UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MESSINA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE

DOTTORATO XXXI CICLO IN SCIENZE BIOMEDICHE CLINICHE E SPERIMENTALI

Coordinatore Dottorato: Ch.mo Prof. E. Spina

ALGORITMI DI RICONOSCIMENTO DELLE ARITMIE NEI DEFIBRILLATORI IMPIANTABILI: RUOLO EMERGENTE DEI DISCRIMINATORI DINAMICI

Tesi di Dottorato del

Dott. Pasquale Crea

Relatore/Tutor: Ch.mo Prof. Giuseppe Oreto

SSD MED 11

Correlatore Ch.mo Prof. Francesco Luzza

Anno Accademico 2017/2018

Dedico questa tesi a Teresa e Bruna,

la loro fiducia è stata la mia forza motrice

Indice

1. Introduzione

2. Elettrogrammi endocavitari e Sensing

- ✓ Oversensing di segnali intracardiaci fisiologici
- ✓ Oversensing di segnali extracardiaci

3. Algoritmi di discriminazione dei defibrillatori

4. Ruolo emergente dei discriminatori dinamici

5. Studio Sperimentale: analisi dell'intervallo PPI post-ATP

    5.1 Metodi

    5.2 Risultati

6. Conclusioni

1. Introduzione

L'impianto dei defibrillatori impiantabili (ICD) ha subito un notevole incremento negli ultimi anni. Il primo utilizzo di questi dispositivo è stato in soggetti resuscitati da arresto cardiaco e quindi soggetti ad un notevole rischio di recidiva di eventi fatali. Attualmente l'impianto di ICD in prevenzione primaria è sempre piu' diffuso e annovera tra le cause piu' frequenti una severa disfunzione ventricolare sinistra, forte predittore di rischio di aritmie ventricolari minacciose. Esistono inoltre cause genetiche o congenite che, in determinate condizioni, aumentano il rischio di morte improvvisa in maniera significativa e perciò risultano tra le indicazioni all'impianto di un defibrillatore. Il defibrillatore impiantabile è l'unico presidio realmente efficace nella prevenzione della morte improvvisa. Tuttavia l'impianto di un ICD espone il paziente a due tipi di rischi. Un primo rischio legato alla procedura di impianto in sé e alle relative possibili complicanze: ematomi, infezioni, etc.. Un secondo rischio è legato alla possibilità che il device non riconosca correttamente le aritmie su cui intervenire e eroghi terapie, tra cui lo shock, in maniera inappropriata.[1]

2. Elettrogrammi endocavitari e Sensing

Il sensing dell'attività cardiaca spontanea e il riconoscimento delle aritmie governano le terapie elettriche di pacemaker e defibrillatori impiantabili (ICD). Quando un fronte di depolarizzazione passa vicino la punta di un elettrodo intracardiaco si verifica una deflessione nell'elettrogramma endocavitario registrato, che viene amplificata, filtrata e digitalizzata. Quando il sistema di sensing determina che un evento, atriale o ventricolare, di depolarizzazione è avvenuto, tale evento è definito sentito. I pacemaker ed i defibrillatori bicamerali hanno sistemi separati per il sensing di atrio e ventricolo.[2]

Il sensing si definisce appropriato se viene registrato un singolo evento sentito per ogni fronte d'onda nella camera corrispondente. L'incapacità di sentire un fronte d'attivazione si definisce undersensing e può causare stimolazione inappropriata o incapacità del dispositivo di riconoscere aritmie. L'Oversensing invece si verifica quando segnali non fisiologici, che non riflettono la depolarizzazione miocardica locale, risultano sentiti.

L'Oversensing può causare l'inibizione inappropriata della stimolazione o errato riconoscimento e trattamento di aritmie non esistenti.

Gli algoritmi di riconoscimento processano gli eventi sentiti e identificano, quindi, il ritmo cardiaco. Tale classificazione governa le terapie antibradicardiche e antitachicardiche (nei defibrillatori impiantabili) ed agisce sostanzialmente battito-battito.[1]

Nei defibrillatori impiantabili è fondamentale il corretto riconoscimento della fibrillazione ventricolare e della tachicardia ventricolare polimorfa, eventi aritmici caratterizzati spesso da una rapidità dei segnali endocavitari, spesso però di basso voltaggio. Si pone quindi la necessità di avere, da un lato, una alta sensibilità al fine di discriminare correttamente tali aritmie evitando, d'altro canto, l'oversensing di segnali in particolare cardiaci o extracardiaci durante il ritmo normale. A tale scopo glli ICD usano meccanismi automatici di regolazione della sensibilità basati sull'ampiezza dell'onda R. [1]

Alla fine dell'onda R sentita, dopo un periodo di blanking la soglia di sensibilità risulta alta e decresce gradualmente fino alla soglia minima

impostata. A differenza di una soglia di sensibilità fissa, un adattamento automatico diminuisce notevolmente il rischio di oversensing dell'onda T.[1]

- ✓ **Oversensing di segnali intracardiaci fisiologici**

L'oversensing di segnali fisiologici intracardiaci risulta in 2 eventi ventricolari sentiti per ogni ciclo cardiaco, potendo portare ad una inappropriata diagnosi di fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare.[1]

a) Oversensing onda T

L'Oversensing dell'onda T è la piu' comune causa di oversensing di segnali intracardiaci. La diagnosi è spesso facilitata dall'alternanza stabile di ciclo dei segnali ventricolari con una concomitante alternanza morfologica. L'Oversensing dell'onda T può essere diviso in tre classi: post-stimolazione, in presenza di onda R di ampio voltaggio (> 3 mV) in ritmo spontaneo od in presenza di onda R di basso voltaggio (< 3 mV). L'oversensing poststimolazione può ridurre il ciclo di stimolazione ma non causa solitamente diagnosi inappropriate. E' risolvibile prolungando il blanking post-stimolazione. L'oversensing delle onde T spontanee si verifica

solitamente nel contesto di onde R di bassa ampiezza, essendo la soglia di sensibilità dipendente dal voltaggio dell'onda R precedente. In tali situazioni spesso anche la diagnosi di fibrillazione ventricolare può essere inficiata e una revisione dell'impianto è valutabile ai fini della sicurezza.

