

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA**



**FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA  
CORSO DI LAUREA SPECIALISTICA IN MEDICINA  
E CHIRURGIA**

**APPLICAZIONE DI UN MODELLO DI  
PREVISIONE DI RISCHIO PER  
FIBRILLAZIONE ATRIALE IN SEDE  
AMBULATORIALE**

**RELATORE:**

**Chiar.mo Prof DOMENICO RISSO**

**CORRELATORE:**

**Dott. Andrea Stimamiglio**

**CANDIDATO:**

**TOMMASO VACCARO**

**Anno Accademico 2008-2009**

*Non esiste l'impossibile.  
L'impossibile non esiste.  
(Stefano Benni)*

# INDICE

## **CAPITOLO I:** *Introduzione*

## **CAPITOLO II:** *La fibrillazione atriale*

### 1. Concetti generali

### 2. Fisiopatologia

#### *2.1 Il rientro come base elettrofisiologica della fibrillazione atriale*

#### *2.2 Substrato*

#### *2.3 Modulazione*

#### *2.4 Meccanismi di innesco*

#### *2.5 “Atrial fibrillation begets atrial fibrillation”*

#### *2.6 Conduzione atrioventricolare*

### 3. Epidemiologia

### 4. Terapia

**CAPITOLO III:** *Raffronto tra una pubblicazione relativa allo sviluppo di un “risk score” sulla fibrillazione atriale e un campione di dati prelevati in una diversa area geografica*

1. Esposizione del lavoro scientifico condotto su persone inserite nello studio epidemiologico del Framingham Heart Study
2. Analisi retrospettiva su pazienti affetti da fibrillazione atriale basata sullo studio epidemiologico del Framingham Heart Study

**CAPITOLO IV:** *Elaborazione dei dati raccolti*

1. Materiali e metodi utilizzati
2. Analisi e discussione dei risultati

**CAPITOLO V:** *Conclusioni*

**BIBLIOGRAFIA**

# CAPITOLO I

## Introduzione

In merito alla fibrillazione atriale, è stato di recente effettuato, negli U.S.A., uno studio<sup>1</sup> con lo scopo di stilare un “risk score” per predire il rischio effettivo di sviluppare tale patologia e per fornire ai ricercatori una struttura al fine di accertare nuovi marcatori di rischio.

La ragione di tale lavoro scientifico e, conseguentemente, le implicazioni pratiche che da questo possono trarsi vanno ricercate nelle stesse peculiarità della patologia, la quale determina un incremento sostanziale della morbilità e della mortalità.

A tale proposito sono stati analizzati, nel contesto dello studio epidemiologico del “Framingham Heart Study”, 4764 soggetti, i cui dati sono stati raccolti nel periodo compreso tra Giugno del 1968 e Settembre del 1987; essi sono stati successivamente monitorati per un periodo di dieci anni con lo scopo di rilevare il primo eventuale episodio di fibrillazione atriale.

Tramite l'utilizzo del modello statistico del rischio proporzionale della regressione di Cox sono stati identificati diversi fattori di rischio clinici (in particolare l'età, l'indice di massa corporea, la pressione sistolica, il trattamento antiipertensivo, l'intervallo PR dell'ECG, la presenza di soffi cardiaci clinicamente significativi e lo scompenso cardiaco) i quali sono

stati associati allo sviluppo della fibrillazione atriale nell'arco di dieci anni.

La nostra indagine, muovendo dalle valutazioni e dai risultati ottenuti all'esito del suddetto studio, si propone di dimostrare l'effettiva attendibilità di tale modello applicato ad un campione di pazienti osservati in sede ambulatoriale in una differente area geografica.

# CAPITOLO II

## La fibrillazione atriale

### 1. *Concetti generali*

La fibrillazione atriale è un'aritmia particolarmente comune e si presenta in forma parossistica o persistente. Può essere osservabile in soggetti normali, soprattutto durante stress emotivi o dopo interventi chirurgici, esercizio o intossicazione alcolica acuta, oppure in situazioni di ipertono vagale(per esempio una risposta vasovagale).

La FA persistente è tipicamente secondaria a malattie cardiovascolari, più comunemente cardiopatie reumatiche, valvulopatie mitraliche non reumatiche, cardiopatie ipertensive, malattie polmonari croniche, difetti del setto interatriale e altre ancora. La FA può essere il sintomo d'esordio di una tireotossicosi.

La cosiddetta FA isolata, osservabile in pazienti anziani senza grossolani segni di cardiopatia, è da considerarsi la fase tachicardica di una sindrome bradicardia-tachicardia.

La morbilità associata a FA è secondaria a: 1) eccessiva frequenza ventricolare che può portare a ipotensione, congestione del circolo polmonare e angina pectoris in pazienti predisposti, e che in alcuni casi può causare una miocardiopatia indotta da tachicardia; 2) prolungamento della pausa che segue la cessazione della FA sino a determinare sincope;

3) embolizzazione sistemica, che è di più frequente osservazione in pazienti con cardiopatia reumatica; 4) perdita del contributo atriale alla portata cardiaca, che può determinare astenia; 5) ansia secondaria a palpitazioni.

Nei pazienti con gravi disfunzioni cardiache, particolarmente in caso di ventricoli ipertrofici e poco elastici, la combinazione di perdita del contributo atriale e accorciamento del periodo di riempimento (secondario all'aumento della frequenza ventricolare) osservabile nella FA può produrre notevoli alterazioni emodinamiche, che determinano ipotensione, sincope o insufficienza cardiaca.

Nei pazienti con stenosi mitralica, nei quali il tempo di riempimento ventricolare è particolarmente critico, lo sviluppo di FA con frequenza ventricolare elevata può precipitare un edema polmonare.

La FA può anche determinare una miocardiopatia correlabile alla persistenza di una frequenza rapida (cosiddetta miocardiopatia indotta da tachicardia).

La FA si manifesta all'ECG di superficie come attività atriale disorganizzata, senza onde P osservabili e con ondulazioni della linea isoelettrica o con deflessioni dell'attività atriale più nette, di ampiezza variabile, a una frequenza compresa tra 350 e 600 battiti al minuto.

La risposta ventricolare è caratteristicamente irregolare e questo è il risultato dell'ampio numero di impulsi atriali che raggiunge il nodo AV rendendolo parzialmente refrattario a impulsi successivi; questo effetto sugli impulsi successivi è noto come conduzione nascosta od occulta.

In conseguenza di questo fenomeno l'attività ventricolare è relativamente lenta se paragonata a quella atriale. Una FA può trasformarsi in flutter atriale, specialmente in seguito a somministrazione di farmaci antiaritmici come chinidina o flecainide.

Qualora la FA si converta in flutter atriale, che presenta una frequenza atriale inferiore, si possono presentare un minore effetto della conduzione nascosta e un aumento paradossale della frequenza ventricolare.

Il fattore principale che determina la frequenza ventricolare è il periodo refrattario funzionale del nodo AV, cioè la rapida frequenza che consente una conduzione 1:1 attraverso il nodo AV.

Se, in presenza di FA, si osserva una frequenza ventricolare lenta ( per es. 30-60 battiti al minuto), è probabile un blocco cardiaco completo, mentre se il ritmo è elevato (>100 al minuto) deve essere sospettata una tachicardia a insorgenza nel nodo AV o nei ventricoli.

L'intossicazione digitalica è una causa comune di entrambi questi fenomeni.

I pazienti con FA non presentano onde a nel polso venoso giugulare, hanno un polso arterioso carotideo variabile e variabile è altresì l'intensità del primo tono cardiaco.

All'ecocardiografia l'atrio sinistro si può presentare dilatato; nei pazienti con diametro dell'atrio sinistro superiore a 5 cm può essere praticamente impossibile convertire la FA in ritmo sinusale stabile.

## *2. Fisiopatologia*

Anche un atrio del tutto normale possiede i presupposti anatomico-funzionali per sviluppare un evento di fibrillazione atriale.

Ciò che trasforma tale possibilità, praticamente ubiquitaria, in un problema clinico piuttosto complesso è la facilità con cui un cuore va incontro a tale aritmia assieme alla tendenza, da parte della patologia, ad autoperpetuarsi.

### 2.1 Il rientro come base elettrofisiologica della fibrillazione atriale

Studi sperimentali e clinici hanno dimostrato l'esistenza, in natura, di una larga varietà di meccanismi aritmogeni. In particolare, è dimostrato che una tachiaritmia sostenuta può derivare o dalla frequente genesi di nuovi impulsi (esaltazione di automatismo preesistente, comparsa di automatismo anomalo, triggered activity), o dall'impossibilità, da parte di un fronte depolarizzante, di estinguersi come di norma, una volta che tutte le cellule destinate ad essere toccate dall'onda di eccitazione siano state depolarizzate.

Quest'ultimo meccanismo, noto come "rientro" è alla base della maggior parte delle tachiaritmie sostenute osservabili in clinica, tra cui la fibrillazione atriale.

Più in particolare, la fibrillazione atriale è dovuta alla presenza di circuiti di rientro multipli e simultanei, nell'ambito della muscolatura atriale.

Il fronte d'onda è in sostanza frantumato in una serie di circuiti, ognuno dei quali è indipendente. Ogni singolo circuito sarà tanto più piccolo (e tanto più veloce) quanto più corta è la refrattarietà delle cellule che lo compongono.

In queste condizioni, sarà favorito il crearsi di circuiti sempre nuovi, cosicché l'attività elettrica sarà sempre più disorganizzata, fino al caos.

La breve durata dei periodi refrattari delle miocellule atriali, incrementa pertanto la propensione all'evento, ossia la "vulnerabilità atriale".

Prerequisito dell'instaurarsi del rientro che sostiene la fibrillazione atriale è inoltre la presenza di una dispersione spaziale delle proprietà elettrofisiologiche di miocellule atriali contigue, in termini di refrattarietà, eccitabilità e proprietà elettriche passive, così da dare luogo a blocco unidirezionale di un impulso elettrico (solitamente prematuro).

Un'altra condizione essenziale perché il rientro abbia luogo è che il tempo di conduzione dell'impulso attorno all'area di blocco unidirezionale, prima del suo "rientro", sia abbastanza lungo, tanto da permettere alle fibre prossimali all'area di blocco di recuperare, nel frattempo, la propria eccitabilità.

È dimostrato come un numero critico di circuiti di rientro, da 3 a 6, sia necessario perché la fibrillazione atriale possa perpetuarsi.

La lunghezza di ogni circuito, espressione del prodotto della refrattarietà delle cellule che lo compongono per la velocità di conduzione, è importante, perché condiziona il numero di circuiti contemporaneamente presenti.

Quando, durante la fibrillazione atriale, i singoli circuiti sono lunghi, meno circuiti saranno contemporaneamente presenti e la fibrillazione atriale tende ad autoestinguersi. Quando, invece, la lunghezza di ogni circuito è breve, un numero maggiore di circuiti sarà contemporaneamente presente, sarà favorito il crearsi di nuovi circuiti, e la fibrillazione atriale tende ad automantenersi.

