



SCHEDA PROPOSTA PROGETTO/EVENTO FORMATIVO ANNO 2014

ASL 2 Abruzzo Lanciano Vasto Chieti UOC Sistemi Direzionali/Formazione

**UNITA' OPERATIVA _FORMAZIONE CONTINUA MEDICI DI CONTINUITA' ASSISTENZIALE
/ Delibera Regione Abruzzo*****

**Corso (BLSD) teorico e pratico per la rianimazione cardiopolmonare di base e la
defibrillazione semiautomatica**

Docenti: Dott. Dante Ranalletta, Dott. Luciano Orsini

INTRODUZIONE

L'Arresto Cardiacò è un evento drammatico e spesso inatteso che, se non trattato prontamente, diviene irreversibile, trasformandosi in Morte Cardiaca Improvvisa.

L'aumento della vita media della popolazione ha fatto aumentare il numero degli eventi per anno.

Al momento è identificabile una bassa percentuale dei pazienti che andranno incontro all'Arresto Cardiacò; solo in questi casi è possibile attuare la terapia specifica, l'applicazione cioè del defibrillatore automatico impiantabile. Al contrario, nella grande maggioranza dei casi l'Arresto non è prevedibile o è la prima manifestazione di una cardiopatia misconosciuta, generalmente su base ischemica.

L'unica teorica strategia possibile di prevenzione è la riduzione dei fattori di rischio coronarico

che, per essere efficace, dovrebbe essere applicata almeno a gran parte della popolazione.

Nel caso dell'Arresto Cardiacò extraospedaliero i risultati in termini di sopravvivenza sono ancora

deludenti. La sola arma possibile è la diffusione fra la popolazione della Cultura dell'Emergenza Cardiologica, nonché la realizzazione di progetti per attuare rapidamente le manovre di rianimazione cardio polmonare e la defibrillazione cardiaca precoce.

Come dimostrato da numerose esperienze all'estero (Seattle, Rochester, Las Vegas ...) e in Italia (Piacenza, Roma, Chieti...) la defibrillazione precoce, eseguita cioè rapidamente nello stesso luogo dove è avvenuto l'arresto cardiaco, è l'unica strategia oggi attuabile per salvare un considerevole numero di persone. Solo successivamente, dopo l'avvenuta rianimazione e la stabilizzazione del paziente, si provvederà al suo trasporto in ospedale per le successive indagini e cure. Un'efficiente rete di defibrillatori avrà successo solo se sarà disponibile un adeguato e preparato numero di soccorritori, che in stretta collaborazione con il 118.

In aggiunta agli organismi preposti, i Medci della Continuità Assistenziale devono diventare una preziosa risorsa nella lotta all'Arresto Cardiaco. Il Decreto del Ministero della Salute (Giugno 2011) definisce i criteri e le priorità per la strategica diffusione dei defibrillatori, nonché le modalità di addestramento all'uso di tali apparecchi semiautomatici. Le Regioni, di concerto con il 118 e le Aziende Sanitarie Locali, stanno recependo le direttive ministeriali.

Prima Parte

Dott. Luciano Orsini

MORTE CARDIACA IMPROVVISA

Definizione

La Morte Cardiaca Improvvisa (MCI) rappresenta un'improvvisa e inattesa morte naturale ad etiologia cardiaca che si verifica in modo istantaneo in apparente assenza di sintomi, o comunque entro 1 ora dalla comparsa di una sintomatologia acuta o di un rapido peggioramento delle condizioni cliniche, in individui privi di patologie note potenzialmente fatali oppure in individui con cardiopatia cronica preesistente, in cui tuttavia il decesso giunge inatteso sia in termini di tempo che per modalità [1].

Sulla base di questa definizione, la MCI dovrebbe essere considerata come una possibile conseguenza dell'Arresto Cardiaco inteso come l'improvvisa perdita della funzione elettromeccanica del cuore.

Tuttavia definire la MCI presenta alcune problematiche in riferimento alla difficoltà nello stabilire il tempo effettivo trascorso dall'inizio degli eventuali sintomi e alla possibilità di individuare la reale etiologia. Per quanto riguarda il primo aspetto, occorre notare che la definizione usata, è più restrittiva rispetto ad altre, utilizzate maggiormente in precedenza, in cui l'intervallo temporale tra inizio dei sintomi e decesso era di 24 ore. Questa definizione, tuttavia, consente una più precisa caratterizzazione fisiopatologica (rende più verosimile un meccanismo di origine aritmica) escludendo, tra le altre, una parte consistente delle morti aritmiche conseguenti ad

un'insufficienza di pompa da scompenso cardiaco terminale, che raramente avvengono entro un'ora dall'esordio dei sintomi e che non possono essere considerate inattese per modalità e momento di insorgenza.

D'altra parte, le caratteristiche facilmente identificabili che descrivono la MCI restano elementi da cui non si può prescindere per parlare di Morte Cardiaca Improvvisa. In particolare si fa riferimento alla natura non traumatica dell'evento, al fatto che la morte giunge del tutto inattesa, e all'etiologia cardiaca. In questo senso occorre escludere da questa definizione le morti improvvise "violente" come quelle da shock elettrico, annegamento, politraumatismi, le morti che si verificano in soggetti con patologie in stadio terminale, come le neoplasie, e le morti improvvise ad etiologia non cardiaca, come quelle provocate da insufficienza respiratoria acuta, ictus, emorragia massiva, dissezione e rottura aortica, embolia polmonare massiva, meningite fulminante, insufficienza corticosurrenale acuta (come quella che si verifica in corso di meningococcemia o setticemia da *Pseudomonas*).

Epidemiologia

Non risulta agevole la valutazione dei dati epidemiologici riguardanti la Morte Cardiaca Improvvisa (MCI), sia per l'effettiva differenza di incidenza fra popolazioni a basso o ad alto rischio e tra le diverse aree geografiche, sia perchè si tratta di dati statistici non univoci, spesso differenti perchè diversa è la definizione utilizzata nei diversi studi.

Sicuramente rappresenta la principale causa di morte nei paesi industrializzati ed è responsabile del 60-70% di tutti i decessi di origine cardiovascolare.

Secondo i dati più attendibili l'incidenza complessiva di MCI è compresa tra lo 0.36 e l'1.28 per 1000 abitanti per anno [2,3]. Nella maggior parte degli studi sono inclusi solo gli eventi testimoniati o i casi resuscitati dai servizi di emergenza; in tal modo l'incidenza della MCI nella popolazione generale appare sottostimata.

Si calcola che il numero di MCI negli Stati Uniti è compreso tra 300.000 e 400.000 nuovi casi per anno e ciò corrisponde ad un'incidenza nella popolazione generale di poco superiore ad 1 caso su 1000 per anno [1].

L'aritmia più frequentemente documentata è la fibrillazione ventricolare (75-80%), mentre le bradiaritmie contribuiscono alla MCI in quota minore. Nel 5-10% dei casi la MCI avviene in assenza di malattia coronarica e di insufficienza cardiaca [4].

Il 65% circa degli arresti cardiaci si svolge in presenza di testimoni [5].

L'incidenza varia con l'età, il sesso e la presenza o meno di malattia cardiovascolare.

Il picco di incidenza della patologia si ha tra i 45 e i 75 anni con una netta prevalenza del sesso maschile nelle fasce più giovani di età, che si attenua

finchè il rapporto maschi:femmine diviene circa 2:1 nella decade più avanzata (65-74 anni). Tale distribuzione segue, in prima istanza, quella della malattia coronarica.

Negli uomini tra 60 e 69 anni con anamnesi di cardiopatia sono state riportate percentuali di MCI dell'8‰ per anno [6].

Nello studio effettuato sulla popolazione di Maastricht [7] l'incidenza annuale di MCI è risultata pari all'1‰ nella fascia di età compresa tra 20 e 75 anni. In tale popolazione nel sesso maschile il 21% e nel sesso femminile il 14.5% di tutte le morti sono risultate improvvise e non previste. L'80% degli arresti cardiaci extraospedalieri è avvenuto a domicilio e circa il 15% in strada o in ambienti pubblici; il 40% delle MCI è avvenuto in assenza di testimoni.

L'incidenza di morte cardiaca improvvisa mostra, inoltre, un ritmo circadiano con una prevalenza tra le ore 6 del mattino e mezzogiorno. Questo ritmo circadiano risulta molto simile a quello osservato per l'insorgenza di altri eventi cardiaci acuti, quali l'infarto miocardico e l'ischemia miocardica transitoria. Anche se il meccanismo di questo picco mattutino non è noto, si è osservato come molti dei fenomeni potenzialmente coinvolti nella genesi della morte improvvisa abbiano un comportamento analogo. Nelle prime ore del mattino si osserva, infatti, un aumento del tono vasocostrittore coronarico, della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, delle catecolamine plasmatiche e dell'adesività piastrinica.

In Italia i dati relativi all'incidenza della MCI si riferiscono allo studio MONICA OMS, che è stato operativo in due differenti zone (Brianza e Friuli). I dati MONICA - Area Brianza sono stati raccolti in due differenti periodi: nel periodo dal 1985 al 1994 il tasso di MCI era variabile tra 0.53 e 0.67/1000 abitanti/anno, nella popolazione di età compresa tra 35 e 64 anni, con scarse differenze nei diversi anni. I dati relativi agli anni 1997 e 1998 hanno mostrato un tasso di incidenza di MCI variabile secondo l'età: 0.1/1000 per età compresa tra i 35 e i 44 anni, 0.37/1000 tra i 45 e i 64 anni, 0.88/1000 tra 55 e i 64 anni, e 2.86/1000 per età compresa tra i 65 e i 74 anni.

I dati relativi alla regione Friuli si riferiscono all'arresto extraospedaliero la cui incidenza è pari a 0.95 per 1000 abitanti/anno [8,9].

Secondo dati ISTAT, invece, le morti cardiache improvvise in Italia sarebbero comprese tra 45.000 e 57.000 per anno (circa 1 caso ogni 1000 persone per anno), pari al 10% della mortalità complessiva e al 20-30% della mortalità di origine cardiovascolare.

L'incidenza della Morte Cardiaca Improvvisa è paragonabile a quella determinata dalla somma dei principali tumori conosciuti ed è 10 volte superiore a quella legata agli incidenti stradali e circa 50 volte superiore rispetto alla mortalità dovuta all'AIDS.

Il paradosso epidemiologico della MCI è rappresentato dal fatto che essa si verifica non solo in una ristretta e ben individuabile popolazione di cardiopatici, ma imprevedibilmente anche nell'ampia popolazione di soggetti con molteplici fattori di rischio coronarici [10]. Un precedente episodio di tachicardia o fibrillazione ventricolare non fatale contraddistingue la storia

clinica di meno del 5% delle vittime. L'impossibilità di prevedere la MCI nella maggior parte dei pazienti costituisce un serio problema sul piano della prevenzione. L'ampiezza della popolazione a rischio di MCI, costituita prevalentemente da fumatori, dislipidemic, diabetici, ipertesi, e l'incompleta conoscenza dei meccanismi etiopatogenetici scatenanti non consente, a tutt'oggi, una prevenzione primaria efficace.

Etiopatogenesi

In presenza di alcuni fattori di rischio, numerose patologie cardiovascolari nel corso della loro storia naturale possono essere complicate dall'insorgenza di MCI. E' disponibile un gran numero di dati anatomo-patologici in merito alle anomalie strutturali ed elettrofisiologiche rilevabili in pazienti colpiti da MCI, e vari studi clinico - fisiologici hanno iniziato ad individuare un gruppo di fattori modulanti transitori in grado di rendere instabile un'anomalia strutturale cronica, in precedenza stabile.

Cardiopatía ischemica

Dal punto di vista epidemiologico la causa piú importante di morte cardiaca improvvisa è rappresentata dalla cardiopatía ischemica di cui rappresenta la manifestazione acuta piú infausta . Il piú delle volte è associata ad una sindrome coronarica acuta (Infarto miocardico acuto senza sopralivellamento del tratto ST, con sopralivellamento del tratto ST, angina instabile). La rottura o l'erosione di una placca aterosclerotica, la formazione di trombi e in definitiva l'occlusione coronarica rappresenta il principale meccanismo patogenetico alla base delle sindromi coronariche acute.

Tale substrato anatomo-patologico è presente in oltre i 2/3 dei casi di MCI come confermano esami autoptici di soggetti vittime di MCI [11,12].

L'evento terminale è in genere una tachicardia/fibrillazione ventricolare e meno frequentemente una condizione di asistolia o di dissociazione elettromeccanica o "attività elettrica senza polso" (PEA-"Pulseless Electrical Activity").

Nei pazienti con Cardiopatía ischemica cronica post-infartuale l'incidenza di MCI, ad un anno dall'evento indice, è pari al 3-5%. In tale popolazione i fattori di rischio sono rappresentati da: pregresso IMA, disfunzione del ventricolo sinistro (F.E.≤35%), tachicardia ventricolare sostenuta inducibile. In tali pazienti la presenza di un substrato aritmogeno, di ischemia acuta, di gravi deficit contrattili, di squilibri elettrolitici, di fattori modulanti (alterazioni del sistema nervoso autonomo, farmaci) sono variamente rappresentati nel determinare la MCI [11,12].