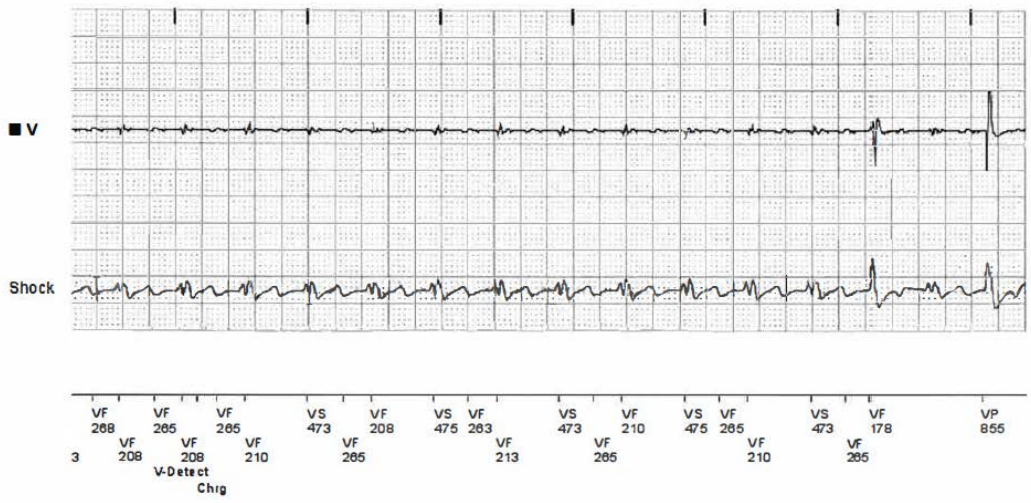

Figura 1 *Esempio di Oversensing onda T*

Recentemente sono stati sviluppati alcuni algoritmi in grado di differenziare le onde T dalle onde R in base alle frequenze del segnale. L'utilizzo di tali algoritmi può ridurre il rischio di oversensing dell'onda T.

b) Doppio conteggio onda R

Il doppio conteggio dell'onda R si verifica se la durata del segnale EGM sentito supera il breve periodo di blanking programmato negli ICD.

Clinicamente tale evenienza è relativamente rara. Essa dipende sostanzialmente da un ritardo ventricolare locale nel ritmo spontaneo o risultante dall'uso di farmaci antiaritmici come i bloccanti dei canali del sodio o in corso di iperkaliemia. Anche nel doppio conteggio dell'onda R si verifica un caratteristico pattern dei cicli ventricolari alternante o "a binario".

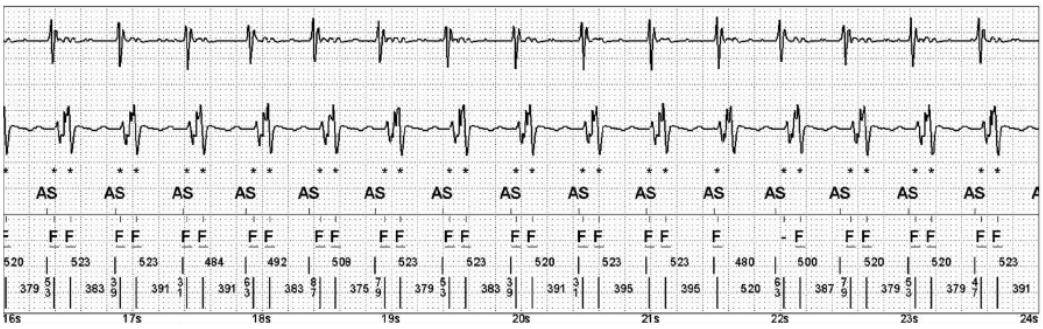

Figura 2 *Esempio di doppio conteggio onda R*

Di solito l'intervallo breve misura circa 20 ms di piu' rispetto all'intervallo di blanking programmato e cade quindi nell'intervallo VF. Un prolungamento dell'intervallo di blaniking solitamente risolve il problema.

c) Oversensing onda P

L'oversensing dell'onda P può intervenire se il coil distale di un elettrodo bipolare integrato è nelle vicinanze della valvola tricuspide e l'intervallo PR supera il periodo i blanking ventricolare post-atriale. Sebbene raro è un

fenomeno che può riscontrarsi nei bambini o in adulti in caso di malposizionamento del catetere nella porzione prossimale o di inflow del ventricolo destro. Qualora il fenomeno fosse persistente spesso si rende necessaria una revisione dell'impianto.

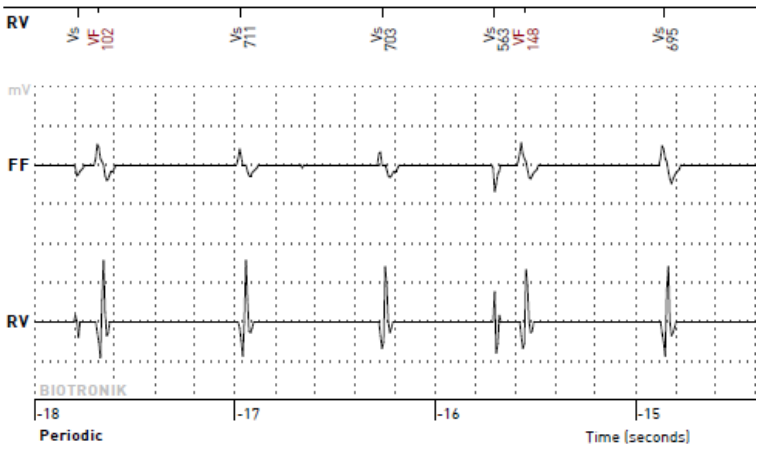

Figura 3 *Esempio di oversensing onda P*

✓ **Oversensing di segnali extracardiaci**

La caratteristica distintiva dell'oversensing di segnali extracardiaci è la presenza di rumore ad alta frequenza con un rapporto incostante con il ciclo cardiaco.

a) Interferenza elettromagnetica esterna

L'oversensing da interferenza elettromagnetica si manifesta solitamente su tutti i canali presenti (atriale e ventricolare ad esempio). Può manifestarsi in

modo continuo o spesso intermittente in relazione ai sistemi di regolazione automatica del sensing. Alcune case produttrici hanno sviluppato algoritmi specifici capaci di identificare il rumore da interferenza elettromagnetica ed inibire le terapia inappropriate conseguenti.

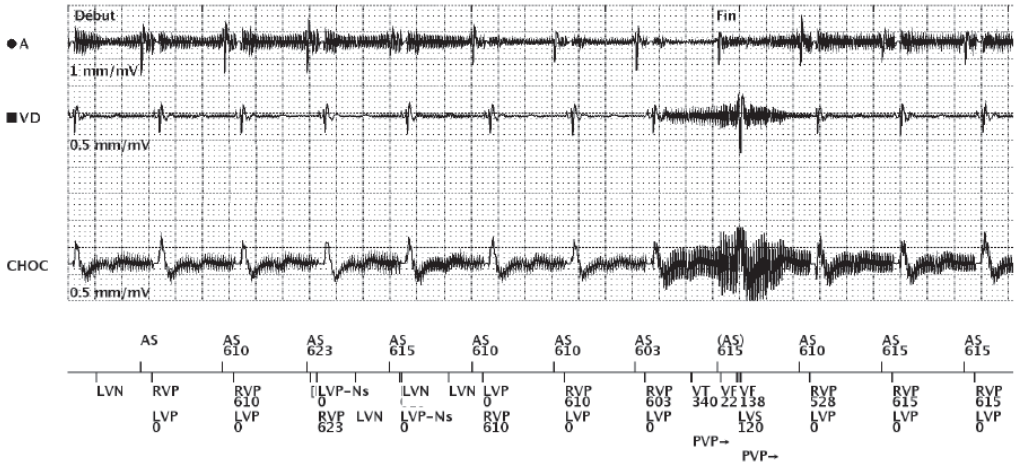

Figura 4 *EMI su canale atriale e ventricolare*

b) Integrità del catetere e problemi di connessione

Una causa di oversensing può essere una perdità di integrità del conduttore dell'elettrodo o del materiale di isolamente, può correlarsi a interazioni meccaniche con altri cateteri o derivare da problemi di connessione. Il ciclo dei segnali di oversensing di solito cade nella finestra di riconoscimento della fibrillazione ventricolare (RR<200 ms con segnali ampiamente variabili in

frequenza e ampiezza). Intervalli molto brevi vengono scartati dagli attuali defibrillatori essendo compresi nella finestra di blanking ventricolare (120-150 ms). Nei defibrillatori Medtronic intervalli RR non fisiologici vengono considerati come una stima di possibile avvertimento per l'integrità del catetere stesso. Un sensing integrity counter (SIC) alto o in crescita rapida (totale>300 or 10/giorno per 3 giorni consecutivi) è un indicatore sensibile di possibile rottura del catetere.