I farmaci che accorciano la lunghezza dei circuiti (ad esempio acetilcolina; glicosidi cardioattivi) hanno proprietà pro-fibrillatorie, mentre i farmaci che allungano la lunghezza dei circuiti (ad esempio flecainide, propafenone) hanno proprietà antifibrillatorie.

Due tipi di rientro sono stati dimostrati durante fibrillazione atriale: il random reentry e il leading circle reentry.

Nel primo tipo si osserva, in modo apparentemente casuale, il formarsi e il disfarsi dei singoli circuiti, sicché gruppi individuali di fibre vengono eccitati in successione da circuiti diversi ai quali si trovano di volta in volta ad appartenere (un circuito eccita così un'area che poco prima era stata eccitata da un altro circuito).

Durante leading circle reentry l'impulso circola più ordinatamente attorno ad un'area centrale di blocco funzionale di conduzione. Tuttavia, durante la fibrillazione atriale, i circuiti leading non sono stabili, ma si muovono nell'ambito del tessuto atriale.

Sia nell'uno che nell'altro tipo di rientro, gli elettrocardiogrammi atriali locali mostrano continue modificazioni di ciclo di attivazione ed anche di morfologia.

Le variazioni locali di ciclo possono essere dovute a vari fattori, probabilmente coesistenti, tra i quali:

- modificazioni continue dei periodi refrattari locali(dovuti alle modificazioni di ciclo precedente ed a influenze elettrotoniche da parte dei circuiti di rientro adiacenti);
- mancata immediata attivazione locale delle cellule, dopo il recupero della propria eccitabilità, da parte di un fronte rientrante.

In quest'ultimo caso, la frequenza locale di attivazione è pari alla somma del periodo refrattario con il "tempo di attesa" che va dal momento del pieno recupero di eccitabilità all'arrivo del fronte rientrante. Nulla toglie che, in tale finestra temporale di attesa, le fibre possano essere "catturate" localmente dall'esterno.

La presenza di gap eccitabile regionale è stata infatti dimostrata nella fibrillazione atriale, anche se l'interruzione dell'aritmia da parte di pacing locale è un fatto dal punto di vista teorico, e anche pratico, altamente improbabile.

Perché un rientro multiplo nell'ambito del tessuto atriale abbia luogo, è necessaria un'adeguata compartecipazione tra un substrato potenzialmente propizio all'evento con una modulazione funzionale particolarmente favorevole, in presenza di un adeguato meccanismo di innesco.

## 2.2 Substrato

Una massa critica di miocardio è necessaria ad avviare e sostenere una fibrillazione, sia atriale che ventricolare.

La segmentazione dell'atrio in piccole aree è in grado di prevenire la fibrillazione atriale, un concetto che ha trovato applicazione terapeutica nella procedura chirurgica "maze" ed in alcuni tipi di approccio ablativo transcatetere.

Un aumento di massa atriale incrementa la propensione di un atrio a fibrillare. Anche l'eterogeneità strutturale, tipica di situazioni patologiche di genere diversissimo, nelle quali aree di miocardio sane sono frammiste ad aree di tessuto anatomicamente alterato o addirittura fibrotico, aumenta la propensione alla fibrillazione atriale.

Recentemente, grande importanza è stata attribuita alla fisiologica "non omogeneità" elettrica delle miofibrille da un punto di vista geometrico (anisotropia) come possibile substrato di fibrillazione atriale.

Va ricordato infatti che la velocità di propagazione dell'impulso è da 3 a 5 volte maggiore nella direzione longitudinale delle fibre miocardiche, rispetto alla direzione trasversale. Nella direzione longitudinale, infatti, la

densità di dischi intercalari posti tra cellula e cellula (strutture che permettono il trasmettersi di elettricità tra una cellula e quella contigua) è molto maggiore, con una conseguente maggiore velocità di trasmissione dell'impulso.

L'anisotropia può essere uniforme, se la disposizione geometrica delle fibre è normale, con regolare parallelismo longitudinale tra fibre anatomicamente normali, o non uniforme, quando la disposizione geometrica delle fibre non è normale e/o quando sono presenti barriere non conduttive di tessuto fibroso.

L'anisotropia, uniforme o non uniforme, può costituire la base perché un rientro possa accendersi. Un impulso prematuro può essere infatti bloccato nella direzione longitudinale delle fibre ed essere condotto, ma in modo lento, nella direzione trasversale, con possibilità di ritorno al punto di partenza ed avvio di un rientro.

Infine, dati emergenti da studi sperimentali indicano un potenziale ruolo di una base molecolare genetica nella predisposizione alla fibrillazione atriale. Sembra dimostrato che una riduzione della corrente inward sostenuta dai canali L del calcio e dai canali del sodio possa essere responsabile di una riduzione di durata del potenziale d'azione delle cellule atriali, predisponente alla fibrillazione atriale. Brugada et al. hanno inoltre recentemente dimostrato, in diverse famiglie, una precisa trasmissione genetica dell'aritmia. Ciò ha portato a mappare il possibile substrato cromosomico del disturbo, che è stato localizzato sul braccio

lungo del cromosoma 10, in posizione 10q22-q24, in tutti i soggetti studiati.

Un disordine dei canali ioni è forse il tramite attraverso cui una predisposizione genetica si traduce in una facile tendenza a sviluppare fibrillazione atriale.

### 2.3 Modulazione

In aritmogenesi, un ruolo favorente fondamentale viene riconosciuto a fattori di diverso genere, spesso transitori (fisiologici, fisiopatologici, farmacologici), che modulando opportunamente il substrato ed influenzando anche i meccanismi di innesco e di automantenimento, favoriscono il verificarsi di un'aritmia clinica.

Alcuni di tali fattori sono: l'ischemia miocardica acuta; la riperfusione successiva ad ischemia acuta; alterazioni dell'equilibrio elettrolitico; alterazioni dell'equilibrio acido-base; alterazioni emodinamiche; modificazioni neurofisiologiche; modificazioni endocrine; l'azione di farmaci o di tossici di genere diversissimo.

Anche nel caso della fibrillazione atriale è verosimile che ogni situazione tra quelle citate, da sola o in associazione ad altre, possa, nel singolo caso, avere un ruolo determinante. È tuttavia riconosciuto in modo unanime che un ruolo modulatore importante da parte del sistema nervoso autonomo è presente nella maggior parte dei casi di fibrillazione atriale.

La distribuzione anatomica, nell'ambito del tessuto atriale, delle terminazioni vagali rispetto a quelle simpatiche, è sensibilmente differente. La latenza della risposta alla stimolazione, vagale o adrenergica, e la durata della risposta stessa differiscono pure nettamente: la risposta funzionale all'attivazione colinergica richiede pochi millisecondi, mentre la risposta funzionale all'attivazione adrenergica richiede diversi secondi.

Da tutto ciò deriva una disomogeneità spazio-temporale delle risposte all'attivazione nervosa autonoma.

Inoltre, vi è influenza reciproca tra terminazioni vagali e simpatiche. L'acetilcolina rilasciata dalle terminazioni vagali riduce il rilascio di noradrenalina dalle circostanti terminazioni simpatiche.

Entrambi i mediatori chimici liberati dalle terminazioni vagali/simpatiche influenzano le proprietà elettrofisiologiche delle fibrocellule atriali.

Le amine simpatico mimetiche riducono la durata del potenziale d'azione, ma non riducono la durata dei periodi refrattari; al contrario, l'acetilcolina riduce sia la durata del potenziale d'azione che dei periodi refrattari.

La noradrenalina aumenta l'automatismo sinusale; l'acetilcolina lo riduce sensibilmente.

L'importanza aritmologica delle differenti modificazioni di frequenza indotte dal sistema simpatico e dal sistema vagale, risiede in primo luogo nel fatto che molti meccanismi aritmogenetici dimostrano avere una spiccata ciclo-dipendenza (la bradicardia favorisce i post-potenziali

precoci; la tachicardia favorisce i post-potenziamenti tardivi) ed in secondo luogo nella dimostrata influenza della frequenza su diversi parametri elettrofisiologici (refrattarietà, velocità di conduzione).

Quanto sopra dà un'idea di come il sistema nervoso autonomo influenzi i processi elettrofisiologici in un tessuto atriale sano. La presenza di livelli più o meno importanti di patologia atriale, di genere diverso, produrrà ovviamente variazioni temporali e spaziali più o meno importanti rispetto alla norma della risposta alla stimolazione nervosa autonoma, con effetti finali davvero non facilmente prevedibili.

In genere, viene riconosciuto che nell'atrio normale prevalga l'influenza da parte del vago, mentre in un atrio patologico si osserva una ridotta influenza vagale ed un'aumentata influenza simpatica.

Coumel distingue una fibrillazione atriale parossistica vago-mediata ed una fibrillazione atriale parossistica simpatico-mediata. La prima forma di aritmia si verifica più frequentemente in soggetti giovani, esenti da patologie cardiache strutturali; l'evento aritmico inizia spesso durante le ore notturne, o nel periodo postprandiale.

La registrazione elettrocardiografica dinamica consente spesso di osservare, prima dell'esordio dell'aritmia, un rallentamento progressivo della frequenza sinusale.

La fibrillazione atriale simpatico-mediata si verifica invece più frequentemente in soggetti con cardiopatie strutturali (o con malattie endocrine) per lo più con esordio durante le ore diurne, durante attività fisica o stress psichico.

Accanto alle influenze modulatrici da parte del sistema nervoso autonomo, sembra che un ruolo modulatore importante venga svolto dal sistema endocrino.

L'incidenza di fibrillazione atriale è nettamente più bassa nelle donne fertili rispetto agli uomini (nell'età post-menopausale si verifica invece l'opposto) e ciò sembra essere collegato ad un effetto "protettivo" degli estrogeni. Questa ipotesi è avvalorata anche dall'incidenza minore di aritmia durante la fase luteinica del ciclo mestruale e dalla riduzione di incidenza indotta dalla terapia estrogenica sostitutiva. Il meccanismo dell'effetto protettivo estrogenico non è del tutto chiaro, ed è probabilmente multifattoriale (probabili effetti ionici diretti, probabili effetti indiretti mediati dal sistema nervoso autonomo).

#### 2.4 Meccanismi di innesco

La presenza di un substrato anatomico, anche se opportunamente modulato, non è comunque sufficiente ad innescare un rientro multiplo dell'impulso, nell'ambito della muscolatura atriale. Deve esistere un fattore innescante, un trigger, che avvii il processo. Il fattore trigger è rappresentato nella massima parte dei casi da battiti ectopici atriali, singoli o ripetitivi.

Il gruppo di Haissaguerre ha studiato accuratamente le modalità di innesco spontaneo di parossismi di fibrillazione atriale in soggetti con frequentissimi episodi, mappando accuratamente la sede di insorgenza dei battiti ectopici atriali innescanti l'aritmia.

