-palloncino, un catetere laser con palloncino, un catetere a palloncino con ultrasuoni localizzati ad alta intensità e un catetere ablatore con maglie ad alta densità. Questi moderni strumenti di ablazione sono progettati per adattarsi all'antro di una vena polmonare e creare una lesione da ablazione applicando la minor energia possibile. [4] Tra queste nuove alternative, una valida tecnica ablativa è quella della cosiddetta Crioablazione, mostrata in Figura 42. Il suo principio è simile alla “termoablazione” a differenza del fatto che il sondino utilizzato presenta sulla punta un piccolo pallone che, una volta introdotto all'interno delle vene polmonari, viene gonfiato con liquido o gas refrigerante, che porta la temperatura a livello del tessuto a contatto con il palloncino fino a -70° . A questa temperatura le cellule atriali non sopravvivono, e si genera quindi, anche in questo caso, una piccola cicatrice in grado di isolare elettricamente le vene polmonari. [9]

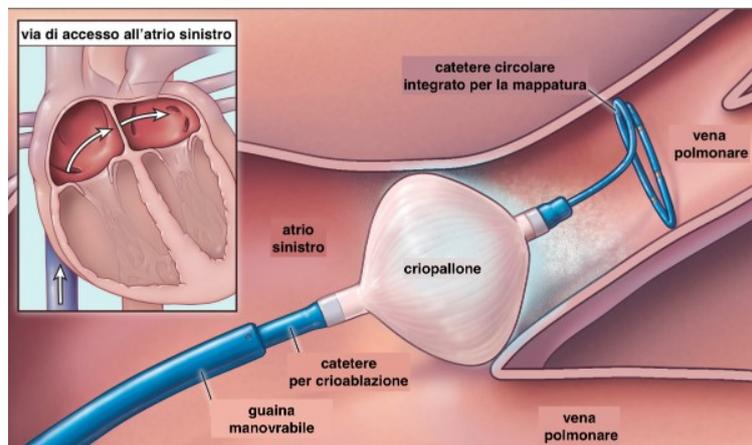


Figura 42: Metodica di ablazione con crio-palloncino [27]

In base alle raccomandazioni pubblicate dalla European Heart Rhythm Association (EHRA), l'ablazione transcateretere della FA non dovrebbe essere considerata come terapia di prima scelta per il trattamento della FA, rappresentata solitamente dai farmaci antiaritmici. Il suo uso, pertanto, tranne che in alcune rare situazioni cliniche, dovrebbe essere riservato solo ai casi in cui almeno un tentativo di trattamento con tali farmaci è già fallito.^[13]

L'ablazione, ottenuta mediante entrambe le tecniche sopra descritte, è una procedura ormai molto sicura anche se non priva di alcune complicanze anche di rilievo.^[9] Tra le più gravi e più comuni ci sono il tamponamento cardiaco, la stenosi delle vene polmonari, il tromboembolismo cerebrale, la paralisi del nervo frenico, la fistola atrio-esofagea e le lesioni vascolari locali.^{[4],[13]}

Una adeguata anticoagulazione dei pazienti prima, durante e dopo la procedura di ablazione è fondamentale per evitare eventi tromboembolici e mantenere la protezione da ictus in caso di eventuali recidive, che rappresentano alcune e gravi complicazioni dell'ablazione della FA.^[13]

Entrambe le procedure hanno un'efficacia simile, che, tuttavia, dipende dal tipo di FA: non è superiore al 70-80% nei casi di FA parossistica, mentre nei casi di FA permanente è notevolmente inferiore (circa del 50%). Dopo procedure ripetute, è realistico aspettarsi una percentuale di successo maggiore, del 90% in soggetti con FA parossistica e del 75% circa in soggetti con FA permanente^[5]. Per aumentare il successo dell'ablazione transcateretere viene abitualmente continuata la terapia farmacologica antiaritmica anche dopo l'ablazione, almeno per i mesi successivi alla procedura.^{[9],[27]}

È ancora poco chiaro quanto possa durare l'efficacia dell'ablazione transcateretere. Infatti, la maggior parte degli studi pubblicati finora riportano dati acquisiti durante follow-up di durata non superiore ai 12 mesi. Pochi studi hanno valutato la persistenza dei risultati dell'ablazione dopo il primo anno, rilevando che anche un'ablazione efficace dopo i primi 12 mesi non garantisce un successo permanente. La ripetizione dell'ablazione transcateretere può, tuttavia, prolungare il successo clinico della procedura.^[13]

3.4.2 ABLAZIONE CHIRURGICA DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

Un altro approccio terapeutico alla FA è l'ablazione chirurgica che viene solitamente effettuata in concomitanza con procedure cardiocirurgiche e in particolare con interventi di sostituzione o riparazione valvolare, generalmente mitralica. Il trattamento chirurgico più efficace per la FA è quella di Cox-Maze, di tipo "taglia e cuci", sviluppata da Cox nel 1987. Questo intervento prevede la creazione di "barriere elettriche", ovvero di 12 incisioni atriali, fino a realizzare una sorta di labirinto (in inglese 'maze') per isolare le vene polmonari e per determinare linee di blocco negli atri sinistro e destro. La tecnica di Cox-Maze è stata poi ottimizzata dallo stesso gruppo nel numero e tipo di lesioni atriali fino alla Cox-Maze III del 1992, mostrata in Figura 43, che è considerata il gold standard del trattamento chirurgico della FA con una percentuale di conversione a ritmo sinusale del 97-99% e di prevenzione di recidive aritmiche, in follow-up prolungati, maggiore al 90%. Nonostante la dimostrata efficacia, la Cox-Maze non ha però trovato una proporzionale diffusione nella pratica chirurgica a causa della complessità e delle difficoltà tecniche nell'esecuzione, restando di pertinenza di pochi centri esperti. Nel tentativo di semplificare la procedura, anche grazie allo sviluppo di nuove tecnologie, si è cercato di sostituire le classiche incisioni "taglia e cuci" della Cox-Maze con linee di ablazione utilizzando una varietà di sorgenti di energia quali RF, crioablazione, ultrasuoni, laser e microonde. Ognuna di queste energie, tuttavia, ha dimostrato vantaggi e limitazioni. La procedura di Cox-Maze è stata proposta fin dagli esordi anche in soggetti con FA ma senza indicazione a intervento cardiocirurgico per altri motivi (chirurgia stand-alone per la FA). Anche in questa situazione la procedura avrebbe un'elevata efficacia circa il mantenimento del ritmo sinusale nel corso del follow-up (92% di soggetti asintomatici a 14 anni di cui 80% senza farmaci antiaritmici e/o anticoagulanti).^{[4],[13]}

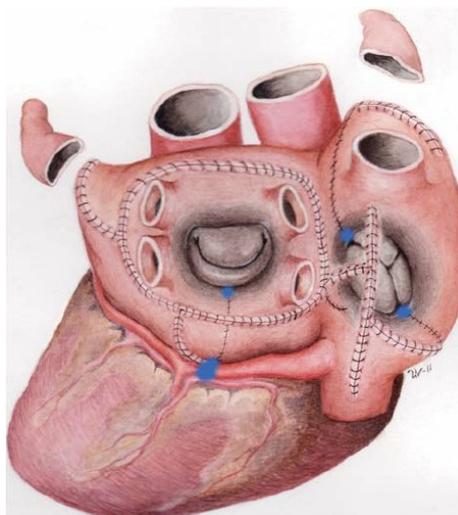


Figura 43: Ablazione chirurgica mediante Cox-Maze III

3.4.3 CONTROLLO DELLA FREQUENZA VENTRICOLARE

Una frequenza ventricolare eccessivamente rapida durante la FA spesso si traduce in sintomi sgradevoli e in una minor tolleranza allo sforzo e, se è sostenuta per diverse settimane o diversi mesi, può causare una cardiomiopatia indotta da tachicardia, nota con il nome di “tachicardiomiopatia”. Le frequenze cardiache ritenute ottimali durante la FA variano con l'età e non dovrebbero discostarsi da quelle che un paziente raggiunge a un particolare livello di sforzo durante il ritmo sinusale.^[4] Generalmente, si ritiene che un obiettivo ragionevole sia quello di mantenere una frequenza ventricolare compresa tra 60 e 90 bpm a riposo e tra 110 e 130 bpm durante esercizio fisico moderato. In ogni caso, il raggiungimento della frequenza target dovrebbe essere controllato periodicamente mediante registrazioni Holter di 24 ore o test da sforzo. Controlli aggiuntivi dovrebbero essere eseguiti in caso di sintomi riferiti dal paziente, possibilmente correlati a un inadeguato controllo della risposta ventricolare. Qualora ciò fosse vero, è opportuno modificare la dose e la modalità di somministrazione di un farmaco e/o il tipo di farmaco somministrato. Infine, nei casi in cui non sia possibile ottenere un adeguato controllo della risposta ventricolare con i farmaci, dovrebbero essere considerate l'ablazione transcateretere della giunzione AV e l'impianto di un PM. Il controllo della frequenza ventricolare include misure farmacologiche e non-farmacologiche. Le misure farmacologiche comprendono farmaci che, deprimendo la conduzione AV, riducono il numero di impulsi che in corso di FA vengono trasmessi dagli atri ai ventricoli. Gli agenti disponibili per il controllo a lungo termine della frequenza cardiaca in pazienti con FA sono la digitale, i calcio antagonisti (quali verapamil e diltiazem), i β -bloccanti, e l'amiodarone. La modalità di somministrazione di questi farmaci è solitamente orale, tranne nei casi in cui la somministrazione endovena si ritiene più opportuna al fine di ottenere l'effetto terapeutico in un tempo più breve. Il controllo della risposta ventricolare dovrebbe essere perseguito nelle forme parossistiche/persistenti (in attesa dell'arresto spontaneo e/o della cardioversione farmacologica o elettrica) e, soprattutto, nei pazienti con FA permanente. Le misure non-farmacologiche, invece, comprendono l'ablazione della giunzione AV associata alla stimolazione ventricolare destra o biventricolare (cosiddetta terapia di “ablate and pace”).^[13]

3.4.4 CONTROLLO DELLA FREQUENZA VENTRICOLARE MEDIANTE FARMACI

I farmaci solitamente somministrati per il controllo della frequenza ventricolare sono:

- La *Digitale*, che riduce la frequenza cardiaca in maniera significativamente maggiore rispetto al placebo, tale effetto è ottenuto attraverso un'azione sul tono vagale e, per questo motivo, essa non è in grado di influenzare la risposta ventricolare durante esercizio fisico. La

riduzione media della frequenza cardiaca a riposo è del 10-20%. Studi clinici hanno dimostrato l'inefficacia del farmaco nel controllo della frequenza ventricolare in soggetti con FA parossistica, così come nell'aumentare la tolleranza allo sforzo. Al contrario, in virtù della sua azione inotropica positiva, la digitale è il farmaco di prima scelta per il controllo della risposta ventricolare in soggetti con insufficienza cardiaca. Se somministrata per via e.v., l'azione rallentante della digitale si manifesta dopo circa 60 min e raggiunge il picco dopo circa 6 ore.^[13]

- I *Ca-antagonisti*, come Verapamil (160-240 mg/die) e diltiazem (120-240 mg/die) hanno una simile efficacia nel controllo della risposta ventricolare e dei sintomi. Il loro effetto è paragonabile alla digitale a riposo, ma superiore durante esercizio fisico. In particolare, verapamil riduce la frequenza di 8-23 bpm a riposo e di 20-34 bpm durante sforzo. Questi effetti benefici si traducono in una migliore tolleranza all'esercizio fisico. Se usati per via e.v., la durata d'azione è relativamente breve e una somministrazione continua potrebbe essere necessaria per prolungare l'effetto sulla frequenza di risposta ventricolare. Tuttavia, questi farmaci dovrebbero essere usati con estrema cautela o evitati in soggetti con disfunzione ventricolare sinistra sistolica. Al contrario, potrebbero essere preferiti ai beta-bloccanti nei pazienti con asma bronchiale o broncopneumopatie ostruttive.^[13]
- Come i Ca-antagonisti, anche i *beta-bloccanti*, ad esempio Sequacor, producono un rallentamento della risposta ventricolare paragonabile a quello della digitale a riposo, ma superiore durante esercizio fisico. Tuttavia, possono ridurre la tolleranza allo sforzo. Nei pazienti con insufficienza cardiaca, i beta-bloccanti devono essere preferiti ai Ca-antagonisti per il loro effetto favorevole sui sintomi dello scompenso e sulla sopravvivenza. Tuttavia, la dose somministrata deve essere opportunamente graduata al fine di evitare episodi di insufficienza ventricolare sinistra provocati dall'effetto inotropo negativo.^[13]
- L'*Amiodarone* che, a causa dell'effetto Ca-antagonista e antiadrenergico, rallenta la conduzione a livello del nodo AV favorendo quindi il controllo della risposta ventricolare durante FA. Tuttavia, a causa degli importanti effetti indesiderati, questo farmaco deve essere considerato di seconda scelta e utilizzato, a questo proposito, solo quando altri presidi si siano dimostrati inefficaci o non tollerati.^[13]

Spesso si combinano i farmaci tra loro al fine di migliorarne l'efficacia o contenere gli effetti collaterali, permettendo la somministrazione di dosi più basse dei medicinali singoli.^[4]

Dunque, le associazioni farmacologiche rappresentano la terapia ottimale per il controllo della risposta ventricolare durante FA. Tuttavia, una particolare attenzione deve essere posta alla eventuale eccessiva riduzione della frequenza cardiaca provocata dall'associazione farmacologica attraverso un accurato monitoraggio dei sintomi e registrazioni Holter periodiche.^[13]

