- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.140.108 Tue, 23 Apr 2024, 08:16:22

"L'INDUSTRIA INFORMA"

Monitoraggio emodinamico intracardiaco mediante rilevazione dell'impedenza transvalvolare (TVI): applicazioni in un pacemaker impiantabile

G Ital Aritmol Cardiostim 2005;2:88-94

MEDICO
Italian Design for Life

Sensori emodinamici in cardiostimolazione

Un dispositivo di stimolazione impiantabile rileva normalmente l'attività cardiaca attraverso la registrazione intracavitaria dei segnali elettrici generati dalla depolarizzazione atriale (onda A) e ventricolare (onda R). Il sensing elettrico, tuttavia, fornisce informazioni limitate alla temporizzazione dell'attività atriale e/o ventricolare. Per un controllo ottimale del sistema cuore-stimolatore sarebbe estremamente importante integrare il sensing elettrico con una valutazione dell'attività meccanica cardiaca e dei parametri emodinamici da essa dipendenti.

Diverse esperienze sono state condotte utilizzando appositi sensori elettromeccanici per ottenere indici della forza di contrazione cardiaca, quali la pressione ventricolare e le sue variazioni sistoliche (dP/dt) o l'intensità delle vibrazioni generate nel miocardio durante la sistole isometrica (*peak endocardial acceleration*).[1,2] Questi sistemi richiedono tuttavia l'impiego di cateteri speciali, dotati di componenti aggiuntive, che presentano inevitabilmente una struttura più complessa e delicata rispetto all'architettura convenzionale. Inoltre, la necessità di un catetere dedicato (almeno in ventricolo) limita le possibilità di scelta dell'impiantatore e impedisce l'uso del sensore in caso di sostituzione del pacemaker.

Misure di impedenza cardiaca

Un'alternativa interessante all'impiego di sensori meccanici è rappresentata da misure di impedenza elettrica che possono essere eseguite mediante gli elettrocateteri normalmente impiegati in cardiostimolazione, senza alcun decadimento delle prestazioni, della precisione e dell'affidabilità con il trascorrere del tempo. Infatti, le modificazioni strutturali e geometriche che si realizzano durante il ciclo cardiaco comportano varia-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.140.108 Tue, 23 Apr 2024, 08:16:22

zioni periodiche dell'impedenza che possono essere correlate alle prestazioni emodinamiche.[3,4]

Le configurazioni finora adottate per la misura dell'impedenza cardiaca sono essenzialmente intraventricolari o transtoraciche (impedenza ventricolare unipolare). Queste configurazioni forniscono spesso segnali di impedenza piccoli (le variazioni tra diastole e sistole sono limitate a pochi Ohm e tendono a confondersi con il rumore di fondo) o di morfologia variabile e condizionata dai movimenti respiratori e dalle condizioni biofisiche della regione toracica.[5,6] Una nuova possibilità è offerta oggi dall'impedenza transvalvolare (TVI), che può essere rilevata tra l'atrio e il ventricolo destro in tutti gli impianti bicamerali (DDD o VDD monocatetere), utilizzando opzionalmente elettrodi in contatto con il miocardio o con il volume ematico (come gli elettrodi ad anello di cateteri bipolari). La TVI presenta una morfologia costante nelle varie registrazioni, con il valore minimo in telediastole e il picco massimo alla fine della sistole ventricolare.[7-9] L'ampiezza delle variazioni tra diastole e sistole è compresa tra 25 e 130 Ohm se si utilizza l'elettrodo ventricolare di punta e tra 10 e 60 Ohm se si utilizza l'elettrodo ventricolare ad anello. Il segnale è molto stabile e regolare e non risente dei movimenti del torace (Fig. 1).

Informazioni emodinamiche derivate da TVI

Le caratteristiche di alta stabilità e buona risoluzione consentono l'acquisizione del segnale di TVI non filtrato (accoppiato in DC) e quindi la determinazione del valore assoluto dell'impedenza in ogni momento del ciclo cardiaco. Poiché studi precedenti suggeriscono una relazione inversa tra impedenza e volume ventricolare,[4] è stato ipotizzato che il minimo valore di TVI rifletta il volume telediastolico (EDV), il massimo valore di TVI rifletta il volume telesistolico (ESV) e la differenza tra picco massimo e minimo di TVI rifletta la gittata sistolica (SV). Varie osservazioni confermano indirettamente questi assunti. Meticolose e approfondite ricerche, frutto della collaborazione tra importanti Centri di Cardiostimolazione italiani e Medico Spa,[7-14] hanno dimostrato che il valore minimo della TVI aumenta in condizioni che notoriamente comportano una riduzione del precarico (Fig. 2 e 3), mentre il valore massimo della TVI e l'ampiezza picco-picco aumentano quando uno stimolo β-adrenergico potenzia la contrattilità del miocardio (Fig. 4). Inoltre, utilizzando modelli animali acuti, la TVI è stata registrata durante occlusione reversibile dell'arteria polmonare: impedendo la gittata sistolica del ventricolo destro si inibiva l'incremento sistolico della TVI.