L'ischemia, da un punto di vista patogenetico, è coinvolta nella comparsa di aritmie ventricolari nel corso dell'IMA in maniera differente a seconda della distanza temporale dall'esordio dei sintomi: nelle prime ore l'ischemia acuta provoca molteplici alterazioni ioniche e metaboliche che portano a disomogeneità elettrofisiologiche a livello cellulare, alla base di circuiti di rientro. Nelle 24-72 ore successive le alterazioni del potenziale d'azione

provocano l'anomala generazione degli impulsi nelle isole di tessuto sopravvissute alla necrosi e nella zona di confine: è un meccanismo di esaltato automatismo e/o triggered activity. Successivamente il meccanismo di rientro basato sull'alterata propagazione dell'impulso e sull'anisotropismo (conseguenze dell'acidosi, dell'aumento delle concentrazioni intracellulari di calcio, del danno delle gap junctions, del rallentamento delle conduzioni) gioca un ruolo nel mantenimento delle aritmie, mentre il loro meccanismo di innesco è ancora non ben definito [13].

In particolare nelle cellule sottoposte ad ischemia si è evidenziato un aumento del potenziale di riposo (dai normali -80mV ai - 50 o - 60mV) correlabile ad un notevole aumento del potassio extracellulare [14]. Si nota, inoltre, una riduzione dell'ampiezza, della durata (iniziale aumento seguito da riduzione per l'accorciamento della fase di plateau) e del dV/dt max [15] del potenziale d'azione, correlabili in parte all'aumento del potenziale di riposo che determina l'inattivazione di una quota dei canali del sodio ma soprattutto alla prevalenza, rispetto al miocardio normale, dei canali lenti del calcio. E' presente infine un aumento della refrattarietà [16] per il fenomeno di refrattarietà post-ripolarizzazione. Per quanto riguarda quest'ultimo aspetto si è visto inoltre che i periodi refrattari se sono allungati nelle zone centrali dell'ischemia, sono invece ridotti nelle zone di confine [17], come probabile conseguenza della non omogenea concentrazione del potassio extracellulare: la disomogeneità nella refrattarietà di due zone contigue è sicuramente un meccanismo responsabile di fenomeni di rientro.

Anche la velocità di conduzione si modifica nel miocardio ischemico con un iniziale aumento nei primi minuti, seguito da una diminuzione di circa il 50% nei minuti successivi [18,19]. A questi effetti puramente elettrofisiologici, secondari all'ischemia in quanto tale, si deve aggiungere l'influenza di altri fattori che si associano alla ridotta perfusione coronarica: ad esempio la trombosi intracoronarica che è stato sperimentalmente evidenziato come giochi di per sé un ruolo aritmogenetico al di là dell'ischemia indotta [20], e lo squilibrio simpatico-vagale che si sviluppa nel corso di infarto miocardico acuto o di scompenso cardiaco o, più banalmente, durante stress psicofisico intenso.

Nelle analisi delle fibrillazioni ventricolari successive ad infarto miocardico acuto ed occorse dopo la dimissione, si è osservata, in un recente studio angiografico l'importanza della coronaria interessata: maggiore rischio nei pazienti con occlusione della discendente anteriore e della circonflessa rispetto alla coronaria destra. Al contrario nessuna differenza è stata osservata tra i gruppi per quanto concerne l'estensione della coronaropatia, la localizzazione del trombo in sede prossimale, media o distale, il grado di flusso TIMI dell'arteria correlata all'infarto, la presenza o meno di circolo collaterale [21].

Altre patologie cardiovascolari associate a rischio di morte improvvisa sono brevemente riportate di seguito.

Cardiomiopatie

Le Cardiomiopatie (termine utilizzato per descrivere le malattie cardiache derivanti da un'anomalia primitiva del miocardio) rappresentano il substrato

anatomo-patologico che, dopo la C.I., si associa più frequentemente a MCI. La Cardiomiopatia Ipertrofica è caratterizzata da una massiva ipertrofia miocardica che interessa prevalentemente il ventricolo sinistro, senza dilatazione delle camere cardiache, e che si associa in genere ad ipertrofia asimmetrica del setto e in 1/3 dei casi ad ostruzione intermittente dell'efflusso ventricolare sinistro (gradiente pressorio dinamico a livello del cono di efflusso), conseguenza del restringimento della regione subaortica dovuto allo spostamento mesosistolico del lembo anteriore della valvola mitrale contro il setto ipertrofico. Da un punto di vista fisiopatologico è compromessa maggiormente la funzione diastolica per la scarsa compliance parietale che porta ad eccessivo aumento delle pressioni di riempimento diastolico.

Questa patologia ha una prevalenza di circa 2 casi ogni 1000 giovani adulti con un'incidenza di MCI che va dal 2 al 4% all'anno negli adulti, e dal 4 al 6% all'anno in bambini e adolescenti. In questi individui i principali fattori di rischio per MCI sono rappresentati da storia familiare di MCI, anamnesi positiva per MCI o tachicardia ventricolare sostenuta, sincopi ricorrenti, multipli episodi di tachicardia ventricolare non sostenuta (TVNS), e soprattutto una massiva ipertrofia del ventricolo sinistro. Per quanto riguarda quest'ultimo fattore si è visto, infatti, che l'entità dell'ipertrofia ventricolare è direttamente correlata con il rischio di MCI e rappresenta un predittore indipendente della prognosi a breve e a lungo termine [22].

Sono coinvolti diversi meccanismi patogenetici come tachiaritmie ventricolari e sopraventricolari, disturbi della conduzione per la presenza di fasci accessori, blocchi atrio-ventricolari, compromissione emodinamica, ed ischemia. Variabili emodinamiche ed ecocardiografiche spesso non sono utili per identificare i pazienti ad alto rischio, e i risultati di monitoraggi elettrocardiografici o di studi elettrofisiologici invasivi sono discordanti. Un elemento utile per la stratificazione del rischio è, invece, la mutazione di geni specifici: la malattia è, infatti, ereditaria nel 50% dei casi (trasmissione autosomica dominante) e nel 40% di questi casi si identifica una mutazione del gene che codifica per la catena pesante della miosina-beta cardiaca (chr 14), in circa il 15% dei casi c'è una mutazione del gene per la Troponina T (chr 1), nel 20% la mutazione del sito di legame tra miosina e proteina C (chr 11), nel 5% una mutazione del gene per l'alfa-tropomiosina. Le mutazioni influenzano il quadro clinico e la prognosi e ad esempio le mutazioni puntiformi 403 Arg-Gln o 453Arg-Cys nel gene per la catena pesante della beta-miosina portano ad una malattia grave con alta incidenza di MCI [23].

Uno degli obiettivi principali della prevenzione della MCI nella cardiomiopatia ipertrofica consiste nell'identificazione del sottogruppo di pazienti ad alto rischio su cui svolgere interventi specifici [24].

La **Cardiomiopatia Dilatativa** è invece caratterizzata da una progressiva dilatazione delle camere cardiache associato ad assottigliamento parietale che determina una preminente compromissione della funzione sistolica. Essa rappresenta il substrato di circa il 10% delle MCI nella popolazione adulta e la mortalità varia dal 10 al 50% annualmente, a seconda della gravità della patologia.

In una serie di 14 studi comprendenti 1432 pazienti, la mortalità dopo 4 anni

di follow-up era del 42%, con il 28% delle morti classificate come "improvvisate" [25]; la presenza di TVNS in questi pazienti identifica i soggetti ad alto rischio [26] e la presenza di rientro degli impulsi lungo un fascio accessorio è un'importante causa di tachicardia ventricolare [27]; l'evento terminale può anche essere una condizione di Asistolia o di Dissociazione elettromeccanica, soprattutto nei pazienti in cui c'è già un'importante compromissione della funzione ventricolare.

Un'altra particolare cardiomiopatia che può associarsi a MCI soprattutto in giovani (spesso atleti [28]) è la **Displasia Aritmogena del ventricolo destro**, patologia caratterizzata dalla sostituzione fibro-adiposa del miocardio ventricolare, soprattutto destro, in circa il 30% dei casi familiare (trasmissione autosomica dominante), associata a mutazioni di specifici geni localizzati sui cromosomi 1 e 14(q23-q24) [28].

La prevalenza della malattia non è ben definita e varia da 1:1000 a 1:10000 all'anno con un'incidenza annuale di MCI pari al 2%: l'esercizio fisico è spesso il fattore patogenetico precipitante l'evento aritmico terminale, che è in genere una Fibrillazione ventricolare (mentre sono rari i disturbi della conduzione atrio-ventricolare) [29]; il coinvolgimento del ventricolo sinistro, invece, sembra essere il principale fattore predittivo di MCI, mentre è ancora dubbia l'importanza nella stratificazione del rischio della familiarità, dell'esordio precoce (<20 anni) [29], delle anomalie elettrocardiografiche della ripolarizzazione [30], di pregresse sincopi [31], così come sono poco utili il monitoraggio-Ecg secondo Holter e i test da sforzo [32].

Cardiopatie e anomalie coronariche congenite

Un aumento del rischio di MCI è stato documentato in almeno 3 cardiopatie congenite: la **Tetralogia di Fallot**, la **Trasposizione delle grosse arterie**, la **Stenosi aortica**; casi di MCI sono descritti anche come complicanza tardiva di interventi chirurgici eseguiti per correggere queste anomalie; inoltre, nella Tetralogia di Fallot, il prolungamento del complesso QRS correlabile alle dimensioni del ventricolo destro è un fattore predittivo di MCI in questi pazienti [33].

Oltre a queste patologie, rappresentano un'importante causa di MCI, specie nei giovani, alcune rare anomalie congenite delle coronarie [34]: esse vengono scoperte, spesso in maniera accidentale, in circa l'1% dei pazienti sottoposti a coronarografia e nello 0,3% dei soggetti sottoposti ad autopsia [35]. L'identificazione precoce di queste anomalie è ovviamente fondamentale sia perché sono in genere passibili di correzione chirurgica, sia per raccomandare al paziente di evitare determinate attività sportive a livello agonistico, in quanto spesso l'esercizio fisico intenso è un fattore precipitante la MCI in questi individui.

La malformazione più comune è rappresentata dall'anomala origine delle coronarie, ed in particolare dall'origine della coronaria sinistra dal seno aortico di destra o della coronaria destra dal seno di sinistra [34]: in queste condizioni il segmento prossimale della coronaria anomala può decorrere anteriormente al tronco polmonare, posteriormente all'aorta, o tra arteria polmonare ed aorta, con conseguente alto rischio di ischemia, soprattutto durante l'esercizio fisico, quando aumenta la gittata cardiaca e l'espansione

diastolica dei grossi vasi; oltre a questo possono aggravare la stenosi il decorso prossimale intramurale del vaso nel contesto della tonaca media dell'aorta e lo spasmo del segmento vasale anomalo, possibile risultato del danno endoteliale. Sebbene entrambe le malformazioni sono a rischio, l'origine della coronaria sinistra dal seno aortico destro è considerata la condizione più maligna a causa della grande quota di miocardio ventricolare a rischio ischemico.

Tra le altre malformazioni si annoverano: i difetti degli osti coronarici, che consistono in stenosi severe sia della coronaria sinistra che di quella destra, causate dalla presenza di una sorta di lembo della parete aortica che agisce come una valvola che può bloccare o ridurre la perfusione coronarica durante il riempimento diastolico, provocando un'ischemia, substrato di un'eventuale aritmia fatale [34,36]; poi c'è l'origine anomala di una coronaria (in genere la sinistra) dal tronco polmonare, condizione rara (1 caso ogni 300000 nati vivi, pari allo 0,5% di tutte le cardiopatie congenite [37]), altamente sintomatica nell'infanzia (Sindrome di Bland-White-Garland) ma che, superato il primo anno d'età, consente di raggiungere l'età adulta grazie allo sviluppo di circoli collaterali [38].

Sindrome di Brugada

La sindrome di Brugada è una malattia aritmogena ereditaria, a trasmissione autosomica dominante, caratterizzata da un pattern elettrocardiografico tipico (sopraslivellamento del tratto ST in V1-V3 e blocco di branca destra) e da sincope e/o morte cardiaca improvvisa in giovani maschi. Le basi genetiche della sindrome di Brugada sono state dimostrate con l'identificazione di mutazioni a carico del gene SCN5A, che codifica per i canali cardiaci del sodio, già conosciuto come responsabile della variante 3 della sindrome del QT lungo.

A causa dell'eterogeneo fenotipo clinico, dei criteri diagnostici [39] non univoci e delle conoscenze ancora incomplete sulla malattia, risulta difficile stabilirne l'esatta prevalenza nella popolazione.

Nel 6-10% [40] dei pazienti sopravvissuti ad un arresto cardiaco non sono dimostrabili patologie strutturali cardiache. Anche l'indagine autoptica, in vittime di morte improvvisa, riporta una percentuale simile di soggetti in cui non viene identificata una patologia cardiaca.

La Sindrome sembra responsabile di episodi di FV idiopatica in una percentuale variabile tra il 3 e il 60% dei casi [41].

Le manifestazioni della sindrome si presentano più frequentemente in giovani maschi (con rapporto maschi/femmine di 8:1) con età compresa tra 30 e 40 anni [42]. In letteratura sono tuttavia descritti casi in un ampio range di età (0-77 anni) [39,42]; gli eventi aritmici della malattia si presentano solitamente di notte.