I risultati di tali studi sono abbastanza sorprendenti: la maggior parte dei battiti prematuri che avviano l'aritmia sembrano provenire dalle vene polmonari. Questi vasi sono pertanto ritenuti oggi la sorgente maggiore degli impulsi trigger. I foci venosi polmonari hanno la caratteristica di essere situati all'interno delle vene polmonari, a 3-4 cm dal loro sbocco nell'atrio di sinistra, in posizione quindi del tutto extracardiaca.

La prevalenza di tali foci, nell'ambito delle quattro vene polmonari, è nettamente maggiore nelle vene superiori, ed in particolare nella vena superiore di sinistra.

La ragione esatta per cui le vene polmonari diventano aritmogene non è chiara.

È noto tuttavia come la parte terminale di tali vene sia anatomicamente avvolta da fascetti anulo-spirali di miocardio che provengono dall'atrio di sinistra, tanto che, in prossimità del loro sbocco, le vene polmonari possono essere considerate un'estensione o un'appendice dell'atrio di sinistra.

La loro conformazione strutturale può perciò essere compatibile con vari meccanismi aritmogeni, in particolare: l'automatismo (come sembra indicare la persistenza di attività ectopica automatica, del tutto dissociata dall'attività atriale, dopo trattamento ablativo); l'attività triggered (come sembra indicare il particolare rapporto spesso evidente tra il battito sinusale precedente e l'attività ectopica veno-polmonare); ed il microrientro (come suggerito dall'attività elettrica continua registrabile spesso tra spikes veno-polmonari successivi).

L'attività ectopica veno-polmonare può rimanere confinata senza eccitare gli atri, oppure può produrre eccitazione atriale, singola o ripetitiva, generando uno o più battiti ectopici successivi, potenzialmente in grado di innescare una fibrillazione atriale.

Non è dato sapere, ad oggi, che percentuale di soggetti affetti da fibrillazione atriale abbia un meccanismo innescante simile.

Tuttavia, il meccanismo individuato da Haissaguerre et al. ha dei risvolti terapeutici importanti, poiché è possibile “curare” la fibrillazione atriale, come dimostrato dagli stessi autori, semplicemente procedendo ad un'ablazione di tali foci all'interno delle vene polmonari.

## 2.5 “Atrial fibrillation begets atrial fibrillation”

Varie semplici osservazioni cliniche supportano il concetto, introdotto da Allesie et al., in base al quale la fibrillazione atriale promuove il suo stesso permanere o comunque favorisce il suo recidivare.

In effetti, la fibrillazione atriale cronica è di regola preceduta da episodi, più o meno numerosi e più o meno prolungati, di fibrillazione atriale parossistica, tanto che il cronicizzarsi dell'aritmia sembra quasi il compimento di una sorta di “storia naturale” dell'aritmia.

Inoltre, è noto che i tentativi di ripristino del ritmo sinusale, sia elettrici (defibrillazione) che farmacologici (somministrazione di farmaci di classe I o di classe III) sono coronati da un'alta percentuale di successo nel caso in cui la fibrillazione atriale duri da poco tempo; la percentuale

di successo è invece decisamente minore (addirittura esigua con i farmaci) quando la fibrillazione atriale sia esordita molto tempo prima.

Tutto ciò pare testimoniare che l'aritmia porta a modificazioni elettrofisiologiche (“rimodellamento elettrico”) e/o anatomiche (“rimodellamento anatomico”) nel tessuto atriale che, attraverso l'innescamento di circoli viziosi, favoriscono il perpetuarsi o il recidivare dell'aritmia.

### 2.5.1 Rimodellamento elettrico

È dimostrato che la fibrillazione atriale modifica in modo marcato i periodi refrattari delle fibrocellule atriali. Sperimentalmente, dopo 24 ore di fibrillazione atriale la durata del periodo refrattario effettivo atriale, calcolato dopo un pacing di base a 400 ms di ciclo, si riduce del 35%. Accorciando il ciclo-base del drive a 200 ms, il decremento dei periodi refrattari rispetto alla situazione di base è paradossalmente minore (-19%). Ossia, durante fibrillazione atriale, non vale la regola elettrofisiologica generale, in base alla quale quanto più è alta la frequenza di base tanto più brevi sono i periodi refrattari di un tessuto (“adattamento inverso”).

Due sono dunque le basi fisiologiche del rimodellamento elettrico: la riduzione dei periodi refrattari atriali e un “maladattamento” dei periodi refrattari stessi alle modificazioni di frequenza.

L'accorciamento dei periodi refrattari favorisce il formarsi di circuiti di rientro piccoli e multipli, il che tende a perpetuare l'aritmia.

L'adattamento inverso dei periodi refrattari alle modificazioni di frequenza favorisce, d'altro canto, le recidive a brevissimo e breve termine dell'aritmia, una volta ripristinato il ritmo sinusale. Infatti, dopo conversione, l'allungamento del ciclo cardiaco non si accompagna ad un immediato aumento di durata dei periodi refrattari atriali, i quali, per il fenomeno dell'adattamento inverso, tendono invece, transitoriamente, ad accorciarsi ulteriormente, con notevole propensione alla recidiva di fibrillazione atriale. È dimostrato che le modificazioni elettrofisiologiche descritte manifestano reversibilità dopo ripristino del ritmo sinusale. È per questo che, almeno finché non si esaurisce l'effetto "rimodellamento", è importante profilassare energicamente contro le recidive di aritmia, una volta ottenuto il ripristino di ritmo sinusale.

### 2.5.2 Rimodellamento anatomico

In modelli animali, ed anche in frammenti bioptici umani, è stato osservato che una percentuale consistente (circa il 12%) di miociti di atri cronicamente fibrillanti perde l'integrità dei propri sarcomeri, che vengono parzialmente rimpiazzati da granuli di glicogeno.

È stato altresì dimostrato che la fibrillazione atriale cronica si accompagna ad aspetti citologici nettamente indicativi di morte cellulare programmata (apoptosi).

Un terzo aspetto osservato nelle miocellule di atri umani fibrillanti consiste nella tendenza ad assumere caratteristiche tipiche dei miociti fetali, sia morfologicamente che funzionalmente (nuclei più voluminosi,

con una distribuzione omogenea di eterocromatina, smooth-alfa-actina e beta-miosina maggiormente rappresentate).

Tali modificazioni cellulari sono solo parzialmente reversibili e contribuiscono indubbiamente alla perpetuazione dell'aritmia o alla sua tendenza a recidivare.

In sintesi, la persistenza di fibrillazione atriale produce una cascata di modifiche elettriche ed anatomiche che da un lato promuovono la persistenza dell'aritmia e dall'altro tendono ad alterare in modo non completamente reversibile l'anatomia e la funzione atriale, portando potenzialmente ad una sorta di "miocardiopatia atriale fibrillazione atriale indotta".

Se il ritmo sinusale viene ripristinato entro un tempo ragionevole, le modificazioni elettrofisiologiche tendono a regredire, con ritorno progressivo alla normalità elettrica, mentre si riduce al minimo il danno anatomico "irreversibile".

Ciò supporta il concetto in base al quale la spirale inesorabilmente negativa prodotta dalla fibrillazione atriale può essere interrotta solo dal ripristino di ritmo sinusale.

## 2.6 Conduzione atrioventricolare

La frequenza ventricolare durante fibrillazione atriale riveste un ruolo fondamentale nel determinare l'espressione clinica dell'aritmia e le sue conseguenze fisiopatologiche.

In assenza di vie accessorie, la conduzione atrioventricolare degli impulsi avviene attraverso il nodo atrioventricolare ed il fascio di His. Il numero di impulsi atriali che, nell'unità di tempo, riescono ad affiorare a valle del nodo atrioventricolare durante fibrillazione atriale dipende da una serie di variabili, alcune note, altre solo ipotetiche:

- Un fattore essenziale che condiziona la risposta ventricolare durante fibrillazione atriale è costituito dai periodi refrattari del nodo atrioventricolare e dalle modalità con cui gli impulsi affrontano il nodo atrioventricolare. È noto infatti che esistono due distinti input atriali al nodo atrioventricolare, con differenti refrattarietà e capacità conduttive: uno antero-superiore, via setto interatriale, ed uno postero-inferiore, via crista terminalis. Esperimenti su nodo atrioventricolare di coniglio sembrano indicare che entrambi i tipi di approccio al nodo atrioventricolare sono percorribili dagli impulsi atriali durante fibrillazione atriale.
- Conduzione nascosta. Molti impulsi atriali, pur non affiorando a valle del nodo atrioventricolare, lo penetrano comunque parzialmente, prima di bloccarsi. Tale conduzione “abortiva” non ha diretto corrispettivo elettrocardiografico (è “occulta”), ma si ripercuote sulla conduzione dell'impulso successivo, che può a sua volta essere rallentato o addirittura bloccato a causa del fatto che l'impulso precedente ha comunque eccitato parte del nodo atrioventricolare, generando una zona di refrattarietà, assoluta o relativa. La conduzione occulta ripetitiva è forse la causa

principale dell'irregolarità della frequenza ventricolare durante fibrillazione atriale.

- Sistema nervoso autonomo. Un aumento di tono simpatico produce un aumento della frequenza ventricolare durante fibrillazione atriale. Un aumento di tono parasimpatico produce una riduzione di frequenza ventricolare. Questo comportamento è testimoniato dalla semplice osservazione che, durante il sonno notturno, la risposta ventricolare media durante fibrillazione atriale è nettamente più bassa rispetto alle ore di veglia. Allo stesso modo, situazioni che si accompagnano ad ipertono simpatico (come lo scompenso cardiaco) inevitabilmente producono un aumento della frequenza ventricolare durante fibrillazione atriale.
- Azione di farmaci. Farmaci con effetto dromo tropo negativo sul nodo atrioventricolare (digitale, amiodarone,  $\beta$  bloccante, verapamil, diltiazem) si accompagnano a riduzione della risposta ventricolare. Farmaci che hanno un effetto dromotropo positivo sul nodo atrioventricolare (amine simpaticomimetiche, xantine, chinidina) producono aumento della frequenza ventricolare durante fibrillazione atriale.
- La trasmissione degli impulsi attraverso il nodo atrioventricolare, durante fibrillazione atriale, avviene in modo elettrotonico. Secondo tale ipotesi, l'attività ventricolare, durante fibrillazione atriale, è governata dalle parti distali del nodo atrioventricolare,

che fungono da “pacemakers”, con attività modulata dagli impulsi atriali afferenti, propri della fibrillazione atriale.

