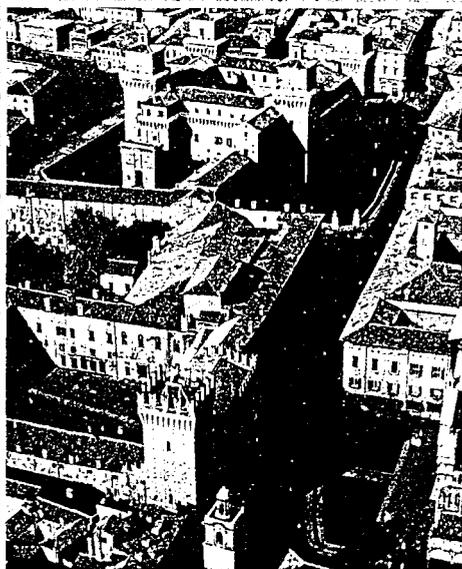




Divisione Cardiologica
Azienda Ospedaliera Arcispedale S. Anna
Ferrara

Convegno Nazionale

IL PAZIENTE CARDIOPATICO TRA PRATICA CLINICA E SVILUPPO TECNOLOGICO



Ferrara, 26 Giugno 1998

*Castello Estense
Sala dell'Imbarcadero*

ATTI

APPROCCIO TECNOLOGICO NON CONVENZIONALE ALLA TERAPIA DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

V. Barbaro, P. Bartolini, R. Bernarducci, A. Delogu, F. Martelli

Laboratorio di Ingegneria Biomedica. - Istituto Superiore di Sanità, Roma

INTRODUZIONE

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia atriale più diffusa tra la popolazione⁽¹⁾. Numerosi studi hanno dimostrato che la prevalenza della fibrillazione aumenta con l'età della popolazione. Circa lo 0,4% della popolazione o il 4% della popolazione di 60 o più anni soffre di fibrillazione atriale cronica⁽²⁾ ed è proprio tale cronicità, associata ad un aumento del rischio di mortalità⁽³⁾ e della probabilità dell'insorgenza di cardiopatie dilatative e modificazioni strutturali e morfologiche degli atri, a rendere questa patologia significativa dal punto di vista socioeconomico. Inoltre, l'evidenza di come la fibrillazione atriale parossistica (più facilmente cardiovertibile)⁽⁴⁾, tenda ad evolvere in cronica, rende palese l'importanza di una terapia efficace nel trattamento di questa aritmia.

Le terapie attualmente considerate nel trattamento della fibrillazione atriale sono di tipo farmacologico, chirurgico o elettrico. Mentre sono abbastanza chiari i limiti ed i rischi delle prime due classi di terapie, ancora non del tutto esplorate sono le possibilità della terapia elettrica, che è l'oggetto del presente lavoro.

LA TERAPIA ELETTRICA

Non è attualmente noto in letteratura quali siano le caratteristiche ottimali di uno shock elettrico endocavitario in grado di interrompere la fibrillazione atriale. Esiste un certo grado di accordo nel considerare due parametri di interesse che ne definiscono l'efficacia: la soglia di defibrillazione (DFT), di solito espressa in unità di energia (J) e la forma d'onda dello shock. In generale, gli studi elettrofisiologici finora effettuati sono stati diretti alla riduzione delle energie medie necessarie alla cardioversione della fibrillazione atriale, e ciò per diversi motivi:

1. bassi livelli di energia sono intrinsecamente più sicuri, minimizzando il rischio proaritmico. Sebbene esistano in letteratura⁽⁵⁾ casi di studio che riportano la fattibilità della defibrillazione endocavitaria ad alta energia (>70 J), non sono note evidenze che ne documentino una migliore efficacia.

2. bassi livelli di energia possono essere compatibili con l'utilizzo di apparecchiature automatiche impiantabili, e questo per consentire una durata accettabile della vita utile del dispositivo.