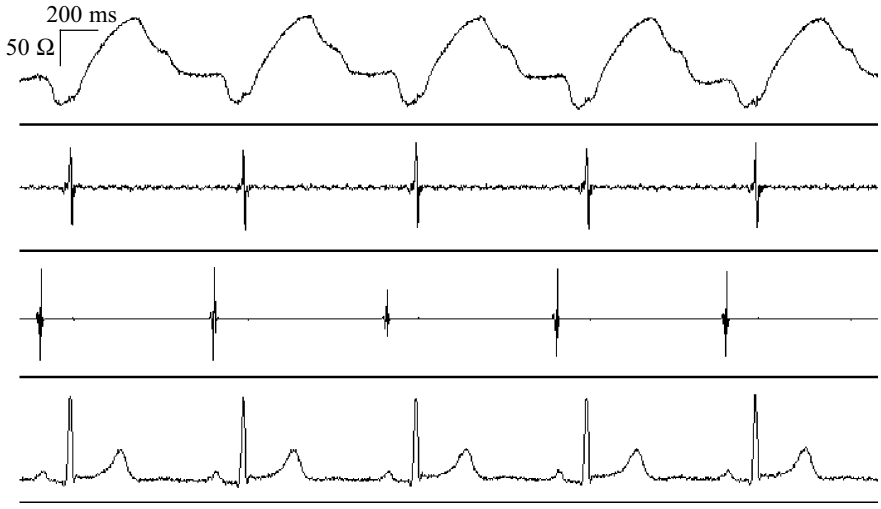

FIGURA 1 Esempio di segnale TVI derivato tra l'elettrodo ad anello atriale e l'elettrodo di punta ventricolare (*traccia superiore*), correlato al ventricologramma (*seconda traccia*), all'atriogramma (*terza traccia*) e all'ECG di superficie (*traccia inferiore*). La registrazione è stata effettuata durante una procedura di impianto, mediante un dispositivo esterno collegato agli elettrocateteri intracardiaci. La TVI aumenta durante la sistole ventricolare fino al termine dell'intervallo Q-T e diminuisce durante le fasi di riempimento ventricolare passivo e attivo. La morfologia del segnale ricorda il tipico andamento della sezione ventricolare trasversa nell'arco del ciclo cardiaco, normalmente visualizzato mediante ecocardiografia in M-mode. La minima TVI diastolica e la massima sistolica erano, rispettivamente, 435 ± 7 e 559 ± 3 Ohm (Modificata da Gasparini et al.,[9] per gentile concessione).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.140.108 Tue, 23 Apr 2024, 08:16:22

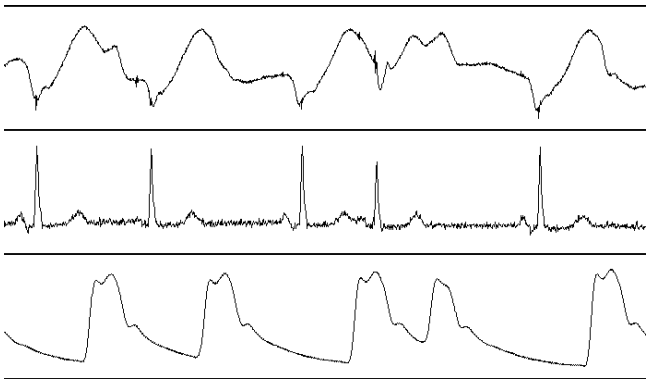

FIGURA 2 *Dall'alto in basso:* TVI derivata tra gli elettrodi ad anello atriale e ventricolare, ECG di superficie e pressione arteriosa radiale. La registrazione è stata effettuata durante una procedura di impianto, mediante un dispositivo esterno collegato agli elettrocateteri intracardiaci. Il minimo diastolico della TVI è 211 ± 6 Ohm; il massimo sistolico è 263 ± 4 Ohm. Una PAC interrompe il ritmo sinusale, accorciando il riempimento ventricolare. In corrispondenza, il tracciato della TVI mostra un minimo diastolico più alto del normale (indice di un precarico ridotto) e un'escursione minimo-massimo diminuita (indice di una gittata sistolica ridotta). La riduzione della gittata associata al battito ectopico sopraventricolare è confermata dal segnale di pressione.