Se è presente una via accessoria atrioventricolare in grado di condurre l'impulso in via anterograda, l'insorgenza di fibrillazione atriale rappresenta un rischio serio per il paziente. Il totale cortocircuito delle normali vie permette infatti che il ventricolo sia raggiunto, attraverso la via accessoria, notoriamente priva di capacità di conduzione decrementale, da impulsi estremamente ravvicinati. Peraltro, ad alte frequenze, la refrattarietà della via accessoria può subire un sensibile accorciamento, con incremento delle sue proprietà conduttive. Tutto ciò condiziona una frequenza ventricolare estremamente elevata. In casi limite, il ventricolo può non riuscire ad eccitarsi in modo coordinato, con innesco di fibrillazione ventricolare. Tale drammatico evento può a volte essere favorito da decisioni terapeutiche inappropriate, in corso di aritmia, da parte degli operatori sanitari (somministrazione incauta, per via endovenosa, di farmaci che deprimendo la conduzione nodale facilitano ulteriormente la conduzione attraverso la via accessoria, come la digitale o il verapamil). La conduzione aberrante è un fenomeno comune nella fibrillazione atriale. Si tratta di un disturbo della conduzione intraventricolare dell'impulso, dovuto ad un'improvvisa modificazione del ciclo cardiaco. Il fenomeno è comunemente osservabile anche in cuori del tutto sani, a seguito di battiti extrasistolici precoci, condotti con blocco di branca.

L'aberrazione è legata al fatto che l'impulso atriale precoce affronta una branca prima che questa sia uscita dal suo stato fisiologico di refrattarietà "voltage-dipendente". In cuori normali, usualmente l'aberranza di battiti atriali precoci si manifesta con blocco di branca destra. Molto meno comune è l'aberranza con blocco di branca sinistra. Il grado di precocità di un battito atriale necessario a fare comparire il fenomeno è strettamente dipendente anche dalla frequenza cardiaca media. Infatti, frequenze cardiache elevate accorciano i periodi refrattari, ed è quindi necessaria una maggiore precocità perché si manifesti l'aberrazione. L'opposto si verifica se la frequenza cardiaca si riduce. L'aberranza viene favorita anche da un singolo ciclo lungo che preceda quello destinato ad essere chiuso da un battito aberrante. Così, a parità di precocità, un battito atriale prematuro ha più probabilità di essere condotto con aberranza se il ciclo cardiaco che lo precede è più lungo di altri. Tale comportamento, noto come "fenomeno di Ashman", è molto bene evidenziabile durante fibrillazione atriale. In tal caso è spesso possibile osservare che la comparsa dei battiti aberranti non sia tanto legata alla precocità dell'impulso sopraventricolare, quanto alla lunghezza del ciclo precedente. È importante distinguere l'aberranza, soprattutto se sostenuta, dall'attività ectopica ventricolare.

### *3. Epidemiologia*

La fibrillazione atriale è la più comune tachiaritmia e affligge più di 2 milioni di individui negli U.S.A.. In Italia la prevalenza attuale della fibrillazione atriale è valutabile attorno ai 500.000 pazienti con un'incidenza di 60.000 nuovi casi/anno.

La prevalenza della fibrillazione atriale è destinata ad un incremento sostanziale nel tempo a causa dell'aumento dell'età media sia della popolazione generale, che dei soggetti affetti da malattie cardiologiche, ed inoltre per i progressi ottenuti nel trattamento delle patologie cardiache.

La fibrillazione atriale è associata ad un sorprendente aumento della morbilità e della mortalità, anche effettuando gli opportuni aggiustamenti relativi alle eventuali comorbilità relative a patologie cardiache preesistenti.

Tuttavia solo alcuni studi hanno valutato il rischio di morte nei pazienti con FA di varia eziologia. In particolare per la FA non reumatica le ricerche sono state dirette soprattutto a studiare il suo substrato elettrofisiologico, gli effetti dei farmaci e dell'ablazione, le complicazioni emboliche e le conseguenze della profilassi anticoagulante con scarsa attenzione al problema della mortalità e alle modalità del decesso.

Un'analisi di cinque studi randomizzati e controllati sulla terapia antitrombotica nei pazienti con FA non reumatica ha rilevato invece una mortalità del 5.4% per anno nei pazienti del gruppo di controllo<sup>2</sup>.

Tuttavia il suo ruolo sulla mortalità non è chiaro e in particolare non sono stati ben definiti le cause ed i fattori predittivi di mortalità.

Nel 1971 Bellet<sup>3</sup> riportava una mortalità per FA del 34% dopo 1 anno e del 75% dopo 3 anni legate probabilmente alla gravità della cardiopatia sottostante, ma in quell'epoca imperava la cardiopatia reumatica come eziologia più frequente della FA.

Nel 1981 Gajewski e Singer<sup>4</sup> in 307 pazienti con FA cronica non reumatica avevano rilevato una mortalità cardiovascolare 7 volte più alta di quella dei soggetti normali o con FA isolata.

Nel 1982, Kulbertus et al.<sup>5</sup> riferivano una mortalità cardiovascolare dell'8% in 193 pazienti anziani con FA di varia eziologia seguiti con un follow-up di 6 anni, nettamente superiore a quella riportata da Godtfredsen<sup>6</sup> (4.4%) in pazienti ospedalizzati.

Percentuali molto variabili sono state riportate in altre ricerche dalle quali si evince che i pazienti con FA di varia eziologia, rispetto a quelli in ritmo sinusale, hanno un aumentato rischio di morte.

Lo stesso rischio emerge dagli studi condotti su popolazione: 1.8 negli uomini di Framingham<sup>7</sup>, 2.6 in quelli di Whitehall<sup>8</sup> e 1.41 nello studio Manitoba<sup>9</sup>, utilizzando il modello di regressione multivariata dopo aggiustamento delle variabili confondenti.

Questi dati sono stati recentemente confermati da Framingham, Benjamin et al.<sup>10</sup> che hanno riscontrato un rischio di mortalità di 2.4 negli uomini e di 3.5 nelle donne .

Infine, in un'analisi di Wolf et al.<sup>11</sup> su pazienti ospedalizzati, è stato osservato un incremento di mortalità di 1.43 nei 12625 pazienti fibrillanti rispetto ai 13 809 in ritmo sinusale.

Molti di questi studi però soffrono di limitazioni: alcuni sono prospettici, molti retrospettivi, alcuni sono stati condotti su popolazione, altri su pazienti ospedalizzati o su casistiche selezionate con casi-controllo, infine alcune ricerche hanno incluso pazienti con FA cronica e parossistica.

L'unico studio longitudinale è quello di Framingham che però ha anch'esso delle limitazioni in quanto al momento dell'arruolamento i pazienti non furono studiati con ecocardiogramma e in quell'epoca era poco praticata la terapia antiaritmica ed anticoagulante.

Nonostante queste limitazioni metodologiche, dalla maggior parte delle casistiche emerge che l'aritmia condiziona un aumento del rischio relativo di morte cardiovascolare anche dopo aggiustamento delle variabili confondenti.

Al contrario, Frost et al.<sup>12</sup>, analizzando recentemente il registro nazionale ospedaliero danese, hanno notato, passando dagli anni '80 agli anni '90, una riduzione del rischio relativo di mortalità totale dell'8.13% con

un incremento di dimissioni dei pazienti con FA: infatti in Danimarca si è passati da 8 su 1000 pazienti all'anno dimessi nel 1980 a 13 su 1000 pazienti all'anno nel 1993.

È possibile che una maggiore e più moderna gestione dei pazienti fibrillanti abbia favorito questi risultati. La popolazione ospedaliera però non rappresenta un vero marker della diffusione e della gestione di questa aritmia

nella popolazione.

Tuttavia l'impatto sulla sopravvivenza dei pazienti con FA è legato all'aritmia di per sé o alla gravità della patologia cardiovascolare sottostante?

Nei pazienti con FA isolata cronica (perciò senza segni clinici o strumentali di cardiopatia all'arruolamento) studiati longitudinalmente il rischio relativo di morte cardiovascolare è di 4.22, mentre la mortalità per 100 pazienti all'anno varia da 0.39 a 0.61.

Questi risultati suggeriscono che la FA, di per sé, può condizionare la sopravvivenza di soggetti senza apparentemente sottostante cardiopatia.

Nei cardiopatici l'aritmia può incrementare la mortalità attraverso tre meccanismi: l'aggravamento emodinamico della sottostante cardiopatia, la morte improvvisa e le complicazioni tromboemboliche.

#### *4. Terapia*

In presenza di FA di recente insorgenza è particolarmente importante la ricerca di fattori favorenti come la febbre, la polmonite, l'insufficienza cardiaca congestizia, l'intossicazione alcolica, la tireotossicosi, l'embolia polmonare o la pericardite; se sono presenti, la terapia deve essere diretta primariamente verso tali fattori.

Nel caso in cui le condizioni cliniche del paziente siano particolarmente compromesse, il trattamento di scelta è rappresentato dalla cardioversione elettrica. Se invece non vi è una grave compromissione cardiovascolare, il primo obiettivo terapeutico è rappresentato dal rallentamento della frequenza ventricolare. Questo può essere ottenuto con digitale, calcio antagonisti e  $\beta$  bloccanti, dal momento che tutti questi farmaci aumentano il periodo refrattario e rallentano la velocità di conduzione a livello del nodo AV.

Tuttavia, nei casi in cui il tono simpatico o i livelli di catecolamine sono verosimilmente elevati, può essere preferibile l'uso di  $\beta$  bloccanti.

L'uso di preparati digitalici è meno efficace, richiede tempi più lunghi per ottenere l'effetto ed è associato a maggiore tossicità.

La cardioversione a ritmo sinusale può essere tentata. Prima della cardioversione occorre prendere delle precauzioni al fine di ridurre il rischio d'embolia sistemica.

I pazienti devono essere scoagulati nelle quattro settimane precedenti, portandoli a valori di INR di almeno 2, o devono avere avuto una FA per un periodo inferiore a 48 ore.

Dopo la cardioversione l'anticoagulante deve essere somministrato per almeno 4 settimane fino a quando la funzione meccanica ritorna normale.

L'impiego del trattamento antiaritmico, orale o endovenoso, viene quasi sempre tentato, al fine di determinare il ripristino del ritmo sinusale, prima della cardioversione elettrica.

Quando si impiegano farmaci come la chinidina (classe IA) o gli agenti flecainide-simili (classe IC) è importante aumentare la refrattarietà del nodo AV prima di somministrare tali farmaci a causa dei loro effetti vagolitici e/o della loro capacità di convertire una FA in flutter atriale, che può ridurre la conduzione nascosta nel nodo AV e indurre una risposta ventricolare eccessivamente rapida.

A questo scopo risultano particolarmente utili i farmaci  $\beta$  bloccanti.

L'ibutilide, farmaco di classe III, somministrata per via endovenosa, è efficace nel convertire una FA di nuova insorgenza in ritmo sinusale.

La cardioversione elettrica rappresenta un metodo altamente efficace per ripristinare il ritmo sinusale, sia come intervento di prima scelta sia dopo un tentativo farmacologico. La cardioversione elettrica viene eseguita mediante erogazione di energia elettrica (200 W/s) attraverso elettrodi posizionati sulla parte destra dello sterno e sull'apice cardiaco o sulla scapola sinistra.

Nuovi metodi di cardioversione che utilizzano forme di onda bifasiche hanno consentito di incrementare più del 90% l'efficacia della cardioversione trans toracica. Se la cardioversione esterna non ha successo, si può tentare la cardioversione interna mediante erogazione di energia attraverso cateteri inseriti nel cuore o con un catetere inserito e un elettrodo all'esterno.