3. bassi livelli di energia non pongono problemi particolari nella scelta di cateteri.

4. bassi livelli di energia sono sicuramente più tollerabili da parte di pazienti consci. Questo, nell'ottica di un approccio automatico alla terapia della FA, è un fattore di sicura importanza, tenuto conto che, mentre nel caso della fibrillazione ventricolare (FV) è accettabile l'uso di uno shock inabilitante come salvavita, nella terapia della FA l'aspetto della tollerabilità della terapia da parte di un paziente conscio assume certamente posizioni prioritarie.

Per quanto riguarda la forma d'onda associata allo shock, gli studi elettrofisiologici finora prodotti dalla comunità scientifica sono stati influenzati da due fattori: il primo, storico, consiste nella considerevole esperienza clinica accumulatasi nello studio della fibrillazione ventricolare; il secondo, forse più limitante, è evidenziabile nei limiti tecnici riscontrabili nei più comuni apparati commercialmente disponibili in grado di erogare shock per la defibrillazione. Questi dispositivi infatti utilizzano tipicamente la scarica di un condensatore, mezzo semplice, sicuro ed economico atto a produrre uno shock ad alta tensione di adeguata energia. L'utilizzo del condensatore è poi particolarmente stringente nel caso di dispositivi impiantabili, nei quali la miniaturizzazione richiede sorgenti di energia di piccole dimensioni e bassa potenza. Tale approccio, però, soffre di differenti limitazioni tecniche: innanzitutto il tempo necessario alla carica del condensatore è piuttosto lungo (nei defibrillatori impiantabili è di diversi secondi), e proporzionale alla energia immagazzinata. Questo fa sì che non sia possibile, ad esempio, erogare shock alla massima energia in intervalli di tempo brevi.

Inoltre la forma d'onda generabile a partire da questi dispositivi è legata a quella (esponenziale) della scarica del condensatore. Tutti i defibrillatori ventricolari impiantabili attualmente in commercio, basati sull'utilizzo di un condensatore come generatore di scarica, soffrono di questo tipo di limitazione. La forma d'onda erogata da questi dispositivi è sempre del tipo di una esponenziale troncata: il troncamento è necessario per evitare l'effetto proaritmico delle basse tensioni presenti alla fine della scarica del condensatore. Per ridurre l'energia di defibrillazione, è stato introdotto l'utilizzo delle forme bifasiche, anch'esse generate a partire dall'utilizzo di condensatori; queste forme d'onda hanno dimostrato di essere efficaci nella defibrillazione ventricolare con soglie d'energia considerabilmente minori^{(6),(7),(8)}. Studi particolareggiati sono stati effettuati sulla durata ottimale delle fasi in defibrillazione atriale, sul tilt dell'esponenziale, e sull'ampiezza delle fasi stesse^{(9),(10)}, sia nel tentativo di diminuire la soglia di defibrillazione che di minimizzare il dolore percepito dal paziente ma i risultati, oltre che discordanti, sono comunque relativi ad energie di defibrillazione dell'ordine del Joule (da 1.5 J a 18 J⁽¹¹⁾). Solo pochi studi sono stati

effettuati sull'efficacia di forme d'onda non strettamente convenzionali ⁽¹²⁾, con risultati apprezzabili soprattutto ai fini della riduzione delle energie necessarie alla defibrillazione. I risultati non definitivi di questi studi evidenziano come sia necessario impegnare risorse nel tentativo di ridurre la soglia di defibrillazione a valori minori di quelli attualmente efficaci. Questo per una serie di ragioni, prime tra tutte la soglia del dolore del paziente che è legata all'energia erogata. Energie attorno ad 1 Joule sono percepite come poco tollerabili dalla maggioranza (60%) dei pazienti ⁽⁹⁾ che, nell'ottica di una terapia automatica erogata da un dispositivo impiantabile, sono consci. Riduzioni della soglia di energia possono essere tentate investigando sia sulle forme d'onda dello stimolo che su una configurazione ottimale di elettrodi.