3.4.5 ABLAZIONE DEL NODO ATRIOVENTRICOLARE E STIMOLAZIONE

L'ablazione del giunto AV con produzione di blocco AV seguita dall'impianto di un PM (ablate and pace) è un trattamento ben consolidato e ampiamente accettato per pazienti con FA non controllata dai farmaci antiaritmici. Tuttavia, si tratta di una terapia palliativa perché, a differenza di altre ablazioni considerate curative, essa non è in grado di eliminare il substrato elettrofisiologico della malattia, bensì agisce solo attraverso il controllo della frequenza cardiaca e la regolarizzazione del ritmo ventricolare.^{[13],[28]}

La strategia di "ablate and pace", mostrata in Figura 44, consiste di due interventi solitamente distinti nel tempo; la tempistica dell'ablazione in relazione all'impianto del PM rimane controversa. L'impianto del PM prima dell'ablazione con catetere comporta il rischio di spostamento del PM. Inoltre, durante l'erogazione di energia a RF può svilupparsi una risposta imprevedibile del PM, compresa l'inibizione e il passaggio alla modalità di backup. D'altra parte, quando viene eseguita l'ablazione prima dell'impianto del PM, è obbligatorio posizionare un catetere di stimolazione temporaneo nel ventricolo destro al fine di fornire stimolazione ventricolare fino a quando non viene impiantato un PM permanente, e questo determina un potenziale rischio di deterioramento emodinamico in caso di dislocazione della derivazione per la stimolazione.^[29]

L'ablazione transcateretere del nodo AV consiste nella "bruciatura" del nodo AV, che, come descritto nei precedenti capitoli, rappresenta l'unico punto di comunicazione tra gli atri ed i ventricoli, mediante una sonda a RF che, inserita dalla vena femorale, arriva fino al cuore. In questo modo gli atri continuano a "fibrillare", ma gli effetti della fibrillazione non sono trasmessi ai ventricoli, il cui comando viene assunto dal PM. L'ablazione risulta dunque in un blocco nodale AV completo e sostituisce un ritmo nativo irregolare e rapido con un ritmo stimolato e regolare. Dal punto di vista tecnico è una procedura semplice con una percentuale di successo molto elevata sia nell'immediato sia nel lungo termine ($\geq 98\%$) e presenta un rischio molto basso di complicanze ($< 2\%$);^[4] può essere ottenuta con approccio destro o sinistro. L'ampia esperienza con l'approccio destro e le prevalenti complicanze legate al cateterismo sinistro rendono preferibile l'approccio destro.^[13]

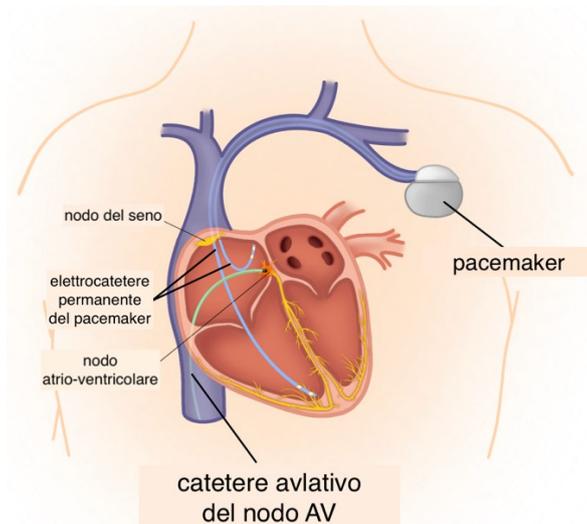


Figura 44: Strategia di Ablate and Pace

La dipendenza dalla stimolazione ventricolare a vita e il mancato ripristino della sincronia AV sono gli svantaggi dell'ablazione del nodo AV. Sebbene in pazienti con FA e frequenza ventricolare non controllata i sintomi e la capacità funzionale in genere migliorano dopo un'ablazione del nodo AV, alcuni pazienti potrebbero non sentirsi così bene come durante il ritmo sinusale.^[4]

La terapia ablate and pace prevede inoltre l'impianto di un PM, un dispositivo in grado di "sentire" l'attività elettrica del cuore e rispondere, quando necessario, erogando stimoli elettrici. Gli elettrocatereteri di un PM permanente vengono di solito posizionati per via toracotomica o transvenosa. Le tipologie di PM sono designate da 3 a 5 lettere, che rappresentano nell'ordine:

- quali camere cardiache sono stimulate (A=atrio, V=ventricolo, D=doppio=entrambi)
- quali camere cardiache sono sentite (A=atrio, V=ventricolo, D=doppio=entrambi)
- come il PM risponde a un evento sentito (O=nessuno, I=inibisce il PM, T=induce il PM a stimolare il ventricolo, D=doppio=entrambi per eventi sentiti nei ventricoli, inibisce la stimolazione; per eventi sentiti negli atri, induce la stimolazione)
- se il PM è in grado di modulare la frequenza (O=non programmabile, R=modulazione in frequenza)
- se la stimolazione è multi-sito (O=nessuno, A=atrio, V=ventricolo=doppio=entrambi)

Il tipo di dispositivo e le modalità di stimolazione vengono decise a seconda delle condizioni cliniche del paziente e della malattia cardiaca di base. I PM VVI e DDD sono i dispositivi più comunemente utilizzati e offrono equivalenti benefici in termini di sopravvivenza; tuttavia, i PM fisiologici DDD sembrano ridurre il rischio di FA e di insufficienza cardiaca e migliorano lievemente la qualità della vita. Il cambio modo (mode switching) si riferisce a un cambio automatico della modalità di stimolazione in risposta a eventi sentiti; ad esempio, cambio modo da DDDR a VVIR durante la FA.^[30]

Lo scopo della stimolazione cardiaca permanente nella terapia ablate and pace è ripristinare il sincronismo AV durante il ritmo sinusale e fornire un adeguato incremento di frequenza nella risposta all'attività fisica durante la FA. Questi criteri sono soddisfatti dal DDD(R), difatti l'ablazione con impianto di PM DDD(R) con cambio-modo automatico produce un miglioramento sintomatologico maggiore della modalità VVIR. È evidente, perciò, che il paziente sottoposto a questo tipo di procedura diverrà totalmente dipendente da tale dispositivo.^[13]

L'efficacia clinica di ablate and pace può essere considerata stabilita in conseguenza dei risultati di alcuni studi che hanno dimostrato che in pazienti con FA parossistica sintomatica e FA permanente ablate and pace è significativa nel migliorare la qualità di vita; il miglioramento dello score dei sintomi specifici (dispnea da sforzo, intolleranza allo sforzo, facile affaticamento) varia dal 30 all'80% a seconda del parametro e del tipo di fibrillazione. Alcuni dati sugli effetti a lungo termine suggeriscono un'alta frequenza di progressione verso la FA permanente a seguito di ablate and pace di forme inizialmente parossistiche o persistenti (circa 20% per anno). Dai risultati di alcuni studi non emerge che ablate and pace incrementi il rischio tromboembolico o di morte in pazienti con FA.^[13]

3.4.6 PACEMAKER IMPIANTABILE

È noto che la FA è spesso associata a disfunzione del nodo SA o a blocco AV; in questi casi, l'indicazione all'elettrostimolazione definitiva è dettata dalla presenza della bradiaritmia. Al di fuori di questo contesto non esistono, ad oggi, dati sufficienti in letteratura che giustifichino l'impianto di PM con il solo obiettivo di prevenire o trattare la FA. Nonostante ciò, gli effetti della modalità di stimolazione sull'incidenza della FA sono stati oggetto, nel corso degli anni, di numerosi studi.

Alcuni di questi hanno suggerito che il pacing ventricolare è associato a un rischio elevato di FA, se paragonato al pacing atriale o bicamerale. Ciò ha stimolato una serie di altre analisi successive di confronto tra stimolazione atriale o bicamerale e ventricolare (mostrati in Figura 45) che hanno confermato la superiorità del pacing atriale o bicamerale al ventricolare. I pazienti assegnati a pacing atriale o bicamerale, infatti, hanno mostrato una riduzione significativa del 20% dell'incidenza di FA e una riduzione del 19% dell'incidenza di stroke.

Nell'ambito del pacing "fisiologico" la stimolazione atriale (Figura 45) sembra, poi, dare dei risultati migliori della stimolazione bicamerale. Ciò è dovuto all'azione dannosa della stimolazione dall'apice del ventricolo destro che crea un asincronismo di attivazione e contrazione dei ventricoli con

ripercussioni negative di tipo meccanico, emodinamico e di tipo aritmico. Per evitare gli effetti negativi della stimolazione ventricolare destra, in pazienti portatori di PM bicamerale, sono stati sviluppati nuovi algoritmi che hanno lo scopo di promuovere la naturale conduzione attraverso il nodo AV e proteggere i pazienti dalla comparsa di blocco AV intermittente o stabile.^[13]

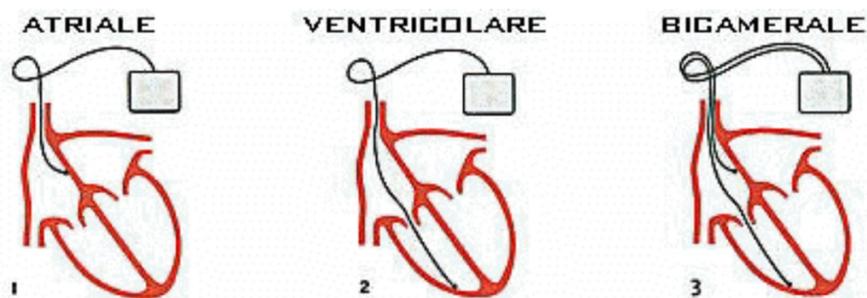


Figura 45: pacing atriale (1), pacing ventricolare (2), pacing bicamerale (3)

Lo sviluppo tecnologico nel settore degli elettrostimolatori cardiaci ha infatti reso disponibili, negli ultimi anni, dei sistemi sofisticati di riconoscimento, di prevenzione e di trattamento delle tachiaritmie atriali. Si tratta di sistemi che permettono di ottenere precise informazioni sulla frequenza, la durata della FA, di prevenire con particolari algoritmi di stimolazione la FA, e di arrestare in acuto l'aritmia con terapie di pacing antitachicardico (AntiTachycardia Pacing, ATP). L'utilizzo clinico di tali algoritmi è stato preceduto e accompagnato da numerosi studi che hanno dimostrato un'ottima affidabilità tecnica, una buona tolleranza soggettiva dei pazienti. Ciononostante, la capacità degli algoritmi di prevenzione di ridurre le recidive di FA e fornire un reale beneficio clinico rimane ancora da dimostrare. Perciò il loro utilizzo va riservato solo ad alcuni casi ben selezionati in cui, in base alle caratteristiche di innesco dell'aritmia, si può prevedere un possibile vantaggio dal loro impiego.^[11] Le ATP per le aritmie atriali consistono in protocolli programmabili di "Burst" (stimolazione atriale a frequenza superiore a quella della tachicardia seguita da 2 impulsi prematuri), "Ramp" (treni di impulsi atriali a frequenza progressivamente crescente) e di "high-frequency burst 50 Hz" (raffiche di stimoli atriali ad altissima frequenza della durata di 1-3 s). Tali protocolli di stimolazione sono efficaci nel terminare le tachicardie o flutter atriali ma non interrompono la FA. Il motivo, pertanto, di un loro utilizzo in pazienti con tale aritmia risiede nell'osservazione che molti episodi di FA sono preceduti oppure si trasformano in tachicardie/flutter atriali. Le ATP sono state studiate in numerosi trial, dimostrando un'eccellente sicurezza e un'efficacia di interruzione degli episodi di tachiaritmie compresa tra 35% e 70%. Nonostante questi buoni risultati, il pacing antitachicardico non si è dimostrato associato a chiari benefici clinici a distanza, in particolare per quanto riguarda la riduzione della frequenza e del

burden della FA nel follow-up. Alla luce dei dati riferiti, oggigiorno, l'impianto di un PM capace di rilasciare ATP può essere raccomandato in pazienti candidati alla stimolazione definitiva e con forme lente e regolari di aritmia atriale, mentre non è giustificato in assenza di indicazione mediata dalla bradiaritmia.^[13]

3.4.7 DEFIBRILLATORE IMPIANTABILE ATRIALE

Non c'è indicazione, oggigiorno, all'impianto di defibrillatore con il solo fine di prevenire e trattare la FA. I limiti della defibrillazione atriale sono rappresentati da shock dolorosi e potenziali recidive immediate della FA dopo la cardioversione; inoltre, l'utilità clinica del defibrillatore atriale è limitata. Quando lo shock viene erogato tra un elettrodo posizionato in vena cava superiore e l'apice del ventricolo destro, la soglia di defibrillazione atriale, in genere, rientra nel range 3-5 J. Tuttavia, gli shock interni superiori a 1 J solitamente sono dolorosi. Dunque, al momento non sono disponibili per l'utilizzo clinico defibrillatori impiantabili atriali puri. I defibrillatori impiantabili atriali disponibili sono defibrillatori cardiaci impiantabili (ICD) convenzionali integrati. I candidati migliori all'impianto di un defibrillatore atriale sono pazienti con episodi relativamente rari di FA mal tollerata che non rispondono bene alla terapia farmacologica, non idonei ad un'ablazione transcateretere e con i requisiti necessari per un ICD.^{[4],[13]}