Studi recenti suggeriscono che il pretrattamento con l'ibutilide può facilitare la cardioversione.

E' poco probabile riuscire a ristabilire e mantenere, in un paziente con FA cronica, il ritmo sinusale in presenza di una malattia reumatica cardiaca di lunga data e/o di un aumento delle dimensioni atriali.

L'obiettivo terapeutico nei pazienti in cui una FA non può essere convertita consiste nel controllo della risposta ventricolare.

Quest'ultimo può essere ottenuto con digitale,  $\beta$  bloccanti o calcio antagonisti, da soli o in associazione. In alcuni pazienti non si riesce a controllare la risposta ventricolare con la sola terapia farmacologica; in questi casi risulta indicato intervenire creando un blocco cardiaco completo mediante ablazione con catetere a radiofrequenza della giunzione AV, con successivo impianto di un pacemaker permanente.

Quando il ritmo sinusale viene ristabilito, sia farmacologicamente sia elettricamente, è opportuno usare chinidina o farmaci simili, oppure farmaci della classe IC(flecainide o propafenone), sotalolo, dofetilide o amiodarone per prevenire le recidive.

Nei pazienti in cui la cardioversione non ottiene successo, così come in coloro in cui è verosimile un ritorno alla FA nonostante la terapia antiaritmica, è probabilmente più saggio lasciare il paziente in fibrillazione atriale e controllare la frequenza ventricolare con l'uso di calcio-antagonisti,  $\beta$  bloccanti o digitale.

In questi pazienti, considerando che rimangono a rischio di embolizzazione sistemica, è opportuno istituire una terapia anticoagulante.

Il trattamento anticoagulante è particolarmente importante negli anziani in cui il rischio stimato di ictus a causa di FA è circa il 30%.

Molti studi hanno ormai dimostrato chiaramente che l'incidenza d'embolia nei pazienti con FA non associata a valvulopatia è ridotta dal trattamento anticoagulante cronico con warfarin.

Un trattamento anticoagulante cronico deve essere istituito sulla base dei fattori di rischio clinico per ictus indipendentemente dal fatto che venga o meno condotta una terapia antiaritmica. Molti studi hanno dimostrato che l'impiego di farmaci antiaritmici non si associa a una riduzione dell'incidenza di ictus, forse a causa di recidive asintomatiche (non riconosciute).

Anche l'acido acetilsalicilico può essere utile nei pazienti che non sono ad alto rischio di ictus. Sebbene il trattamento anticoagulante possa essere associato a complicanze emorragiche, il rischio è ampiamente associato a valori INR superiori al range consigliato di 2-3.

Dal momento che la terapia anticoagulante orale (TAO) è più efficace della terapia antiaggregante piastrinica, ma è associata a un maggior rischio emorragico, la scelta del trattamento antitrombotico dovrebbe essere basata su una serie di elementi comprendenti la stratificazione del rischio tromboembolico, la possibilità di un monitoraggio adeguato della TAO, il rischio emorragico connesso alla TAO nel singolo paziente.

In aggiunta a queste valutazioni, sarebbe opportuno un coinvolgimento nelle scelte terapeutiche del paziente adeguatamente informato sul rapporto tra rischio e beneficio dei due trattamenti.

Le preferenze del paziente potrebbero avere particolare importanza nei casi in cui le indicazioni alla TAO o agli antiaggreganti piastrinici non sono sicuramente definite.

Riportiamo qui di seguito le linee guida riferite alla terapia antitrombotica per pazienti affetti da FA.

<b>Terapia antitrombotica per pazienti con FA</b>	
<b>Categoria di rischio</b>	<b>Terapia raccomandata</b>
Assenza di fattori di rischio	Aspirina, da 81 a 325 mg al giorno
Un fattore di rischio moderato	Aspirina da 81 a 325 mg al giorno Warfarin (INR tra 2,0 e 3,0)
Un fattore di rischio grave Più fattori di rischio moderati	Warfarin(INR tra 2,0 e 3,0)

<b>Classificazione dei fattori di rischio</b>		
<b>Rischio lieve</b>	<b>Rischio moderato</b>	<b>Rischio elevato</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sesso femminile</li> <li>• età fra 65 e 74 anni</li> <li>• Sindrome coronarica</li> <li>• tireotossicosi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Età oltre i 75 anni</li> <li>• Ipertensione</li> <li>• Scompenso cardiaco</li> <li>• Frazione d'eiezione &lt;35%</li> <li>• Diabete mellito</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Precedente ictus, TIA, embolismo,</li> <li>• Stenosi mitralica</li> <li>• Protesi valvolare</li> </ul>

La terapia ablativa per la cura della FA, invece, è in fase di valutazione.

Tale terapia è generalmente impiegata nei pazienti con FA parossistica.

Questo tipo di FA è spesso originata da focolai automatici localizzati a livello delle vene polmonari. L'ablazione intorno alle vene polmonari consente di bloccare il transito degli impulsi dalle vene polmonari verso l'atrio sinistro e viceversa.

L'ablazione o l'isolamento di questi focolai è possibile, ma può determinare una stenosi delle vene polmonari, ipertensione polmonare e ictus.

La procedura MAZE rappresenta un approccio chirurgico per la cura della FA attraverso la creazione di varie lesioni a livello dell'atrio destro e di quello sinistro per segmentare la conduttanza elettrica in queste camere e impedire la propagazione delle onde fibrillatorie.

La morbilità, la mortalità e la percentuale di successo di queste procedure le rendono ancora approcci di tipo sperimentale.

## CAPITOLO III

Raffronto tra una pubblicazione relativa allo sviluppo di un “risk score” sulla fibrillazione atriale e un campione di dati prelevati in una diversa area geografica

*1 Esposizione del lavoro scientifico condotto su persone inserite nello studio epidemiologico del Framingham Heart Study*

E' stato scritto, da Schnabel et al.<sup>1</sup>, un articolo scientifico in merito all'elaborazione di un “risk score” basato sull'utilizzo di dati clinici e strumentali, facilmente ottenibili in sede ambulatoriale.

Gli autori di questo lavoro hanno provveduto a selezionare 4764 persone inserite nello studio epidemiologico del Framingham Heart Study, il quale risulta esteso ad una popolazione di 8044 soggetti in totale.

In particolare tale campione è costituito da individui di età compresa tra i 45 e i 95 anni di cui il 55% è appartenente al sesso femminile.

Il metodo perseguito dai ricercatori impegnati in questa analisi prevede un monitoraggio dei soggetti in esame per un periodo massimo di dieci anni al fine di accertare l'insorgenza del primo episodio di fibrillazione atriale (l'ultimo follow up è stato eseguito a Novembre del 2006).

La diagnosi di tale patologia è elaborata tramite le indagini elettrocardiografiche operate da medici aderenti al progetto del Framingham Heart Study e da professionisti inseriti in altri contesti lavorativi nonché attraverso l'utilizzo della metodologia Holter, la quale consente una valutazione del tracciato elettrico cardiaco nell'arco di 24 ore, o per un periodo più prolungato.

Nell'ambito dell'individuazione dei fattori di rischio correlati all'insorgenza di fibrillazione atriale, i ricercatori hanno considerato numerosi elementi quali l'età (in particolare le classi d'età), il fumo, il sesso, il consumo di alcool, il peso, l'altezza (quindi l'indice di massa corporea che è espressione del rapporto tra il valore del peso in Kg e quello dell'altezza elevato al quadrato misurato in metri), la pressione arteriosa, la terapia antiipertensiva, il livello del colesterolo, la presenza di diabete mellito, alcune delle caratteristiche peculiari delle onde elettrocardiografiche (in particolare ipertrofia del ventricolo sinistro, intervallo PR, frequenza cardiaca), indicatori di patologia cardiaca come i soffi cardiaci, lo scompenso cardiaco e l'infarto miocardico.

Sono state esaminate, inoltre, le possibili interazioni biologiche tra i supposti fattori di rischio dei quali solo quelli in grado di migliorare la predittività dell'insorgenza di fibrillazione atriale sono stati inseriti nel modello di previsione di rischio (risk score).

A tale proposito, ai fini di una valutazione riguardante la validità dei vari fattori di rischio, è stato utilizzato il modello statistico della regressione di Cox, metodica importante negli studi di sopravvivenza.

Secondo tale approccio si afferma che per soggetti sopravvissuti fino all'istante  $t$ , la probabilità di un accadimento (per esempio un decesso istantaneo al tempo  $t$ ) è  $h(t)$ , che è funzione incognita del tempo.

Chiamiamo rischio la probabilità di un accadimento, e funzione di rischio (hazard function) la funzione  $h(t)$  e assumiamo che qualsiasi fattore che influenzi il rischio lo faccia nello stesso modo ad ogni istante.

Se dunque  $h_0(t)$  è la funzione di rischio per quei soggetti con tutte le variabili predittive pari a 0, la quantità  $h(t)/h_0(t)$  dipenderà solo dalla variabile predittiva, e non di tempo  $t$ .

Definiamo  $h(t)/h_0(t)$  rapporto tra i rischi o hazard ratio.

Esso rappresenta il rischio relativo del verificarsi di un accadimento ad un generico istante temporale.

In particolare si considera il logaritmo del rapporto tra i rischi per costruire un'equazione di regressione dalla forma:

$$\mathbf{Ln ( ht / h_0t ) = b_1 x_1 + b_2 x_2 + \dots + b_p x_p}$$

dove  $x_1 \dots x_p$  sono le variabili predittive e  $b_1 \dots b_p$  i coefficienti che dobbiamo stimare a partire dai dati.

La regressione di Cox consente di stimare i valori di  $b_1 \dots b_p$  che meglio predicono i dati di sopravvivenza osservati.

Non c'è il termine  $b_0$  il cui ruolo è svolto dalla funzione di riferimento  $h_0(t)$ .

La regressione di Cox permette di trattare opportunamente le variabili predittive continue ed esaminare anche diversi predittori contemporaneamente.

Inoltre, con l'intento di provare la veridicità del metodo statistico suddetto, i ricercatori hanno utilizzato un indice che definisce quanto adeguatamente un modello o una regola di predizione è in grado di discriminare tra i pazienti che hanno o non hanno un evento: il C-statistic.

Tale strumento statistico presenta come obiettivo quello di fornire la misura di quanto efficacemente il risk score stratifica i pazienti in base al loro rischio previsto.

Per un end-point binario, il C-statistic rappresenta la proporzione di tutte le paia di pazienti, uno con e uno senza l'evento, in cui il paziente con l'evento ha una probabilità predetta più elevata di avere l'evento.

Un modello che discrimina efficacemente i pazienti per l'85% delle volte dovrebbe avere un C-statistic di 0,85, mentre un modello che fornisce una previsione di rischio del tutto casuale, ovvero l'equivalente di tirare una moneta, dovrebbe avere un C-statistic di 0,50.

Infine un modello in grado di discriminare perfettamente i pazienti con e senza evento presenta un C-statistic di 1,0.