Il lavoro portato avanti nel Laboratorio di Ingegneria Biomedica dell'Istituto Superiore di Sanità nell'ambito del sottoprogetto "Endoprotesi cardiovascolari" del progetto di ricerca "Sostituzioni funzionali, organi artificiali e trapianti d'organo", finanziato con una quota pari all'1% del Fondo Sanitario Nazionale, è nato dalla convinzione che differenti approcci nello studio della fibrillazione atriale potrebbero essere tentati allo scopo di ridurre la soglia di defibrillazione e la percezione del dolore. Innanzitutto la forma d'onda dello shock di defibrillazione può essere ulteriormente investigata e potrebbe essere studiata l'efficacia di stimoli consecutivi sincronizzati al QRS per evitare indesiderati effetti proaritmici.

Altre strade percorribili potrebbero essere quelle della stimolazione multisito (o multipath, ⁽¹³⁾) che sembra proporre buoni risultati nella riduzione dell'energia erogata. Inoltre, alternative promettenti potrebbero essere quelle relative alla erogazione di shock a corrente costante, nell'evidenza che il parametro di maggiore interesse nella definizione della soglia di defibrillazione non sia l'energia erogata, ma bensì la corrente efficace che si è in grado di fare scorrere nella zona di interesse. Si vede quindi che per percorrere le diverse strade disponibili sarebbe opportuno disporre di un apparato tanto più aperto e versatile possibile.

Nell'ambito del Progetto summenzionato è in avanzata fase di realizzazione un sistema avente le seguenti caratteristiche:

- stimolazione a media/bassa energia (<2J).
- sincronizzazione dello shock con il complesso QRS.
- possibilità di erogare shock programmabili nella morfologia, nella temporizzazione e nelle eventuali ripetizioni degli stessi.
- possibilità di funzionamento a corrente costante (e quindi efficacia dello shock indipendente dal carico) per ottimizzare il trasferimento di energia.
- modularità del sistema, per l'utilizzo in protocolli di stimolazione multisito.

La filosofia sottostante questo tipo di approccio naturalmente prescinde da valutazioni tecniche sulla odierna fattibilità di un dispositivo impiantabile dotato di queste possibilità, ma si limita ad investigare le possibilità di terapie elettriche non tradizionali.

A tale scopo è stato realizzato un sistema di stimolazione in grado di erogare shock di forma d'onda completamente programmabile, sia nell'ampiezza, che nella durata, che

nella fase. Questo risultato è stato reso possibile sviluppando un dispositivo che non si affidasse al classico condensatore come elemento di generazione dello shock, ma realizzato sviluppando un amplificatore di potenza ad alta corrente in grado di amplificare le forme d'onda provenienti da un generatore di forme d'onda arbitrarie molto versatile, in grado di produrre in uscita stimoli che possono essere programmati opportunamente dall'operatore. L'erogazione della terapia avviene in modo sincrono al primo fronte d'onda QRS, applicando così in piena sicurezza lo shock desiderato prima dell'inizio del periodo vulnerabile ventricolare.

La stimolazione può avvenire secondo due modalità :

- singola, nella quale lo shock con forma d'onda programmata viene applicata durante un singolo complesso QRS
- ripetuta, secondo la quale lo shock viene erogato più volte in corrispondenza a QRS successivi.