3.4.8 TERAPIA ANTITROMBOTICA PER LA PREVENZIONE DELLE TROMBOEMBOLIE

Uno degli obiettivi più importanti della terapia in soggetti con FA è prevenire le complicanze tromboemboliche come l'ictus. In oltre il 70% dei casi gli emboli, a partenza da trombosi dell'atrio sinistro o dell'auricola sinistra, interessano la circolazione cerebrale, dando luogo a stroke di solito estesi; tuttavia, il rischio di stroke non è uniforme, e varia a seconda del contesto clinico e del profilo di rischio del paziente. Pertanto, un'accurata stratificazione del rischio tromboembolico costituisce il primo step per la scelta della terapia antitrombotica nel singolo paziente, limitando la terapia anticoagulante ai soggetti a effettivo rischio elevato. Attualmente per la stima del rischio tromboembolico vengono applicati diversi sistemi a punteggio, tra cui l'AFI, lo SPAF, il CHADS₂ e il Framingham Risk Score, elaborati sull'esperienza di grandi trial e ampi registri. I fattori clinici indipendenti di rischio tromboembolico maggiormente riconosciuti e comuni a tutti i suddetti sistemi a punteggio sono: età, ipertensione arteriosa, diabete mellito, scompenso cardiaco, disfunzione ventricolare sinistra, valvulopatia mitralica reumatica, protesi valvolari. Tali fattori, distinti in maggiori e minori, vengono sommati e, in relazione al punteggio ottenuto, viene raccomandata la terapia anticoagulante orale (TAO) o quella antiaggregante piastrinica. Ad

esempio, per quanto riguarda il punteggio CHADS₂, a ciascuno dei primi quattro fattori precedentemente elencati viene assegnato un punto, mentre per un ictus precedente o un episodio ischemico transitorio si assegnano due punti. È possibile calcolare il punteggio basandosi sulla valutazione clinica iniziale del paziente e si ottiene un risultato compreso tra 0 e 6, a seconda del numero dei fattori di rischio presenti. Per individuare i candidati ideali alla TAO è conveniente stratificare il rischio dei pazienti con FA. Difatti, considerato il rischio di emorragie durante una TAO, l'impiego di questi farmaci dovrebbe essere evitato nei pazienti a basso rischio tromboembolico, in modo da non esporli a una maggior incidenza di eventi emorragici. Le più recenti linee guida europee e americane della FA raccomandano infatti la terapia anticoagulante con warfarin nei soggetti con un fattore di rischio elevato (precedente stroke/TIA/embolia sistemica, stenosi mitralica, protesi valvolare) o con almeno due fattori di rischio moderato (età ≥ 75 anni, ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, diabete mellito, frazione di eiezione del ventricolo sinistro ≤ 35%). Nei restanti casi può essere prescritta a discrezione in alternativa alla TAO la terapia antiaggregante con Acido acetilsalicilico.^{[4],[13]}

Negli ultimi decenni diversi regimi di profilassi antitrombotica sono stati testati in un ampio numero di trial clinici randomizzati nei pazienti con FA non valvolare.^[13]

3.4.9 WARFARIN E INIBITORI DIRETTI DELLA TROMBINA

L'efficacia della TAO nella prevenzione dello stroke e delle tromboembolie sistemiche è stata ampiamente dimostrata in trial clinici randomizzati. È stato infatti documentato che warfarin a dosi adeguate riduce il rischio di tutti gli ictus (ischemici ed emorragici) del 62%.^{[4],[13]}

L'INR è l'indice della coagulabilità del sangue; esso, la cui formula è la (11), esprime il rapporto tra il tempo di protrombina (PT) del paziente e quello della media dei valori di PT del laboratorio che esegue l'analisi elevato all'ISI (International Sensitivity Index), il quale rappresenta a sua volta il rapporto tra la sensibilità nel determinare il PT del *kit* utilizzato e quella di un *kit* di riferimento internazionale.

$$INR = \left(\frac{PT_{paziente}}{PT_{riferimento}} \right)^{ISI} \quad (12)$$

I valori di normalità dell'INR sono generalmente compresi tra 0,9 e 1,2 e viene utilizzato per monitorare l'efficacia della TAO. L'INR target dovrebbe essere compreso tra 2,0 e 3,0.^[31]

Questo range costituisce il miglior compromesso tra la prevenzione dell'ictus e le complicanze emorragiche. Nella pratica clinica, tuttavia, è difficile contenere l'INR entro l'intervallo terapeutico e spesso molti pazienti hanno un INR inferiore a 2,0. Mantenere l'INR a un livello pari o superiore a

2,0 è molto importante, perché anche un calo relativamente modesto dell'INR come, ad esempio, da 2,0 a 1,7 comporta un rischio di ictus più che doppio. Tuttavia, sebbene dimostri maggiore efficacia nella prevenzione dell'ictus rispetto alla combinazione di acido acetilsalicilico e anticoagulazione con warfarin a bassa intensità, esiste una forte relazione tra gli eventi emorragici e l'inizio della TAO con warfarin. Il rischio annuale di una complicanza emorragica durante l'anticoagulazione con warfarin rientra nel range dell'1-2%. Questo problema è particolarmente rilevante negli anziani dove la TAO spesso fa emergere lesioni ad alto rischio emorragico misconosciute o occulte e dove il controllo della TAO all'inizio del trattamento può essere scarso. In considerazione della scarsa maneggevolezza di warfarin (ampia variabilità dose-risposta, farmacodinamica età-dipendente, ampie fluttuazioni dell'INR) negli ultimi anni sono stati studiati, nei pazienti con FA, altri farmaci anticoagulanti orali quali ximelagatran e dabigatran, inibitori diretti orali della trombina. Questi ultimi apportano diversi vantaggi rispetto agli antagonisti della vitamina K come il warfarin, primo fra tutti un regime a dosaggio fisso su cui non influiscono i vari fattori alimentari. Nello studio RELY è stata documentata la non inferiorità di dabigatran 110 mg rispetto a warfarin con un'incidenza più bassa di emorragie maggiori, ma con un'incidenza di episodi di ictus e di embolia sistemica simile; in futuro questa potrebbe costituire un'opzione alternativa di anticoagulazione.^{[4],[13],[32]}

3.4.10 ACIDO ACETILSALICILICO E ALTRI AGENTI ANTITROMBOTICI

Il temuto rischio emorragico della TAO a dosi piene, soprattutto nei pazienti più anziani, e la sostanziale inefficacia di warfarin a basse dosi, hanno giustificato l'interesse degli studi sui farmaci antiaggreganti, come ad esempio l'acido acetilsalicilico, sebbene non prevengano le complicanze tromboemboliche con la stessa efficacia del warfarin. Difatti in una metanalisi di cinque studi clinici randomizzati, l'acido acetilsalicilico ha ridotto il rischio di ictus solo del 18%. Esso, quindi, costituisce una profilassi adeguata solamente per i pazienti a bassissimo rischio di complicanze tromboemboliche (punteggio CHADS₂ pari a 0), il cui rischio di ictus rientra nello stesso range di rischio di complicanze emorragiche del warfarin (1-2%/anno). L'acido acetilsalicilico non è indicato nei soggetti con punteggio CHADS₂ superiore a 1 e rischio annuale di ictus pari o superiore a 4%. Nei pazienti con punteggio CHADS₂ pari a 1 e rischio annuale di ictus del 2.8% circa la scelta tra acido acetilsalicilico e warfarin andrebbe valutata caso per caso. Ad esempio, nei soggetti che presentano fattori di rischio per complicanze emorragiche o che non tollerano le terapie con warfarin a lungo termine, l'acido acetilsalicilico rappresenterebbe la scelta giusta per la prevenzione dell'ictus. D'altra

parte, però, il warfarin potrebbe essere indicato per i pazienti con punteggio CHADS₂ pari a 1 che desiderano la massima protezione contro l'ictus.

Nei soggetti con punteggio CHADS₂ superiore a 1 che non riescono a tollerare la terapia di anticoagulazione con warfarin, un'associazione terapeutica di acido acetilsalicilico e inibitore piastrinico, clopidogrel, è più efficace del solo acido acetilsalicilico nel prevenire le complicanze tromboemboliche.^{[4],[13]}

3.4.11 ESCISSIONE O CHIUSURA DELL'AURICOLA SINISTRA

Le complicanze tromboemboliche nei pazienti con FA generalmente sono dovute alla formazione di trombi in atrio sinistro e in particolare nell'auricola sinistra. Quest'ultima rappresenta la sede più comune di formazione di trombi con un'incidenza del 91% nei pazienti con FA non valvolare; pertanto, l'escissione o la chiusura dell'auricola sinistra dovrebbe ridurre in misura significativa il rischio di complicanze tromboemboliche nei pazienti con FA. Le tecniche chirurgiche consistono nell'escissione o nella chiusura mediante suturazione o applicazione di graffette.^{[4],[13]}

In uno studio comparativo del 2008 si è voluto determinare quale delle due tecniche avesse più successo valutandole con l'ecocardiografia transesofagea. L'ecocardiogramma transesofageo non ha mai rilevato la presenza di trombi nell'auricola sinistra dopo un'escissione, mentre l'ha riscontrata nel 41% dei pazienti sottoposti a chiusura dell'auricola. Pertanto, dopo la chiusura chirurgica dell'auricola sinistra bisognerebbe eseguire un'ecocardiogramma transesofageo per confermare la riuscita dell'intervento prima di interrompere l'anticoagulazione.^{[33],[13]}

Si può ottenere la chiusura dell'auricola sinistra anche per via percutanea con un dispositivo impiantabile posizionato allo scopo di sigillare l'auricola. Tale tecnica rispetto alla chiusura chirurgica tradizionale, ha il vantaggio di essere meno invasiva, riduce i tempi di recupero post-intervento e i potenziali rischi emorragici.^[4]

Uno di questi dispositivi è il WATCHMAN, mostrato in Figura 46, disponibile in diverse misure in modo da poterlo adattare alle dimensioni dell'auricola sinistra ed è costituito da una struttura autoespandibile di nitinolo ricoperta sul versante atriale da una membrana permeabile di polietilene, mentre sul versante auricolare si continua con delle barbe che ne consentono l'ancoraggio alla superficie interna dell'auricola stessa. La membrana permeabile che riveste il versante atriale del dispositivo consente il flusso del sangue mentre impedisce la fuoriuscita dall'auricola sinistra di eventuali trombi.^[11] Tale dispositivo è stato inizialmente testato in uno studio multicentrico su 75 pazienti; è stato impiantato con successo nell'88% dei casi e, dopo un follow-up di circa 25 mesi, il 93% dei devices impiantati chiudono efficacemente l'auricola sinistra. Sono state tuttavia osservate

alcune complicanze periprocedurali: la principale è stata rappresentata dall'embolizzazione del dispositivo, altre sono state il tamponamento cardiaco, le embolie gassose e la frattura del sistema di rilascio del dispositivo richiedente la rimozione chirurgica. [34]

Tale device è stato valutato in uno studio clinico randomizzato, PROTECT AF, che ha messo a confronto l'efficacia del warfarin e della chiusura per via percutanea mediante WATCHMAN nella prevenzione delle complicanze tromboemboliche in 707 pazienti con FA e un punteggio CHADS₂ pari o superiore a 1. È stata dimostrata la non inferiorità del dispositivo rispetto al warfarin nei confronti dell'endpoint primario combinato di efficacia su ictus, embolia sistemica e morte cardiovascolare, e superiore al warfarin contro l'incidenza di ictus emorragico (riduzione del 91%). Il tasso di complicanze era di circa quattro volte superiore nel gruppo di pazienti con dispositivo: la complicanza più comune era il versamento pericardico. Lo studio ha così dimostrato che la chiusura per via percutanea dell'auricola sinistra è un'alternativa sicura e valida al warfarin in pazienti con FA. [35],[4]

Il WATCHMAN è stato approvato nel 2020 da parte della FDA ed è destinato ad essere utilizzato in pazienti affetti da FA non valvolare, mentre non deve essere utilizzato nei pazienti che hanno un coagulo di sangue nel cuore, che hanno avuto una riparazione chirurgica del setto atriale o hanno un dispositivo posto nel setto atriale, che hanno un'auricola sinistra troppo piccola o troppo larga per adattarsi al dispositivo WATCHMAN, che non possono assumere farmaci anticoagulanti, che hanno sensibilità al nitinolo (nichel o titanio) o a qualsiasi altro materiale che fa parte del dispositivo. [36] In conclusione, questo apparecchio è indirizzato soprattutto ai pazienti con FA ad alto rischio tromboembolico con controindicazioni assolute all'utilizzo della TAO a lungo termine o che hanno resistenze ad assumere warfarin per via dei disagi associati a una somministrazione a lungo termine al fine di migliorare la qualità di vita. [4]

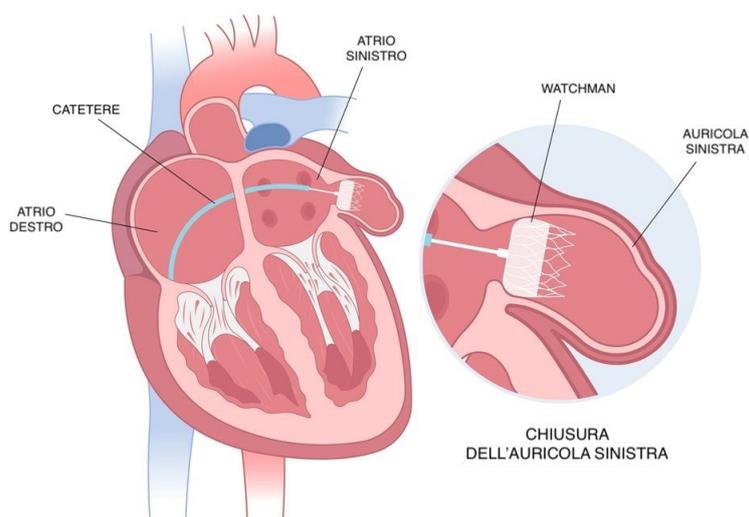


Figura 46: il dispositivo WATCHMAN

3.5 PROSPETTIVE FUTURE

La FA è una malattia complessa ed eterogenea; l'attuale terapia è palliativa: combatte provvisoriamente i sintomi, senza risolverne la causa.