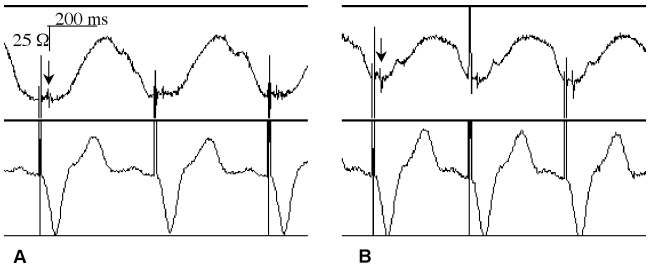

FIGURA 3 *Dall'alto in basso:* TVI derivata tra l'elettrodo ad anello atriale e l'elettrodo di punta ventricolare; ECG di superficie. La registrazione è stata effettuata tramite un dispositivo esterno collegato ai connettori esposti di elettrocateteri cronici abbandonati in attesa dell'espianto. L'ECG evidenzia una condizione di pacing ventricolare atrio-guidato prodotto da un nuovo impianto controlaterale. La *freccia* indica l'artefatto generato dall'onda R sul canale di TVI e quindi il ritardo di conduzione tra il sito di pacing e quello di registrazione dell'impedenza. **A,** Il paziente è in posizione supina; la minima TVI diastolica è 420 ± 3 Ohm, la massima sistolica è 483 ± 1 Ohm. **B,** Transizione in ortostatismo; in presenza di un diminuito ritorno venoso e di un precarico verosimilmente ridotto, la minima TVI diastolica sale a 432 ± 4 Ohm, mentre la massima sistolica è costante (483 ± 2 Ohm). I valori di TVI indicano una riduzione della gittata sistolica del 19%, interamente attribuita alla regolazione intrinseca e compensata dall'aumento del 29% della frequenza sinusale (Modificata da Bongiorni et al.,[13] per gentile concessione).

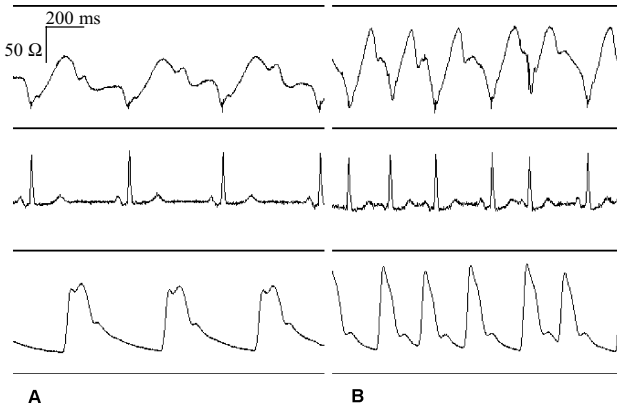

FIGURA 4 *Dall'alto in basso:* TVI derivata tra gli elettrodi ad anello atriale e ventricolare, ECG di superficie, pressione arteriosa radiale, in condizioni basali (**A**) e durante stimolazione β-adrenergica indotta per infusione di isoproterenolo (**B**). Stesso caso della Figura 2, dove sono stati riportati i valori di TVI al basale. Al picco dell'azione del farmaco, il minimo diastolico della TVI restava costante (211 ± 9 Ohm), mentre il massimo sistolico saliva a 292 ± 6 Ohm, determinando un aumento dell'ampiezza picco-picco del 55%. Malgrado l'effetto vasodilatatore del β-agonista, la pressione pulsatoria era aumentata del 20%, suggerendo un marcato aumento della gittata sistolica.