DESCRIZIONE DEL SISTEMA

Il sistema si compone di un generatore di forme d'onda programmabile (Tektronix AWG2021), da un circuito di sensing e da uno stadio di amplificazione e potenza, questi ultimi interamente progettati e realizzati presso il Laboratorio di Ingegneria Biomedica dell'Istituto Superiore di Sanità. Lo schema a blocchi del sistema completo è visibile in Fig. 1. Il segnale ECG ventricolare, prelevato in superficie o endocavitario, viene utilizzato per la sincronizzazione dello shock con il complesso QRS. Il segnale di sincronismo fa partire

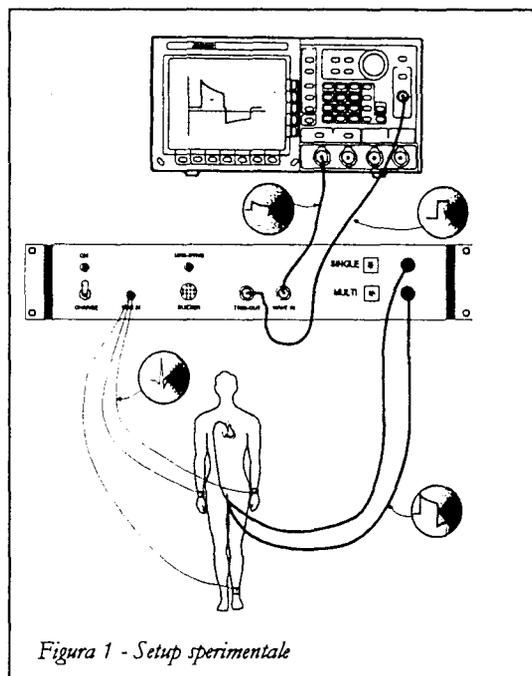


Figura 1 - Setup sperimentale

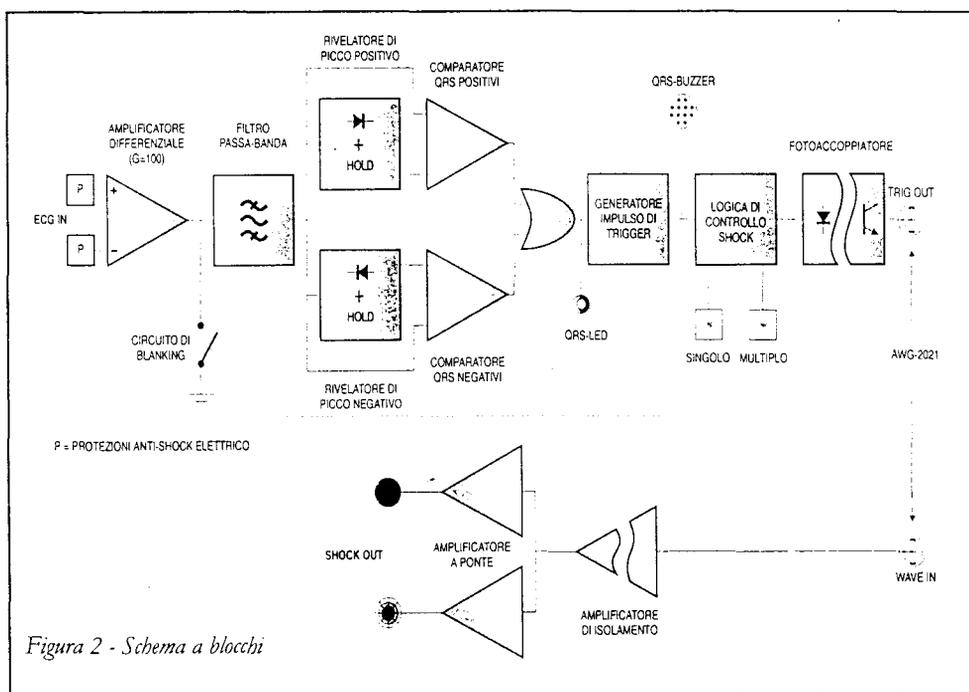
la generazione della forma d'onda di shock del generatore AWG2021, che però, essendo a bassissima energia (max 5Vpp, con impedenza d'uscita pari a 50), viene opportunamente amplificata da un amplificatore ad alta potenza (120Vpp, impedenza d'uscita <math><0.5</math>, corrente massima 30A) e inviata al cuore per mezzo di uno o più elettrocateteri. L'operatore può scegliere se fornire uno shock singolo o più shock multipli successivi, sempre sincronizzati sul primo fronte del complesso QRS. Il sistema amplificatore + trigger è alimentato a batterie ricaricabili, e l'interfaccia da e verso il generatore AWG2021, alimentato a rete, è effettuata per mezzo di isolatori ottici, ai fini della sicurezza del paziente e dell'operatore.