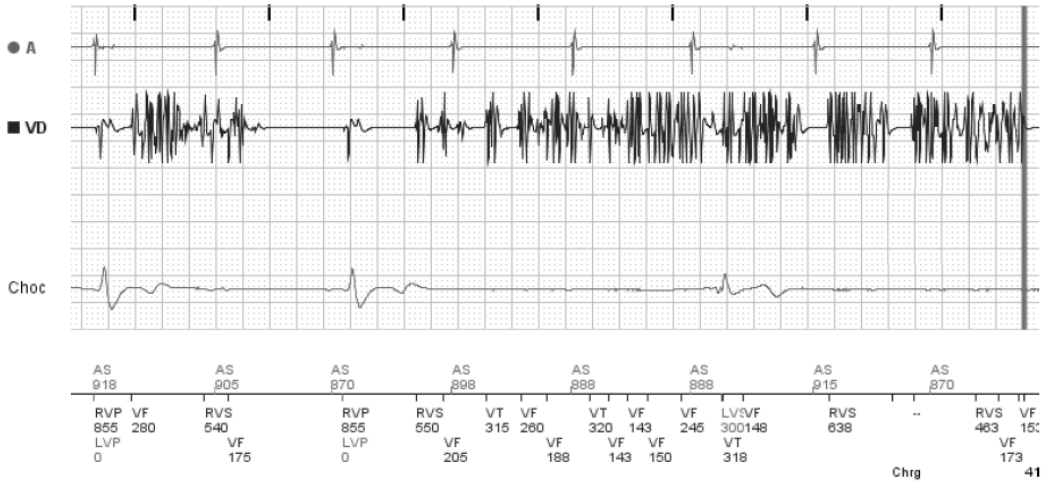

Figura 5 *Oversensing da frattura di caterere ventricolare destro*

Gli attuali defibrillatori e pacemaker effettuano giornalmente controlli dell'impedenza dei cateteri e per la maggior parte dei produttori è possibile attivare (o è presente di default) un allarme acustico in grado di avvisare il

paziente del malfunzionamento e quindi di prevenire adeguatamente eventuali terapie inappropriate.

c) Oversensing da miopotenziali

L'oversensing da miopotenziale si verifica solitamente per contrazioni diaframmatiche o pettorali. Di solito si manifestano nella porzione telediastolica del ciclo cardiaco, durante le fasi di massima sensibilità del device.

Figura 6 *Rumore da oversensing potenziali muscolari diaframmatici*

L'oversensing da miopotenziali diaframmatici si verifica piu' frequentamente in maschi con catetete ventricolare destro posizionato in sede apicale e sensing bipolare integrato sul coil. Il difetto di sensing è arginabile modificando la soglia di sensing (in range comunque di sicurezza per la zona di riconoscimento della fibrillazione ventricolare) o aumentando la frequenza di stimolazione. L'oversensing da potenziali pettorali solitamente si manifesta sul campo largo (cassa-punta) e quindi non interessa il bipolo distale del catetere ventricolare destro dando raramente vita a shock inappropriati da oversensing. Può tuttavia essere concausa di errori di discriminazione in corso di aritmie.

3. Algoritmi di discriminazione dei defibrillatori

Il processo di riconoscimento di un evento aritmico inizia con il rilevamento della tachicardia sulla base della durata dell'evento e della frequenza del ciclo. Superati dei cut-off di durata e frequenza impostabili un evento aritmico viene riconosciuto come tale e si attiva la fase di discriminazione.[1]

1) Fase di riconoscimento

La fase di riconoscimento prevede il conteggio degli eventi ventricolari rapidi e deve essere tollerante ad un eventuale undersensing della fase iniziale di una fibrillazione ventricolare. Solitamente infatti è quindi necessario vengano riconosciuti circa il 70-80% di cicli rapidi in una finestra oscillante tra 10 e 40 battiti per poter soddisfare i criteri programmati. [1]

2) Discriminatori

I discriminatori rappresentano una serie di condizioni programmabili utili al corretto riconoscimento e trattamento delle aritmie. Lo scopo è differenziare aritmie sopraventricolari, sostanzialmente benigne, da aritmie ventricolari

rapide, minacciose per la vita, e necessitanti quindi di trattamento immediato. [1]

A) Defibrillatori monocamerali

Nei defibrillatori monocamerali i discriminatori normalmente utilizzati sono: la regolarità degli intervalli RR, l'insorgenza improvvisa dell'aritmia e la morfologia del complesso ventricolare. [1]

La regolarità degli intervalli RR, definita anche criterio di "stabilità", è utile per distinguere la fibrillazione atriale ad elevata risposta ventricolare (solitamente irregolare) dalla tachicardia ventricolare (solitamente regolare). Tale parametro perde però di utilità quando la frequenza ventricolare è molto alta in quanto anche la fibrillazione atriale risulta relativamente regolare in tale condizione. D'altro canto l'utilizzo di farmaci antiaritmici può alterare la regolarità di ciclo di una tachicardia ventricolare inibendo l'attivazione delle terapie adeguate. Infine la tachicardia ventricolare polimorfa risulta solitamente irregolare e può indurre un falso riconoscimento.

L'insorgenza improvvisa dell'aritmia risulta fondamentale nel distinguere la tachicardia sinusale (ad insorgenza graduale) dalle aritmie ventricolari (ad insorgenza improvvisa). Tale criterio non discrimina correttamente

eventuali tachicardie ventricolari insorgenti durante tachicardia sinusale o tachicardie con insorgenza improvvisa ma inizialmente al di sotto della finestra di riconoscimento. In questo caso l'accelerazione graduale dell'aritmia che accompagna l'entrata in zona di terapia provoca una errata discriminazione come tachicardia sinusale. L'insorgenza improvvisa inoltre non discrimina correttamente altre tachicardie sopraventricolari con esordio brusco (atriale, nodale, da rientro AV).