La prima associazione con aritmie ventricolari fu descritta nel 1989: Martini et al. [43] pubblicarono i dati relativi a 6 pazienti con apparente fibrillazione ventricolare (FV) idiopatica, 3 dei quali avevano un quadro elettrocardiografico caratterizzato da sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni precordiali destre associato a blocco di branca destra e inversione dell'onda T.

Soltanto nel 1992 [44] questo pattern elettrocardiografico fu descritto, da P. Brugada e J. Brugada, come parte di una distinta entità clinica associata ad un aumentato rischio di morte cardiaca improvvisa. I dati si riferivano ad un gruppo di 8 pazienti resuscitati da arresto cardiaco, con cuore strutturalmente integro e con l'evidenza delle tipiche alterazioni elettrocardiografiche. Nonostante i numerosi tentativi per identificare un approccio farmacologico efficace, o almeno in grado di impedire le manifestazioni aritmiche maligne, a tutt'oggi non è ancora disponibile un trattamento che riduca significativamente il numero e la gravità delle manifestazioni. Diversi gruppi di studio hanno preso in considerazione numerosi parametri tra cui: l'età, il sesso, la familiarità per morte cardiaca improvvisa in età giovanile [45,46], la presenza/assenza di sintomi [46], l'entità, la morfologia [47] e il carattere dinamico o persistente del sopralivellamento del tratto ST, la presenza di potenziali tardivi [48] e la facile inducibilità di aritmie maggiori con stimolazione elettrica programmata. Tuttavia fino ad ora non sono riusciti a dimostrarne l'utilità. Anche il ruolo della stimolazione elettrica programmata rimane controverso e le ultime indicazioni confermano un basso valore predittivo positivo (14-37%) e una buona capacità di identificare i soggetti a basso rischio (valore predittivo negativo 86-97%). Recentemente è stato dimostrato, con l'analisi dei dati provenienti da 200 pazienti [49], come la presenza di un pattern elettrocardiografico spontaneo, in associazione a episodi sincopali in anamnesi, sia indice di maggior rischio di andare incontro ad arresto cardiaco, perciò i soggetti con queste caratteristiche cliniche dovrebbero essere sottoposti ad impianto preventivo di defibrillatore automatico (prevenzione primaria) così come i pazienti sopravvissuti ad ACR (prevenzione secondaria).

Sindrome del QT lungo (LQTS)

La LQTS è una patologia responsabile di sincopi e morte cardiaca improvvisa, soprattutto in bambini o giovani, in assenza di anomalie strutturali del cuore. Essa è caratterizzata da un prolungamento dell'intervallo QT sull'ECG di superficie e dal rischio di aritmie ventricolari tipo Torsione di punta, scatenate da situazioni di stress fisico o psicologico [50].

La LQTS è una malattia genetica trasmessa come carattere autosomico dominante, dovuta a mutazioni su almeno sei geni, tutti codificanti per canali ionici responsabili del controllo dell'attività elettrica delle cellule cardiache. Sono attualmente note sei forme di LQTS: quattro di queste (LQT1, LQT2, LQT5, LQT6) sono associate a mutazioni su canali ionici responsabili di correnti ripolarizzanti del potassio, mentre la forma LQT3 è dovuta invece a mutazioni sul gene SCN5A, per la corrente del sodio (gene coinvolto anche nella Sindrome di Brugada).

La stratificazione del rischio si basa soprattutto sull'anamnesi di eventi sincopali, di torsioni di punta o di arresto cardiaco [50].

La durata dell'intervallo QT corretto è un debole indicatore predittivo di eventi importanti. Le varianti cliniche che presentano l'associazione del fenotipo cardiaco con la sindattilia o con la sordità (sindrome di Jervell e di Lange-Nielsen) hanno una prognosi più grave e la stessa variante genetica associata a mutazioni a carico del gene che codifica per il canale del sodio

(SCN5A; cioè la cosiddetta LQT3) è altresì considerata associata ad un elevato rischio di MCI [51].

L'adeguamento dello stile di vita è molto importante nella prevenzione della MCI in tutte le categorie di pazienti con LQTS (sintomatici, asintomatici e portatori silenti del difetto genetico). Tale intervento deve essere mirato ad evitare l'esercizio fisico strenuo (inclusa la pratica sportiva a livello agonistico) e l'assunzione di sostanze che determinano un prolungamento dell'intervallo QT [50].

Sindrome del QT corto

Un'altra malattia scoperta di recente che aumenta il rischio di MCI soprattutto nei giovani è la Sindrome del QT corto. La numero 3 della serie è dovuta ad un difetto genetico in un canale per il potassio, prodotto dal gene KCNJ2 ed è clinicamente caratterizzata da aritmie inspiegabili e ripetuti svenimenti [52].

Tachicardie ventricolari polimorfe catecolaminergiche.

È un'entità clinica caratterizzata da tachicardie ventricolari polimorfe in assenza di anomalie cardiache strutturali [53,54]. Clinicamente è caratterizzata da episodi sincopali ricorrenti che si verificano in soggetti che spesso presentano un'anamnesi familiare positiva per episodi di questo tipo. Nell'aritmogenesi sembrano coinvolti meccanismi di Triggered Activity e depolarizzazioni postume legate ad un sovraccarico intracellulare di calcio. Recentemente, in 4 famiglie affette dalla patologia, è stata evidenziata la mutazione del gene, localizzato sul cromosoma 1 (q42-43) [55], che codifica per il recettore della Rianodina (hRyR2), una proteina coinvolta nel rilascio di calcio dal reticolo sarcoplasmatico.

La storia naturale delle tachicardie ventricolari polimorfe catecolaminergiche non è ancora ben definita perché non sono disponibili studi su ampie popolazioni.

La malattia è associata ad un elevato rischio di MCI in giovane età, tuttavia mancano parametri di stratificazione del rischio [54]. L'inducibilità alla stimolazione elettrica programmata non è considerata come un valido fattore predittivo del rischio aritmico. Un'anamnesi positiva per eventi sincopali, arresto cardiaco e la documentazione di tachicardia ventricolare rapida e sostenuta sono considerati fattori di rischio di MCI.

Sindrome di Wolf-Parkinson-White

È una forma di tachicardia parossistica sopraventricolare caratterizzata da preeccitazione ventricolare associata alla presenza di un fascio atrioventricolare accessorio che conduce in senso anterogrado.

L'aritmogenesi è legata alla presenza di un ampio circuito di rientro che coinvolge il fascio accessorio. La conduzione lungo tale fascio determina un tipico quadro elettrocardiografico caratterizzato da: intervallo PR accorciato (<0.12 s), inizio lento del complesso QRS (onda Delta) e suo allargamento. Questo quadro è il risultato dell'attivazione combinata di entrambi i ventricoli sia attraverso il fascio anomalo che tramite il sistema di His-Purkinje: il contributo relativo all'attivazione di ognuno dei due sistemi,

determina il grado di preeccitazione.

Gli studi sulla storia naturale di pazienti con sindrome di Wolff-Parkinson-White hanno riportato un tasso annuo di MCI del 0-15%, che deriva dalla degenerazione di una fibrillazione atriale con rapida risposta ventricolare in fibrillazione ventricolare. I sopravvissuti a MCI tendono ad essere sintomatici, hanno intervalli RR brevi (< 250 ms) durante la fibrillazione atriale e vie accessorie multiple o localizzate in sede postero-settale. Lo studio elettrofisiologico con induzione di fibrillazione atriale e determinazione degli intervalli RR tra complessi QRS preeccitati ha un'elevata sensibilità ma limitate specificità e valore predittivo positivo [56]. Questi dati sono derivati da analisi rigorose di studi non randomizzati. I test non invasivi (preeccitazione intermittente, perdita della preeccitazione durante esercizio o con somministrazione di farmaci antiaritmici) non sono molto utili nella stratificazione del rischio. Questa informazione è basata su studi osservazionali relativamente piccoli. L'ablazione trans catetere è possibile nella maggior parte dei casi ed è raccomandata nei pazienti a rischio di MCI, specialmente quelli che sono stati resuscitati da fibrillazione ventricolare o hanno presentato clinicamente una fibrillazione atriale con risposta ventricolare rapida.

Bradiparitmie

Le anomalie del nodo del seno e della conduzione atrio-ventricolare e intraventricolare sono responsabili del 15-20% delle MCI. Tuttavia un numero significativo di pazienti bradiparitmici, soprattutto se presentano una funzione ventricolare sinistra compromessa, vanno incontro a MCI a causa dello sviluppo di tachiparitmie ventricolari [57].

Tra le patologie a rischio ricordiamo: blocco seno-atriale in uscita e arresto seno-atriale, raramente associati a MCI, blocco atrio-ventricolare (BAV) di tipo III acquisito e congenito, blocco bifascicolare o trifascicolare associato a sincope o a BAV di tipo III intermittente, anomalie della conduzione atrioventricolare associate ad IMA, lesioni del nodo seno-atriale, del nodo atrioventricolare o del fascio di His-Purkinje nel corso di patologie degenerative come la malattia di Lev e Lenegre [1].

Il pacing cardiaco migliora senza dubbio i sintomi di pazienti bradiparitmici e può ridurre la mortalità [58].

Prolasso della valvola Mitrale

Il prolasso della valvola mitrale è una condizione patologica caratterizzata dalla degenerazione mixomatosa dei lembi valvolari che sono ingranditi, ridondanti e di "consistenza molle" (floppy); durante la sistole la valvola prolassa e sporge nell'atrio sinistro come un palloncino. Questo determina reflusso di sangue dal ventricolo all'atrio sinistro. E' normalmente una condizione benigna e il suo legame con la MCI è stato suggerito ma mai dimostrato in modo conclusivo [59]. In accordo, non vi sono dati disponibili per definire interventi profilattici che possano ridurre il rischio di MCI. Nessun singolo parametro è un predittore consistente di arresto cardiaco. La maggior parte dei casi di MCI sembra interessare pazienti con precedente arresto cardiaco o sincope, una storia familiare di MCI in giovane età, ed una

ridondanza della valvola mitrale. Altri marker clinici, ecocardiografici ed elettrocardiografici, incluso lo studio elettrofisiologico, non sembrano essere utili nel definire un sottogruppo ad alto rischio [60]. L'uso di un ICD dovrebbe essere considerato nei sopravvissuti ad un arresto cardiaco.

Stenosi della valvola Aortica

Il rischio di MCI in pazienti asintomatici con Stenosi Aortica sembra essere basso. Tra tutti i pazienti che muoiono per stenosi aortica, la morte è improvvisa in circa il 20% dei casi.

Nel 1968 Ross e Braunwald mostravano che il rischio di MCI in pazienti asintomatici era del 3-5% [61]. Attualmente il ruolo di questa valvulopatia nella patogenesi della MCI è poco chiaro. In assenza di sintomi cardiaci, la sopravvivenza è eccellente senza intervento di sostituzione valvolare.

Il valore prognostico dello studio emodinamico o elettrofisiologico è limitato. I pazienti asintomatici con stenosi aortica grave dovrebbero essere seguiti frequentemente e attentamente e la terapia chirurgica dovrebbe essere considerata non appena il paziente sviluppa i sintomi.

In pazienti che presentano tachiaritmie ventricolari sostenute inducibili con le prove elettrofisiologiche, l'impianto di un ICD dovrebbe essere preso in considerazione [62].

Dopo sostituzione valvolare resta un certo rischio di MCI cui possono contribuire aritmie, ipertrofia e fibrosi del ventricolo sinistro, coronaropatia coesistente, disfunzioni della valvola artificiale. Uno studio mostrava che dopo l'intervento sostitutivo l'incidenza di MCI era pari al 2-4%, durante un follow-up di 7 anni [63]. Il rischio sembra particolarmente alto nelle prime 3 settimane dopo l'intervento [64].

Miocardite

La miocardite, che indica un processo infiammatorio a carico del miocardio, è considerata da molti autori come la principale causa di MCI nei giovani.

Nel 1996 Liberthson [65] sosteneva che era la causa del 44% delle MCI in giovani individui e uno studio autoptico di soldati degli USA, di 10 anni prima, mostrava percentuali simili [66].

20

L'istituto Forense di Parigi mostrava, invece, segni di miocardite solo nel 5% degli arresti cardiaci extra-ospedalieri [67].

Non ci sono attualmente dati disponibili per fornire indicazioni utili per prevenire la MCI associata a miocardite.

Fattori di rischio

Fumo

È un fattore di rischio (f.d.r.) indipendente per la MCI così come per l'Infarto Miocardico Acuto (IMA) [68,69], sia a breve che a lungo termine [70], anche in individui senza evidenze cliniche di malattia coronarica [71,72].

Inoltre l'uso continuo di sigarette è un f.d.r. indipendente per MCI ricorrente in sopravvissuti ad arresto cardiaco extra-ospedaliero. [73]

Nello studio Framingham [74] l'incidenza annuale di MCI aumentava dai 13 casi ogni 1000 individui non fumatori, di circa 2,5 volte negli individui che

fumavano più di 20 sigarette al dì; smettendo di fumare tale rischio si riduceva prontamente.

Attività fisica

Il ruolo dell'attività fisica nell'etiopatogenesi della MCI è piuttosto controverso.