APPARATO DI SINCRONIZZAZIONE ED AMPLIFICAZIONE

Lo schema a blocchi interno dell'apparato è visibile nella figura seguente.

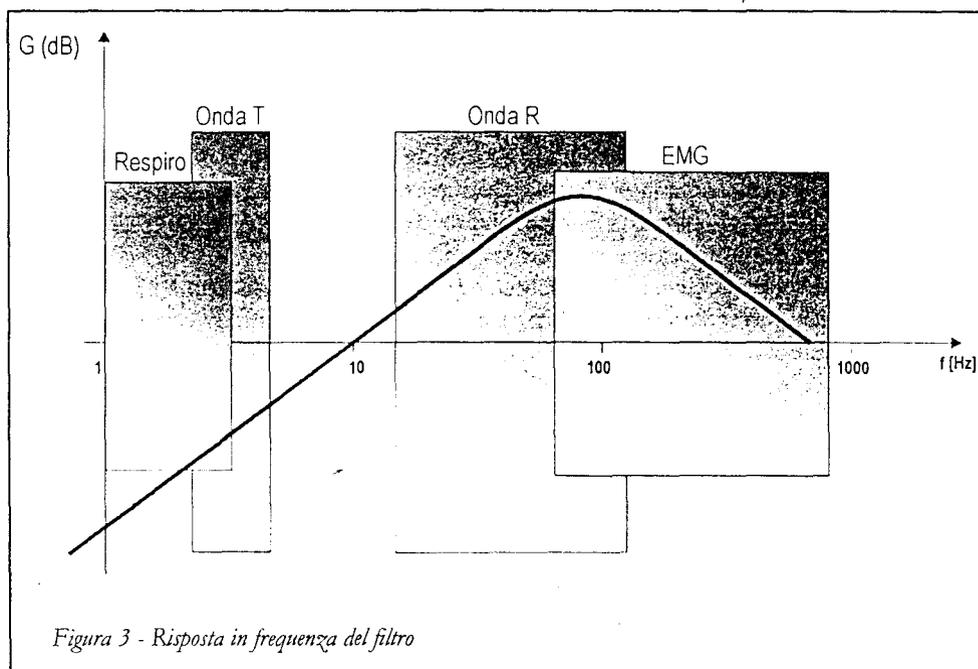
• Stadio trigger

Questo stadio genera un segnale di sincronismo in corrispondenza del primo fronte (tratto Q-R) dell'ECG ventricolare, indipendentemente dalla sua polarità e dal suo livello (120mV). Lo stadio di ingresso, protetto nei riguardi di correnti di fuga verso il paziente anche in condizioni di primo guasto, è fornito di doppia protezione da shock elettrici ed è caratterizzato da un'alta reiezione ai disturbi di modo comune (115dB) come sono, tipicamente, quelli indotti dalla rete di alimentazione a 220V - 50Hz. Il segnale, amplificato di 100 volte, viene poi filtrato da un filtro passa-banda, in modo da eliminare



tutte le componenti indesiderate che potrebbero causare false sincronizzazioni (potenziali muscolari, movimento, respiro, onda T). Dalla Fig. 3 si nota come la risposta in frequenza del filtro utilizzato corrisponda alla banda di frequenze dell'onda R dell'ECG (circa 15150 Hz). Il segnale così "ripulito" viene poi inviato agli ingressi di due rivelatori di picco e al successivo stadio di comparazione a doppia soglia. La soglia di quest'ultimo è adattativa nei confronti del segnale ECG, evitando complesse regolazioni nei vari casi che possono presentarsi (ECG esterno o endocavitario, differenze di livello da paziente a paziente). A causa dell'adattività delle soglie, è stato necessario implementare un circuito di blanking