Pertanto un valore di C-statistic inferiore a 0,6 viene considerato sostanzialmente privo di validità clinica, se il risultato è compreso tra 0,6 e 0,7 il suo significato è limitato, invece con valori di 0,7 e 0,8 il test

presenta una modesta significatività, mentre solo valori superiori a 0,8 hanno una reale utilità clinica.

Nello specifico i ricercatori hanno potuto constatare, tramite l'ausilio degli strumenti statistici descritti, la validità maggiore di determinati elementi clinici, i quali sono stati inseriti nel risk score.

Nella fattispecie esso contiene i seguenti fattori: l'età, il sesso, l'indice di massa corporea, la pressione arteriosa sistolica, il trattamento dell'ipertensione, l'intervallo PR dell'elettrocardiogramma, i soffi cardiaci di entità rilevante e lo scompenso cardiaco.

I ricercatori, inoltre hanno considerato l'utilizzo dell'ecocardiografia, al fine di valutare se i reperti ottenuti tramite tale metodica, potessero migliorare il sistema di predizione del rischio ed è stato dimostrato un lieve cambiamento in tal senso.

Pertanto, nella formulazione finale del risk score, le indagini ecocardiografiche non compaiono.

Tuttavia analisi secondarie suggeriscono che tale indagine diagnostica potrebbe essere valida al fine di stratificare correttamente il rischio per fibrillazione atriale nei soggetti affetti da valvulopatie o da scompenso.

Gli autori ritengono altresì plausibile un futuro inserimento dei valori relativi alla funzionalità tiroidea nel contesto del risk score.

In conclusione, tale analisi epidemiologica supporta la teoria di una possibile prevenzione di tale patologia, raggiungibile tramite il controllo di fattori clinici.

## *2 Analisi retrospettiva su pazienti affetti da fibrillazione atriale basata sullo studio epidemiologico del Framingham Heart Study*

L'indagine che ho svolto in collaborazione con il Dott. Stimamiglio, muovendo dalle valutazioni ottenute dall'analisi operata su pazienti inseriti nello studio epidemiologico del Framingham Heart Study, ha lo scopo di analizzare la relazione tra i risultati desunti dallo studio suddetto e l'elaborazione dei dati in nostro possesso.

A tale proposito abbiamo effettuato la nostra ricerca nell'ambito di una popolazione di 1120 pazienti, provenienti dalla stessa area geografica, ovvero il quartiere di Struppa, situato nella periferia di Genova, accomunati dallo stesso medico di medicina generale, il Dott. Stimamiglio, e, tramite l'utilizzo del suo database, abbiamo individuato 30 pazienti affetti da fibrillazione atriale, tra i quali alcuni presentano tuttora tale aritmia, mentre altri hanno giovato della conversione in ritmo sinusale.

Come riferito in precedenza, la diagnosi di fibrillazione atriale è stata eseguita mediante l'elettrocardiografia.

Ai fini di una valutazione della validità del risk score, applicato in un'area geografica differente da quella in cui questo è stato elaborato, abbiamo ricercato, nei pazienti a nostra disposizione, i dati indicati come fattori importanti per predire l'insorgenza di fibrillazione atriale come

enunciato dallo studio effettuato sui pazienti inseriti nel Framingham Heart Study.

Trattandosi di elementi facilmente ricavabili nel contesto di un'attività ambulatoriale, abbiamo potuto costruire un campione corretto secondo quanto indicato dagli autori dello studio da cui abbiamo preso spunto.

Per ciascun paziente, dunque, siamo stati in grado di determinare l'età, il sesso, l'indice di massa corporea, la pressione arteriosa (sistolica e diastolica), la terapia antiipertensiva a cui il soggetto è eventualmente sottoposto, il tratto dell'elettrocardiogramma PR, i soffi cardiaci e lo scompenso cardiaco.

Inoltre, considerando le conclusioni racchiuse nell'articolo pubblicato su Lancet in merito a tale lavoro, abbiamo raccolto anche i dati relativi alla funzionalità tiroidea, in particolare i valori di FT4, TSH e l'eventuale presenza di patologie a carico della tiroide.

Tali informazioni, come supposto dagli autori, anche se non ancora contemplate nel modello elaborato, potrebbero risultare utili ai fini di una più efficace predizione d'insorgenza della patologia che stiamo trattando, pertanto non si esclude un loro futuro inserimento nel contesto del risk score preso in esame.

La nostra, quindi, è un'indagine retrospettiva in quanto valuta la presenza dei suddetti fattori di rischio in pazienti che hanno già presentato l'evento costituito dalla fibrillazione atriale e la loro validità in termini di previsione di insorgenza di tale aritmia.

Per effettuare una corretta valutazione della valenza dei dati raccolti, abbiamo costruito un ulteriore campione, chiamato gruppo di controllo, grazie al quale abbiamo svolto un'analisi comparativa con il gruppo dei pazienti fibrillanti al fine di evidenziare la significatività dei fattori considerati come potenziali elementi di rischio per lo sviluppo di fibrillazione atriale.

In particolare il gruppo di controllo, costituito da soggetti che non presentano la specifica patologia presa in esame, è stato elaborato in modo tale da ottenere un campione confrontabile per sesso, età e razza con il gruppo dei pazienti affetti da fibrillazione atriale.

Al fine di ottenere tale risultato abbiamo utilizzato il database citato in precedenza, nel contesto del quale, in seguito all'individuazione dei pazienti fibrillanti, abbiamo scelto le persone idonee alla costruzione del gruppo di controllo.

Abbiamo in tal modo elaborato un campione di 30 soggetti in cui si ha corrispondenza di sesso, età, razza e provenienza geografica con il gruppo dei pazienti affetti da fibrillazione atriale.

Analogamente a quanto effettuato per il gruppo dei pazienti fibrillanti, abbiamo raccolto altresì i dati appartenenti ai soggetti del secondo campione, riguardanti i fattori di rischio indicati in precedenza, (nonché i valori attinenti alla funzionalità tiroidea e all'eventuale presenza di patologie a carico della tiroide), al fine di valutare l'eventuale differenza di incidenza dei fattori di rischio per l'insorgenza della patologia in

esame nel contesto del gruppo dei pazienti affetti da fibrillazione atriale e nell'ambito del gruppo di controllo,

A tale proposito occorre precisare che, avendo effettuato un'analisi retrospettiva, e quindi basandosi su dati già acquisiti in precedenza, non è stato possibile ricavare i valori degli esami ematologici riguardanti la ghiandola tiroidea per ciascun paziente inserito nel gruppo di controllo, trattandosi di elementi desumibili da accertamenti che non vengono effettuati nella prassi.

Considerazioni a parte meritano i soggetti fibrillanti, nei confronti dei quali vengono spesso richiesti i valori suddetti, utili al fine di ricercare l'etiologia dell'aritmia a loro carico.

La nostra indagine si pone quindi l'obiettivo di valutare la possibilità di applicare il suddetto risk score studiando l'incidenza che i fattori di rischio, individuati nell'ambito della coorte presa in esame nello studio epidemiologico citato in precedenza, esercitano sull'insorgenza di fibrillazione atriale nei pazienti da noi analizzati.

# CAPITOLO IV

## Elaborazione dei dati raccolti

### *1 Materiali e metodi utilizzati*

Nell'ambito dei 1120 pazienti in cura presso il Dott. Stimamiglio, provenienti dalla medesima area geografica (Genova, Struppa), abbiamo individuato 30 casi di fibrillazione atriale.

In particolare abbiamo intrapreso uno studio analitico valutando le associazioni tra la malattia presa in esame e i fattori di rischio, quantificando la forza di tali associazioni e raccogliendo le informazioni sulla patologia e sui relativi fattori di rischio a livello individuale.

Pertanto abbiamo effettuato uno studio retrospettivo, il quale consiste nell'esecuzione di indagini etiologiche in cui l'esposizione a presunti fattori di rischio viene valutata in un gruppo di malati (casi) e in un campione di non malati (controllo).

Si parte dalla presenza (casi) o dall'assenza (controllo) della malattia (analisi dicotomica) e si valuta retrospettivamente la precedente esposizione ai fattori di rischio sia nei "casi" che nei "controlli".

Gli studi retrospettivi forniscono uno strumento semplice e relativamente veloce per saggiare determinate ipotesi preliminari, purché si possano identificare i casi, selezionare i controlli adatti, raccogliere dati non distorti sulla storia passata.

Nello specifico della nostra indagine, abbiamo svolto uno studio retrospettivo, in quanto tale strumento ci permette di indagare su numerosi fattori, di saggiare ipotesi attuali suggerite recentemente e altresì perché esso risulta facilmente attuabile da un punto di vista organizzativo.

Bisogna ad ogni modo ricordare che la ricerca di una associazione tra eventi passati e malattia attuale può dare luogo ad una analisi distorta.

Al fine di creare un campione confrontabile con il gruppo dei fibrillanti, abbiamo creato un gruppo di controllo costituito da persone appartenenti alla coorte sopra citata non affette da fibrillazione atriale.

Nello specifico abbiamo ordinato i pazienti, inseriti nel database, in base all'età e dopo aver individuato i casi, abbiamo selezionato l'individuo successivo alla persona affetta da fibrillazione atriale inserita nell'elenco (dello stesso sesso di quest'ultima), dando così origine ad un gruppo di controllo attendibile.

Come descritto in precedenza, il lavoro scientifico dal quale abbiamo preso spunto prevede la stipulazione di un risk score, ossia un modello di previsione di rischio nel quale vengono considerati diversi fattori clinici e strumentali, a ciascuno dei quali è attribuito uno specifico punteggio, assegnato in base ai valori rilevati.

In particolare, per quanto concerne la formulazione del risk score per la previsione dello sviluppo di fibrillazione atriale, descritto dall'articolo citato in precedenza, sono stati inseriti i seguenti elementi: l'età, il sesso, l'indice di massa corporea, la pressione sistolica, il trattamento

antiipertensivo, l'intervallo PR dell'ECG, la presenza di soffi cardiaci, lo scompenso cardiaco, i valori di TSH, fT4, un'eventuale patologia a carico della tiroide.

Il nostro lavoro dunque prevede la raccolta dei dati relativi ai fattori di rischio individuati dallo studio considerato, i quali sono stati elaborati ai fini di una valutazione operata tramite indagini statistiche.

Nella fattispecie, le considerazioni di ordine statistico, realizzate nei confronti dei campioni da noi creati, hanno lo scopo di descrivere in modo puntuale le peculiarità dei fattori di rischio associati all'insorgenza della patologia.

L'approccio iniziale di tali indagini prevede la descrizione delle frequenze relative a ciascun componente del risk score, ovvero una valutazione che, tenendo conto della totalità dei soggetti, indica il numero di individui nei quali si verifica un determinato evento (ad esempio si riscontrano 19 pazienti con un indice di massa corporea superiore a trenta su 60 persone prese in esame).

Per quanto concerne i dati quantitativi, nella fattispecie l'età, la pressione arteriosa(sistolica e diastolica), il TSH e il fT4, si calcola la media e la relativa deviazione standard.