La morfologia del segnale EGM ventricolare rappresenta, da sola o in combinazione con la stabilità, il miglior discriminatore per la diagnosi iniziale di tachicardia ventricolare. Esso è l'elemento chiave degli algoritmi di riconoscimento delle aritmie nei defibrillatori sia monocamerali che bicamerali. In sostanza il criterio di morfologia confronta l'elettrogramma dell'aritmia con un modello acquisito durante ritmo spontaneo. In assenza di un livello di corrispondenza impostabile il discriminatore indica l'aritmia come ventricolare e quindi da trattare. Esistono tuttavia delle limitazioni all'utilizzo di tale discriminatore che possono portare ad un errato riconoscimento: 1) una inaccurata raccolta del modello di EGM durante ritmo spontaneo; 2) il clippaggio dell'EGM che rende non attendibile il

campione di EGM ventricolare preso in considerazione; 3) errori di allineamento durante il confronto tra EGM attuale e modello; 4) oversensing dei miopotenziali pettorali che possono alterare la morfologia del complesso ventricolare sul campo largo; 5) aberranza tachicardia dipendente che condiziona un cambio di morfologia dell'EGM ventricolare in presenza di aritmia sopraventricolare; 6) distorsione post-shock del segnale EGM ventricolare che può perdurare anche per alcuni minuti.

B) Defibrillatori bicamerali o biventricolari

Il grande vantaggio dei dispositivi bicamerali, e biventricolari di conseguenza, è il confronto della frequenza di attività atriale e ventricolare, atto che sostanzialmente domina l'algoritmo diagnostico. E' possibile quindi si verifichino tre condizioni : a) Rapporto A/V <1; b) Rapporto A/V =1; c) Rapporto A/V>1. [1]

a) Rapporto A/V <1

In tale condizione normalmente il dispositivo non applica alcun discriminante aggiuntivo e eroga terapia qualora sia soddisfatto il criterio di frequenza ventricolare. La diagnosi di tachicardia ventricolare è infatti sicura ad eccezione di condizioni rarissime (conduzione AV 1:2).[3]

b) Rapporto A/V =1

Gran parte delle aritmie con rapporto A/V =1 sono sopraventricolari, in particolare tachicardia sinusale, atriale o da rientro nodale. Solo il 10% di tutte le tachicardie ventricolari si manifesta con retroconduzione ventricolo-atriale costante 1:1. La fase di riconoscimento utilizza di discriminatori tipici dei defibrillatori monocamerali. Nelle aritmie con rapporto AV 1: 1 è spesso utilizzata come discriminante ulteriore la camera di accelerazione, intesa come la camera, atriale o ventricolare, nella quale il ciclo si accorcia improvvisamente dando inizio all'aritmia.

c) Rapporto A/V >1

In tale sottoclasse il dispositivo è solitamente tenuto a discriminare la fibrillazione atriale ad alta risposta ventricolare dalla tachicardia ventricolare in corso di fibrillazione atriale. I criteri discriminanti in tale sottoclasse sono sostanzialmente gli stessi dei defibrillatori monocamerali e, purtroppo, spesso non sono sufficienti ad evitare diagnosi errate e terapie inappropriate. La maggior parte degli shock inappropriati è infatti legata a errata discriminazione di fibrillazione atriale ad alta risposta ventricolare. Sebbene concettualmente errata, è utile ricordare che a volte la terapia erogata su una

fibrillazione atriale ad elevata frequenza può essere salvavita, interrompendo una aritmia con compromissione emodinamica significativa. D'altro canto una cardioversione di fibrillazione atriale non programmata può esporre ad un alto rischio tromboembolico, in particolare se il paziente non è adeguatamente trattato con anticoagulanti.

4. Ruolo emergente dei discriminatori dinamici

Gli attuali algoritmi di discriminazione tra aritmie ventricolari e sopraventricolari si basano sull'analisi passiva del ritmo rilevato con un valore predittivo positivo maggiore del 90%.[4] Nonostante ciò, l'incidenza di terapie inappropriate rimane comunque alto oscillando tra il 16 ed il 31% in studi precedenti.[5]

L'interazione tra la terapia erogata, in particolare l'antitachypacing ATP, e l'aritmia sottostante può essere anch'essa interpretata come se fosse una manovra diagnostica simile alle tecniche di stimolazione utilizzate nei laboratori di elettrofisiologia prima di arrivare ad una diagnosi.[6,7,8] Il successo o il fallimento dell'ATP nel terminare l'aritmia ha, infatti, comunque, un valore significativo a livello diagnostico.[9]

L'ATP si è dimostrato una terapia efficace, sicura e non dolorosa in numerosi trial randomizzati multicentrici.[10,11] In particolare i traial PAINFREE e PAINFREE Rx II hanno dimostrato l'utilità dell'ATP nell'evitare lo shock sia nella Fast TV che nelle zona FV. [12,13]

Possiamo distinguere 2 setting nei quali l'ATP può essere utilizzato a fini diagnostici: a) discriminazione tra tachicardia atriale e tachicardia da rientro

tramite analisi risposta V-A-A-V versus V-A-V; b) discriminazione tra fibrillazione atriale e tachicardia ventricolare tramite analisi dell'intervallo PPI e PPI-TCL.

a) La stimolazione ventricolare e la valutazione della risposta atriale dopo retroconduzione è una manovra elettrofisiologica convenzionale atta a distinguere la tachicardia atriale dalle tachicardia sopraventricolari da rientro nodale o da via accessoria.[14,15] Knight et al hanno dimostrato come una risposta V-A-A-V, in risposta ad una stimolazione ventricolare con retroconduzione VA 1:1, sia diagnostica di tachicardia atriale. [16]

Figura 7 Risposta VAAV in corso di tachicardia atriale

Una risposta VAV al termine della stimolazione depone invece per un meccanismo da rientro, sia nodale che atrioventricolare.

Figura 8 *Risposta VAV in corso di tachicardia da rientro nodale.*

L'utilizzo pratico nell'ambito degli ICD tuttavia non risulta in una migliore discriminazione tra aritmie sopraventricolari e ventricolari. E' chiaro tuttavia che una analisi corretta dell'aritmia può però condurre al trattamento adeguato. Effettuando infatti l'ablazione transcatetere dell'aritmia da rientro o della tachicardia atriale è possibile evitare che la terapia inappropriata si ripresenti. Esistono tuttavia dei pitfalls nella interpretazione della risposta V-A-A-V/V-A-V. E' importante confermare che l'atrio sia effettivamente

anticipato dalla stimolazione ventricolare, rispetto alla tachicardia sottostante. La dissociazione isoritmica può mimare la retroconduzione VA 1:1 risultano in una falsa risposta VAV al termine della stimolazione ventricolare. Un altro problema comune è la pseudorisposta VAAV, legata alla lenta retroconduzione in caso di tachicardia da rientro nodale atipico o fast-slow. Limitazioni ulteriori di tipo tecnico sono invece legati ad oversensing/undersensing, anche funzionale, di segnali atriali o ventricolari.

b) Il meccanismo della pausa osservata dopo un ATP in corso di tachicardia ventricolare , rappresenta un esempio di "entrainement",[17] posto che la tachicardia sia avanzata dall'ATP e continui immodificata dopo di questo.[18]

Figura 9 *Entrainement di tachicardia ventricolare con PPI breve*

Tale pausa può essere considerata come un post-pacing interval (PPI). La differenza tra il PPI e il ciclo della tachicardia (TCL) indica la vicinanza tra la sede di stimolazione e il circuito della tachicardia.[19]

In caso di fibrillazione atriale o tachicardia atriale il circuito della tachicardia è chiaramente distante rispetto alla sede di stimolazione posta in ventricolo destro. Tuttavia la pausa post-ATP in questo caso dipende dalla invasione retrograda del sistema di conduzione infranodale e della penetrazione occulta nel nodo AV.