Applicazioni della TVI nel pacing *rate-responsive*

Un sistema che prevede il monitoraggio contemporaneo delle variazioni della gittata sistolica e del precarico consente di distinguere gli effetti emodinamici della regolazione intrinseca da quelli della regolazione estrinseca.[15] Generalmente, i sensori emodinamici sono stati utilizzati nel pacing *rate-responsive* per rilevare le modificazioni della forza di contrazione ventricolare e adeguare la frequenza di pacing al tono inotropo. Tuttavia, va sottolineato che la forza di contrazione dipende sia dalla regolazione neurovegetativa sia dal precarico, secondo la legge di Frank-Starling. Solo gli effetti dovuti alla regolazione estrinseca possono essere correlati alle variazioni cronotrope indotte fisiologicamente dal sistema nervoso autonomo e dalle catecolamine circolanti. Al contrario, le variazioni della forza di contrazione miocardica prodotte dalla regolazione intrinseca sono assolutamente scorrelate dalla frequenza cardiaca perché il precarico non è controllato dal sistema neurovegetativo e dipende invece dalla postura, dall'attività della muscolatura scheletrica, dagli atti respiratori.

La TVI permette di valutare le variazioni della gittata sistolica rispetto alla condizione basale, in funzione

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.140.108 Tue, 23 Apr 2024, 08:16:22

delle corrispondenti variazioni del precarico. In questo modo, gli effetti della regolazione intrinseca possono essere rimossi, ottenendo un indice inotropo che esprime esclusivamente il contributo della regolazione neurovegetativa ed è pertanto ben correlato alla frequenza sinusale in pazienti dotati di normale competenza cronotropa (Fig. 5). In presenza di incompetenza cronotropa, l'indice inotropo derivato dalla TVI può costituire un valido surrogato del nodo del seno, determinando le variazioni della frequenza di pacing che meglio riflettono la richiesta metabolica. L'efficacia del sistema *rate-responsive* guidato dalla TVI è stata verificata in acuto utilizzando un pacemaker esterno, in grado di misurare la TVI e le sue variazioni in ogni battito, elaborare i dati in tempo reale e adeguare la frequenza di stimolazione alle variazioni dell'indice inotropo (Fig. 6). Una risposta adeguata è stata dimostrata nel 96% dei casi.[14]

Applicazioni della TVI nella conferma dell'eiezione

Poiché l'incremento sistolico della TVI si manifesta solo in presenza di una corrispondente riduzione del volume ventricolare nella fase di eiezione, il segnale può essere utilizzato per una verifica dell'effettiva attivazione meccanica ventricolare dopo ogni evento elettrico. Il principio ha due importanti applicazioni: la sorveglianza della cattura dopo pacing e la validazione del sensing. Infatti, se l'emissione di un impulso di stimolazione ventricolare non è seguito da un aumento della TVI adeguato e correttamente temporizzato, è altamente probabile che lo stimolo fosse inefficace. Analogamente, se un evento di sensing elettrico sul canale ventricolare non è seguito da un aumento della TVI adeguato e correttamente temporizzato, è probabile che il segnale rilevato non fosse di origine cardiaca, ma piuttosto l'espressione di interferenze elettromagnetiche o di miopotenziali.

La possibilità di una regolazione automatica dell'energia di stimolazione basata sul segnale di TVI è stata valutata e confermata tramite il pacemaker esterno precedentemente descritto. Il sistema confronta il segnale registrato in un intervallo successivo all'emissione dell'impulso, dipendente dalla frequenza cardiaca e definito "finestra sistolica", con un segnale di rife-

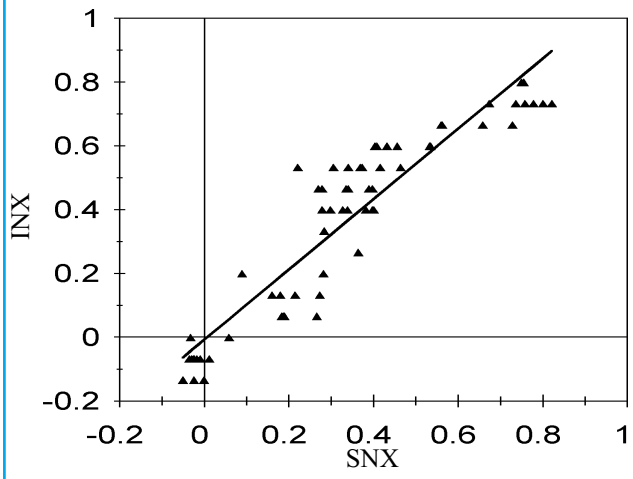

FIGURA 5 Correlazione tra l'indice inotropo ricavato da TVI (*INX*) e le variazioni relative della frequenza sinusale (*SNX*) prodotte dall'infusione di isoproterenolo in un paziente con normale competenza cronotropa. Il segnale di TVI è stato registrato ed elaborato in tempo reale da un pacemaker sperimentale esterno, collegato agli elettrocateteri intracardiaci durante la procedura di impianto. L'indice inotropo è definito dalla relazione tra precarico e gittata sistolica ed esprime gli effetti della regolazione neurovegetativa sulla contrattilità del miocardio. La retta di regressione di Inx su Snx ha pendenza = 1,1 ± 0,05 e intercetta = –0,007 ± 0,1, con coefficiente di determinazione (r^2) = 0,87. (Riprodotta da Gasparini et al.,[11] per gentile concessione).