Inoltre, al fine di individuare un'eventuale associazione tra i vari elementi considerati come fattori di rischio e lo sviluppo di fibrillazione atriale è stato utilizzato il test del  $\chi^2$ .

Tale strumento permette, infatti, di effettuare un'analisi univariata che, tramite l'espressione di un valore inferiore al livello di significatività di 0,05 indica la possibile associazione menzionata in precedenza.

Infine viene effettuata un'analisi multivariata tramite l'impiego della regressione logistica dei dati risultati significativi per il test del  $\chi^2$ .

Tale metodica statistica fornisce una stima quantitativa del rischio, quindi, i risultati da essa derivati, tramite il cosiddetto esponente  $\beta$ , esprimono un valore numerico che indica l'entità del rischio stesso.

I modelli di regressione logistica costituiscono una forma particolare dei modelli lineari generalizzati e più nello specifico rappresentano una variante dei modelli di regressione lineare.

Essi sono impiegati quando la variabile dipendente del modello di regressione, sulla quale si vogliono misurare gli effetti di un certo numero di variabili indipendenti, è di tipo categoriale.

La regressione logistica consente, quindi, di studiare l'influenza esercitata da un certo numero di variabili sulla probabilità che un evento definito si verifichi.

## *2 Analisi e discussione dei risultati*

La nostra indagine prevede l'analisi dei dati relativi a 60 pazienti, selezionati da una popolazione di 1120 persone provenienti dalla medesima area geografica.

Tali soggetti sono suddivisi in due gruppi, uno rappresentato dal campione di pazienti affetti da fibrillazione atriale e l'altro da individui che non presentano tale patologia cardiaca.

Quindi i 60 pazienti sono divisi in egual numero, con un'adeguata corrispondenza di sesso (30 maschi, 30 femmine ripartiti equamente nei due gruppi) ed età, tra il gruppo dei casi e il gruppo di controllo.

Facendo riferimento ai dati in nostro possesso, possiamo definire il campione da noi creato come un gruppo di pazienti in cui l'intervallo di età è compreso tra i 52 e i 94 anni con una media corrispondente a 75,2 anni (s.d.= 10,1) e da questo desumiamo che l'aritmia presa in esame insorga più frequentemente nell'anziano, e che la sua prevalenza aumenti in maniera proporzionale con l'avanzare dell'età.

Basandoci sul lavoro scientifico esplicito in precedenza, effettuato con il fine di creare uno strumento efficace per la previsione di fibrillazione atriale, abbiamo considerato determinati elementi clinici e strumentali (l'età, il sesso, l'indice di massa corporea, la pressione arteriosa, la terapia antiipertensiva, il tratto PR dell'ECG, i soffi cardiaci, lo scompenso cardiaco, il TSH, il FT4 e un'eventuale patologia a carico della tiroide) quali fattori correlati all'insorgenza della patologia da noi considerata.

Quindi abbiamo calcolato la frequenza con la quale essi si presentano, indicando altresì una stima espressa in percentuale, come riportato nella tabella seguente, che fa riferimento alla porzione di soggetti che presentano i fattori di rischio.

	<b>Frequenza</b>	<b>%</b>
<b>BMI &gt; 30</b>	19/60	31,7%
<b>PR &gt; 0,2</b>	7/60	11,7%
<b>Soffi cardiaci</b>	33/60	55%
<b>Scompenso cardiaco</b>	15/60	25%
<b>Patologia tiroidea</b>	13/60	21,7%

Appare evidente che, nel campione di pazienti da noi considerati, assumono consistente importanza l'indice di massa corporea maggiore di 30, la presenza di soffi cardiaci e di scompenso cardiaco.

In particolare, in riferimento alla BMI > 30, indice di obesità conclamata, denotiamo la sussistenza di 19 pazienti con tale fattore clinico su 60 soggetti analizzati, di cui 15, ovvero il 78,9%, appartengono al gruppo dei fibrillanti.

		<b>BMI &gt; 30</b>		<i>Totale</i>
		no	Sì	
<b>Controllo</b>	Conteggio	26	4	30
<b>Fibrillanti</b>	Conteggio	15	15	30
<i>Totale</i>		41	19	60

Nello studio del Framingham l'obesità è risultata essere un fattore di rischio indipendente per l'incidenza, in 26 anni di follow-up, di malattie cardiovascolari in uomini e donne.

Il rapporto tra vita e fianchi può essere il migliore fattore predittivo di questi rischi.

Quando vengono considerati anche gli effetti additivi dell'ipertensione e dell'intolleranza al glucosio associati all'obesità, l'effetto sfavorevole di quest'ultima risulta ancora più evidente.

L'effetto dell'obesità sulla mortalità cardiovascolare nelle donne può essere già osservato a valori di BMI > 25.

L'obesità, specialmente quella addominale, è associata a un profilo lipidemico aterogeno, con aumento delle LDL, delle VLDL e dei trigliceridi e riduzione delle HDL.

L'obesità si associa anche ad ipertensione, la quale risulta essere determinata da un aumento delle resistenze periferiche e della gittata cardiaca, con un aumento del tono del sistema nervoso simpatico, della ritenzione sodica e della sensibilità a tale ione mediata dall'insulina.

Da un punto di vista statistico si sottolinea, tramite i risultati emersi dal test del  $\chi^2$ , l'associazione tra le due variabili considerate: la BMI e la fibrillazione atriale.

$\chi^2$ BMI	<b>Significatività</b>
$\chi^2$ di Pearson	0,005

Data la significatività dell'esame, si studia, attraverso la regressione logistica, la stima quantitativa del rischio di incorrere nell'aritmia per i pazienti con BMI > 30.

I risultati indicano un rischio maggiore di 9,639 volte rispetto ai soggetti con un indice di massa corporea inferiore a 30( p value=0.004).

Altrettanto interessante risulta l'analisi dei soggetti nei quali risultano percepibili i soffi cardiaci e nello specifico abbiamo individuato 33 pazienti con tale anomalia, dei quali 22 inseriti nel contesto dei "casi"(il 66,7%).

		<b>Soffi</b>		<i>Totale</i>
		no	sì	
<b>Controllo</b>	Conteggio	19	11	30
<b>Fibrillanti</b>	Conteggio	8	22	30
<i>Totale</i>		27	33	60

Spesso i soffi sono secondari a patologie a carico delle valvole cardiache e quando si tratta di stenosi valvolari si denota un aumento di pressione a monte della valvola malata. In caso di interessamento delle valvole aortica o polmonare, i ventricoli vanno incontro a ipertrofia (aumento di spessore della parete) che li rende in grado, per un certo periodo, di generare una pressione più elevata, mentre in caso di interessamento mitralico o tricuspideale gli atri, la cui parete presenta spessori molto

ridotti, vanno incontro a dilatazione. La dilatazione delle camere atriali causa spesso l'insorgenza della fibrillazione atriale, la quale peggiora ulteriormente la funzione cardiaca. A un certo punto i ventricoli non sono più in grado di aumentare ulteriormente i loro spessori e iniziano anch'essi a dilatarsi in modo esagerato.

L'associazione con la fibrillazione atriale viene evidenziata altresì dal test del  $\chi^2$ , come indicato dalla tabella seguente.

$\chi^2$ Soffi	Significatività
$\chi^2$ di Pearson	0,009

Il test risulta, quindi, significativo e perciò viene effettuato lo studio quantitativo del rischio tramite la regressione logistica, la quale indica che i pazienti nei quali si rilevano soffi cardiaci presentano un rischio 4,166 volte maggiore rispetto a soggetti nei quali non si riscontra tale reperto clinico.

I pazienti nei quali si è riscontrato scompenso cardiaco, invece, sono 15, di cui 12 appartenenti al campione dei fibrillanti; ciò sta ad indicare che l' 80% dei soggetti affetti da tale patologia si riscontra nei casi.

		<b>Scompenso</b>		<i>Totale</i>
		no	sì	
<b>Controllo</b>	Conteggio	27	3	30
<b>Fibrillanti</b>	Conteggio	18	12	30
<i>Totale</i>		45	15	60

Benché sia noto che spesso la fibrillazione atriale sia la conseguenza di una cardiopatia dilatativa preesistente, è anche dimostrato il contrario.

Studi sperimentali hanno provato la possibilità, da parte di pacing ventricolare o atriale ad alta frequenza, di indurre dilatazione ed ipocinesia ventricolare, con scompenso cardiaco. Un pacing atriale continuo nel cane<sup>13</sup>, alla frequenza di 190 battiti al min, con conduzione atrioventricolare 1:1, protratto per 12 settimane, causa dilatazione ventricolare sinistra e caduta della frazione di eiezione, con il massimo degli effetti deleteri nelle prime 6 settimane.

Tale “miocardiopatia sperimentale” è parzialmente reversibile dopo interruzione del pacing.

Questi rilievi sperimentali sono in perfetto accordo con osservazioni cliniche di soggetti affetti da tachiaritmie sopraventricolari permanenti, con un quadro associato di cardiomiopatia dilatativa.

In tali soggetti, la cura dell'aritmia si accompagna ad un marcato miglioramento anatomico-funzionale.

Nel caso della fibrillazione atriale, oltre alla frequenza elevata, possono giocare un ruolo favorente lo sviluppo di un quadro anatomico-funzionale di cardiomiopatia l'assenza completa di sistole atriale e la completa irregolarità dell'intervallo RR.

Vari meccanismi sono stati proposti come causa di tachi-cardiomiopatia: deplezione di depositi energetici; riduzione marcata di attività della creatinchinasi; anormalità strutturali e funzionali dei mitocondri; decremento del contenuto miofibrillare dei miociti; difetti biochimici nei

recettori di membrana; mentre non sono da escludere fenomeni di morte cellulare programmata (apoptosi).

Il riconoscimento di un ruolo causale della fibrillazione atriale nei confronti di una dilatazione e di un'ipocinesia ventricolare ha un'importanza cruciale, poiché il ripristino di ritmo sinusale o quanto meno un opportuno intervento di controllo della frequenza ventricolare (farmacologico o ablativo) può portare ad un miglioramento notevole del quadro anatomico-funzionale.

Analogamente a quanto affermato in precedenza, abbiamo provato una relazione statistica tra lo scompenso cardiaco e l'aritmia in questione, grazie al test del  $\chi^2$ .

<b><math>\chi^2</math> Scompenso</b>	<b>Significatività</b>
<b><math>\chi^2</math> di Pearson</b>	0,015

Da quanto emerge dalla tabella soprastante, si può verificare la presenza di un risultato significativo, che permette un'analisi successiva tramite la regressione lineare che afferma che i pazienti con scompenso presentano un rischio 10,224 superiore di incorrere nella fibrillazione atriale, rispetto ad una popolazione che non presenta tale elemento.

Menzione particolare merita l'elaborazione dei dati relativi alla patologia tiroidea, dalla quale emerge un valore di significatività al limite essendo pari a 0,057, con livello di significatività pari a 0,05.