Sono necessarie strategie migliori per prevedere il rischio di FA e per diagnosticare e caratterizzare la sottostante patogenesi e fisiopatologia della FA in modo specifico per il paziente.

In futuro, una combinazione di nuove modalità diagnostiche incentrate su genetica, biomarcatori e modalità di imaging potrà aiutare a definire meglio i sottotipi di FA e a guidare obiettivi terapeutici specifici o approcci di ablazione.

Nei prossimi anni migliori strategie terapeutiche per la FA saranno focalizzate su bersagli specifici della malattia che mireranno a controllare il rimodellamento fisiopatologico. A questo riguardo, il farmaco antiaritmico ideale per prevenire la FA dovrebbe avere effetti solo sull'atrio, rimuovendo così ogni possibilità di proaritmia ventricolare. Al momento si stanno sviluppando farmaci simili che potranno migliorare la sicurezza e l'efficacia della terapia farmacologica per la FA. Con ogni buona probabilità, i farmaci che agiscono su un solo canale non saranno efficaci come quelli ad azione multipla, ed è possibile l'azione su funzioni diverse dai canali si dimostrerà utile.

Nella prevenzione dell'ictus in pazienti con FA è sentito il bisogno di una terapia di anticoagulazione più pratica, costante e sicura rispetto agli inibitori della vitamina K come il warfarin. Nel prossimo futuro probabilmente, saranno disponibili inibitori diretti della trombina, che offrono un livello stabile di anticoagulazione senza la necessità di monitorare l'INR o di frequenti correzioni di dosaggio.

Negli ultimi anni si sono compiuti importanti progressi nel settore dell'ablazione transcateretere della FA; tuttavia, sussiste ancora un ampio margine di miglioramento in termini di efficacia e durata della procedura.

La possibilità di comprendere meglio i meccanismi della FA e la capacità di identificare in modo accurato i processi specifici che entrano in gioco in ogni singolo individuo consentiranno un approccio personalizzato all'ablazione, migliorandone così notevolmente l'efficacia e l'efficienza. Inoltre, efficacia, sicurezza e durata della procedura miglioreranno grazie all'introduzione di strumenti per l'ablazione transcateretere e l'ablazione chirurgica della FA, che consentiranno di produrre velocemente lesioni controllabili e permanenti.^{[4],[37]}

4 MONITORAGGIO CARDIOVASCOLARE MEDIANTE SENSORISTICA INDOSSABILE

4.1 ANAMNESI DEL PAZIENTE

Paziente di 82 anni, casalinga e pensionata, in salute fino al 2019, anno in cui a seguito di accertamenti per incidente stradale le viene riscontrata FA ad elevata risposta ventricolare.

Inizialmente le viene prescritta una terapia farmacologica a base di Apixaban (poi sostituito con Edoxaban) Bisolprolo e Amiodarone; successivamente ha necessitato di terapia trasfusionale a causa di un'importante anemizzazione dovuta a sanguinamenti attivi per presenza di microangiectasie, riscontrate a seguito di gastroscopia e colonscopia negative.

Ipotiroidismo subclinico, insufficienza renale cronica, ernia iatale, broncopneumopatia cronica ostruttiva dovuta ad una pregressa abitudine tabagica.

A gennaio del 2021 il suo stato di salute peggiora per una situazione di dispnea ingravescente e scompenso cardiaco congestizio.

A febbraio del 2021 ha effettuato un ECG con holter cardiaco ed è stata sottoposta ad un ecocardiogramma transesofageo per valutazione della valvola mitralica.

A marzo del 2021 viene ricoverata presso la Clinica di Cardiologia degli Ospedali Riuniti Torrette di Ancona con diagnosi di cardiopatia ipertensiva e valvolare e di insufficienza mitralica severa.

Durante lo stesso ricovero la FA early persistent CHADS₂=5 decorrente con transitoria disfunzione sistolica ventricolare sinistra è stata trattata mediante CVE [frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) =35—>49%]. Alla dimissione le vengono prescritti Edoxaban, Allopurinolo, Amiodarone, Bisolprolo, Epoetina zeta, Furosemide, Nitroglicerina, Pantoprazolo, Potassio canreonato, Simvastatina, Umeclidinio Bromuro.

A maggio del 2021 viene ricoverata presso il reparto di Cardiochirurgia degli Ospedali Riuniti Torrette di Ancona dove viene sottoposta a intervento di impianto di mitraclip G4XTW.

Durante la degenza per riscontro di nodulo del lobo polmonare superiore sinistro (LSS) e linfadenomegalie mediastiniche è stata sottoposta a broncoscopia con biopsia il cui esame istologico è risultato negativo.

A luglio del 2021 è stato dunque sottoposta a PET che ha mostrato una riduzione di dimensioni della lesione del LSS e un significativo patologico accumulo alla mammella sinistra (SUV max 4.6).

Nello stesso mese, dopo una mammografia ed ecografia al seno con prelievo microistologico le viene diagnosticato un carcinoma mammario sinistro localmente avanzato.

Pertanto oltre a tutti i farmaci precedentemente prescritti, all'interno della sua terapia vengono aggiunti l'Anastrozolo e l'assunzione di vitamina D.

Ad ottobre del 2021 è nuovamente ricoverata per intervento elettivo di chiusura dell'auricola sinistra con Atriclep n. 40 in VATS (videotoracosopia) nel reparto di Cardiocirurgia degli Ospedali Riuniti Torrette di Ancona.

A settembre del 2022 a seguito di controllo endocrinologico presso Ospedali Riuniti Torrette di Ancona le è consigliata l'assunzione, oltre ai farmaci già citati, di Levotirossina per ipotiroidismo Amiodarone indotto.

Attualmente la paziente assume mezz'ora prima della colazione Pantoprazolo e Levotirossina. Dopo colazione assume: a giorni alterni Amiodarone o Bisoprololo; tutti i giorni Furosemide.

Dopo pranzo assume: Anastrozolo; dal lunedì al venerdì Calcitriolo; martedì e venerdì Potassio Canrenoato.

Dopo cena assume: Allopurinolo e Simvastatina.

Il giovedì assume: Epoetina zeta.

Una volta al mese assume vitamina D.

4.2 PROTOCOLLO DI ACQUISIZIONE

Si è scelto di eseguire le misurazioni sulla paziente per 4 volte nell'arco di una giornata, per 6 giorni: al mattino prima dell'assunzione dei farmaci e a seguito dell'assunzione dei farmaci, nel pomeriggio in condizione di riposo e a seguito di uno sforzo fisico, usando l'AW8 e il KM6. Si è scelto di registrare tracciati di 30 s con entrambi i dispositivi in modo da poterli mettere a confronto.

Innanzitutto, risulta di fondamentale importanza accertarsi che il soggetto:

- Sia in stato di rilassamento
- Sia comodamente seduto e ben appoggiato allo schienale
- Abbia entrambi i piedi ben appoggiati a terra
- Abbia le ginocchia piegate ad angolo retto
- Stia fermo e in silenzio per tutto l'arco della misurazione

Per eseguire correttamente il tracciato, per ciascun apparecchio sono state seguite le linee guida fornite dai costruttori dei dispositivi stessi.

In particolare, per quanto riguarda la registrazione tramite AW8 è prima necessario assicurarsi che quest'ultimo aderisca al polso selezionato in Impostazioni > Generali > Posizione; il cinturino deve aderire e il retro di AW8 deve toccare il polso. È dunque essenziale controllare che il polso del paziente e AW8 siano puliti e asciutti dato che acqua e sudore possono causare una registrazione scorretta. Infine, occorre far allontanare il paziente da qualsiasi apparecchio elettronico collegato a una presa di corrente per evitare interferenze elettriche. Al termine di questa fase iniziale è stato chiesto al soggetto di:

- Aprire l'app ECG su AW8.
- Appoggiare le braccia su un tavolo o in grembo e tenere il dito sulla Digital Crown, come mostrato in Figura 47. (Non è necessario premere la Digital Crown durante la sessione).
- Visualizzare la classificazione ricevuta sull'app ECG al termine della registrazione dell'ECG (Fig 47). I dati vengono infatti analizzati per determinare se durano almeno 25 secondi e, in tal caso, se è presente un ritmo sinusale, se viene rilevata una frequenza cardiaca elevata senza FA, se è presente una FA oppure se il risultato non è valido.
- Prendere nota di eventuali sintomi selezionando "Aggiungi sintomi" e toccando "Salva", quindi premere "Fine".^[38]



Figura 47: Passaggi per effettuare un ECG con AW8

Per quanto riguarda invece il KM6 è prima fondamentale accertarsi che il dispositivo sia orientato correttamente con la “A” di AliveCor rivolta verso la paziente e assicurarsi che quest’ultima mantenga una posizione ferma fino alla fine della registrazione ECG; successivamente è stato chiesto al soggetto di:

- Aprire l’app e toccare “Registra il tuo ECG”.
- Selezionare l’opzione “ECG a sei derivazioni”.
- Appoggiare i pollici sui due elettrodi superiori, senza premere eccessivamente, come illustrato in Figura 48 a.
- Tenendo i pollici appoggiati sui due elettrodi superiori, posizionare il dispositivo ECG sulla pelle nuda della gamba sinistra (ginocchio o interno della caviglia). L’elettrodo inferiore deve entrare in contatto con la pelle. L’app indicherà quando il contatto è ottimale, come illustrato in Figura 48 b.
- Al termine della registrazione, la App fa un’analisi immediata dell’ECG segnalando la presenza di anomalie del ritmo e della frequenza, come la FA, come mostrato in Figura 48 c.

[18]

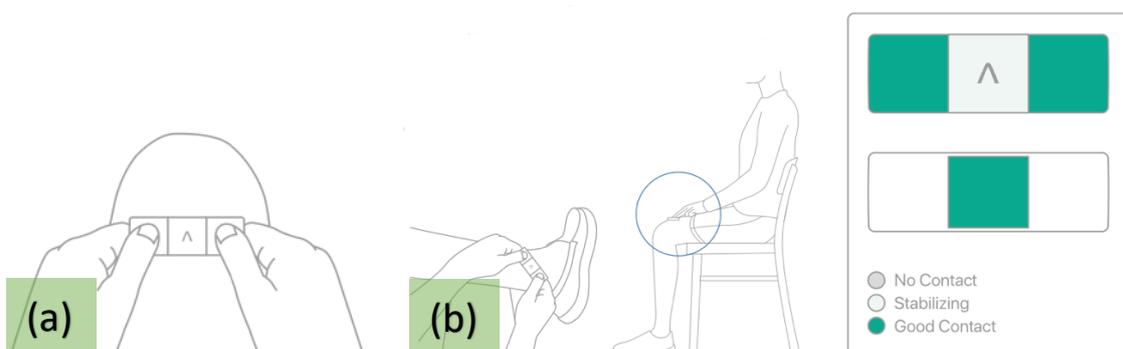




Figura 48(a-b-c): Passaggi per effettuare un ECG con KM6

4.3 PROTOCOLLO DI TEST

Per verificare le prestazioni dell'AW8 e del KM6 sono state effettuate quattro tipologie di misurazioni: misurazione prima della somministrazione dei farmaci, misurazione dopo la somministrazione dei farmaci, misurazione a riposo e misurazione dopo sforzo fisico. In particolare, il KM6 è stato utilizzato come strumento di riferimento ovvero gold standard, è infatti considerato uno strumento affidabile in grado di fornire tracciati ECG validi e attendibili, come evidenziato nell'articolo di Stavrakis^[39] e molti altri articoli presenti in letteratura.^{[40],[41]}

Una sessione di misura ha avuto una durata di massimo 15 minuti, compresa la fase di posizionamento dei dispositivi.

Al fine di confrontare AW8 e KM6 per ottenere risultati più comparabili l'ideale sarebbe usarli contemporaneamente; tuttavia, ciò non è possibile dato che il dito indice nel primo caso deve essere posizionato sulla Digital Crown, nel secondo invece i pollici devono essere posizionati sull'elettrodo superiore del dispositivo. A causa di questi vincoli, dunque, le registrazioni con i due dispositivi sono state effettuate in sequenza; l'AW8 è stato utilizzato per primo, seguito dal KM6. Si è poi cercato di superare questa limitazione provando a sincronizzare i tracciati ottenuti con un artefatto da movimento; questo evidenzia un andamento specifico nell'ECG che permette di sincronizzare i tracciati dei due dispositivi, difatti questo evento è denominato evento di sincronizzazione.

Il KM6 ha una frequenza di campionamento di 300 Hz, mentre l'AW8 ha una frequenza di campionamento di 512 Hz.

4.3.1 MISURAZIONE A RIPOSO

Prima dell'avvio della registrazione il soggetto è stato fatto riposare seduto per 1 minuto. Successivamente gli è stato chiesto di indossare l'AW8, secondo il protocollo prima descritto, e gli è stato spiegato il funzionamento di quest'ultimo; in seguito, è stata fatta partire la registrazione e

contemporaneamente è stato chiesto al soggetto di sollevare le braccia (evento di sincronizzazione). È stato acquisito il segnale per 30 secondi, dopo di che l'acquisizione con AW8 è terminata. A questo punto il soggetto è stato istruito sul funzionamento del KM6, gli è stato poi chiesto di avviare la registrazione e di eseguire l'evento di sincronizzazione. È stato acquisito il segnale per 30 secondi, dopo di che l'acquisizione con KM6 è terminata.