Secondo alcuni autori lo svolgimento di intensa attività fisica aumenta il rischio di MCI, sia in soggetti in buono stato fisico che nei soggetti con angina stabile; secondo gli stessi autori, inoltre, gli effetti dell'esercizio tendono ad essere più pronunciati nei soggetti sedentari rispetto a quelli attivi. Questa correlazione dipenderebbe in parte dalle aumentate necessità metaboliche del cuore, che possono non essere soddisfatte in presenza di una coronaropatia aterosclerotica stenosante sottostante, ed in parte ad un aumento dell'adesività e dell'aggregabilità piastrinica. La funzionalità piastrinica, invece, risulta ridotta significativamente se si svolge esercizio fisico moderato, che secondo gli stessi studi avrebbe, all'opposto dell'esercizio intenso, un effetto benefico [75,76].

Secondo altri autori, invece, sarebbe l'assenza di attività fisica regolare ad aumentare il rischio di MCI: nello studio Maastricht [7,77] il 67% dei pazienti erano a riposo all'epoca dell'evento; in uno studio fatto ad Auckland (N. Zelanda) [78] il 43% delle coronaropatie erano correlabili all'assenza di attività fisica, dopo controllo per ipertensione e fumo.

Dislipidemia

Anche un assetto lipidemico sfavorevole favorisce eventi coronarici compresa la MCI [73,74,75]; in particolare alti livelli di colesterolo predispongono alla rottura della placca ateromasica e alla comparsa di sindromi coronariche acute [79].

In soggetti con cardiopatia ischemica i livelli di NEFA ("Non esterified fatty acids") sono aumentati e hanno un effetto proaritmico che può portare ad una tachiaritmia ventricolare (cosicché i livelli sierici di NEFA potrebbero essere usati come fattori predittivi di MCI nella popolazione) [80].

Alti livelli di LDL-C e residui lipoproteina-simili aumentano il rischio di MCI [81] e alti livelli di acidi grassi liberi (AGL) sono f.d.r. indipendenti per MCI in pazienti ricoverati per una coronaropatia; questo suggerisce che la modulazione della captazione e/o del metabolismo degli AGL è un possibile obiettivo della terapia, ma restano ancora da chiarire se gli alti livelli sierici di AGL siano la causa o la conseguenza dei processi patologici che determinano la MCI [82].

Inoltre l'introduzione nella dieta di acidi grassi n-3 polinsaturi (n-3 "PolyUnsaturated Fatty Acids" - PUFA), oltre che ridurre le LDL ("Low density lipoprotein") e la trigliceridemia, sembra ridurre l'inducibilità di FV in pazienti a rischio di MCI [83] e qualsivoglia paziente con una coronaropatia documentata o con f.d.r. per MCI (disfunzione ventricolo sinistro, ipertrofia ventricolo sinistro, pregresso IMA, aritmie ventricolari di alto grado), compresi i portatori di ICD, dovrebbero introdurre nella dieta un supplemento di olio di pesce (ricco di AG polinsaturi) come raccomandato anche dall'AHA [84].

Anche l'uso di Atorvastatina sembra associato ad una diminuzione

dell'incidenza di MCI in pazienti con scompenso cardiaco cronico in fase avanzata [85].

Dieta

Molti studi epidemiologici evidenziano anche un'associazione tra alto introito di grassi saturi e/o basso introito di grassi polinsaturi con la dieta, con un aumento del rischio di coronaropatie e di MCI [86].

Sebbene non vi siano evidenze specifiche che una dieta ricca di grassi saturi aumenti il rischio di MCI, uno studio americano ha evidenziato che in individui di sesso maschile, senza storia di IMA, che consumano pesce (ricco di acidi grassi polinsaturi) per almeno 1 volta alla settimana, il rischio di MCI è minore rispetto a individui che consumano pesce meno di 1 volta al mese [87].

Questo effetto è indipendente da altri f.d.r., è correlato al contenuto di n-3 PUFA e non si associa a riduzione del rischio di IMA o della mortalità cardiovascolare globale, a differenza delle donne in cui si nota invece anche un beneficio di questo tipo [88].

Alcool

Come per l'attività fisica, anche per l'alcool sembra esserci una stretta correlazione con il rischio di MCI. In particolare, l'abuso aumenta il rischio [74,89], come suggerito dal frequente riscontro di allungamento del tratto QT negli alcolisti [90], presumibilmente a causa dell'effetto inotropo negativo, conseguenza del danno diretto sui miociti e dello stimolo per il rilascio di catecolamine [91].

Un uso moderato invece può avere effetti positivi [7].

Farmaci

Diversi farmaci possono determinare anomalie elettromeccaniche che in presenza di fattori causali transitori possono trasformarsi in aritmie fatali. È il caso per esempio degli antiaritmici Flecainide, Encainide, e Moricizina che se usati per eliminare Extrasistoli Ventricolari, soprattutto in soggetti anziani e/o con pregresso IMA, possono determinare un aumento del rischio di MCI [92,93]; questo sarebbe il risultato (almeno nel caso della Flecainide) di un'interazione tra il substrato anatomico-patologico preesistente (dato dal pregresso IMA), un fattore causale transitorio (che può essere una diminuzione del flusso coronarico) e l'esacerbazione ischemia-indotta del rallentamento della conduzione, dovuto all'uso dei farmaci (che hanno un noto effetto dromotropo negativo) [94].

Anche l'Amiodarone, sebbene in pazienti con pregresso IMA possa sopprimere aritmie ventricolari interferendo con circuiti di rientro, possiede anche importanti effetti proaritmici, specie in pazienti con Scompenso Cardiaco (NYHA III), e non determina quindi benefici in termini di sopravvivenza globale. [95]

Lo stesso vale per il Sotalolo [96].

Solo i Beta-bloccanti sarebbero utili per il trattamento primario di aritmie ventricolari e per la prevenzione della MCI in soggetti con o senza una disfunzione della funzionalità cardiaca [97,98,4].

Oltre ai farmaci antiaritmici se ne possono considerare altri che per esempio

agiscono alterando le concentrazioni plasmatiche di Potassio, Magnesio, Calcio.

Infine particolare attenzione viene posta sul ruolo degli Antipsicotici (come Fenotiazine, Butirrofenoni) che possono aumentare il rischio di MCI, sia nell'uso a breve termine che nell'uso a lungo termine, anche a basse dosi, anche per indicazioni diverse dalla schizofrenia [99]. Tale effetto sarebbe legato alla capacità di questi farmaci di indurre Torsioni di punta, di facilitare

24

l'instaurarsi delle anomalie tipiche della Sindrome di Brugada [100], di aumentare i tempi di ripolarizzazione (allungamento QT), e probabilmente, anche mediante effetti avversi di tipo metabolico come dislipidemia e/o intolleranza glucidica [101].

Diabete

Negli ultimi anni sono emerse diverse evidenze che permettono di considerare il diabete come un fattore di rischio.

Per esempio in studi di follow-up di oltre 20 anni, come lo studio Framingham [69], il Diabete Mellito era associato ad un aumento del rischio di MCI di almeno 4 volte, in tutte le età, con maggiore prevalenza nel sesso femminile. Il dato era confermato anche dal " Nurse's Health Study" [102,103] che mostrava questa correlazione sia in soggetti senza coronaropatia [75] che in individui con coronaropatia nota [104].

Inoltre, sempre negli ultimi anni, particolare attenzione è stata posta nei confronti del DM di tipo II non insulino-dipendente, e si è visto che in pazienti con questa forma di DM il polimorfismo del locus genico CEPT Taq1B è un buon predittore di mortalità cardiaca [105] e ancora, che in questi pazienti c'è un rischio molto alto di aritmie ventricolari indipendentemente da una preesistente coronaropatia o Insufficienza cardiaca [106].

Stress

Anche lo stress emotivo può essere considerato un fattore predisponente e/o precipitante nell'etiopatogenesi della MCI, come suggerisce un interessante studio che mostra l'aumento significativo nel numero dei casi di MCI registrati durante il terremoto di Northridge (California), che colpì l'area di Los Angeles il 17/01/94 alle 4:31, e che è uno dei più potenti terremoti verificatisi nelle maggiori città del Nord America [107].

Tuttavia studi fatti dopo altri importanti disastri ambientali (terremoto di Nisqualli del 2001 [106], attentato terroristico al WTC del 2001, terremoto di Loma Prieta che nel 1989 colpì l'area di S.Francisco [108]) mostrano dati discordanti che suggeriscono come lo stress possa agire da co-fattore solo in presenza di una predisposizione ad eventi coronarici o di altri f.d.r.; d'altra parte è noto che lo stress sia insieme all'esercizio fisico uno dei principali fattori precipitanti una Sindrome Coronarica Acuta, e questo vale anche per i comuni stress che si verificano nell'ambito delle normali attività della vita quotidiana [7, 109].

Depressione

Diversi studi mostrano come la depressione sia un significativo f.d.r. per

mortalità cardiovascolare generale e per MCI, sia nella popolazione generale, specialmente anziana (>70 anni) [110], che in individui con cardiopatia nota, compreso un pregresso IMA [111].

Modulazione autonoma dell'attività elettrica

L'aumento della frequenza cardiaca è considerato f.d.r. indipendente per MCI in diversi studi [74,75,112] e tale relazione si osserva in individui adulti e anziani (o con più di 40 anni), con e senza cardiopatia nota, ed è indipendente da BMI (Body Mass Index) e attività fisica. Il rischio di MCI in Gran Bretagna nei soggetti senza cardiopatia nota con frequenza cardiaca a riposo maggiore di 90 è 5 volte superiore a quello dei soggetti con frequenza cardiaca a riposo minore di 60 bpm, indipendentemente dalla presenza o meno di altri f.d.r. coronarici [113].

Diminuita sensibilità del riflesso barocettoriale e della variabilità della frequenza cardiaca

Questi elementi sono espressione di una diminuzione dell'attività parasimpatica vagale, e sono anch'essi considerati importanti f.d.r. dopo IMA, in presenza di disfunzioni del ventricolo sinistro, indipendentemente dalla coesistenza di altri f.d.r. [114].

In uno studio su 6693 pazienti che avevano eseguito un monitoraggio elettrocardiografico di 24 ore, veniva confrontata la variabilità della frequenza cardiaca di 245 pazienti che erano andati incontro a MCI nei due anni successivi, con il tracciato di 268 altri soggetti scelti a caso.

Dopo aggiustamenti per età, evidenze di disfunzioni cardiache, storia di IMA, il rischio relativo di MCI era superiore in pazienti con una bassa variabilità dell'intervallo RR a breve termine (OR: 2,6; 95% CI: 1,4-5,1) e in pazienti con bassa variabilità dell'intervallo RR a lungo termine (OR: 2,2; 45% CI: 1,2-4,1), rispetto ai casi con alta variabilità. Inoltre il rischio relativo di MCI nei pazienti con una frequenza cardiaca minima maggiore o uguale a 65 bpm era circa il doppio (OR: 2,1 95% CI 1,3-3,6) rispetto ai casi con frequenza cardiaca minore di 65 bpm [115].

Un altro studio condotto da ricercatori dell'Università Paris-5 valutava l'ipotesi che tra persone apparentemente sane, il rischio di morte improvvisa era più alto in presenza di profili alterati di frequenza cardiaca durante l'esercizio ed il recupero. L'analisi veniva effettuata su 5713 lavoratori maschi asintomatici, di età compresa tra 42 e 53 anni, nessuno dei quali aveva malattia cardiovascolare clinicamente evidente. Questi soggetti erano sottoposti a test di esercizio graduale tra il 1967 ed il 1972.

Durante il periodo di follow-up di 23 anni, 81 persone morivano improvvisamente.

Il rischio di morte improvvisa da infarto miocardico risultava aumentato nei soggetti con una frequenza cardiaca a riposo superiore a 75 battiti per minuto (rischio relativo, RR = 3,92). Un incremento del rischio veniva anche osservato nelle persone con un aumento della frequenza cardiaca durante esercizio inferiore a 89 battiti per minuto (RR = 6,18) e nelle persone con una riduzione nella frequenza cardiaca inferiore a 25 battiti per minuto dopo aver terminato l'esercizio (RR = 2,20). Dopo aggiustamento per le potenziali variabili confondenti, questi tre fattori restavano fortemente associati ad un

aumentato rischio di morte improvvisa, con un moderato ma significativo incremento del rischio di morte per ogni causa ma non di morte improvvisa per infarto miocardico [116].

Anomalie ECG

Diverse anomalie elettrocardiografiche possono essere correlate con aumenti della mortalità cardiovascolare.

Per esempio il sottolivellamento ST e le anomalie dell'onda T, spesso espressione di coronaropatia o di ipertrofia del ventricolo sinistro misconosciute, sono associati secondo diversi studi ad un aumento di MCI [117,118]. È ormai ampiamente noto che un allungamento dell'intervallo QT si associa ad aumentato rischio di MCI [119,120], così come la dispersione QT (calcolata al computer come differenza tra il massimo e il minimo intervallo QT, indica la variabilità dell'intervallo QT tra le diverse derivazioni di un Ecg standard, ed è probabile espressione di fibrosi miocardica post-ischemica, dilatazione ventricolare e attivazione neuromorale), anche se in quest'ultimo caso i dati non sono sempre concordanti [119,121,122].

Anche la presenza di extrasistoli nell'immediato periodo post-infartuale è associata ad un aumento del rischio di MCI di circa due volte, rispetto ai soggetti che non presentano tale aritmia.