durante l'erogazione dello shock allo scopo di evitare bruschi innalzamenti delle soglie che avrebbero potuto compromettere l'erogazione di shock multipli successivi. L'uscita del comparatore a doppia soglia va al generatore di trigger, che fornisce un intervallo fisso per la sincronizzazione del generatore AWG2021 ed il blanking, di durata ovviamente minore del periodo minimo dell'ECG ventricolare (sempre per consentire shock multipli); nel nostro caso tale durata è stata fissata pari a 200msec. L'uscita di trigger viene poi accoppiata tramite un optoisolatore al generatore AWG2021, per i motivi di sicurezza elettrica in precedenza espressi. Infine, è da notare il circuito di controllo della modalità di stimolazione: shock singolo o multiplo.



STADIO AMPLIFICAZIONE DI POTENZA

Il segnale proveniente dal generatore AWG2021 viene accoppiato otticamente all'amplificatore di potenza. Questo stadio è un classico amplificatore a ponte, accoppiato in AC in ingresso e in DC in uscita, con banda passante 5Hz..20kHz, tensione massima di 120Vpp e corrente massima di 30A. Il guadagno è fissato a 30, essendo possibile comunque la regolazione dell'intensità dello shock per mezzo del regolatore di ampiezza del generatore AWG2021. Sono stati inoltre impiegati particolari accorgimenti per evitare il passaggio di correnti di dispersione indesiderate verso il paziente. L'amplificatore dispone infine di fusibili di protezione sulle alimentazioni e sulle uscite.

BATTERIE

Il sistema è alimentato tramite accumulatori ermetici al piombo acido, collegati in serie per ottenere la tensione nominale di 60V (massima 75V). Derivazioni da due accumulatori forniscono le tensioni a 12V necessarie per il funzionamento degli stadi di sensing. La ricarica delle batterie avviene per mezzo di un caricabatterie alimentato da rete, limitato in corrente, protetto da fusibili in ingresso ed in uscita e fornito di doppio isolamento dalla rete ai fini della sicurezza elettrica. Per lo stesso motivo la ricarica viene automaticamente disabilitata durante il funzionamento del sistema.

GENERATORE DI FORME D'ONDA ARBITRARIE

Il generatore di forme d'onda arbitrarie AWG2021 della Tektronix, utilizzato nel presente sistema, è uno strumento in grado di generare forme d'onda completamente programmabili. È dotato di due canali indipendenti, ciascuno con il proprio convertitore D/A a 12bit, di una memoria dati di 256Kwords, e di un clock interno regolabile tra 10 Hz e 250 MHz. L'ampiezza massima del segnale di uscita è pari a 5Vpp con impedenza pari a 50. Le forme d'onda possono essere costruite sia tramite equazioni che tramite serie di punti. È possibile l'editing e la concatenazione di varie forme d'onda, e la memorizzazione delle stesse su supporto magnetico floppy-disk. Un solo canale viene utilizzato come ingresso dell'amplificatore ad alta potenza, e le forme d'onda vengono generate sulla base dei seguenti parametri impostabili

- ampiezza (50mV5V)
- offset (-2.5+2.5V)
- periodo di ripetizione (40ns100s)

SVILUPPI FUTURI

Lo sviluppo del sistema sopra descritto è finalizzato alla sperimentazione di approcci non convenzionali (forme d'onda, defibrillazione multisito, a corrente costante) nello studio della terapia elettrica della FA, e verrà presto utilizzato con la collaborazione di tre unità cliniche dopo aver messo a punto dei protocolli sperimentali su animale che consentano di valutare l'efficacia del sistema nella defibrillazione atriale a bassa energia. Il fine ultimo dello studio è la riduzione a livelli di energia di defibrillazione a valori notevolmente inferiori a quelli correnti, con l'obiettivo di arrivare al disotto della soglia della percezione del dolore. Pur tenendo conto, infatti, della soggettività di questa soglia, il rispetto della stessa va considerato come condizione necessaria per la continuazione degli studi su un defibrillatore atriale completamente automatico ed impiantabile.