4.3.2 MISURAZIONE DOPO SFORZO RIPOSO

Prima dell'avvio della registrazione, il soggetto è stato sottoposto ad attività fisica tramite l'utilizzo di un tapis roulant. Al soggetto è stato chiesto di camminare per 3 minuti a una velocità di 3.5 km/h con pendenza 1° sul tapis roulant; terminati i 3 minuti il soggetto immediatamente si è seduto, in seguito è stata avviata la registrazione ECG per una durata di 30 secondi con la stessa procedura di misura descritta sopra.

4.3.3 MISURAZIONE PRIMA DELLA SOMMINISTRAZIONE DEI FARMACI

Questa procedura di misurazione è analoga alla misurazione a riposo sopra descritta.

4.3.1 MISURAZIONE DOPO DELLA SOMMINISTRAZIONE DEI FARMACI

Prima dell'avvio della registrazione, il soggetto ha assunto i farmaci descritti nel capitolo 4.1 da seduto. Passati circa 20 minuti dall'assunzione è stata avviata la registrazione per una durata di 30 secondi con la stessa procedura di misura descritta sopra.

4.4 CARICAMENTO DELLE ACQUISIZIONI OTTENUTE CON KARDIA SU MATLAB

Una volta acquisiti i dati con il KM6, questi sono stati scaricati dal sito AliveCor sotto forma di file in formato pdf, poi convertiti in formato atc ed in seguito, utilizzando il convertitore AliveFileConverter, in formato edf; infine, i dati sono stati sottoposti ad analisi tramite l'elaboratore MATLAB. Per caricare le acquisizioni è stata utilizzata la funzione *edfread*.

Si è poi voluto rappresentare un grafico contenente i tracciati ECG della paziente acquisiti a riposo, sotto sforzo, prima e dopo la somministrazione dei farmaci, sia per la prima derivazione che per la seconda (rispettivamente Lead I e Lead II). I tracciati sono stati plottati in funzione del tempo e riportati in uno stesso grafico tramite la funzione *subplot* per favorire il confronto. Nelle Figure 49(a-c-d) e 50(a-b-c-d) sono mostrati i risultati ottenuti dall'acquisizione con KM6 del 30 maggio 2023, rispettivamente del Lead I e del Lead II.

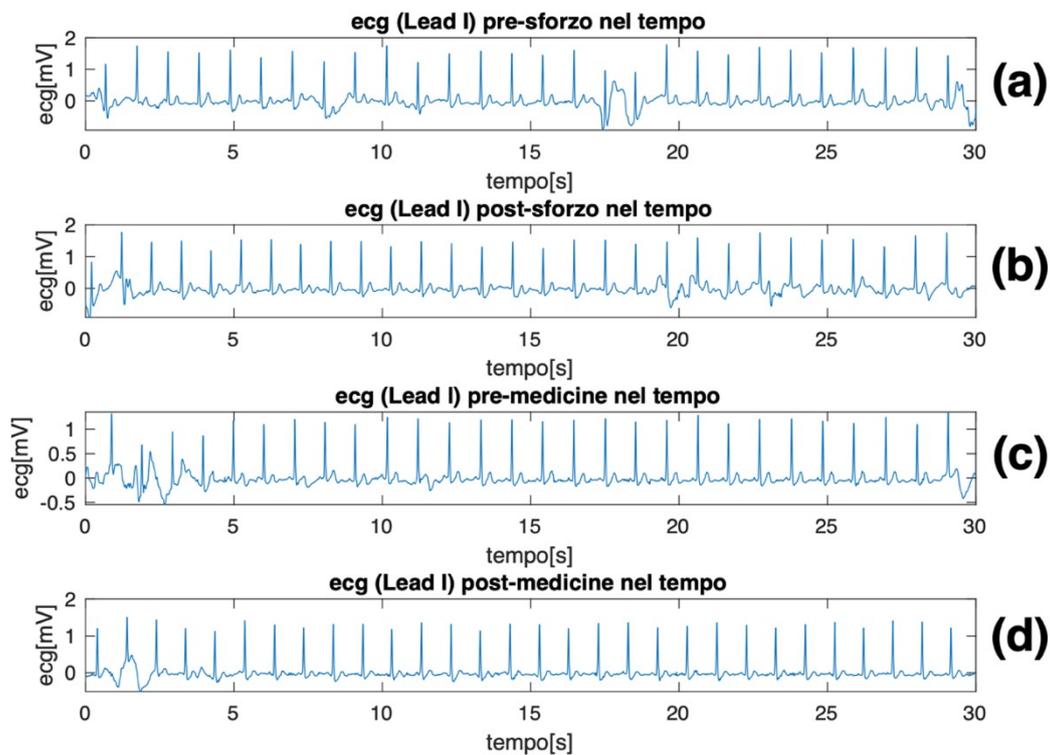


Figura 49 (a): Acquisizione del 30/05/2023 precedente alla somministrazione dei farmaci Lead I ottenuta con KM6; (b): Acquisizione del 30/05/2023 successiva alla somministrazione dei farmaci Lead I ottenuta con KM6; (c): Acquisizione del 30/05/2023 precedente a sforzo fisico Lead I ottenuta con KM6; (d): Acquisizione del 30/05/2023 successiva a sforzo fisico Lead I ottenuta con KM6

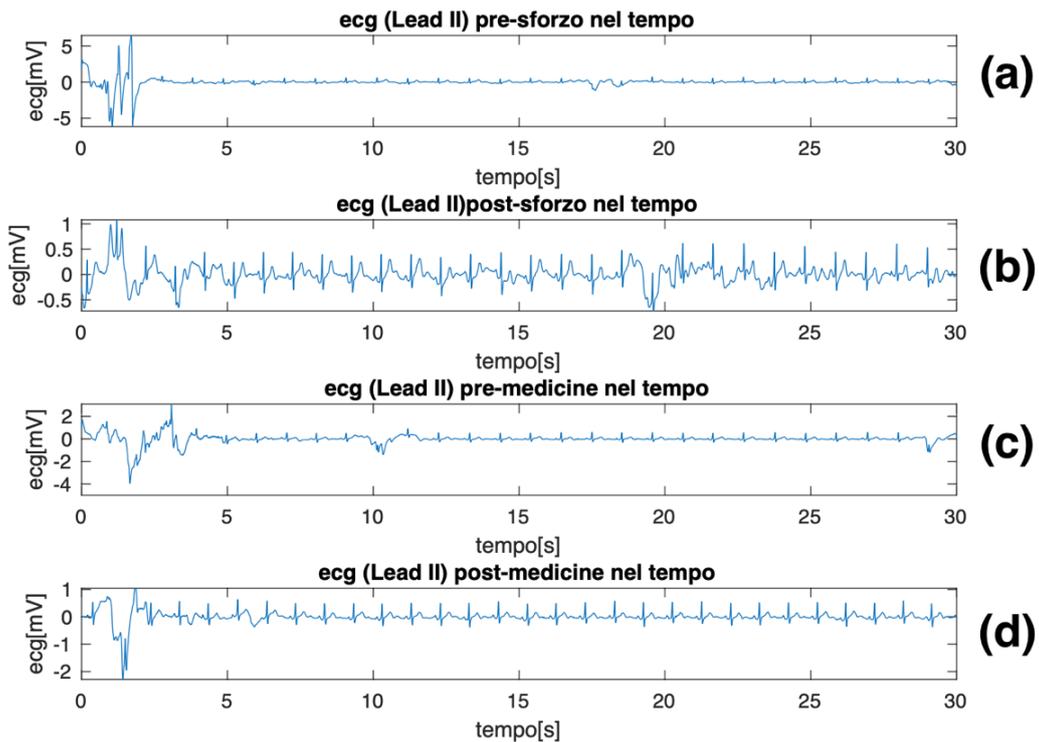


Figura 50 (a): Acquisizione del 30/05/2023 precedente alla somministrazione dei farmaci Lead II ottenuta con KM6; (b): Acquisizione del 30/05/2023 successiva alla somministrazione dei farmaci Lead II ottenuta con KM6; (c): Acquisizione del 30/05/2023 precedente a sforzo fisico Lead II ottenuta con KM6; (d): Acquisizione del 30/05/2023 successiva a sforzo fisico Lead II ottenuta con KM6

4.5 CARICAMENTO DELLE ACQUISIZIONI OTTENUTE CON APPLEWATCH SU MATLAB

Una volta acquisiti i dati con AW8, questi sono stati scaricati dall'app "Salute" dell'iPhone selezionando in un primo momento l'icona dell'utente in alto a destra e in un secondo momento "Esporta tutti i dati sanitari". A questo punto i dati sono stati esportati sul pc sotto forma di cartella contenente le acquisizioni in formato csv, successivamente convertite sotto forma di file xls; infine, i dati sono stati sottoposti ad analisi tramite l'elaboratore MATLAB.

Si è voluto rappresentare un grafico contenente i tracciati ECG della paziente acquisiti a riposo, sotto sforzo, prima e dopo la somministrazione dei farmaci. I tracciati sono stati plottati in funzione del tempo e riportati in uno stesso grafico tramite la funzione *subplot* per favorire il confronto. Nella Figura 51(a-b-c-d) sono mostrati i risultati ottenuti dall'acquisizione con AW8 del 30 maggio 2023.

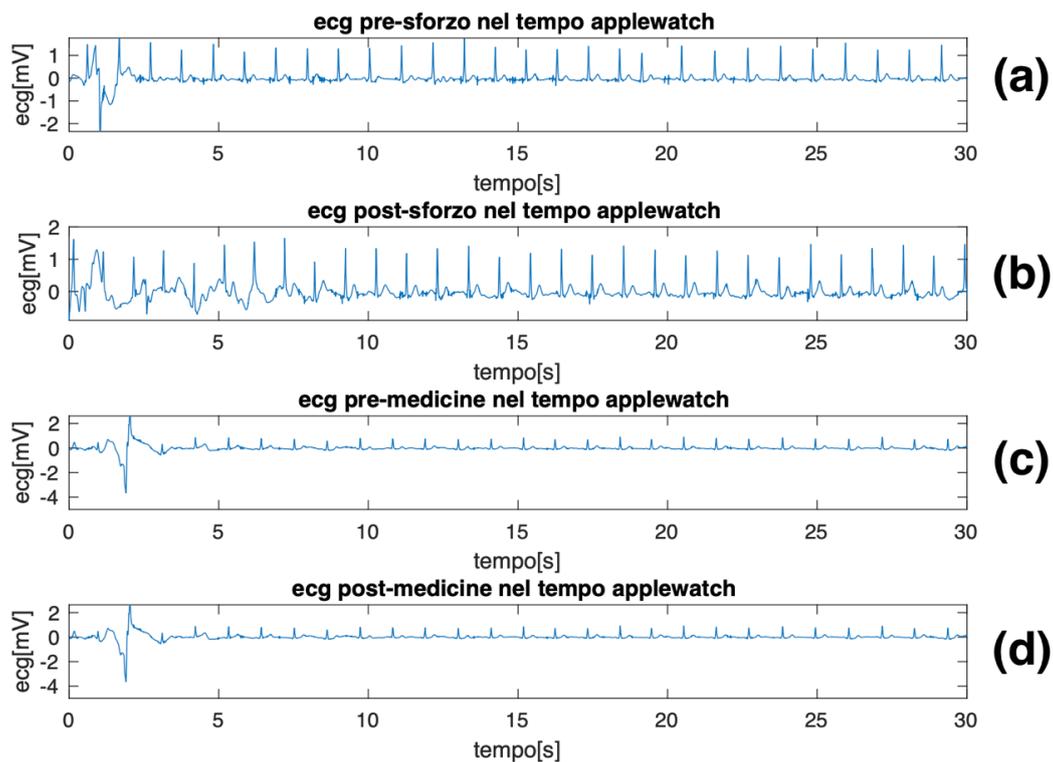


Figura 51 (a): Acquisizione del 30/05/2023 precedente alla somministrazione dei farmaci ottenuta con AW8; (b): Acquisizione del 30/05/2020 successiva alla somministrazione dei farmaci ottenuta con AW8; (c): Acquisizione del 30/05/2023 precedente a sforzo fisico ottenuta con AW8; (d): Acquisizione del 30/05/2023 successiva a sforzo fisico ottenuta con AW8

4.6 CONFRONTO TRA I RISULTATI OTTENUTI CON KARDIA E APPLEWATCH

Come precedentemente accennato l'AW8 e il KM6 sono dispositivi sanitari in grado di rilevare in modo affidabile e accurato il ritmo cardiaco; tuttavia, il confronto tra questi ultimi è stato reso difficile da diversi motivi. Primo fra tutti il fatto di non poter usare contemporaneamente i due dispositivi. Si è cercato di superare questo limite, come descritto nel capitolo 4.3, tentando di sincronizzare i segnali ottenuti con AW8 e KM6 a seguito di un artefatto da movimento, evento di sincronizzazione. Ciononostante, registrare i tracciati in sequenza ha comportato inevitabilmente la presenza di differenze tra quanto ottenuto con AW8 e KM6, come mostrato nelle Figure 52, 53, 54 e 55. Questo è dovuto sia al fatto che l'artefatto eseguito dalla paziente non ha la stessa durata nella misurazione con i due dispositivi, ma soprattutto al fatto che ogni registrazione fa riferimento ad intervalli di acquisizione diversi, di conseguenza, per via della variabilità della frequenza cardiaca, i tracciati risultano sfasati, come mostrato nelle Figure 52,53,54 e 55.^[42]