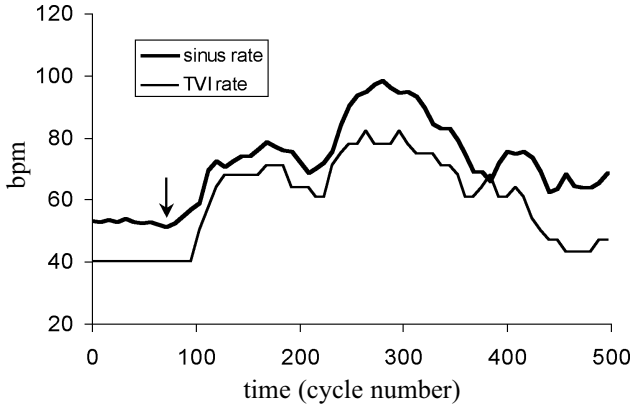

FIGURA 6 Andamento temporale della frequenza sinusale (*curva spessa*) e della frequenza indicata da TVI (*curva tenue*), nello stesso caso di Figura 5. Il segnale di TVI è stato registrato ed elaborato in tempo reale da un pacemaker sperimentale esterno, collegato agli elettrocateteri intracardiaci durante la procedura di impianto. La *freccia* indica l'inizio della somministrazione di isoproterenolo. La frequenza base era programmata molto bassa per evitare che la stimolazione a frequenza variabile potesse sopprimere il ritmo intrinseco. La frequenza indicata dalla TVI viene aggiornata ogni 8 cicli cardiaci, in funzione del valore corrente dell'indice inotropo. La correlazione tra indice inotropo e frequenza sinusale, mostrata in Figura 5, determina un andamento della frequenza del pacemaker che riflette fedelmente la regolazione fisiologica (Riprodotta da Gasparini et al.,[11] per gentile concessione).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.140.108 Tue, 23 Apr 2024, 08:16:22

rimento dato dalla media delle misure ottenute nei cicli precedenti.[12,13] Se il segnale associato al ciclo corrente non raggiunge una frazione programmabile del segnale di riferimento, si sospetta una mancata cattura e il pacemaker aumenta l'energia dell'impulso ventricolare, portandolo a un valore di sicurezza (Fig. 7).

Il sensore TVI in un pacemaker impiantabile: la famiglia Sophòs

Sulla base delle indicazioni delle prove in acuto, Medico Spa sta sviluppando una serie di pacemaker impiantabili dotati del sensore TVI: la famiglia Sophòs, che comprende modelli sia bicamerali sia tricamerali.