Bibliografia

- (1) Kalman JM, Tonkin AM - Atrial fibrillation: epidemiology and the risk and prevention of stroke. PACE 1992, 15:1332-1338
- (2) Jung F, DiMarco JP - Treatment strategies for atrial fibrillation. Am J Med 1998 Mar 104(3):272-286.

- (3) Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, Kannel WB, D'Agostino RB - Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke and medical costs. *Arch Inter Med* 1998 Feb 9; 158(3):229-234.
- (4) Lau CP, Lok NS - A comparison of transvenous atrial defibrillation on acute and chronic atrial fibrillation and the effect of intravenous sotalol on human atrial defibrillation threshold. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997 Oct; 20 (10 Pt 1): 2442-2452.
- (5) Mansourati J, Larlet JM, Salaun G, Maheu B, Blanc JJ - Safety of high energy internal cardioversion for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997 Aug; 20: 8 Pt 1, 1919-23.
- (6) Gurvich NL, Markarychev VA - Defibrillation of the heart with biphasic electrical impulses *Kardiologija* 1967;7:109-112.
- (7) Schuder JC, McDaniel WC, Stoeckle H - Defibrillation of 100-kg calves with asymmetrical, bidirectional, rectangular pulses. *Cardiovascular Res* 1984;18:419-426.
- (8) Dixon EG, Tang ASL, Wolf PD, et al. - Improved defibrillation thresholds with large contoured epicardial electrodes and biphasic waveforms. *Circulation* 1987;76:1176-1184.
- (9) Tomassoni G, Newby KH, Kearney MM, Brandon MJ, Barold H, Natale AJ - Testing different biphasic waveforms and capacitances: effect on atrial defibrillation threshold and pain perception. *Am Coll Cardiol*, 1996, Sept, 28:3, 695-9.
- (10) Cooper RA, Johnson EE, Wharton JM - Internal atrial defibrillation in humans. Improved efficacy of biphasic waveforms and the importance of phase duration. *Circulation*, 1997, Mar 95:6, 1487-96
- (11) Neri R, Palermo P, Cesario AS, Baragli D, Amici E, Gambelli G - Internal cardioversion of chronic atrial fibrillation in patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997 Sep;20 (9 Pt 1):2237-2242
- (12) Rounded Biphasic waveform reduces energy requirements for transvenous catheter cardioversion of atrial fibrillation and flutter Harbinson MT; Allen JD; Imam Z; Dempsey G; Anderson JM; Ayers GM; Adgey AAPacing *Clin Electrophysiol*, 1997 Jan 20:1 Pt 2, 226-9.
- (13) Cooper RA, Smith WM, Ideker RE - Internal cardioversion of atrial fibrillation: marked reduction in fibrillation threshold with dual current pathways. *Circulation* 1997 Oct 21 ; 96(8):2693-2700

8

T6



Divisione Cardiologica
Azienda Ospedaliera Arcispedale S. Anna
Ferrara

Attestato di partecipazione

Si attesta che il Dott./Prof.

Francesco Martelli

ha partecipato, in qualità di Relatore/Moderatore,
ai lavori del Convegno nazionale

**IL PAZIENTE CARDIOPATICO
TRA PRATICA CLINICA
E SVILUPPO TECNOLOGICO**

che si è tenuto a Ferrara il 26 Giugno 1998

Ferrara, 26 Giugno 1998

Il Presidente del Convegno

Prof. Gian Enrico Antonioli