Un'ulteriore limitazione è che l'analisi è stata svolta su una paziente anziana, la quale, come riportato in uno studio che ha esaminato la gestione dei pazienti con FA, soffre di tremori, i quali possono creare artefatti nelle registrazioni dell'ECG. In tali casi, è infatti apparso un messaggio di errore e la registrazione è stata ripetuta.^[43]

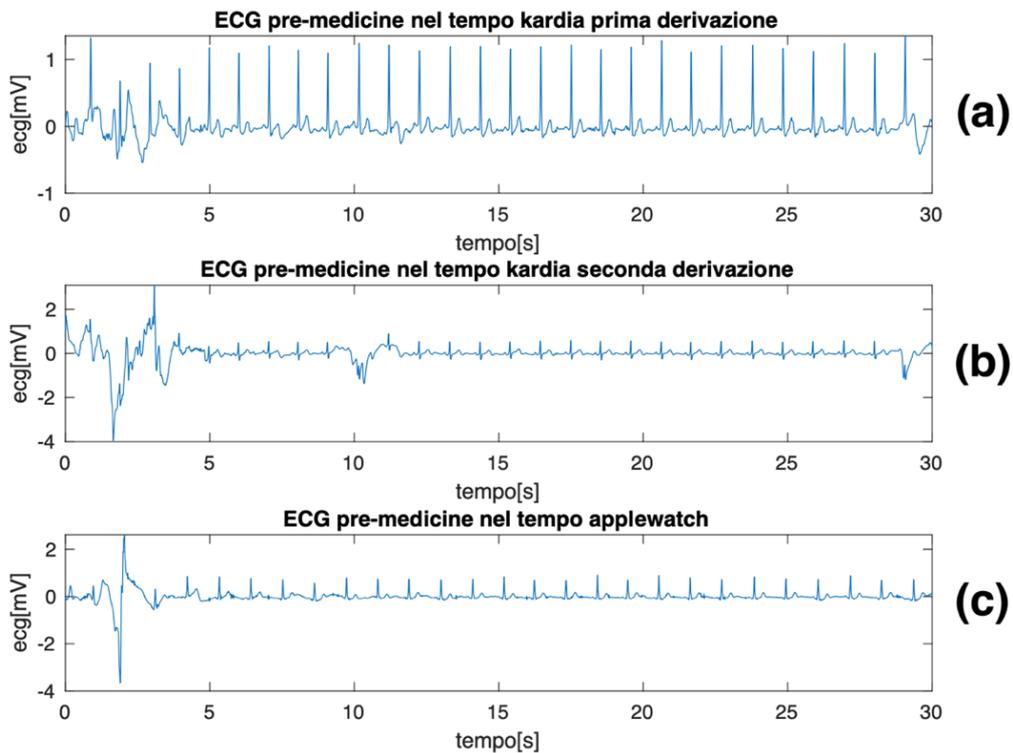


Figura 52 (a): Acquisizione del 30/05/2023 precedente alla somministrazione dei farmaci Lead I ottenuta con KM6 ; (b): Acquisizione del 30/05/2023 precedente alla somministrazione dei farmaci Lead II ottenuta con KM6; (c): Acquisizione del 30/05/2022 precedente alla somministrazione dei farmaci ottenuta con AW8

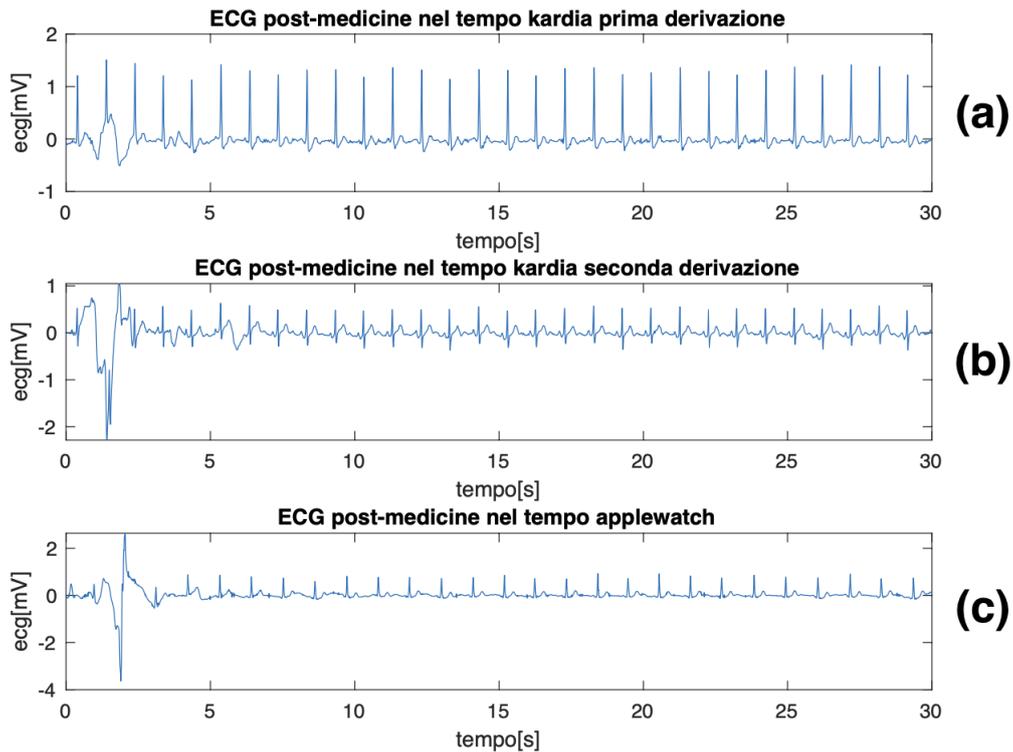


Figura 53 (a): Acquisizione del 30/05/2023 successiva alla somministrazione dei farmaci Lead I ottenuta con KM6; (b): Acquisizione del 30/05/2023 successiva alla somministrazione dei farmaci Lead II ottenuta con KM6; (c): Acquisizione del 30/05/2023 successiva alla somministrazione dei farmaci ottenuta con AW8

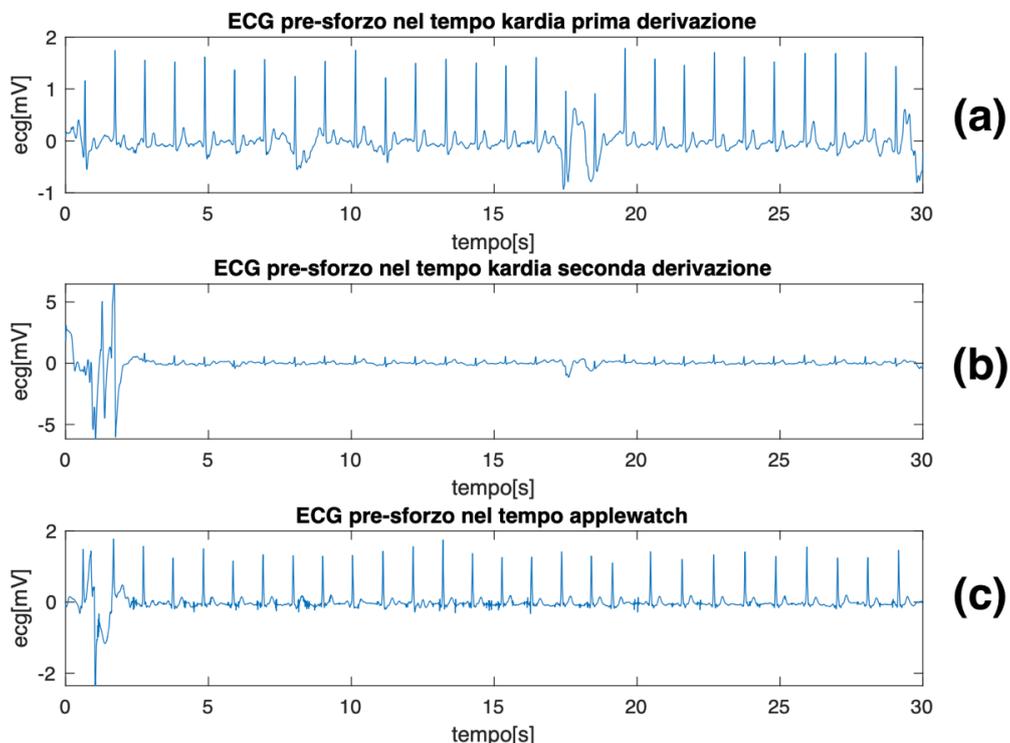


Figura 54 (a): Acquisizione del 30/05/2023 precedente a sforzo fisico Lead I ottenuta con KM6 ; (b): Acquisizione del 30/05/2023 precedente a sforzo fisico Lead II ottenuta con KM6; (c): Acquisizione del 30/05/2023 precedente a sforzo fisico ottenuta con AW8

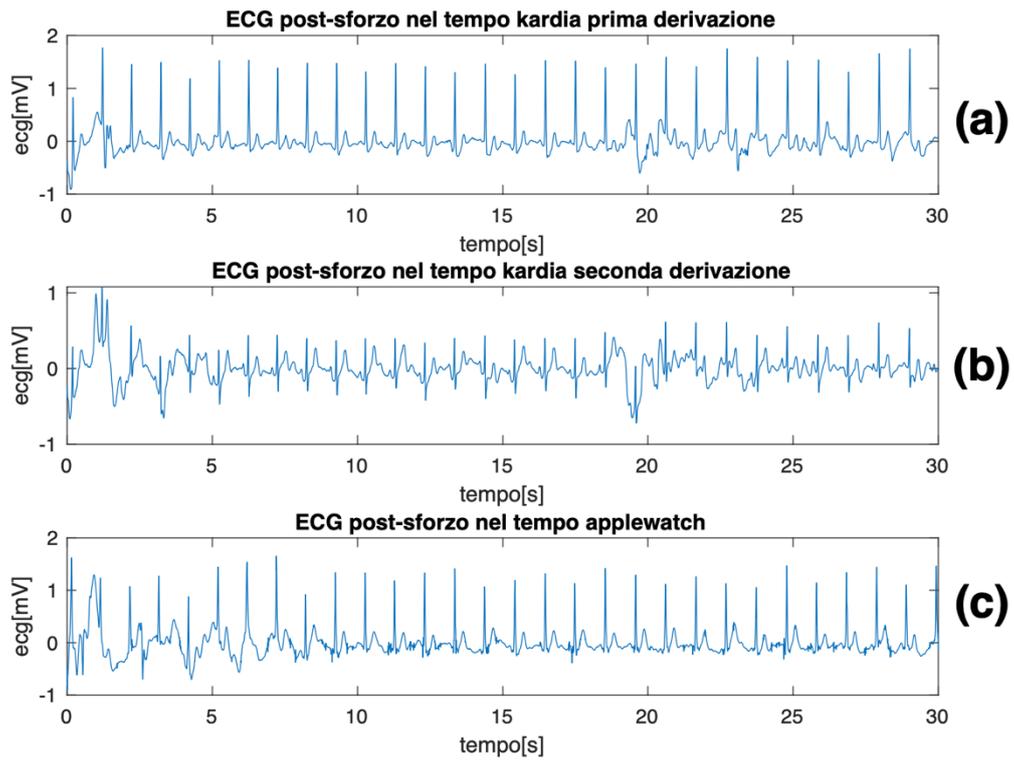


Figura 55 (a): Acquisizione del 30/05/2023 successiva a sforzo fisico Lead I ottenuta con KM6;
 (b): Acquisizione del 30/05/2023 successiva a sforzo fisico Lead II ottenuta con KM6; (c):
 Acquisizione del 30/05/2023 successiva a sforzo fisico ottenuta con AW8

4.7 GESTIONE DEL DATABASE

L'analisi condotta e riportata in questa tesi è una raccolta di 24 tracciati elettrocardiografici acquisiti da una paziente con diagnosi di FA. Per la paziente è stata costruito un database (Figura 56), che consiste in una cartella (*CognomeNome*) al cui interno è stato inserito un pdf, il consenso informato, con il quale ha acconsentito all'utilizzo dei suoi dati, un file Word (*Terapia_Farmacologica*) che contiene una tabella (3) in cui sono stati riportati i farmaci, l'orario e il giorno in cui sono stati assunti, un file ("ATC"), che contiene le acquisizioni ottenute tramite Kardia in formato atc e un file ("CSV"), che contiene le acquisizioni ottenute con AppleWatch in formato csv.

Nella cartella, oltre al pdf, al file Word, al file ATC e al file CSV sono presenti 6 sottocartelle denominate "*Mese-Giorno-Anno*": contenenti ciascuna i diversi tracciati che, in base al protocollo di acquisizione, sono stati chiamati: "*Mese_Giorno_Anno_premed_kardia.edf*", "*Mese_Giorno_Anno_premed_applewatch.xls*" (fase precedente alla somministrazione di farmaci), "*Mese_Giorno_Anno_postmed_kardia.edf*", "*Mese_Giorno_Anno_postmed_applewatch.xls*" (fase successiva alla somministrazione di farmaci), "*Mese_Giorno_Anno_presforzo_kardia.edf*", "*Mese_Giorno_Anno_presforzo_applewatch.xls*" (fase a riposo prima dello sforzo fisico), "*Mese_Giorno_Anno_postsforzo_kardia.edf*", "*Mese_Giorno_Anno_postsforzo_applewatch.xls*" (fase successiva all'allenamento). Inoltre, sempre all'interno della cartella, è presente il codice MATLAB (*CognomeNome.m*) con cui sono stati elaborati i tracciati.