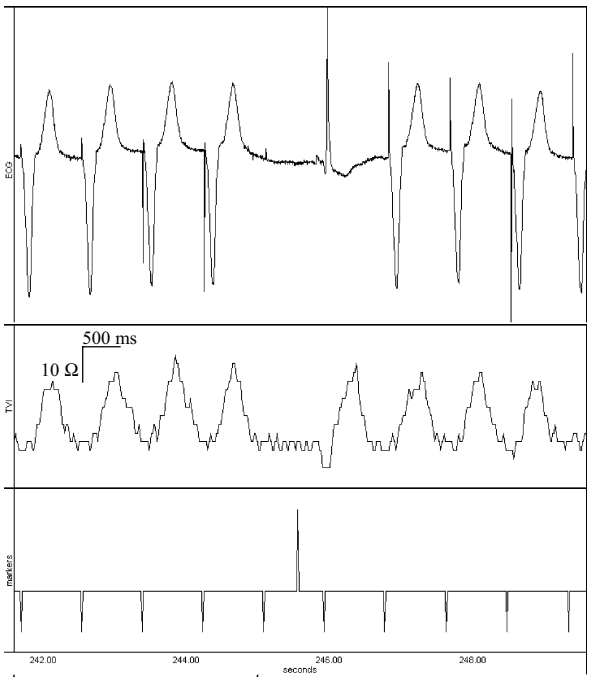

FIGURA 7 *Dall'alto in basso:* ECG di superficie, TVI derivata tra gli elettrodi ad anello atriale e ventricolare, marcatori di eventi. La registrazione è stata effettuata con un pacemaker esterno, collegato agli elettrocateteri intracardiaci durante la procedura di impianto. Analisi di soglia ventricolare in VVI. I marcatori rivolti verso il basso indicano l'emissione di un impulso ventricolare. I primi 4 impulsi sono efficaci e accompagnati da una regolare fluttuazione della TVI (minimo 293 ± 0,7 Ohm, massimo 310 ± 1,2 Ohm). Il quinto impulso è inefficace e la TVI rimane costante al valore diastolico, indicando la mancata eiezione (marcatore rivolto verso l'alto). Il pacemaker reagisce all'allarme aumentando l'energia dell'impulso e ripristinando così la cattura. L'attivazione determinata da un battito di fusione viene riconosciuta, in quanto il segnale della TVI rientra nei criteri di riferimento. La differenza più evidente rispetto all'attività evocata in VVI è costituita da una deflessione negativa associata alla sistole atriale, che suggerisce un aumento del precarico (Riprodotta da Bongiorni et al.,[13] per gentile concessione).

Il primo prototipo della serie, un pacemaker DDD-R denominato Sophòs 100 (Fig. 8), è stato già impiantato in animali e successivamente in un gruppo pilota di pazienti che attualmente include 7 casi.

Gli studi su animali sono stati condotti su pecore, allo scopo di accertare l'assoluta affidabilità del dispositivo e l'efficacia del sensore TVI implementato in un pacemaker impiantabile. Inoltre, poiché le misure di impedenza richiedono l'applicazione di impulsi subliminari di corrente tra atrio e ventricolo, sono state valutate le eventuali ripercussioni dell'attività del sensore sulle prestazioni di sensing e di pacing. I risultati sono stati del tutto favorevoli, per quanto riguarda sia la sicurezza del pacemaker sia l'efficienza del sistema. Le soglie di pacing e di sensing atriale e ventricolare non venivano alterate in alcun modo dalla corrente utilizzata per le misure di TVI.

Questa esperienza preliminare ha consentito di avviare uno studio pilota sul paziente, che si sta svolgendo presso l'Istituto di Cardiologia e Chirurgia Cardiovascolare a La Havana, Cuba. I primi 4 impianti sono stati realizzati nel settembre 2004 e altri 3 pazienti sono stati impiantati successivamente. Tutti i casi presentano malattia del nodo del seno con bradicardia e funzione cronotropa depressa.

Il follow-up è tuttora in corso e conferma la validità clinica del sistema *rate-responsive* a doppio sensore del

FIGURA 8 Il pacemaker impiantabile Sophòs 100, prototipo della famiglia Sophòs, è uno stimolatore bicamerale *rate-responsive* a doppio sensore (il sensore emodinamico TVI è integrato da un accelerometro). Il rapporto di *blending* TVI/accelerometro è programmabile nell'intervallo da 0% a 100%.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.140.108 Tue, 23 Apr 2024, 08:16:22

pacemaker Sophòs 100, basato sull'integrazione della TVI con un accelerometro. Il controllo incrociato tra i due sensori assicura sensibilità e reattività ottimali, associate alla massima specificità della risposta.[16] Il sistema è stato valutato durante attività fisica di vario tipo, comprendente variazioni posturali, deambulazione, prove di salita e discesa delle scale e un test da sforzo al cicloergometro. I risultati dimostrano che il sensore emodinamico TVI consente una regolazione della frequenza di pacing in funzione dell'intensità dello sforzo piuttosto che dell'intensità del movimento e garantisce una stimolazione appropriata anche nella fase di recupero successiva all'esercizio (Fig. 9).

Caratteristiche degli stimolatori della famiglia Sophòs

Tutti i modelli della famiglia Sophòs sono dotati di un sistema integrato per la rilevazione contemporanea dell'attività fisica ed emodinamica basato sul sensore TVI e su un avanzato sensore accelerometrico. Il rapporto di blending TVI/accelerometro è completamente programmabile, nell'intervallo tra 0% e 100%. Le applicazioni del sensore TVI includono, oltre alla funzione *rate-responsive*, la conferma dell'eiezione dopo ogni evento di pacing o di sensing ventricolare. In caso di mancata conferma di eiezione dopo pacing, il pacemaker alza automaticamente l'energia di stimolazione ed esegue quindi un'analisi di soglia, cercando le condizioni che garantiscono una cattura stabile. In caso di mancata conferma di eiezione dopo sensing ventricolare, si sospetta una falsa inibizione da oversensing e, se la funzione è abilitata, il pacemaker passa automaticamente al pacing asincrono ad alta frequenza (100 bpm) per un minuto, evitando così il rischio che un paziente pacemaker-dipendente rimanga asistolico. Una ricca dotazione di funzioni diagnostiche consente di controllare accuratamente il funzionamento del sistema bisensore e di utilizzare i dati di TVI per monitorare le condizioni emodinamiche del paziente nelle varie situazioni della vita quotidiana.