Tale fattore di rischio si riscontra, nel nostro campione, con una frequenza di 13 casi su 60 persone, di cui 10 inseriti nel contesto dei fibrillanti ( il 76,9%).

		<b>Patologia tiroidea</b>		<i>Totale</i>
		no	sì	
<b>Controllo</b>	Conteggio	27	3	30
<b>Fibrillanti</b>	Conteggio	20	10	30
<i>Totale</i>		47	13	60

Nonostante il valore della significatività sia al limite, abbiamo provato ad eseguire l'analisi multivariata con la regressione logistica, la quale ci ha fornito un esito negativo ( significatività pari a 0,061).

Tale rilevazione potrebbe essere secondaria alla ridotta ampiezza del campione da noi considerato.

La tabella sottostante esprime quanto affermato in precedenza in merito ai risultati ottenuti dalla regressione logistica.

			<b>Intervallo di confidenza</b>	
	<b>Significatività</b>	<b>Exp <math>\beta</math></b>	<b>inferiore</b>	<b>superiore</b>
<b>BMI &gt; 30</b>	0,004	9,639	2,028	45,806
<b>Soffi cardiaci</b>	0,041	4,166	1,063	16,334
<b>Scompenso cardiaco</b>	0,009	10,224	1,801	58,043
<b>Patologia tiroidea</b>	0,061	5,642	0,924	34,472

Nella descrizione delle variabili quantitative, invece, abbiamo calcolato la media, con relativa deviazione standard, indicando inoltre il valore minimo ed il valore massimo di ciascuna di esse, al fine di ottenere una rappresentazione sintetica di tali valori.

	<b>Numero di pazienti</b>	<b>Valore minimo</b>	<b>Valore massimo</b>	<b>Media</b>	<b>Deviazione standard</b>
<b>Età</b>	60	52	94	75,18	10,082
<b>PAS(mmHg)</b>	60	100	180	138,58	17,590
<b>PAD(mmHg)</b>	60	60	100	81,60	8,801
<b>TSH(<math>\mu</math>g/dl)</b>	44	0,1	8,1	1,827	1,5202
<b>fT4(ng/dl)</b>	42	0,4	15,0	1,560	2,1385

Per quanto concerne i dati relativi alle medie della pressione arteriosa e della funzionalità tiroidea abbiamo ricavato valori che rientrano nei parametri fisiologici della popolazione generale.

In merito ai dati relativi alla pressione arteriosa, riteniamo che tale situazione derivi altresì dalla frequenza con la quale si riscontrano pazienti sottoposti a terapia antiipertensiva (50 soggetti su 60, ovvero l'83,3% del totale, di cui il 54% nel contesto del gruppo dei fibrillanti).

Inoltre, sempre per quanto concerne le variabili quantitative, abbiamo preso in considerazione i valori di TSH e di fT4, risultati anch'essi, in media, nella norma rispetto alla popolazione generale.

Tuttavia, è d'obbligo sottolineare che, poiché essi rappresentano indagini laboratoristiche le quali non vengono effettuate nella prassi, non siamo riusciti a ricavare i dati relativi a tali fattori di ciascun paziente.

Come si evince dalla tabella, siamo in possesso dei dati relativi al TSH di 44 pazienti su 60 e delle rilevazioni riguardanti i valori di fT4 di 42 soggetti su 60.

Tali indagini, al contrario, sono spesso effettuate nei pazienti fibrillanti, per il loro possibile ruolo etiologico.

Nel contesto della nostra analisi, in seguito all'esecuzione del test del chi quadrato, otteniamo risultati non significativi per quanto riguarda il sesso, la terapia antiipertensiva, il tratto PR dell'ECG (il valore esprime la significatività risulta maggiore di 0,05).

# CAPITOLO V

## Conclusioni

All'esito dell'indagine condotta è d'obbligo effettuare alcune considerazioni in merito al lavoro fin qui svolto per poterne trarre le dovute conclusioni.

Per far ciò occorre muovere dal proposito finale a cui tale operazione di fatto tendeva, ovvero valutare se fosse effettivamente possibile, ed eventualmente con quali risultati, valutare un'eventuale corrispondenza tra l'analisi svolta sul campione del Framingham Heart Study e quella da noi effettuata.

E' d'obbligo precisare che il nostro lavoro si è svolto su una coorte più limitata, pertanto da un punto di vista statistico le nostre indagini sono in grado di descrivere una situazione con meno definizione rispetto a quanto è stato realizzato nell'ambito dello studio dal quale abbiamo preso spunto.

In riferimento a tale condizione riteniamo che i nostri risultati, quindi, siano condizionati dall'ampiezza del campione.

Il lavoro effettuato sui pazienti inseriti nel Framingham Heart Study ha confermato che l'età, il sesso, l'indice di massa corporea e patologie cardiovascolari sono fattori associati ad un aumentato rischio d'insorgenza di fibrillazione atriale.

Dalle nostre analisi, invece abbiamo rilevato un'associazione statistica tra la patologia cardiaca in questione e l'indice di massa corporea, la presenza di soffi cardiaci e di scompenso.

Per quanto concerne le altre variabili sopra elencate non siamo stati in grado, con i dati a nostra disposizione, di evidenziare un'associazione tra essi e l'aritmia oggetto del nostro studio.

In accordo con gli autori <sup>1</sup>, abbiamo notato che il tratto PR dell'ECG costituisce un elemento poco predittivo per un'eventuale insorgenza di fibrillazione atriale.

In conclusione si può affermare che, secondo quanto emerso dalle nostre valutazioni risulta possibile seguire una condotta con il fine di prevedere un'eventuale insorgenza di fibrillazione atriale, controllando semplici parametri clinici.

## BIBLIOGRAFIA

Allessie MA, Konings K, Kirchhof C JHJ, Wijffels M. *Electrophysiologic mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation*. Am J Cardiol 1996; 77: 10A-23A.

Arch Intern Med 1994; 154: 1449-57; *Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials*. [2]

Armstrong PW, Stopps TP, Ford SE, de Bold AJ. *Rapid ventricular pacing in the dog: pathophysiologic studies of heart failure*. Circulation 1986; 74: 1075-84. [13]

Bellet S. *Atrial fibrillation (clinical manifestations)*. In: BelletS, ed. *Clinical disorders of the heartbeat*. Philadelphia, PA: Lea and Febiger, 1971: 223-33. [3]

Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. *Impact of atrial fibrillation on the risk of death*. The Framingham Heart Study. Circulation 1998; 98: 946-52. 7 [10]

Cameron A, Schwartz MJ, Kronmal RA, et al. *Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease (CASS registry)*. Am J Cardiol 1988; 61: 714-7.

Costantini Marcello, Crema Antonio; *Elettrocardiologia della Fibrillazione Atriale*, 2000

Coumel P, Thomas O, Leenhardt A. *Drug therapy for prevention of atrial fibrillation*. Am J Cardiol 1996; 77: 3A-9A

Fitzgerald D, Scherlag BJ, Lazzara R. *Anatomy of cardiac conduction system: basic concepts in cardiac electrophysiology*. In: Naccarelli G, ed. *Cardiac arrhythmias: a practical approach*. Mount Kisco, NY: Futura Publishing, 1991: 1-27.

Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. *Risk of stroke in nonrheumatic atrial fibrillation*. *Lancet* 1987; 1: 526-9. [8]

Flier S. Jeffrey, Eleftheria Maratos – Flier; *Obesità*, in Harrison, *Principi di Medicina Interna*, 2005

Frost L, Engholm G, Moller H, Husted S. *Decrease in mortality in patients with a hospital diagnosis of atrial fibrillation in Denmark during the period 1980-1993*. *Eur Heart J*; 1999; 20: 1592-9. [12]

Fuster Valentin, Lars E. Ryde, Cannom David S., Crijns Harry J., Ellenbogen Kenneth A., Halperin Jonathan L, Le Heuzey Jean-Yves; *ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation*

Gajewski J, Singer RB. Mortality in an insured population with atrial fibrillation. *JAMA* 1981; 245: 1540-5. [4]

Godtfredsen J. *Atrial fibrillation. Etiology, course and prognosis. A follow-up study of 1212 cases*. Doctor of Medicine [6]

Josephson Mark E., Zimetbaum P.; *Fibrillazione Atriale*, in Harrison, *Principi di Medicina Interna*, 2005

Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. *The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors and prognosis in the Manitoba follow-up study*. Am J Med 1995; 98: 476-84. [9]

Kulbertus HE, Leval-Rutten F, Barth P, Petit JM. *Atrial fibrillation in elderly ambulatory patients*. In: Kulbertus HE, Olsson SB, Schlepper M, eds. Atrial fibrillation. Molndal: AB Hassle, 1982: 148-54. [5]

Langendorf R, Pick A, Katz LN. *Ventricular response in atrial fibrillation: role of concealed conduction in the AV junction*. Circulation 1965; 32: 69-75.

Lantieri P.B., Rovida S., Ravera G., Risso D.; *Tabelle di contingenza e chi quadrato*, in Appunti di statistica medica e biostatistica, 1990

Martin Bland, *Statistica Medica*, 2008

.

Onundarson PT, Thorgeirsson G, Jonmundsson E, et al.; *Chronic atrial fibrillation - epidemiologic features and 14 year follow-up. A case control study*. Eur Heart J 1987; 3: 521-7.

Ottani F., *La stratificazione di rischio* 2005

Prystowsky EN, Benson CD, Fuster V, et al. ; *Management of patients with atrial fibrillation. A Statement for Healthcare Professionals from the Subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology*, American Heart Association. Circulation 1996; 93: 1262-77.

Prystowsky EN, Katz A. *Atrial fibrillation*. In: Topol EJ, ed. Textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1998: 1661-93.

Roy D, Talajic M, Thibault B, et al.; *Pilot study and protocol of the Canadian Trial at Atrial Fibrillation (CTAF)*. Am J Cardiol 1997; 80: 464-8.

Scardi Sabino, Mazzone Carmine; *Impatto della fibrillazione atriale cronica sulla mortalità cardiovascolare*; Ital Heart J Suppl 2000; 1 (9): 1117-1122

Schnabel Renate B., Sullivan Lisa M., Daniel Levy; *Development of risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study) : a community-based cohort study*, in Lancet 2009;373:739-45; [1]

The National Heart, Lung and Blood Institute Working Group on Atrial Fibrillation. *Atrial fibrillation: current understandings and research imperatives*. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 1830-4.

Wijffels M, Kirchhof CJHJ, Boersma LVA, Allessie MA. *Atrial fibrillation begets atrial fibrillation*. In: Olsson SB Allessie MA, Campbell RWF, eds. *Atrial fibrillation - Mechanisms and therapeutic strategies*. Armonk, NY: Futura Publishing, 1994: 195-201.

Wolf PA, Kannel WB, Baker CS, et al. *Increased mortality, stroke and medical costs imposed by atrial fibrillation*. J Am Coll Cardiol 1996; 27 (Suppl A): 312. [11]

Zipes DP. *Genesis of cardiac arrhythmias: electrophysiological consideration*. In: Braunwald E, ed. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1997: 548-92.