Michael et al nel 2014 hanno dimostrato su una coorte di pazienti portatori di ICD (con catetere ventricolare destro posto in apice) come l'intervallo PPI dopo ATP fallito potesse essere utilizzato come valido discriminante tra fibrillazione atriale ad alta risposta ventricolare e tachicardia ventricolare. Il valore di cut-off identificato per il PPI risulta 615 ms mentre per il PPI-TCL 260 ms. [20] Un recente studio su ampio campione ha proposto come valore cutoff del PPI-TCL di 360 ms con una sensitività del 97.4% e una specificità del 28.3%.[21]

5. Studio Sperimentale: analisi dell'intervallo PPI post-ATP

Scopo dello studio è stata la valutazione dell'intervallo PPI dopo un intervento di ATP fallito, postulando che un lungo PPI possa essere indicativo di tachicardia ventricolare, mentre un PPI piu' breve di fibrillazione atriale o tachicardia atriale ad elevata risposta ventricolare. A differenza dello studio di Michael et al, nel presente studio sono stati presi in considerazione pazienti con stimolazione ventricolare settale medio-alta, che rappresenta attualmente il tipo di stimolazione preferita. Innanzitutto la stimolazione settale medio-alta viene considerata piu' fisiologica, dando luogo solitamente a QRS piu' stretti e quindi ad un minor grado di dissincronia intraventricolare. In secondo luogo, in caso di futura necessità di estrazione, la fissazione a vite e la posizione del coil rendono piu' facile l'intervento rispetto agli elettrocateteri posti in sede apicale. La posizione differente del catetere ventricolare destro, influenza, tuttavia, i tempi di PPI.

5.1 Metodi

Lo studio rappresenta una analisi descrittiva retrospettiva svolta presso l'Ambulatorio Pacemaker dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino". Sono stati presi in considerazioni tutti i pazienti afferenti

all'ambulatorio per controllo di defibrillatore, sia esso bicamerale o biventricolare, nel periodo di 2 anni compreso tra Gennaio 2016 e Dicembre 2017. Due osservatori indipendenti (P.C. e G.P.) hanno analizzato i report aritmici derivanti dai controlli. Sono stati presi in considerazione solo i pazienti con catetere ventricolare destro posto in sede settale medio-alta (valutata tramite RX e criteri ECG). Tutti gli interventi del dispositivo sono stati catalogati in un database e classificati in terapia appropriate ed inappropriate.

Sono stati esclusi dallo studio: i pazienti con defibrillatori monocamerali; i pazienti con blocco AV completo; tutti i fenomeni non fisiologici, legati ad esempio ad oversensing.

Il PPI è stato definito come il ciclo di ritorno alla tachicardia dopo l'ATP, misurato sul canale ventricolare. E' stato inoltre calcolato il PPI –TCL sottraendo il ciclo di base della tachicardia. Tale ciclo è stato misurato come la media degli ultimi 10 intervalli della tachicardia prima dell'intervento dell'ATP. Il canale dei marker ventricolare è stato sempre confrontato con il canale EGM per evidenziare ed evitare eventuali fenomeni di undersensing di segnali.

Sono stati esclusi dallo studio le registrazioni in cui:

1) L'ATP ha interrotto l'aritmia;

2) Si è verificata una variazione di ciclo della tachicardia superiore a 50 ms tra prima e dopo l'intervento dell'ATP;

3) Dopo l'ATP si è verificato una stimolazione ventricolare che ha interrotto il PPI.

Le registrazioni sono state valutate nel complesso (EGM, marker e diagramma di ciclo) al fine di ottenere una diagnosi dell'aritmia. Successivamente sono stati analizzati tutti gli interventi singolarmente.

Analisi statistica

Tutte le variabili continue sono espresse come medie ± deviazione standard, mentre le variabili categoriche come numeri e/o percentuali. I dati sono stati analizzati con il software SPSS 25.

E' stato utilizzato T test a campioni indipendenti per valutare la differenza tra medie stimando come significativa una $p<0.05$. Le curve ROC sono state usate per determinare i valori di cut-off ottimali per discriminare la fibrillazione atriale e la tachicardia ventricolare usando PPI e PPI-TCL. I

valori di sensibilità e specificità sono riportati con intervallo di confidenza del 95%.

5.2 Risultati

Sono stati inclusi nello studio 103 pazienti, le cui caratteristiche cliniche sono riassunte nella Tabella 1.

VARIABILE	MEDIA±DS o %
Età	71.2±15.4 anni
Sesso maschile	76%
Cardiopatia ischemica	81%
FEVS	30±7%
ICD-DR	71%
CRT-D	29%
Prevenzione primaria	82%
Prevenzione secondaria	19%
Amiodarone	12%
Betabloccanti	81%

Tabella 1 *Caratteristiche Popolazione*

I defibrillatori impiantati erano riconducibili a piu' case produttrici, nello specifico Abbott (26%), Biotronik (25%), Boston Scientific (19%), (Sorin 15%), Medtronic (15%).

Durante l'arco di questi 2 anni 23 (22%) pazienti hanno mostrato aritmie trattate con ATP per un totale di 71 eventi singoli trattati con ATP riconducibili a 26 eventi aritmici. Dei 71 eventi singoli, 48 sono risultati

utilizzabili per lo studio degli EGM (14 FA/TA e 34 TV). Tutti i defibrillatori avevano programmato in zona FV un singolo ATP erogato prima dello shock. La programmazione di ATP nella zona TV era stata adattata alle caratteristiche cliniche del paziente. Il PPI medio è stato di 720±84 ms dopo ATP in corso di fibrillazione atriale o tachicardia atriale e di 506±82 ms dopo ATP in corso di tachicardia ventricolare ($p<0.001$).