Il sensore accelerometrico è provvisto di una funzione di autocalibrazione, studiata per ottimizzare la sensibilità in base alle caratteristiche dinamiche di ogni individuo. Inoltre, il profilo *rate-responsive* che traduce il livello di attività nella corrispondente frequenza di stimolazione è totalmente programmabile, con la possibilità di definire fino a 32 combinazioni indipendenti. In alternativa, si può optare per una programmazione rapida scegliendo uno dei diversi profili predefiniti disponibili.

La frequenza di stimolazione può essere regolata, oltre che dalla funzione *rate-responsive*, dal Ritmo Cir-

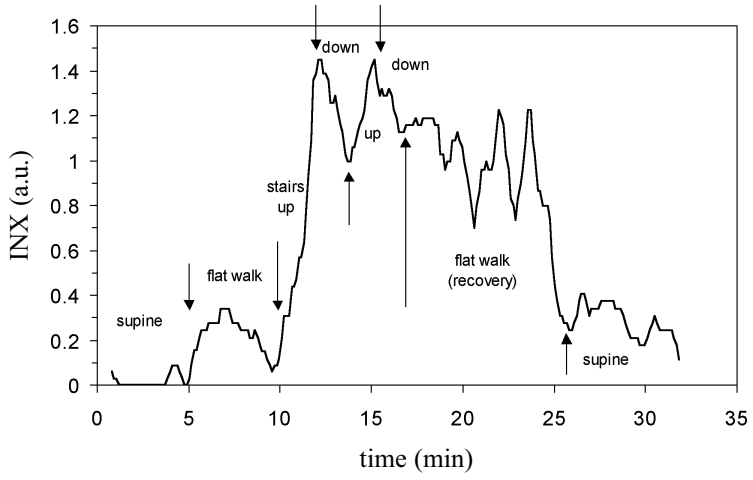

FIGURA 9 Andamento dell'indice inotropo derivato dalla TVI durante esercizio fisico in un paziente portatore del pacemaker Sophòs 100. Il paziente è fermo in posizione supina nei primi 5 minuti di registrazione, poi si alza in piedi e cammina lentamente in piano, senza sforzo. Successivamente (*seconda freccia*), il paziente sale velocemente 3 rampe di scale (*up*), scende (*down*), risale (*up*), riscende (*down*), riprende a camminare lentamente in piano (*sesta freccia*) e alla fine si rimette supino (*settima freccia*). Si noti come l'indice inotropo aumenti rapidamente nelle fasi di sforzo e diminuisca nelle fasi di riposo, rimanendo comunque molto più alto durante il recupero post-esercizio che non nella fase precedente all'esercizio, a parità di condizioni posturali (in entrambe le situazioni, il paziente camminava lentamente in piano). La frequenza di pacing indicata dalla TVI, che è determinata dall'indice inotropo, si adegua correttamente alla richiesta metabolica e favorisce il compenso emodinamico (Riprodotta da Dorticós et al.,[16] per gentile concessione).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.140.108 Tue, 23 Apr 2024, 08:16:22

cadiano, dall'algoritmo di Adeguamento al Riposo e dalla funzione *Rate Decrease Controller*. L'agganciamento al ritmo intrinseco è favorito dall'Isteresi della Frequenza, associata a una funzione di Ricerca che periodicamente allunga il periodo di scappamento. È disponibile una serie di funzioni deputate alla stabilizzazione del ritmo di pacing in presenza di aritmie sopraventricolari, quali la Conversione Reversibile di Modo, la Pronta Risposta alle PAC e l'*Upper Rate*, basata su un meccanismo di inibizione pseudo-Wenckebach. La funzione Pacing Atriale Cauto impedisce che l'atrio venga stimolato dopo un sensing atriale in refrattario, prevenendo il relativo rischio aritmico in pazienti vulnerabili. La Funzione Anti-PMT riconosce e interrompe eventuali tachicardie mediate dal pacemaker.