Ipertensione e Ipertrofia del Ventricolo sinistro

È ampiamente noto che l'ipertensione rappresenta uno dei principali f.d.r. per malattia coronarica, ma diversi studi epidemiologici mostrano anche che essa aumenta notevolmente il rischio MCI, principalmente perché determina un'ipertrofia del ventricolo sinistro. All'aumento del rischio possono contribuire, interagendo tra loro, anche altri fattori come età, statura, obesità, intolleranza glucidica e fattori genetici [123,124].

Questo è suggerito anche dal fatto che sebbene la Cardiopatia Ischemica abbia prevalenza simile nella razza bianca e in quella nera, la MCI e la mortalità cardiovascolare globale è nettamente maggiore nella razza nera, in accordo con la maggiore prevalenza dell'ipertensione in questi soggetti [125].

La presenza di evidenze elettrocardiografiche di ipertrofia del ventricolo sinistro (aumento voltaggi, anormalità QT) si associa con una mortalità a 5 anni del 33% nei maschi e del 21% nelle femmine, con un rischio di MCI comparabile cioè a quello determinato da coronaropatia e/o scompenso cardiaco [126].

Studi recenti mostrano inoltre una correlazione con la massa del ventricolo sinistro stimata Ecocardiograficamente [127].

Storia clinica personale e familiare:

La storia personale può fornire indizi utili per identificare i soggetti ad alto rischio. Ad esempio in pazienti con Tachicardia ventricolare e pregresso IMA, le seguenti 4 variabili sono associate ad un aumento del rischio di MCI: sincope all'epoca del primo episodio di aritmia documentato, classe NYHA III o IV, pregresso IMA, Tachicardia o Fibrillazione ventricolare che si verificano precocemente dopo un IMA [128].

Anche la storia familiare può essere importante in alcuni pazienti; uno studio

caso-controllo confrontava la storia familiare (ottenuta tramite i coniugi) di soggetti, tra i 25 e i 74 anni, andati incontro ad arresto cardiaco tra 1988 e 1994, con quella di soggetti scelti a caso nella popolazione generale; si evidenziava un tasso di IMA, arresti cardiaci e MCI molto più alto nel primo gruppo di soggetti, indipendentemente dal tipo di parentela e/o dalla presenza di altri fattori di rischio [129].

Fattori modulanti

Per fattore modulante si intende un fattore variabile nel tempo che possa, in talune circostanze, presentarsi con caratteristiche tali da favorire l'insorgenza, la perpetuazione o la degenerazione di un'aritmia ventricolare potenzialmente fatale, ovvero determinare delle alterazioni elettrofisiologiche tali da rendere più instabile un miocardio già strutturalmente alterato (Figg. B-C). I principali sono:

- Ischemia transitoria: le indagini autoptiche su pazienti deceduti improvvisamente suggeriscono che la fisiopatologia della morte cardiaca improvvisa possa avere delle caratteristiche comuni con quella di altri eventi cardiaci acuti come, ad esempio, l'angina instabile. La frequente assenza, nei vasi coronarici esaminati, di lesioni occlusive sottolinea la possibilità che a scatenare l'episodio di arresto cardiaco sia un'ischemia miocardica solo transitoria. In accordo con questa ipotesi è il fatto che solo una minoranza dei soggetti resuscitati dopo arresto cardiaco sviluppa un infarto miocardico.
- Condizioni di ridotta gittata cardiaca: insufficienza cardiaca acuta o cronica, shock.
- Anomalie metaboliche: ipocalemia, ipomagnesemia, ipossiemia, acidosi
- Effetti tossici: farmaci con effetto pro aritmico (Fig. A), cardiotossine (cocaina, intossicazione da digitale), interazioni tra farmaci. Lo studio, effettuato da Ricercatori della Vanderbilt University – School of Medicine a Nashville negli Usa mostrava che un comune antibiotico, l'Eritromicina, quando è assunto assieme ad altri farmaci che ne aumentano la concentrazione plasmatica, può aumentare il rischio di morte improvvisa cardiaca di 5 volte [130].

CHINIDINA DOFETILIDE INDAPAMIDE

PROCAINAMIDE CLOROCHINA CISAPRIDE

DISOPIRAMIDE PENTAMIDINA KETOCONAZOLO

AMIODARONE ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI FLUORCHINOLONE

CLARITROMICINA ALOPERIDOLO ANTISTAMINICI

AZITROMICINA FENOTIAZINE TERFENADINA

SPIRAMICINA RISPERIDONE PROBUCOL

ERITROMICINA AMANTADINA ORGANOFOSFATI

TRIMETHOPRIMSULFOMETOSSAZOLO

INIBITORI SELETTIVI DELLA SEROTONINA

BUTIRROFENONI

Anomalie neurofisiologiche: alterazioni della funzione recettoriale, fluttuazioni dell'attività del sistema nervoso autonomo. Numerosi studi sperimentali hanno indicato l'effetto sfavorevole rappresentato da un'eccessiva attivazione simpatica nella genesi di aritmie ventricolari maligne, in particolare in occasione di ischemia miocardica acuta. Un'eccessiva attivazione adrenergica esercita una serie di effetti sfavorevoli sia nel senso di un aumento della gravità dell'ischemia (per aumento del consumo di ossigeno e delle resistenze coronariche) sia di un aumento della probabilità di aritmie. Ciò si verifica per una facilitazione sia delle aritmie da rientro (favorita dalla riduzione della refrattarietà ventricolare) che di aritmie scatenate da un'alterata automaticità. L'attivazione parasimpatica si è dimostrata spesso in grado di antagonizzare efficacemente gli effetti sfavorevoli di una aumentata attività adrenergica [131], ma in queste situazioni il tono vagale risulta ridotto. Proprio perciò la riduzione della variabilità della frequenza cardiaca e della sensibilità del riflesso barocettoriale, espressioni della riduzione del tono vagale, vengono considerati fattori di rischio per MCI e sono utilizzati come marker per la stratificazione dei pazienti [114].

Un'anomalia elettrolitica come una concentrazione plasmatica di potassio intorno ai 2,7 meq/l, da sola, in genere, non provoca problemi particolarmente gravi, anche in pazienti con una coronaropatia aterosclerotica stabile. Tuttavia, se è presente anche un danno miocardico (ad esempio lesioni fibrotiche per un IMA precedente) che favorisce la genesi di aritmie, l'interazione tra i 3 fattori (ipocalemia, coronaropatia, lesione miocardica) può essere sufficiente per provocare una tachiaritmia ventricolare e la MCI. In altri casi, un aumento del fabbisogno di ossigeno in un miocardio ipertrofico e irrorato da un vaso coronarico con stenosi critica, può costituire il meccanismo responsabile dell'insorgenza di aritmie da sforzo, in una situazione in cui la MCI può rappresentare la prima e l'unica manifestazione della malattia coronarica.

Nel miocardio ischemico, un'importante riduzione del pH tissutale (<6), un aumento delle concentrazioni extracellulari del potassio (>15mmol/l), un

aumento delle concentrazioni intracellulari di calcio, alterazioni neuro umorali, e metaboliche (accumulo di acidi grassi liberi, formazione di lisofosfogliceridi [1]) possono contribuire a determinare un'instabilità elettrofisiologica caratterizzata da rallentata conduzione, ridotta eccitabilità, prolungata refrattarietà, attività elettrica spontanea [132].

Caratteristiche cliniche e prognosi dell'arresto cardiorespiratorio extraospedaliero

L'insorgenza di arresto cardiaco, che rappresenta il meccanismo che precede la MCI, si può associare alla tipica sintomatologia degli eventi cardiaci acuti, ossia dolore toracico anginoso o di tipo infartuale, dispnea o ortopnea acuta, affaticabilità, comparsa improvvisa di tachicardia sostenuta, palpitazioni, senso di leggerezza del capo. All'eventuale sintomatologia acuta segue la perdita completa di coscienza e in mancanza di interventi tempestivi, nel giro

di pochi minuti sopraggiunge il decesso. Tuttavia in molti casi l'insorgenza di MCI è del tutto inattesa, senza alcun segno premonitore.

Le drammatiche percentuali di sopravvivenza che troviamo in letteratura variano dal 2 al 44% [10] a seconda dell'adeguatezza e della rapidità dell'intervento terapeutico, con una mortalità del 100% se il paziente non viene rianimato. In presenza di un arresto cardiaco l'esecuzione di una corretta procedura di rianimazione cardiopolmonare entro pochissimi minuti dall'evento rappresenta l'unica possibilità di sopravvivenza per il paziente. E' perciò evidente quanto sia importante un sistema che consenta una diffusione capillare delle conoscenze di rianimazione cardiopolmonare (anche nella popolazione generale), nonché l'intervento nei tempi più brevi possibili del sistema d'emergenza territoriale.

Le ovvie difficoltà e gli scarsi risultati raggiungibili con il "trattamento" dell'arresto cardiaco tuttavia sottolineano l'importanza che riveste la prevenzione che è distinta in primaria e secondaria in base alla presenza o meno di una storia di tachiaritmia potenzialmente fatale e/o Arresto cardiorespiratorio (ACR).

Tuttavia la prevenzione della morte cardiaca improvvisa è in larga misura un problema di prevenzione primaria perché solo una piccola quota, inferiore al 5%, di soggetti che vanno incontro a morte cardiaca improvvisa ha in anamnesi un episodio di tachicardia o fibrillazione ventricolare. Risulta quindi cruciale l'importanza della correzione dei fattori di rischio per mortalità cardiovascolare e l'identificazione di popolazioni a maggior rischio per morte cardiaca improvvisa che si giovano di presidi terapeutici specifici (es: Beta-bloccanti, ACE-I, STATINE, ANTIAGGREGANTI, AICD-PM).

Problematiche legate alla prevenzione primaria e secondaria

Sebbene ci siano diversi elementi che intervengono nell'etiopatogenesi della MCI (fattori di rischio coronarici, cardiopatie preesistenti, anomalie del ritmo) e il rischio relativo di morte aumenta con l'aumentare del numero dei fattori di rischio (in USA da 1-2/1000/anno pari allo 0,1-0,2% nella popolazione adulta non selezionata a 50-60/1000/anno nei sottogruppi a più alto rischio), se si conta il numero effettivo di eventi che si verificano ogni anno, è evidente che il rischio assoluto è maggiore nella popolazione

generale, su cui si dovrebbe intervenire [4,133] (Fig.D).

Questo ovviamente non esclude l'importanza di identificare e di intervenire sui sottogruppi considerati a rischio: da coloro con fattori di rischio coronarici multipli, IMA pregressi, Scompenso cardiaco e/o Frazione d'eiezione (FE) < 35% (verso cui è indirizzata la prevenzione primaria), ai pazienti sopravvissuti ad ACR extraospedaliero (come nel nostro caso), o con Tachicardia/fibrillazione ventricolare durante la convalescenza di un IMA (cui è destinata la prevenzione secondaria). Tuttavia poiché questi rappresentano una minoranza dei casi, la prevenzione più efficace sembrerebbe proprio essere l'intervento sui fattori di rischio coronarici - per ridurre l'incidenza di sindromi coronariche acute - in ampie fasce della popolazione, come indicato dalle linee guida della "European Society of Cardiology" (ESC) del 2001[4].

Occorre poi considerare il fattore tempo nel senso della correlazione temporale con altre patologie: si è visto, infatti, che il rischio maggiore che si verifichi una MCI dopo un evento cardiovascolare critico (come un IMA, uno Scompenso cardiaco di recente insorgenza, un'Angina Instabile) è maggiore nei primi 6-18 mesi per ritornare in seguito ai livelli originari; a tal riguardo si è visto inoltre che il miglior fattore predittivo di alto rischio nei primi sei mesi è rappresentato da una FE \leq 35%, mentre successivamente un rischio aggiuntivo è indicato dalla persistente inducibilità di Tachicardia ventricolare durante test elettrofisiologici [133,134,135]. A questi fattori di rischio si aggiunge una bassa variabilità della frequenza cardiaca [114] e l'allungamento della ripolarizzazione (QT) [136].

Di conseguenza gli interventi preventivi hanno tanta più probabilità di essere efficaci quanto più precocemente vengono attuati, ed ogni perdita di tempo può risultare fatale.

Per quanto riguarda la terapia farmacologica è ormai evidente che molti tra i farmaci antiaritmici possono determinare anomalie elettromeccaniche che in presenza di fattori causali transitori possono trasformarsi in aritmie potenzialmente fatali: è il caso dei farmaci di classe I (Flecainide, Encainide, Moricizina, Mexiletina), di classe III (d-Sotalolo, Dofetilide), e di classe IV (Calcio-antagonisti), tutti correlati ad un aumento piuttosto che ad una diminuzione dell'ACR post IMA e della mortalità globale [92-96].

Gli unici farmaci antiaritmici con effetti positivi sembrano essere l'Amiodarone (classe III) e i Beta-bloccanti; in realtà il ruolo dell'Amiodarone è tuttora controverso per cui secondo alcuni studi riduce la mortalità in pazienti con cardiopatie di diverso tipo associate a disfunzione del ventricolo sinistro (FE \leq 35%), per altri riduce solo l'incidenza di ACR ma non influenza la mortalità globale. Per altri studi, se usato dopo IMA o Scompenso cardiaco, riduce sia la mortalità cardiovascolare globale che il rischio di ACR [137,138]. Le linee guida del 2000 per le emergenze cardiovascolari [139] raccomandano, nei pazienti con ACR precipitato da una tachiaritmia ventricolare, la somministrazione endovenosa di Amiodarone per ottenere un ritmo stabile nel caso in cui verifichino recidive dopo un ciclo completo di shock. Tra le altre principali indicazioni sempre nell'ambito della prevenzione primaria, l'Amiodarone è raccomandato in pazienti con cardiomiopia dilatativa, e ancora in pazienti asintomatici con Sindrome di

Wolff-Parkinson-White, in alternativa alla termo-ablazione a radiofrequenza, mentre in prevenzione secondaria, oltre che nell'ACR associato ad IMA o Scompenso cardiaco, è raccomandato in caso di ACR in pazienti con Cardiomiopatia Ipertrofica.