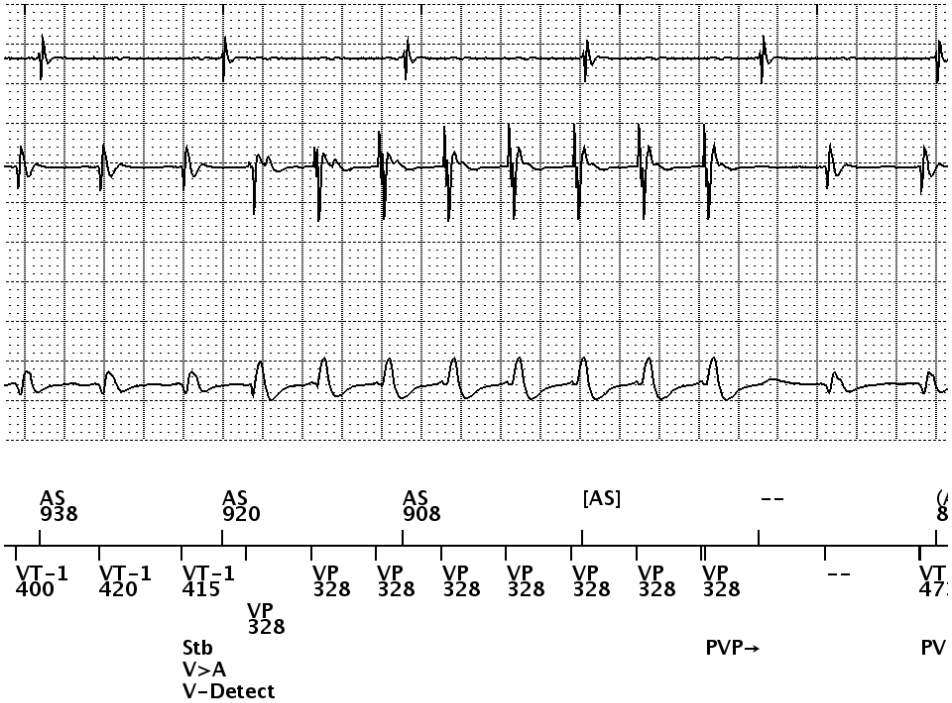

Figura 10 *Analisi intervalli dopo ATP in corso di TV: PPI 600 ms; PPI-TCL 190 ms.*

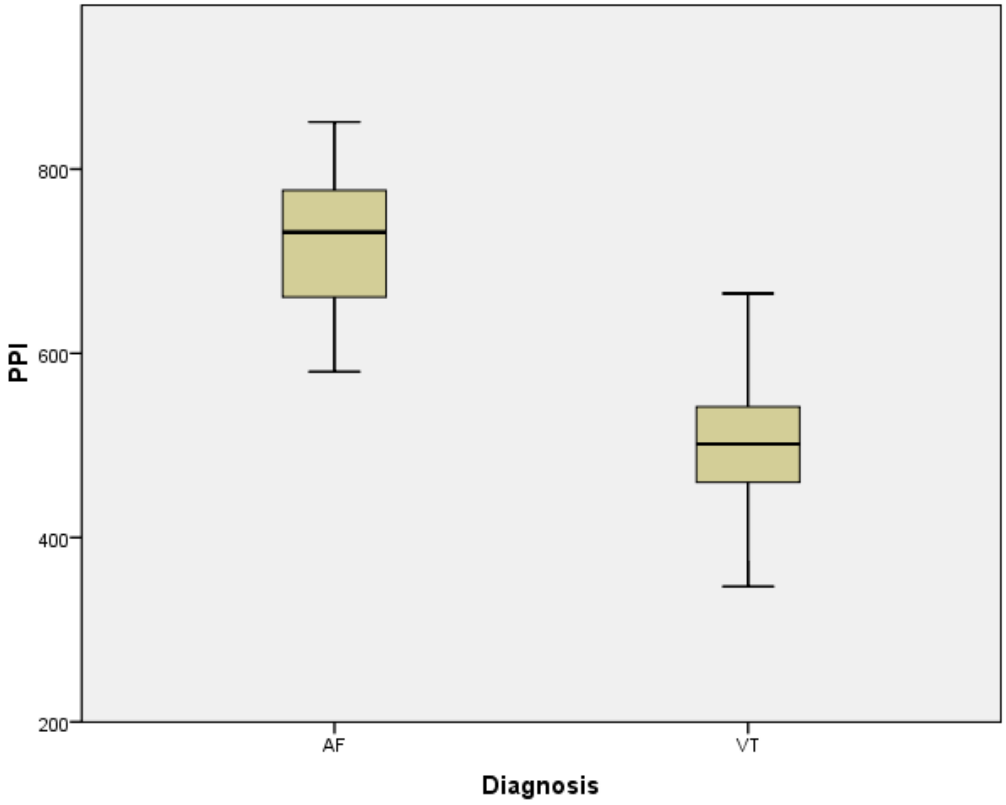

Figura 11 *BoxPlot PPI*

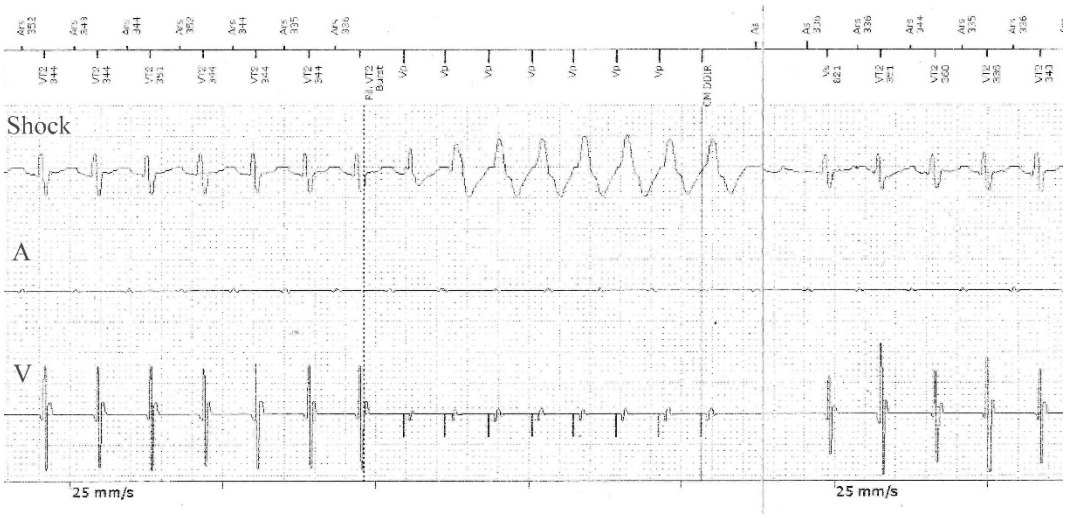

Figura 12 *Esempio di PPI in corso di tachicardia atriale dopo ATP, PPI 821 ms e PPI-TCL 477 ms*

Il PPI- TCL medio è stato di 371±77 ms dopo ATP in corso di fibrillazione atriale o tachicardia atriale e di 171±79 ms dopo ATP in corso di tachicardia ventricolare (p<0.001).