CognomeNome/

05-30-2023/
05_30_23_postmed_applewatch.xls
05_30_23_postmed_kardia.edf
05_30_23_postsforzo_applewatch.xls
05_30_23_postsforzo_kardia.edf
05_30_23_premed_applewatch.xls
05_30_23_premed_kardia.edf
05_30_23_presforzo_applewatch.xls
05_30_23_presforzo_kardia.edf
05-31-2023/
05_31_23_postmed_applewatch.xls
05_31_23_postmed_kardia.edf
05_31_23_postsforzo_applewatch.xls
05_31_23_postsforzo_kardia.edf
05_31_23_premed_applewatch.xls
05_31_23_premed_kardia.edf
05_31_23_presforzo_applewatch.xls
05_31_23_presforzo_kardia.edf
06-01-2023/
06_01_23_postmed_applewatch.xls
06_01_23_postmed_kardia.edf
06_01_23_postsforzo_applewatch.xls
06_01_23_postsforzo_kardia.edf
06_01_23_premed_applewatch.xls
06_01_23_premed_kardia.edf
06_01_23_presforzo_applewatch.xls
06_01_23_presforzo_kardia.edf
06-02-2023/
06_02_23_postmed_applewatch.xls
06_02_23_postmed_kardia.edf
06_02_23_postsforzo_applewatch.xls
06_02_23_postsforzo_kardia.edf
06_02_23_premed_applewatch.xls
06_02_23_premed_kardia.edf
06_02_23_presforzo_applewatch.xls
06_02_23_presforzo_kardia.edf
06-03-2023/
06_03_23_postmed_applewatch.xls
06_03_23_postmed_kardia.edf
06_03_23_postsforzo_applewatch.xls
06_03_23_postsforzo_kardia.edf
06_03_23_premed_applewatch.xls

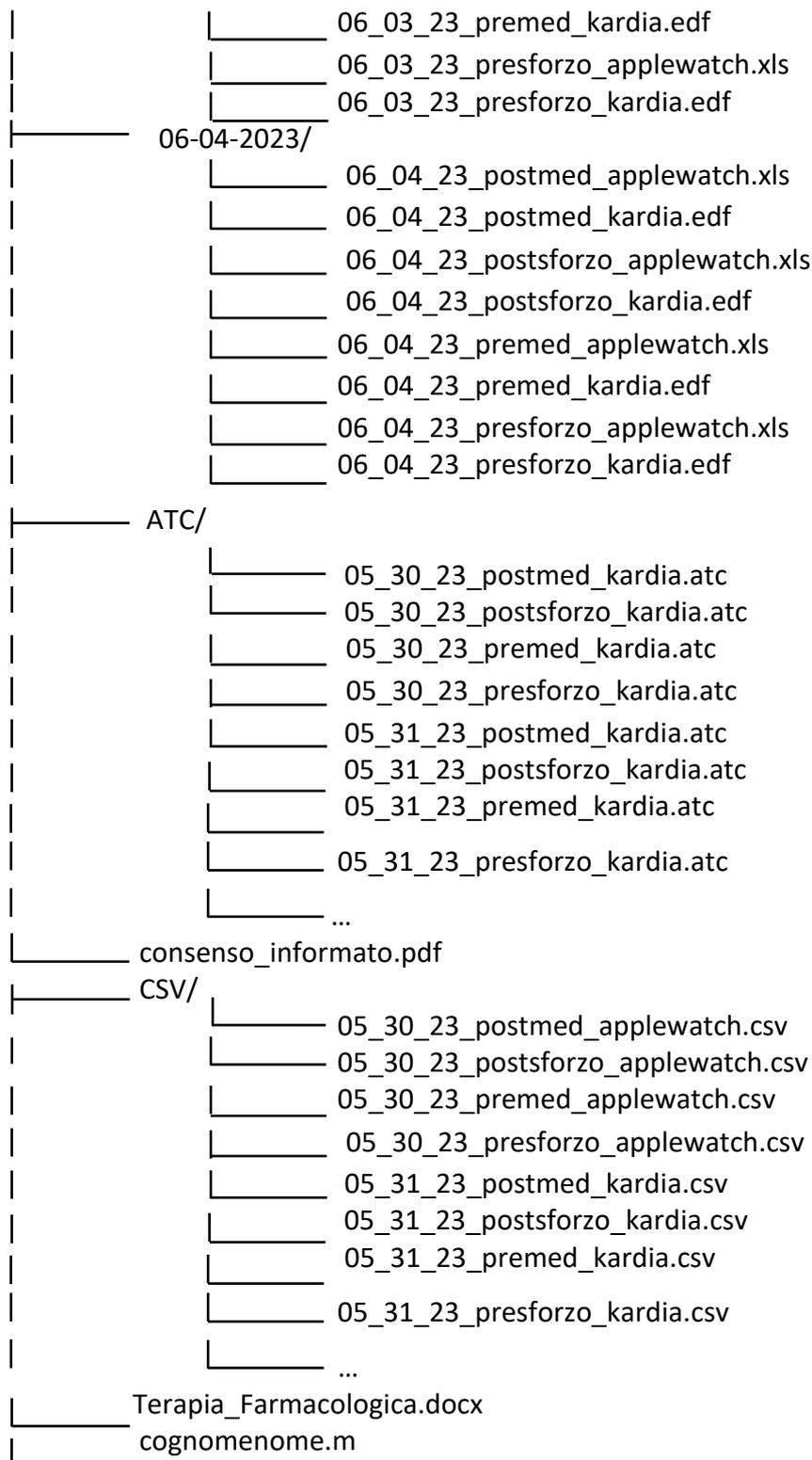


Figura 56: Struttura fisica del database

	30/05/2023	31/05/2023	01/06/2023	02/06/2023	03/06/2023	04/06/2023
7:30	Pantoprazolo, Levotirossina	Pantoprazolo, Levotirossina	Pantoprazolo, Levotirossina	Pantoprazolo, Levotirossina	Pantoprazolo, Levotirossina	Pantoprazolo, Levotirossina
8:00	Furosemide, Bisoprololo	Furosemide, Amiodarone	Furosemide, Bisoprololo	Furosemide, Amiodarone	Furosemide, Bisoprololo	Furosemide, Amiodarone
13:30	Anastrozolo, Calcitriolo, Potassio Canrenoato	Anastrozolo, Calcitriolo	Anastrozolo, Calcitriolo	Anastrozolo, Calcitriolo, Potassio Canrenoato	Anastrozolo	Anastrozolo
16:00			Epoetina zeta			
20:00	Allopurinolo, Simvastatina	Allopurinolo, Simvastatina	Allopurinolo, Simvastatina	Allopurinolo, Simvastatina	Allopurinolo, Simvastatina	Allopurinolo, Simvastatina

Tabella 3: Terapia Farmacologica

DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

Scopo di questa tesi era costruire un database di segnali elettrocardiografici di una paziente affetta da FA acquisiti con sensoristica indossabile, in particolare tramite AW8 e KM6, al fine di confrontare le performance dei due dispositivi.

Nel corso delle registrazioni non si sono verificati casi di FA, ma sono stati rilevati casi di battiti ectopici sopraventricolari, prontamente avvertiti e segnalati dal KM6 (Figura 57); al contrario AW8, nella corrispondente acquisizione, non ha evidenziato alcun tipo di battito anomalo. (Figura 58).

Per valutare le prestazioni del KM6 e AW8 si è scelto di eseguire le misurazioni sulla paziente prima dell'assunzione dei farmaci e a seguito dell'assunzione dei farmaci, in condizione di riposo e a seguito di uno sforzo fisico; tuttavia, non sono state riscontrate significative variazioni nella frequenza cardiaca della paziente. Difatti nonostante la paziente risultasse affaticata a seguito di esercizio fisico (in media presentava una frequenza cardiaca di 60 bpm) il suo ritmo cardiaco non mostra evidenti differenze rispetto alla condizione di riposo (in media 56 bpm). Ciò è dovuto al fatto che la paziente assume farmaci antiaritmici, ovvero amiodarone, e beta-bloccanti, ovvero bisoprololo, come specificato al capitolo 4.1. Questi farmaci, di cui è stata presentata un'approfondita analisi nel capitolo 3.4.4, sembrano aver contribuito a mantenere la frequenza cardiaca in un range stabile anche durante l'attività fisica. Si ritiene infatti che l'effetto di questi farmaci nel ridurre l'attività elettrica anomala e nel rallentare la frequenza cardiaca abbia influenzato positivamente la risposta cardiaca all'esercizio fisico, mantenendola relativamente costante.

Come menzionato in precedenza in questo studio sono state affrontate diverse problematiche, tra cui l'impossibilità di usare contemporaneamente i due dispositivi. Si è cercato di superare questa difficoltà inserendo un artefatto da movimento (evento di sincronizzazione). Tuttavia, questo metodo introduce rumore indesiderato, che potrebbe compromettere le acquisizioni e causare danni o influire negativamente sull'efficacia degli algoritmi di identificazione e di classificazione dei tracciati ECG.

Un'innovativa modalità per utilizzarli simultaneamente potrebbe consistere nell'impiegare entrambi i dispositivi nella modalità a singola derivazione, appoggiando nello stesso momento i mignoli sugli elettrodi superiori del KM6 e l'indice sulla Digital Crown dell'AW8. Va tenuto a mente che è necessario connettere KM6 tramite Bluetooth, mentre occorre disconnettere AW8 dalla connessione Bluetooth. Questa tecnica potrebbe offrire una soluzione ai problemi riscontrati nella

presente tesi, ciononostante è fondamentale condurre delle sperimentazioni per verificarne l'efficacia.

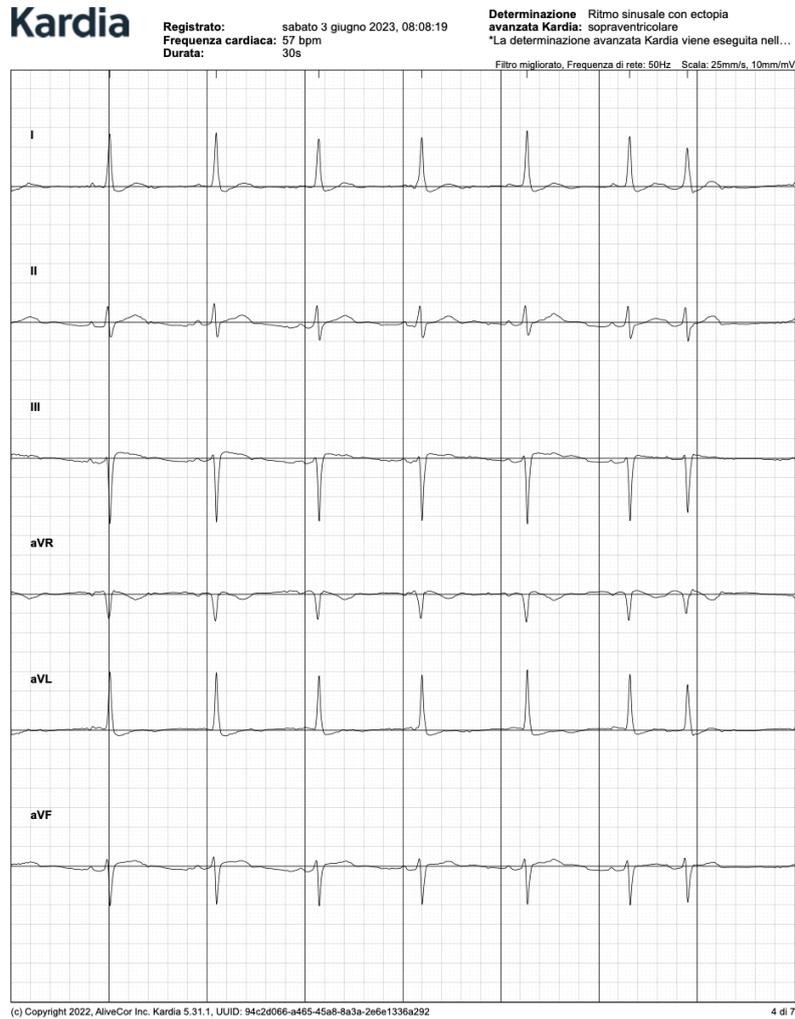


Figura 57: Rilevamento di ritmo sinusale con ectopia sopraventricolare tramite KM6 durante l'acquisizione del 03/06/2023

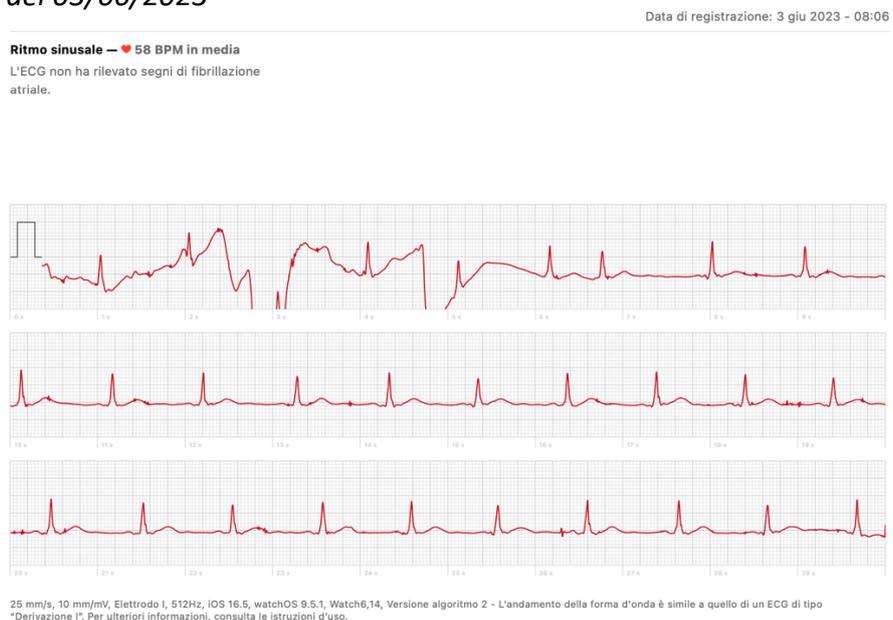


Figura 58: Rilevamento di ritmo sinusale tramite AW8 durante l'acquisizione del 03/06/2023

In conclusione, in questo studio si è prestata particolare attenzione all'analisi di due dispositivi mHealth, che sebbene presentino ancora delle limitazioni, rappresentano una risorsa di grande importanza nel campo della salute e del benessere. Difatti questi devices portatili offrono una vasta gamma di funzionalità che consentono agli individui di monitorare e gestire il proprio stato di salute in modo accessibile, conveniente e personalizzato. Ad esempio, forniscono dati in tempo reale sulla frequenza cardiaca, attività fisica, sonno. Oltre a ciò, un numero crescente di dispositivi integrano funzioni sempre più avanzate, come la rilevazione dell'ECG e la notifica di anomalie cardiache, consentendo una valutazione più tempestiva e accurata di potenziali problemi cardiaci. Questa tecnologia non deve essere vista però come un sostituto dello standard ECG a 12 derivazioni, ma un metodo valido per collezionare in modo remoto dati ECG di elevata qualità.