I Beta-bloccanti sono i farmaci più utili: uno studio mostra che il Propranololo riduce la mortalità cardiovascolare globale del 25% ed è particolarmente utile in pazienti con disfunzioni del ventricolo sinistro e/o con pregressa aritmia ventricolare (prevenzione primaria e secondaria), soprattutto in donne, anziani e soggetti con diabete mellito [140]. Del resto sono molto numerosi gli studi che negli ultimi 20 anni hanno provato in modo convincente i benefici dell'uso di Beta bloccanti in diversi gruppi di pazienti [141]. Questi farmaci sono indicati anche nella prevenzione primaria della Sindrome del QT lungo e in prevenzione secondaria in caso di ACR in pazienti con Cardiomiopatia Dilatativa (insieme agli ACE-inibitori), con Sindrome del QT lungo, in associazione all'impianto di Defibrillatore Implantabile (Implantable Cardioverter Defibrillator – ICD), e con Cardiomiopatia Ipertrofica, ma solo in particolari situazioni.

Sempre dopo un IMA sono utili anche gli ACE-inibitori, i bloccanti recettoriali dell'aldosterone (indicati anche come prevenzione primaria nei pazienti con Cardiomiopatia dilatativa), ipolipemizzanti (Statine) e secondo alcuni autori anche supplementi di magnesio [142].

L'Amiodarone associato ai Beta-bloccanti è indicato anche in pazienti con ICD che presentano ricorrenti FV/TV e frequenti ma appropriate scariche (storm) dell'ICD stesso [143].

Infine si considera proprio l'uso dell'ICD: la maggiore efficacia dell'ICD nel ridurre la mortalità in pazienti a rischio rispetto alla terapia con farmaci antiaritmici (principalmente l'Amiodarone) è stata diffusamente dimostrata in numerosi studi. Tra i più importanti: il MADIT I (1996) che includeva pazienti con FE \leq 36% o con tachicardia ventricolare non sostenuta (TVNS) asintomatica o con TV inducibile non soppressa da somministrazione di Procainamide [144]; il MUSTT (1999) che includeva pazienti con FE \leq 40% e TVNS [145]; MADIT II (2002) con pazienti con FE \leq 30% e pregresso IMA [146]; il SCD-HeFT (2004) con pazienti con scompenso cardiaco (NYHA II-III) e/o FE \leq 35% e cardiomiopatia non ischemica [147]; il DEFINITE (2004) con pazienti con FE \leq 35% e cardiomiopatia non ischemica o TVNS o extrasistoli ventricolari; il CABG-Patch test (1997) con pazienti con FE \leq 35%, anomalie elettrocardiografiche, candidati per bypass; il DINAMIT (2004) con pazienti con FE \leq 35% e pregresso IMA [143].

Proprio questi ultimi 2 studi non dimostravano benefici derivanti dall'uso dell'ICD mentre tutti gli altri mostravano un notevole calo della mortalità (Figg.9-10).

Altri 3 studi condotti tra il 1997 e il 2000, l'AVID, il CIDS, e il CASH [148], che includevano soggetti che erano sopravvissuti ad un ACR (prevenzione secondaria), mostravano anch'essi risultati positivi con una riduzione della mortalità pari rispettivamente al 39% ($p < 0,002$), 20% ($p < 0,07$), 38% ($p < 0,047$) dopo impianto di ICD, rispetto alla terapia con Amiodarone [148]. Di conseguenza l'impianto di ICD, nelle linee guida internazionali, trova indicazione sia in prevenzione primaria che in prevenzione secondaria [4].

Oltre a IMA e Scompenso cardiaco tra le altre principali affezioni in cui l'ICD sembra il mezzo più efficace per la prevenzione primaria di MCI sono da annoverare: la Cardiomiopatia Ipertrofica (specie in presenza di 2 o più fattori di rischio), la Cardiomiopatia Dilatativa (specie in presenza di episodi sincopali progressivi), la Sindrome di Brugada.

Un punto fondamentale che riguarda la prevenzione primaria con l'ICD è rappresentato dai costi, nonostante negli ultimi anni si sia verificata un'importante evoluzione tecnologica di questi dispositivi che per esempio ha portato ad una nuova modalità d'impianto - con tecnica transvenosa e non più toracotomica - con conseguente riduzione dei tempi e dei costi di ospedalizzazione (da più di tre settimane a 2-5 giorni) nonché in generale del costo dell'impianto stesso.

L'attuazione di una prevenzione primaria della MCI deve anche considerare i costi per la conduzione di uno screening dei candidati, che, tanto più è accurato, tanto più può determinare una riduzione delle spese, portando (e ciò non è di secondaria importanza) alla identificazione dei soggetti a più alto rischio in grado di ottenere il maggior vantaggio dall'impianto del defibrillatore.

Per questi motivi negli ultimi anni in ambito medico si è diffusa la consapevolezza della necessità di metodiche di analisi basate sul rapporto tra costi e benefici che un certo trattamento può determinare nel tempo, in termini di salute e ricadute economiche.

I costi di una terapia comprendono i costi diretti (che in questo caso sono legati all'impianto e alla sostituzione di componenti dell'ICD, a test di laboratorio, a visite di controllo, ad eventuali riospedalizzazioni per malfunzionamento o complicanze) e costi indiretti a carico dei familiari e della comunità in generale. L'efficacia è definita dal numero medio di anni sopravvissuti grazie al trattamento eseguito [149].

Normalmente, nel confronto fra due terapie viene effettuata un'analisi del costo-efficacia incrementale, confrontando il beneficio di un trattamento con quello di un altro trattamento standard.

Il costo-efficacia è solitamente espresso in dollari per anno di vita salvata (\$/YLS). Sulla base di dati della letteratura [150] è considerato vantaggioso se il rapporto costo-efficacia è compreso tra 0 e 20000 \$/YLS, conveniente se il costo-efficacia è compreso tra 20000 e 40000 \$/YLS, border-line se il costo-efficacia è compreso fra 40000 e 70000 \$/YLS, decisamente sfavorevole se il costo-efficacia è compreso tra 70000 e 100000 \$/YLS mentre è assolutamente sfavorevole per valori di costo-efficacia > 100000 \$/YLS.

I dati relativi al costo-efficacia degli ICD sono stati inizialmente ottenuti da calcoli matematici e proiezioni basate su studi non randomizzati e da questi primi studi emergeva come l'impianto di ICD senza studio elettrofisiologico fosse associato a un valore di costo-efficacia estremamente favorevole. Studi successivi basati sull'analisi di trial randomizzati mostravano però che il costo-efficacia dell'ICD risultava estremamente dipendente dalla riduzione di mortalità ottenuta, in particolare in confronto al trattamento con Amiodarone. Il costo-efficacia era pari a 27300 \$/YLS se la riduzione del rischio di morte improvvisa era del 40% e saliva a 54000 \$/YLS se la

riduzione del rischio della morte improvvisa era del 20% [150]; l'analisi dello studio MADIT I (che ha rappresentato la prima valutazione di costo/efficacia relativa ad un trial di prevenzione primaria) mostrava valori pari a 27000 \$/YLS e addirittura pari a 12.500 \$/YLS se la durata del dispositivo era superiore ai 4 anni [151].

Dopo l'analisi del MADIT I sono stati analizzati su quest'aspetto tutti quegli altri studi, citati in precedenza, che valutano l'uso dell'ICD nella prevenzione della MCI: anche in questo caso nel CABG-Patch test e nel DINAMIT i risultati erano negativi mostrando che l'impianto preventivo dell'ICD non riduceva il rischio di morte ed era meno efficace e molto più costoso della terapia di controllo; negli altri casi il rapporto costo/efficacia era compreso tra i 34.000 e i 70.200 \$/YLS e si stimava (Sensitivity Analysis) che poteva mantenersi sotto i 100.000 \$/YLS se l'ICD conservava la sua efficacia ovvero riduceva la mortalità per almeno 7 anni, se si abbassava il prezzo del dispositivo, se veniva sostituito con una frequenza non superiore ai 5 anni, e se migliorava la qualità di vita [152]

Questi studi, evidenziando sia la riduzione di mortalità che un favorevole rapporto costi/benefici suggeriscono che è possibile una strategia di prevenzione della MCI in soggetti con cardiopatia ischemica o ridotta funzione del ventricolo sinistro, tramite l'identificazione dei soggetti a rischio sulla base di un limitato numero di elementi clinici, senza necessità di eseguire costosi screening basati sullo studio elettrofisiologico. Per esempio in Italia in base a dati ISTAT-2000 era stato calcolato che il numero di pazienti/anno con caratteristiche tipo MADIT II era relativamente basso, con circa 5500 nuovi casi l'anno [149].

Si può facilmente intuire come il rapporto costi/benefici per l'impianto di ICD sia ancora più favorevole nella prevenzione secondaria come evidenziano diversi studi come quelli condotti da Kupperman nel 1990, Larsen nel 1992, Kupperman nel 1995, Wever nel 1996, e come le analisi dei già citati CASH, AVID e CIDS. Proprio queste ultime due analisi erano le uniche che mostravano rapporti costi/benefici sfavorevoli, o meglio i risultati di costo-efficacia risultavano stratificabili in funzione delle caratteristiche cliniche dei pazienti. Per esempio nello studio CIDS era possibile identificare dei fattori predittivi del beneficio in termini di sopravvivenza: questi erano l'età > 70 anni, frazione di eiezione del ventricolo sinistro <35%, classe NYHA III. La presenza di almeno 2 dei fattori predittivi di beneficio dell'ICD rendeva il costo per ogni anno di vita salvata pari a 42177 \$/YLS e pertanto più favorevole rispetto alla totalità della popolazione (138.803\$/YLS).

Fatte queste considerazioni, occorre sottolineare che l'attuazione pratica di queste strategie preventive non è semplice anche se alcuni suggerimenti utili per un primo approccio sono stati proposti: innanzitutto occorrerebbe che le dinamiche di mercato portassero in tempi più o meno brevi ad una riduzione del costo degli ICD, come affermato dagli stessi autori dello studio MADIT II, considerando che riducendo i costi si riduce anche il rapporto costi/benefici [152]. Occorrerebbe inoltre individuare i soggetti a più alto rischio che riceverebbero i maggiori benefici dall'impianto dell'ICD [153]; era stato anche proposto l'uso di defibrillatori con limitate capacità diagnostiche e terapeutiche [154], ma questo porterebbe diversi problemi nella gestione dei

pazienti e in generale riguardo l'effettiva sicurezza di dispositivi di questo tipo.

A queste valutazioni, infine, occorre anche associare valutazioni economiche e di costo-efficacia a lungo termine che possono costituire una chiave di lettura più adeguata per valutare, in funzione degli standard economici di ogni nazione, l'effettiva possibilità di attuare una strategia integrata e pianificata di prevenzione primaria della MCI di questo tipo.

Trattamento dell'arresto cardiorespiratorio extraospedaliero

Considerando le suddette limitazioni nell'applicazione e nella diffusione delle strategie di prevenzione primaria e secondaria appare fondamentale l'applicazione e l'implementazione di strategie terapeutiche capaci di influenzare in maniera positiva la mortalità dei pazienti con arresto cardiorespiratorio extraospedaliero.

In generale il trattamento può essere scomposto in vari elementi fondamentali.

Il principale è il fattore tempo, inteso come tempo impiegato dal Sistema di Emergenza nella sua globalità per prestare soccorso e per impostare un adeguato percorso diagnostico terapeutico. Un secondo elemento è rappresentato dalla Rianimazione cardiopolmonare (RCP), la cui efficacia dipende dalle modalità con cui viene effettuata.

E' ampiamente noto che il fattore tempo è fondamentale per l'esito di un ACR per cui tanto più prontamente si interviene tanto migliori sono i risultati [155]; quello su cui però ora ci soffermiamo sono gli interventi che sarebbe utile mettere in atto perché questi tempi si riducano il più possibile.