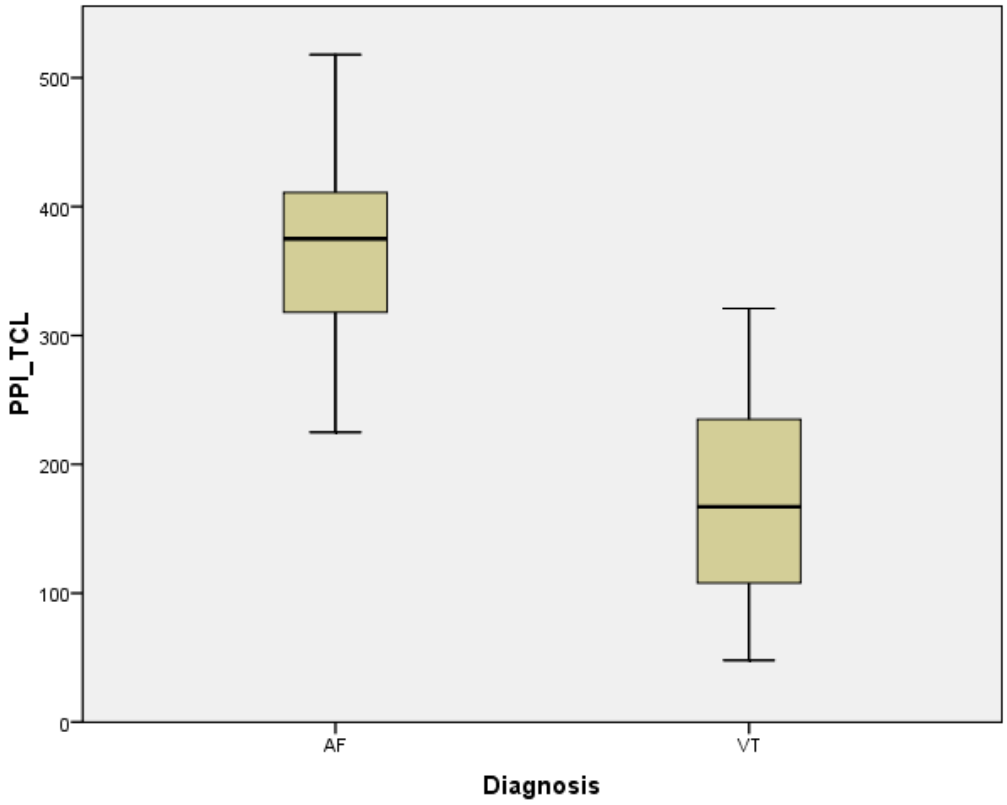

Figura 13 *BloxPlot PPI-TCL*

L'analisi ROC effettuata sul PPI ha evidenziato come un valore >627 ms favorisca la diagnosi FA/TA rispetto alla TV con una sensitività dell'85.7% (95% CI 56.1%-97.5%) ed una specificità del 94% (95%CI 78.9%-98.9%).

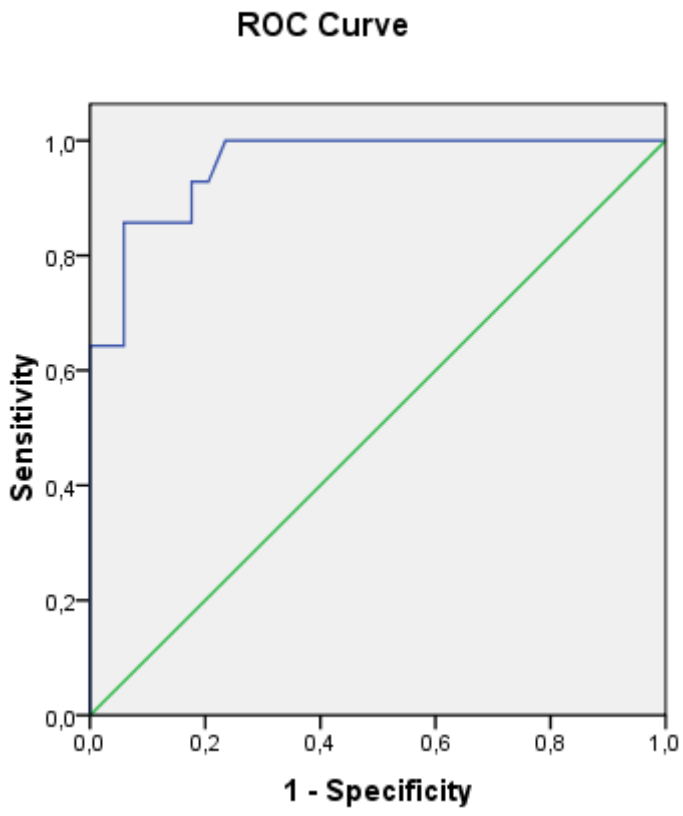

Figura 14 *Curva ROC per valori di PPI (AUC 0.96)*

Per quanto riguarda invece l'analisi del PPI-TCL un valore <274 ms indica come sia piu' probabile la diagnosi di tachicardia ventricolare con una sensitività del 80% (95%CI 51.4%-94.7%) ed una specificità dell'93.9% (95%CI 78.4%-98.9%).

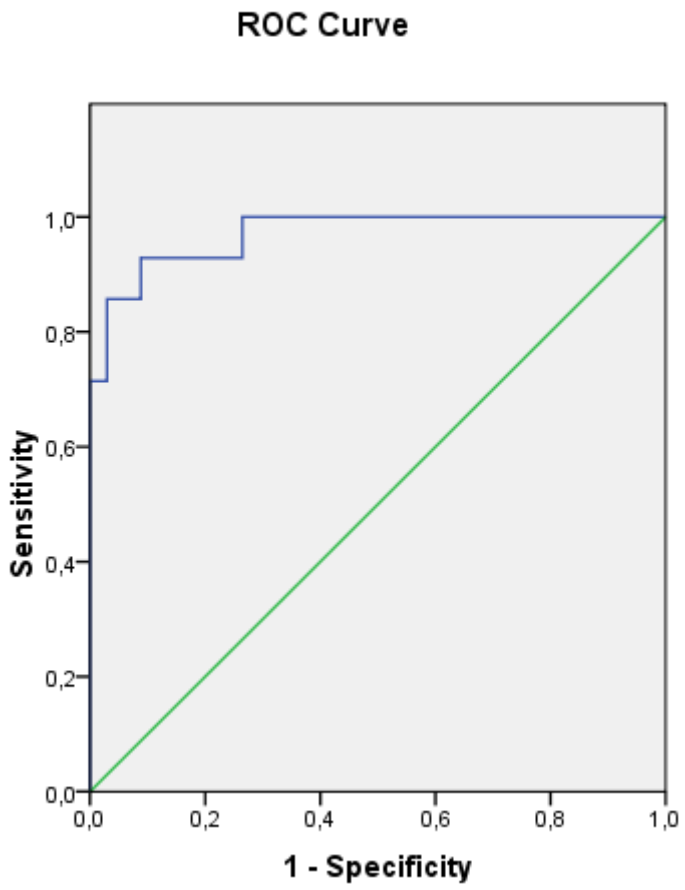

Figura 15 *Curva ROC per valori di PPI-TCL (AUC 0.97)*

6. Conclusioni

L'analisi del nostro studio ha messo in evidenza come gli intervalli PPI e PPI-TCL possano essere utilizzati come validi discriminatori tra fibrillazione atriale ad elevata risposta ventricolare e tachicardia ventricolare. In particolare la posizione settale del catetere ventricolare destro non influenza la validità di questi discriminatori, aumentandone anzi la sensibilità e specificità. Rispetto allo studio di Michael et al. i valori di cut-off individuati risultano leggermente piu' alti 627 ms versus 615 ms per il PPI e 274 ms versus 260 ms per il PPI –TCL. Tale differenza è legata verosimilmente alla maggior distanza dall'elettrodo settale all'ingresso nelle normali vie di conduzione rispetto all'elettrodo apicale. Questo rappresenta un vantaggio ai fini della differenziazione in termini di PPI con una sensitività dell'85.7% rispetto al 77.8% dello studio precedente ed una specificità del 94% rispetto al 87.5%. Tale miglioramento di sensitività e specificita è evidenziabile anche a carico del PPI-TCL con una sensitività del 80% contro il 72.2% dello studio di Michael et al ed una specificità dell'93.9% contro il 78.1%.