Le potenzialità di questa tecnologia sono perciò immense. Si pensi alle semplificazioni a cui il sistema sanitario nazionale potrebbe andare incontro, permettendo di evitare visite ridondanti o inutili, diagnosticare con rapidità condizioni cardiache patologiche nei loro stadi iniziali, migliorare il sistema informativo e di coordinamento in modo da rendere ancora più efficiente l'organizzazione all'interno di ospedali e strutture sanitarie.

In sintesi, dunque, alla luce delle evidenze e delle analisi presentate, emerge che i dispositivi indossabili sono in continua evoluzione, il mercato ne offre una grandissima varietà per tipologia e necessità, e grazie al loro costante sviluppo verranno oltrepassati i limiti relativi a questa tipologia di strumentazione, che potrebbe rappresentare il futuro della sanità e della salute pubblica.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- [1] Kenneth S. Saladin. Anatomia Umana. Piccin. 2017. Seconda
- [2] Eric P. Widmaier, Hershel Raff, Kevin T. Strang. Vander Fisiologia. Casa Editrice Ambrosiana. 2018. Seconda
- [3] Enzo Belardinelli, Guido Valli, Carlo Marchesi. Bioingegneria del sistema cardiovascolare. Pàtron Editore. 1987. Prima
- [4] Robert O. Bonow, Douglas L. Mann, Douglas P. Zipes, P. Libby . Malattie del Cuore di Braunwald: Trattato di Medicina Cardiovascolare. Elsevier Science Health Science. 2012. Nona
- [5] L. Mainardi, P. Ravazzani. Principi di bioelettricità e Biomagnetismo. Patron Editore. 2011. Prima
- [6] Francesco P. Branca. Fondamenti di ingegneria clinica-Volume 1. Springer. 2000. Seconda
- [7] Massimo Romano. Text Atlas of Practical Electrocardiography. Springer. 2015. Prima
- [8] https://www.treccani.it/enciclopedia/elettrocardiografia_%28Dizionario-di-Medicina%29/
- [9] Massimo Santini, Luca Santini. Il mio cuore elettrico. Pubblicato come supplemento al Foglio. 2022. Prima
- [10] <https://www.treccani.it/enciclopedia/aritmia/>
- [11] <https://www.msdmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-dell-apparato-cardiovascolare/aritmie-cardiache-specifiche/fibrillazione-atriale>
- [12] A Di Carlo, L Bellino, D Consoli, F Mori, A Zaninelli, M Baldereschi, A Cattarinussi, MG D'Alfonso, C Gradia, B Sgherzi, G Pracucci, B Piccardi, B Polizzi, D Inzitari; National Research Program: Progetto FAI. La Fibrillazione Atriale in Italia. Prevalence of atrial fibrillation in the Italian elderly population and projections from 2020 to 2060 for Italy and the European Union: the FAI Project. Europace. (2019);21: 1468–1475.
- [13] Antonio Raviele, Marcello Disertori, Paolo Alboni, Emanuele Bertaglia, Gianluca Botto, Michele Brignole, Riccardo Cappato, Alessandro Capucci, Maurizio Del Greco, Roberto De Ponti, Matteo Di Biase, Giuseppe Di Pasquale, Michele Gulizia, Federico Lombardi, Sakis Themistoclakis, Massimo Tritto. Linee guida AIAC 2010 per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale. 2010. Giac. Seconda
- [14] DM Lloyd-Jones, TJ Wang, EP Leip, MG Larson, D Levy, RS Vasan, RB D'Agostino, JM Massaro, A Beiser, PA Wolf, EJ Benjamin. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. Circulation. (2004);110: 1042–1046

- [15] BP Krijthe, A Kunst, EJ Benjamin, GY Lip, OH Franco, A Hofman, JC Witteman, BH Stricker, J Heeringa. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J.* (2013); 34(35): 2746–2751
- [16] MR Reynolds, E Ellis, P Zimetbaum. Quality of life in atrial fibrillation: measurement tools and impact of interventions. *J Cardiovasc Electrophysiol.* (2008);19(7): 762–768.
- [17] Niraj Varma, Iwona Cygankiewicz, Mintu P. Turakhia, Hein Heidbuchel, Yufeng Hu, Lin Yee Chen, Jean-Philippe Couderc, Edmond M. Cronin, Jerry D. Estep, Lars Grieten, Deirdre A. Lane, Reena Mehra, Alex Page, Rod Passman, Jonathan P. Piccini, et al. 2021 ISHNE/HRS/EHRA/APHRs Collaborative Statement on mHealth in Arrhythmia Management: Digital Medical Tools for Heart Rhythm Professionals: From the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology/Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Cardiovascular Digital Health Journal.* (2021); 14(2): e009204
- [18] AliveCor. Istruzioni per l'uso di KardiaMobile 6L (AC-019). © AliveCor, Inc. 2019
- [19] <https://24sens.com/smartcorcontrol>
- [20] <https://support.apple.com/it-it/HT204666>
- [21] <https://www.apple.com/it/newsroom/2019/03/ecg-app-and-irregular-rhythm-notification-on-apple-watch-available-today-across-europe-and-hong-kong/>
- [22] MP Turakhia, M Desai, H Hedlin, A Rajmane, N Talati, T Ferris, S Desai, D Nag, M Patel, P Kowey, JS Rumsfeld, AM Russo, MT Hills, CB Granger, KW Mahaffey, MV Perez. Rationale and design of a large-scale, app-based study to identify cardiac arrhythmias using a smartwatch: The Apple Heart Study. *Am Heart J.* (2019); 207:66-75.
- [23] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03492554>
- [24] DG Wyse, AL Waldo, JP DiMarco, MJ Domanski, Y Rosenberg, EB Schron, JC Kellen, HL Greene, MC Mickel, JE Dalquist, SD Corley; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. (2002); 347:1825-33.
- [25] <https://af-ablation.org/procedure-e-terapie/terapie-farmacologiche/farmaci-antiaritmici/>
- [26] KH Kuck, J Brugada, A Fürnkranz, A Metzner, F Ouyang, KR Chun, A Elvan, T Arentz, K Bestehorn, SJ Pocock, JP Albenque, C Tondo; FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. (2016); 374:2235-2245
- [27] R Ang, G Domenichini, MC Finlay, RJ Schilling, RJ Hunter. The Hot and the Cold: Radiofrequency Versus Cryoballoon Ablation for Atrial Fibrillation. *Curr Cardiol Rep.* (2015); 17(9):631.

- [28] M Brignole, M Gammage, L Jordaens, R Sutton. Report of a study group on ablate and pace therapy for paroxysmal atrial fibrillation. Barcelona Discussion Group. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Europace*. (1999); 1:8-13
- [29] ZF Issa. An approach to ablate and pace: AV junction ablation and pacemaker implantation performed concurrently from the same venous access site. (2007); 30(9):1116-20
- [30] <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-dell-apparato-cardiovascolare/panoramica-sulle-aritmie-e-i-disturbi-della-conduzione/pacemaker-cardiaci>
- [31] https://www.treccani.it/enciclopedia/inr_%28Dizionario-di-Medicina%29/
- [32] SJ Connolly, MD Ezekowitz, S Yusuf, J Eikelboom, J Oldgren, A Parekh, J Pogue, PA Reilly, E Themeles, J Varrone, S Wang, M Alings, D Xavier, J Zhu, R Diaz, BS Lewis, H Darius, HC Diener, CD Joyner, L Wallentin; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. (2009); 361(12):1139-51.
- [33] AS Kanderian, AM Gillinov, GB Pettersson, E Blackstone, AL Klein. Success of surgical left atrial appendage closure: assessment by transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. (2008); 52(11):924-9
- [34] PB Sick, G Schuler, KE Hauptmann, E Grube, S Yakubov, ZG Turi, G Mishkel, S Almany, DR Holmes. Initial worldwide experience with the WATCHMAN left atrial appendage system for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. (2007); 49(13):1490-5.
- [35] DR Holmes, VY Reddy, ZG Turi, SK Doshi, H Sievert, M Buchbinder, CM Mullin, P Sick; PROTECT AF Investigators. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. (2009); 374(9689):534-42.
- [36] <https://www.fda.gov/medical-devices/recently-approved-devices/watchman-left-atrial-appendage-closure-device-delivery-system-and-watchman-flx-left-atrial-appendage>
- [37] Christopher E. Woods, Jeffrey Olgin. Atrial Fibrillation Therapy Now and in the Future. (2014); 114(9):1532–1546.
- [38] https://www.apple.com/legal/ifu/ecg/2-0/ecg-2-0-it_IT.pdf
- [39] Stavros Stavrakis, Paul J Garabelli, Landgrave Smith, David Albert and Sunny S Po. Abstract 15576: Clinical Validation of a Smartphone Based, 6-lead ECG Device. (2018); 136: A15576.
- [40] Jonathan Williams, Keith Pearce, Ivan Benett. The effectiveness of a mobile ECG device in identifying AF: sensitivity, specificity and predictive value. (2015); 22:70–2

[41] Deepika Narasimha MD, Nader Hanna MD, Hiroko Beck MD, Michael Chaskes MD, Robert Glover MD, Robert Gatewood MD, Mohamad Bourji MD, Gregory D. Gudleski PhD, Susan Danzer RN, Anne B. Curtis MD. Validation of a smartphone-based event recorder for arrhythmia detection. (2018);41:487-494

[42] C Lee, C Lee, C Fernando, CM Chow. Comparison of Apple Watch vs KardiaMobile: A Tale of Two Devices. (2022); 4(11):939-945

[43] N Karamichalakis, KP Letsas , K Vlachos , S Georgopoulos , A Bakalakos ,M Efremidis , A Sideris. Managing atrial fibrillation in the very elderly patient: challenges and solutions. (2015); 11:555-62

RINGRAZIAMENTI

Grazie alla Professoressa Laura Burattini per avermi dato la possibilità di studiare e approfondire un argomento così affascinante.

Grazie alla Dottoressa Agnese Sbröllini per la sua disponibilità, per avermi guidato e aiutato durante tutto il percorso di tirocinio e tesi.

Grazie alla mia famiglia per essermi sempre stata vicina e per avermi dato pieno sostegno in ogni mia scelta.

Grazie mamma, per essere sempre stata dalla mia parte, dandomi conforto nei momenti difficili e gioendo con me in quelli più felici. Ogni tuo consiglio, nelle mie scelte, mi è stato utile per pensare nel modo giusto e prendere le decisioni che mi hanno portata a esaudire i miei sogni.

Grazie babbo, perché, nonostante tu non sia un uomo di tante parole, non mi hai mai fatto mancare il tuo affetto e la tua premura. Il tuo approccio alla vita e al lavoro è stato per me un esempio da seguire, grazie a te ho capito quanto sia fondamentale impegnarmi con determinazione per realizzare i miei obiettivi.

Grazie a mia sorella per avermi dato la possibilità di essere un buon esempio per lei, migliorandomi sempre. Anche se non mi vedrai, sarò sempre dietro le quinte della tua vita.

Grazie alle mie nonne, Pupa e Mirella, per il vostro amore e la vostra bontà, perché nessuno mi vizia e coccola come fate voi. Grazie per la pazienza che mi dimostrate quotidianamente.

Grazie a Matteo per essermi sempre stato accanto e per avermi ascoltato e sostenuto pazientemente, aiutandomi nei momenti di sconforto, incoraggiandomi e gioendo con me delle mie vittorie.

Grazie a tutti i miei amici, a quelli conosciuti durante gli studi, i miei "colleghi", e a quelli che, da sempre, hanno un posto speciale nel mio cuore. Oltre ad essere grata per il vostro supporto, voglio ringraziarvi perché siete stati la mia fonte di spensieratezza e di gioia. Le risate, le serate trascorse insieme e le avventure che abbiamo vissuto sono diventate parte integrante della mia vita. Abbiamo creato ricordi indelebili e condiviso momenti speciali che saranno sempre custoditi nel mio cuore.