In particolare, il periodo di tempo totale che intercorre tra l'arresto del circolo ed il trattamento del paziente può essere distinto in diverse fasi su ciascuna delle quali si può intervenire. La primissima fase può essere considerata quella in cui avviene la richiesta di soccorso da parte dei testimoni alla centrale operativa del sistema di emergenza territoriale. Per guadagnare tempo in questa fase sarebbe utile, per esempio, da una parte l'educazione della popolazione generale sia per riconoscere la gravità della propria od altrui condizione (riconoscimento delle caratteristiche del dolore da IMA, per esempio) sia per fornire nella maniera più chiara possibile un certo tipo di informazioni, omettendo particolari inutili. Dall'altra parte sarebbe utile la corretta formazione di operatori "dispatcher" che siano in grado di porre domande adeguate nel minor tempo possibile, ottenere risposte utili per identificare il luogo dell'evento, le condizioni del paziente, una possibile etiologia del presunto ACR, coordinare nel miglior modo possibile tutte le risorse coinvolte nel servizio d'emergenza. Il termine "dispatcher" è utilizzato nell'ambito dei sistemi d'emergenza proprio per indicare colui che, svolgendo in maniera adeguata le attività di coordinamento dei componenti del sistema d'emergenza, permette di ridurre i tempi d'intervento dello stesso. L'elemento ancora più importante però, che può avere un impatto notevole e su cui occorre maggiormente focalizzare l'attenzione è la possibilità che la RCP sia iniziata da testimoni, anche se non appartenenti al servizio d'emergenza: si è visto, infatti, che ciò determina un notevole "guadagno di tempo" in attesa dell'intervento del servizio di emergenza e dell'attuazione di manovre rianimatorie più avanzate, a partire dalla defibrillazione.

Già a partire dal 1989 Bossaert col suo "Cerebral Resuscitation Study Group" [156,157] mostrava l'utilità della RCP effettuata da gente comune presente sul posto dell'evento (i cosiddetti "bystanders") e un'educazione su questo tema nella popolazione generale, anche con corsi specifici da istituire nelle scuole, era stato proposto da Zipes DP nel 1992 [158]. Da allora sono stati condotti su questo tema diversi altri studi (anche su animali) che hanno confermato i risultati positivi [159,160], grazie soprattutto a 2 novità introdotte. La prima è la comunicazione per via telefonica, da parte delle centrali operative dei sistemi d'emergenza, delle istruzioni per eseguire una corretta RCP ("Dispatcher - assisted bystanders CPR"): ciò determinava un maggior numero di RCP, un significativo aumento della sopravvivenza [161,162], e in alcuni casi anche una migliore qualità di vita entro un anno dall'evento [163,164]. La seconda novità consiste nell'esecuzione della RCP con il solo massaggio cardiaco esterno al posto della RCP standard costituita da un'alternanza di compressioni toraciche e ventilazioni (con rapporto 15:2); numerosi studi mostravano l'eguale efficacia delle 2 tecniche [165-168] e il nuovo metodo comportava:

- una trasmissione più rapida delle istruzioni da parte del dispatcher, con un più precoce inizio del massaggio cardiaco esterno ovvero un ulteriore guadagno di tempo in questa fase [164,169];
- un ulteriore aumento delle RCP effettuate da comuni cittadini perché la manovra risultava più agevole, si riducevano ansia e panico del soccorritore [170], veniva meno la riluttanza dell'esecuzione della respirazione a bocca a bocca (anche per paura di contrarre malattie infettive) [171,172];
- un miglioramento delle capacità dei bystanders di apprendere ed eseguire un corretto massaggio cardiaco [173] con minimizzazione degli intervalli temporali tra ogni ciclo di compressioni, anch'essa associata secondo Heidenreich et al. a migliori risultati per il paziente [174] e raccomandata nelle linee guida [175].

Per queste ragioni la RCP guidata telefonicamente, eseguita da bystanders, col solo massaggio cardiaco "di alta qualità" (cioè "con compressioni di adeguata profondità e ritmo") è indicata nelle linee guida della AHA prima nel 2000 [176] poi nel 2005 [175] (2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care).

Tuttavia, nonostante i benefici mostrati, il numero di ACR in cui testimoni comuni iniziano la RCP non è aumentato negli anni quanto ci si aspettava [170,163,177] probabilmente per le ancora troppo diffuse limitazioni psicologiche e culturali: Hauff et al. [178] mostrava che tra le principali cause per cui testimoni di un ACR non praticavano la RCP c'erano ancora la paura di contrarre malattie, ansia e paura, questioni medico legali, "caratteristiche spiacevoli" della vittima; per Swor et al. [179] invece la più frequente motivazione era la "paura di fallire" correlata alla (presunta) complessità delle linee guida e delle istruzioni.

Alcuni studi [177] mostrano che solo nel 15-30% dei casi di arresto cardiaco la RCP viene iniziata da bystanders prima dell'arrivo di operatori del servizio di emergenza; considerando che il tempo medio per l'arrivo dei soccorsi è di

almeno 7-8 minuti e che la sopravvivenza crolla del 7-10% per ogni minuto di mancata rianimazione, si capisce il grande impatto della RCP effettuata da bystanders sull'esito degli arresti.

E' quindi necessario aumentare il più possibile il numero di questi potenziali interventi "salvavita" e ciò può essere ottenuto senza bisogno di costose attrezzature, né di particolari requisiti professionali (ampliare la diffusione delle informazioni attraverso i mezzi di comunicazione, istituire corsi scolastici o programmi di autoapprendimento extrascolastici, diffondere "manuali d'istruzione" a rapida consultazione in luoghi pubblici come supermercati, palestre, scuole, mezzi di trasporto o nelle famiglie di soggetti a rischio, diffondere sistemi di RCP guidata telefonicamente.

Oltre all'attuazione di interventi atti ad aumentare la percentuale di persone in grado di effettuare una rianimazione cardiopolmonare, perseguire un continuo miglioramento della tecnica appare cruciale. Per tale scopo sono

necessari semplici interventi migliorativi. Sarebbe utile ad esempio:

- perfezionare la preparazione degli operatori del Sistema d'emergenza, oltre a cercare di ottenere i migliori risultati nei bystanders;
- adottare sistemi "feedback" di controllo: ad esempio in alcune realtà sono state utilizzate strumentazioni audiovisive automatizzate di monitoraggio in tempo reale che permettevano di registrare gli intervalli temporali tra le compressioni toraciche e la profondità delle stesse. In questo modo si poteva valutare in un secondo momento l'adeguatezza della manovra effettuata;
- aumentare la diffusione di dispositivi che facilitano l'esecuzione delle manovre rianimatorie [180];
- ridurre, ancora una volta, i tempi di intervento.

Una migliore qualità della RCP deve essere ottenuta sia nei cittadini comuni che nei componenti del sistema d'emergenza, in quanto si è visto che anche in questo ambito ci sono margini di miglioramento [180,181,182].

Per quanto concerne le modalità di rianimazione, nel 2005 le linee guida internazionali [175] raccomandavano un nuovo metodo di "basic life support": questo consiste in un'alternanza di 2 ventilazioni ogni 30 e non più 15 compressioni, anche qui per limitare la frequenza delle interruzioni.

Oltre a questo, un ulteriore metodo è stato proposto di recente: è la cosiddetta "Minimally Interrupted Cardiac Resuscitation" (MICR) definita anche "Rianimazione Cardiocerebrale" che fa parte di un protocollo che ha appunto lo scopo di aumentare il più possibile la perfusione miocardica e cerebrale con una serie di interventi coordinati, che consistono anche nel ritardare od eliminare l'intubazione tracheale, ridurre la ventilazione a pressione positiva e velocizzare la somministrazione di Adrenalina [183].

La MICR in particolare consiste in: un'iniziale ciclo di 200 compressioni (100 al minuto), seguito dall'analisi del ritmo e dalla somministrazione di un unico shock se necessario, quindi nuovo immediato ciclo di 200 compressioni

48
prima di una nuova analisi del ritmo e controllo del polso. Per il resto, si eseguono: intubazione tracheale dopo 3 cicli, somministrazione endovenosa di Adrenalina (1mg) appena possibile e di nuovo con ogni ciclo, maschera

oro-faringea con alto flusso di O₂ al posto della ventilazione a pressione positiva.

I risultati dei primi studi sono positivi ma servirebbero conferme da trials randomizzati.

Infine un altro fattore molto utile per fronteggiare la MCI è rappresentato dalla maggiore diffusione e disponibilità dei defibrillatori automatici esterni. Se si creassero le condizioni per attivare la rianimazione cardiopolmonare entro 3 min e la defibrillazione elettrica entro 6 min, le percentuali di sopravvivenza aumenterebbero considerevolmente.

È stata a tal fine proposta la collocazione di defibrillatori esterni portatili in postazioni fisse: negli edifici pubblici, nei centri commerciali, allo stadio, nei teatri, negli aeroporti ed anche nei caseggiati ad uso abitazione, ove i defibrillatori dovrebbero essere collocati in parallelo ad altre apparecchiature per la sicurezza, come gli estintori ed i rilevatori delle fughe di gas.

Tuttavia solo una minoranza dei casi si verificano in luoghi pubblici.

Secondo un'indagine condotta nell'arco di 5 anni negli Stati Uniti, solo il 16% degli arresti avviene in luoghi di pubblico accesso: al primo posto sono gli aeroporti, seguiti da campi di golf, club della salute, siti industriali, sedi di sport pubblico, grandi magazzini, casinò [184].

Poiché la maggior parte degli arresti avviene a casa oppure sul posto di lavoro, il posizionamento di DAE in luoghi pubblici investe solo una parte del problema [185]. L'obiettivo per il futuro secondo Zipes DP è la "home defibrillation" [155].

Le linee guida dell'American Heart Association e di altre società scientifiche promuovono la diffusione e l'utilizzo dei defibrillatori automatici (in Italia è consentito l'utilizzo dei defibrillatori semiautomatici) da parte di personale "laico" non tecnico. In uno studio di tipo prospettico, veniva valutata, in un periodo di 3 anni, la sopravvivenza di persone colpite da morte cardiaca improvvisa all'interno di alcuni casinò americani nei quali esiste un programma di defibrillazione precoce. I defibrillatori erano strategicamente distribuiti in maniera tale da rendere possibile l'erogazione del primo shock entro tre minuti o meno dal collasso testimoniato, da parte dei responsabili della sicurezza addestrati al loro uso e alle manovre di BLS. I risultati mostravano che nel periodo di studio erano andati incontro ad arresto cardiaco un totale di 148 individui. La Fibrillazione Ventricolare (FV) era il ritmo d'esordio in 105 (71%) casi. Tra questi, l'arresto fu testimoniato in 90 pazienti (86%) ed i tempi medi di intervento furono 3.5 ± 2.9 minuti dal collasso fino al posizionamento del defibrillatore, 4.4 ± 2.9 minuti dal collasso al primo shock, e 9.8 ± 4.3 minuti dal collasso all'arrivo dei paramedici. La sopravvivenza alla dimissione dall'ospedale fu del 38% per tutte le 148 persone, ma del 53% per quelle con FV come ritmo d'esordio; tra costoro la sopravvivenza fu del 74% se lo shock era stato erogato entro i tre minuti e del 49% se era stato erogato oltre i tre minuti.

Nessun soggetto in cui l'arresto era causato da un'asistolia o da un'attività elettrica senza polso (Pulseless Electrical Activity-PEA) era stato dimesso vivo dall'ospedale [186].

Appare chiaro come l'integrazione della diffusione del training in rianimazione cardiopolmonare di base e la possibilità di accesso alla

defibrillazione rapida erogata dai testimoni ("public access defibrillation") costituiscono una delle maggiori promesse di miglioramento della sopravvivenza dopo un arresto.

In accordo con le linee guida dell'American Heart Association pubblicate fin dal 1992, "tutto il personale che svolge un lavoro dovrebbe essere addestrato alla rianimazione cardiopolmonare e all'uso del DAE". L'American Heart Association considera la defibrillazione precoce lo standard terapeutico di una comunità. "La non disponibilità per i soccorritori ad avere un defibrillatore durante l'arresto cardiaco è l'evenienza più grave da combattere" [187,188].

Secondo le linee guida ILCOR 2000 [189] la "public access defibrillation" renderebbe possibile la "early defibrillation" (con intervallo chiamato defibrillazione con defibrillatore esterno automatico inferiore ai 5 minuti), che ha la potenzialità di essere il singolo più grande progresso nel trattamento con defibrillatore esterno automatico dell'arresto cardiaco extraospedaliero da fibrillazione ventricolare.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Myerburg RJ, Castellanos A,. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Braunwald E, ed., Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. New York: WB Saunders Publishing Co, 1997: 742-79.
- [2] Becker LB, Smith DW, Rhodes KV. Incidence of cardiac arrest: a neglected factor in evaluating survival rates. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 86-91.
- [3] Theil MC, O'Connor CM. Cardiopulmonary resuscitation: historical perspective to recent investigations. *Am Heart J* 1999; 137: 39-48
- [4] Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology S. G. Priori, E. Aliot, C. Blomstrom-Lundqvist, L. Bossaert, G. Breithardt, P. Brugada, A. J. Camm, R. Cappato, S. M. Cobbe, C. Di Mario, B. J. Maron, W. J. McKenna, A. K. Pedersen, U. Ravens, P. J. Schwartz, M. Trusz-Gluza, P. Vardas, H. J. J. Wellens and D. P. European Heart Journal (2001) 22, 1374-1450.
- [5] de Vreede Swagemaker JJM, Gorgles APM, Dubois-Arbouw WI, van Ree JW, Daemen MJAP, Houben LGE, Wellens HJJ. Out of hospital cardiac arrest in the 1990's: a population based study in the Maastricht area on incidence, characteristics, and survival. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1500-1505
- [6] Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe.

Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity

Statistics in Europe. *Eur Heart J* 1997; 18: 1231-48.

[7] de Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Weijenberg MP et al. Risk indicators for out-of-hospital cardiac arrest in patients with coronary artery disease. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 601-7.