Particolare attenzione è stata dedicata alla sincronizzazione atrioventricolare, che prevede un Ritardo AV differente dopo Sensing o Pacing Atriale, l'Adattamento programmabile del Ritardo AV in funzione della frequenza cardiaca e la Limitazione della Velocità di Variazione del Ritardo AV. La riduzione dell'incidenza del pacing ventricolare, con i relativi benefici emodinamici, è favorita dall'Isteresi del Ritardo AV, associata a una funzione di Ricerca della Conduzione Intrinseca.

La famiglia Sophòs include anche modelli tricamerali, provvisti di due canali ventricolari indipendenti, in cui le specificità del sensore emodinamico TVI sono ulteriormente valorizzate dall'applicazione alla terapia di resincronizzazione ventricolare.

Bibliografia

1. Bennett T, Sharma A, Sutton R, et al. Development of a rate-adaptive pacemaker based on the maximum rate-of-rise of right ventricular pressure (RV dP/dt_{max}). *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15:219-234.
2. Rickards AF, Bombardini T, Corbucci G, et al. An implantable intracardiac accelerometer for monitoring myocardial contractility. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:2066-2071.
3. Pichlmaier AM, Braile D, Ebner E, et al. Autonomic nervous system controlled closed loop cardiac pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15:1787-1791.
4. Chirife R, Ortega DF, Salazar A. Feasibility of measuring relative right ventricular volumes and ejection fraction with implantable rhythm control devices. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993;16:1673-1683.
5. Wortel HJJ, Ruiter JH, De Boer HGA, et al. Impedance measurements in the human right ventricle using a new pacing system. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991;14:1336-1342.
6. Osswald S, Cron T, Gradel C, et al. Closed-loop stimulation using intracardiac impedance as a sensor principle: correlation of right ventricular dP/dt max and intracardiac impedance during dobutamine stress test. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1502-1508.
7. Di Gregorio F, Morra A, Finesso M, Bongiorni MG. Transvalvular impedance (TVI) recording under electrical and pharmacological cardiac stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19[Pt II]:1689-1693.
8. Bongiorni MG, Soldati E, Arena G, et al. Trans-valvular impedance as a marker of cardiac activity. In: Vardas PE (ed). *Europace '97*. Bologna, Monduzzi Editore 1997:525-528.
9. Gasparini M, Curnis A, Mantica M, et al. Hemodynamic sensors: what clinical value do they have in heart failure? In: Raviele A (ed). *Cardiac Arrhythmias*. Milano, Springer 2001;576-585.
10. Di Gregorio F, Curnis A, Pettini A, et al. Trans-valvular impedance (TVI) in the hemodynamic regulation of cardiac pacing. In: Mitro P, Pella D, Rybár R, et al. (eds). *Cardiovascular Diseases 2002*. Bologna, Monduzzi Editore 2002;53-57.
11. Gasparini G, Curnis A, Gulizia M, et al. Can hemodynamic sensors ensure physiological rate control? In: Raviele A (ed). *Cardiac Arrhythmias 2003*. Milano, Springer 2003:725-731.
12. Bongiorni MG, Soldati E, Arena G, et al. Transvalvular impedance: does it allow automatic capture detection? In: Raviele A (ed). *Cardiac Arrhythmias 2003*. Milano, Springer 2003:733-739
13. Bongiorni MG, Soldati E, Arena G, et al. Haemodynamic assessment by transvalvular impedance recording. In: Gulizia MM (ed). *Emerging pathologies in cardiology*. Milano, Springer 2005:323-330.
14. Gasparini G, Curnis A, Gulizia M, et al. Rate-responsive pacing regulated by cardiac haemodynamics. *Europace* 2005;7:234-241.
15. Chirife R, Tentori MC, Mazzetti H, et al. Hemodynamic sensors: are they all the same? In: Raviele A (ed). *Cardiac Arrhythmias 2001*. Milano, Springer 2001:566-575.
16. Dorticós F, Quiñones MA, Tornes F, et al. Transvalvular impedance in the autoregulation of a cardiac pacemaker. In: Gulizia MM (ed). *Emerging pathologies in cardiology*. Milano, Springer 2005:347-354.

Per ulteriori informazioni e aggiornamenti sul sensore TVI e gli stimolatori della famiglia Sophòs, si prega di contattare:

Medico Spa
Via Pitagora, 15
35030 Rubano, Padova
Tel.: 049-8976755
Fax: 049-8976788
E-mail: info@medicoweb.com
Sito web: www.medicoweb.com