Limiti principali del nostro studio sono la grandezza del campione e la bassa percentuale di pazienti con dispositivi biventricolari.

L'analisi del PPI e del PPI-TCL rappresenta, quindi, una opportunità valida nel panorama degli algoritmi dei defibrillatori impiantabili e la sua integrazione potrebbe ridurre sensibilmente la quantità di shock inappropriati e le relative conseguenze negative. [22,23]

Sono tuttavia necessari studi su popolazioni piu' ampie e multicentrici per poter validare tali discriminanti in maniera definitiva.

BIBLIOGRAFIA

[1] Washizuka T, Chinushi M, Tagawa M, Kasai H,Watanabe H, Hosaka Y et al. Inappropriate discharges by fourth generation implantable cardioverter defibrillators in patients with ventricular arrhythmias. Jpn Circ J 2001;65:927–30.

[2] Kenneth A. Ellenbogen G. Neal Kay,Chu-Pak Lau, Bruce L. Wilkoff Clinical Cardiac Pacing, Defibrillation and Resynchronization Therapy 2011

[3] Picciolo G, Crea P, Luzza F, Oreto G. V > A: When the paradigm fails! J Cardiovasc Electrophysiol. 2017 Jul;28(7):837-840

[4] Kim MH, Bruckman D, Sticherling C et al. Diagnostic value of single versus dual chamber electrograms recorded from an implantable defibrillator. J Interv Card Electrophysiol 2003 August;9(1):49-53.

[5] Nanthakumar K, Paquette M, Newman D, Deno DC, Malden L, Gunderson B et al. Inappropriate therapy from atrial fibrillation and sinus tachycardia in automated implantable cardioverter defibrillators. Am Heart J 2000;139:797–803.

[6] Saba S, BarringtonW, Ganz LI. New method for real-time discrimination and management of ventricular and supraventricular tachyarrhythmias applicable to patients with dual-chamber cardioverter-defibrillators. Am J Cardiol 2004;93:111–4.

[7] Sweeney MO. Antitachycardia pacing for ventricular tachycardia using implantable cardioverter defibrillators. Pacing Clin Electrophysiol 2004 September;27(9):1292-305.

[8] Swerdlow CD, Shehata M. Antitachycardia pacing in primary-prevention ICDs. J Cardiovasc Electrophysiol 2010 December;21(12):1355-7.

[9] Saba S, Volosin K, Yee R, Swerdlow C, Brown M. Combined atrial and ventricular antitachycardia pacing as a novel method of rhythm discrimination: the Dynamic Discrimination Download Study. Circulation 2010;121:487–97.

[10] Wathen M. Implantable cardioverter defibrillator shock reduction using new antitachycardia pacing therapies. Am Heart J 2007;153:44–52.

[11] Moss AJ, Schuger C, Beck CA, BrownMW,CannomDS, Daubert JP et al. MADIT-RIT Trial Investigators. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. N Engl J Med 2012;367:2275–83.

[12] Wathen MS, SweeneyMO, DeGroot PJ, Stark AJ, Koehler JL, ChisnerMBet al. Shock reduction using antitachycardia pacing for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. Circulation 2001;104:796–801.

[13] Wathen MS, DeGroot PJ, SweeneyMO, Stark AJ, Otterness MF, AdkissonWOet al. Prospective randomized multicenter trial of empirical antitachycardia pacing versus shocks for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: Pacing Fast Ventricular Tachycardia Reduces Shock Therapies (PainFREE Rx II) trial results. Circulation 2004;110:2591–6.

[14] Knight BP, Zivin A, Souza J et al. A technique for the rapid diagnosis of atrial tachy cardia in the electrophysiology laboratory. J Am Coll Cardiol 1999 March;33(3):775-81.

[15] Ridley DP, Gula LJ, Krahn AD, Skanes AC, Yee R, Brown ML et al. Atrial response to ventricular antitachycardia pacing discriminates mechanism of 1:1 atrioventricular tachycardia. J Cardiovasc Electrophysiol 2005;16:601–5.

[16] Knight BP, Ebinger M, Oral H et al. Diagnostic value of tachycardia features and pacing maneuvers during paroxysmal supraventricular tachycardia. J Am Coll Cardiol 2000 August;36(2):574-82.

[17] Stevenson WG, Sager PT, Friedman PL. Entrainment techniques for mapping atrial and ventricular tachycardias. J Cardiovasc Electrophysiol 1995;6:201–16.

[18] Waldo AL, Henthorn RW, Plumb VJ. Relevance of electrograms and transient entrainment for antitachycardia devices. Pacing Clin Electrophysiol 1984 May;7(3 Pt 2):588-600.

[19] Stevenson WG, Khan H, Sager P, Saxon LA, Middlekauff HR, Natterson PD et al. Identification of reentry circuit sites during catheter mapping and radiofrequency ablation of ventricular tachycardia late after myocardial infarction. Circulation 1993;88: 1647–70.

[20] Michael KA, Fair S, Miranda R et al. The post pacing interval following failed anti-tachycardia pacing can be used to differentiate bewteen atrial and ventricular tachy-cardias in ICDs. Heart Rhythm Supplement 8(5), S576. 5011.

[21] Bennett MT, Leader N, Sapp J et al. Differentiating Ventricular From Supraventricular Arrhythmias Using the Postpacing Interval After Failed Antitachycardia Pacing.Circ Arrhythm Electrophysiol. 2018 Apr;11(4):e005921

[22] Poole JE, JohnsonGW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, RaittMHet al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure.NEngl J Med 2008; 359:1009–17.

[23] Tan VH, Wilton SB, Kuriachan V, Sumner GL, Exner DV. Impact of programming strategies aimed at reducing nonessential implantable cardioverter defibrillator therapies on mortality. Circ Arrhythm Electrophysiol 2014;7:164–70.

Un sincero ringraziamento al Prof. Oreto e al Prof. Luzza,
esempi fulgidi di onestà, intelligenza e saggezza.

Ringrazio Angela, il mio amore, per la dolcezza e la gioia.
Mi hanno dato la serenità per lavorare in questi anni.

Un ringraziamento, infine, al Prof. Spina,
per avermi accolto e condotto con affetto in questo percorso.