[8] Achilli F, Valagussa L, Valagussa F, et al. Mutamenti nel trattamento della emergenza

cardiologica e loro influenza sulla letalità. Dati del Progetto MONICA Area Brianza. *G Ital Cardiol*

1997; 27: 790-802.

[9] Kette F, Sbrojavacca R, Rellini G, et al. Epidemiology and survival rate of out-of-hospital cardiac arrest in north-east Italy: the FACS study. *Resuscitation* 1998; 36: 153-9.

[10] Myerburg RJ, Interian A, Mitrani RM, et al. Frequency of sudden cardiac death and profiles of risk. *Am J Cardiol* 1997; 80 (5B): 10F-19F.

[11] Roberts WC, Kragel AH, Bertz D, Roberts LS. Coronary arteries in unstable angina pectoris, acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Am Heart J*. 1994;127:1588-1593

[12] Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death epidemiology, transient risk, and intervention assessment. *Ann Intern Med* 1993;119:1187-1197
76

[13] Ehlert FA, Goldberger JJ. Cellular and pathophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias in acute ischemia and infarction. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 966-73.

[14] Johnson EA. First electrocardiographic sign of myocardial ischemia: an electrophysiological conjecture. *Circulation* 1976;53: 182-4.

[15] Morena H, Janse MJ, Fiolet JW, et al. Comparison of the effects of regional ischemia, hypoxia, hyperkalemia and acidosis on intracellular and extracellular potentials and metabolism in the isolated porcine heart. *Circ Res* 1980; 46: 634-46.

[16] Downar E, Janse MJ, Durrer D. The effect of acute coronary artery occlusion on subepicardial transmembrane potentials in the intact porcine heart. *Circulation* 1977; 56: 217-24.

[17] Lazzara R, El-Sherif N, Hope RR, et al. Ventricular arrhythmias and electrophysiological consequences of myocardial ischemia and infarction. *Circ Res* 1978; 42: 740-9.

[18] Wiecha J, Hombach V. Cellular electrophysiological properties in myocardial infarction. *Eur*

Heart J 1993; 14 (Suppl E): 9-19.

[19] Taggart P, Sutton PM, Opthof T, et al. Inhomogeneous transmural conduction during early ischaemia in patients with coronary artery disease. J Mol Cell Cardiol 2000; 32: 621-30.

[20] Nii T, Noda Y, Mori T. Ventricular fibrillation induced by coronary spasm during noncardiac surgery. Int J Cardiol 1999; 70:241-4.

[21] Gheeraert PJ, Henriques JP, De Buyzere ML, et al. Out-of-hospital ventricular fibrillation in patients with acute myocardial infarction: coronary angiographic determinants. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 144-50.

[22] Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabo P, Bruzzi p, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med. 2000 Jun 15;342(24):1778-85.

[23] Redwood CS, Moolman-Smook JC, Watkins H. Properties of mutant contractile proteins that cause hypertrophic cardiomyopathy. Cardiovasc Res 1999; 44: 20-36

[24] Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy:

identification of high risk patients. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 2212-8.

[25] Tamburro P, Wilber D. Sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy. Am Heart J. 1992;124:1035-1045

[26] Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Varini SD, Soifer S, Corrado G, Dubner S, Scapin O, Perrone SV, GESICA-GEMA Investigators. Nonsustained ventricular tachycardia in severe heart failure: Independent marker of increased mortality due to sudden death. Circulation. 1996;94:3198-3203.

77

[27] Blanck Z, Dhala A, Deshpande S, Sra J, Jazayeri M, Akhtar M. Bundle branch

reentrant ventricular tachycardia: cumulative experience in 48 patients. J Cardiovasc Electrophysiol.

1993;4:253-262.

[28] Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in

young athletes. N Engl J Med. 1998;339:364-369

[29] Corrado D, Basso C, Thiene G et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of

arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. J Am Coll Cardiol

1997; 30: 1512-20

[30] Benn M, Hansen PS, Pedersen AK. QT dispersion in patients with

- arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Eur Heart J* 1999; 20: 764–70.
- [31] Marcus FI, Fontaine GH, Frank R, Gallagher JJ, Reiter MJ. Long-term follow-up in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. *Eur Heart J* 1989; 10 (Suppl D): 68–73
- [32] Lemery R, Brugada P, Janssen J, Cheriex E, Dugernier T, Wellens HJ. Nonischemic sustained ventricular tachycardia: clinical outcome in 12 patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 96–105.
- [33] Gatzoulis MA, Till JA, Somerville J, Redington AN. Mechanoelectrical interaction in tetralogy of Fallot: QRS prolongation relates to right ventricular size and predicts malignant ventricular arrhythmias and sudden death. *Circulation*. 1995;92:231–237
- [34] Basso C, Corrado D, Thiene G. Congenital coronary artery anomalies as an important cause of sudden death in the young. *Cardiol Rev*. 2001 Nov-Dec;9(6):312-7. Review
- [35] Roberts WC. Major anomalies of coronary arterial origin seen in adulthood. *Am Heart J* 1986; 111:941-963.
- [36] Virmani R, Chun PK, Goldstein RE, Robinowitz M, McAllister HA. Acute takeoffs of the coronary arteries along the aortic wall and congenital coronary ostial valve-like ridges: association with sudden death. *J Am Coll Cardiol*. 1984 Mar;3(3):766-71.
- [37] Perloff, JK. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary trunk. In: Perloff JK, editor. *The clinical recognition of congenital heart disease*. 4. Philadelphia: WB Saunders Co; 1994. pp. 546–561.
- [38] Moodie DS, Fyfe D, Gill CC, Cook SA, Lytle BW, Taylor PC, Fitzgerald R, Sheldon WC. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery (Bland-White-Garland syndrome) in adult patients: long-term follow-up after surgery. *Am Heart J*. 1983 Aug;106(2):381-8. No abstract available.
- 78
- [39] Antzelevitch C. The Brugada syndrome: diagnostic criteria and cellular mechanisms. *Eur Heart J* 2001; 22: 356-63.
- [40] Priori SG, Napolitano C, Grillo M. Concealed arrhythmogenic syndromes: the hidden substrate of idiopathic ventricular fibrillation? *Cardiovasc Res* 2001; 50: 218-23.
- [41] Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic

ventricular fibrillation. *Nature* 1998; 392: 293-6.

[42] Suzuki H, Torigoe K, Numata O, Yazaki S. Infant case with a malignant form of Brugada

syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 1277-80.

[43] Martini B, Nava A, Thiene G, et al. Ventricular fibrillation without apparent heart disease:

description of six cases. *Am Heart J* 1989; 118: 1203-9.

[44] Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden

cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am*

Coll Cardiol 1992; 20: 1391-6.

[45] Takenaka S, Kusano KF, Hisamatsu K, et al. Relatively benign clinical course in asymptomatic

patients with Brugada- type electrocardiogram without family history of sudden death. *J Cardiovasc*

Electrophysiol 2001; 12: 2-6.

[46] Brugada J, Brugada R, Brugada P. Asymptomatic patients with a Brugada electrocardiogram:

are they at risk? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 7-8.

[47] Atarashi H, Ogawa S, Harumi K, et al, for the Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators.

Three-year followup of patients with right bundle branch block and ST segment elevation in the

right precordial leads: Japanese Registry of Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1916-

20.

[48] Ikeda T, Sakurada H, Sakabe K, et al. Assessment of noninvasive markers in identifying

patients at risk in the Brugada syndrome: insight into risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 2001;

37: 1628-34.

[49] Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Clinical and genetic heterogeneity of right bundle

branch block and STsegment elevation syndrome: a prospective evaluation of 52 families.

Circulation 2000; 102: 2509-15.

[50] Schwartz PJ, Priori SG, Napolitano C. Long QT syndrome. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac*

electrophysiology. From cell to bedside. 3rd edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2000: 597-

615.

[51] Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, et al. Influence of genotype on the clinical course of the

long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. *N*

Engl J Med 1998; 339: 960-5.

79

- [52] Priori SG et al. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene. *Circ Res.* 2005 Apr 15;96(7):800-7. Epub 2005 Mar 10.
- [53] Coumel P, Fidelle J, Lucet V, Attuel P, Bouvain Y. Catecholaminergic-induced severe ventricular arrhythmias with Adams-Stokes syndrome in children: report of four cases. *Br Heart J* 1978; 40: 28-37.
- [54] Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, Grau F, Ngoc DD, Coumel P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995; 91: 1512-9.
- [55] Priori SG, Napolitano C, Tiso N et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001; 103: 196-200.
- [56] Zipes DP, DiMarco JP, Gillette PC, et al. Guidelines for clinical intracardiac electrophysiological and catheter ablation procedures. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Intracardiac Electrophysiologic and Catheter Ablation Procedures), developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 555-73.
- [57] Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989; 117: 151-9.
- [58] Strasberg B, Amat YL, Dhingra RC, et al. Natural history of chronic second-degree atrioventricular nodal block. *Circulation* 1981; 63: 1043-9.
- [59] Boudoulas H, Schaal SF, Stang JM, Fontana ME, Kolibash AJ, Wooley CF. Mitral valve prolapse: cardiac arrest with long-term survival. *Int J Cardiol* 1990; 26: 37-44.
- [60] Campbell RW, Godman MG, Fiddler GI, Marquis RM, Julian DG. Ventricular arrhythmias in syndrome of balloon deformity of mitral valve. Definition of possible high risk group. *Br Heart J* 1976; 38: 1053-7.
- [61] Ross J, Jr., Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968; 38: 61-7.
- [62] Martinez-Rubio A, Schwammenthal Y, Schwammenthal E, et al. Patients with valvular heart disease presenting with sustained ventricular tachyarrhythmias or syncope: results of programmed ventricular stimulation and long-term follow-up. *Circulation* 1997; 96: 500-8.

[63] Foppl M, Hoffmann A, Amann FW et al. Sudden cardiac death after aortic valve surgery:

incidence and concomitant factors. *Clin Cardiol* 1989; 12: 202–7

[64] Blackstone EH, Kirklin JW. Death and other time-related events after valve replacement.

Circulation 1985; 72: 753–67.

80

[65] Liberthson RR. Sudden death from cardiac causes in children and young adults. *N Engl J Med*

1996; 334: 1039–44.

[66] Phillips M, Robinowitz M, Higgins JR, Boran KJ, Reed T, Virmani R. Sudden cardiac death in

Air Force recruits. A 20-year review. *JAMA* 1986; 256: 2696–9.

[67] Lecomte D, Fornes P, Fouret P, Nicolas G. Isolated myocardial fibrosis as a cause of sudden

cardiac death and its possible relation to myocarditis. *J Forensic Sci* 1993; 38: 617–21.

[68] Wannamethee G, Shaper AG, Macfarlane PW, Walker M. Risk factors for sudden cardiac

death in middle-aged British men. *Circulation* 1995; 91: 1749–56.

[69] Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P. Predicting sudden death in the population: the

Paris Prospective Study I. *Circulation* 1999; 99: 1978–83.

[70] Cupples LA, Gagnon DR, Kannel WB. Long- and short-term risk of sudden coronary death.

Circulation 1992; 85: I11–I18.

[71] Kannel WB, Schatzkin A. Sudden death: lessons from subsets in population studies. *J Am Coll*

Cardiol 1985; 5: 141B–149B.

[72] Escobedo LG, Caspersen CJ. Risk factors for sudden coronary death in the United States.

Epidemiology 1997; 8: 175–80

[73] Hallstrom AP, Cobb LA, Ray R. Smoking as a risk factor for recurrence of sudden cardiac

arrest. *N Engl J Med* 1986; 314: 271–5.

[74] Burke AP, Farb BA, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and

plaque morphology in men with coronary heart disease who died suddenly. *N Engl J Med*.

1997;336:1276–1282.

[75] Wang JS, Jen CJ, Kung HC, Lin LJ, Hsiue TR, Chen HI. Different effects of strenuous

exercise and moderate exercise on platelet function in men. *Circulation*.

1994;90:2877–2885

[76] Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Goldberg RJ, Muller JE, Determinants

of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. Triggering of acute myocardial infarction by

heavy physical exertion: protection against triggering by regular exertion. *N Engl J Med*.

1993;329:1677-1683.

[77] de Vreede Swagemaker JJM, Gorgles APM, Dubois-Arbouw WI, van Ree JW, Daemen MJAP,

Houben LGE, Wellens HJJ. Out of hospital cardiac arrest in the 1990's: a population based study in

the Maastricht area on incidence, characteristics, and survival. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1500-1505.

[78] Scragg R, Stewart A, Jackson R, Beaglehole R. Alcohol and exercise in myocardial infarction

and sudden coronary death in men and women. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 77-85.

[79] Schwartz PJ, Zipes DP. Autonomic modulation of cardiac arrhythmias and sudden cardiac

81

death. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Philadelphia,

Pa: WB Saunders. In press; Vanoli E, Adamson PB, Foreman RD, Schwartz PJ. Prediction of

unexpected sudden death among healthy dogs by a novel marker of autonomic neural activity. *Heart*

Rhythm. 2008 Feb;5(2):300-5. Epub 2007 Oct 18.

[80] Pilz S, Scharnagl H, Tiran B, Wellnitz B, Seelhorst U, Boehm BO, März W. Elevated plasma

free fatty acids predict sudden cardiac death: a 6.85-year follow-up of 3315 patients after coronary

angiography. *Eur Heart J*. 2007 Nov;28(22):2763-9. Epub 2007 Aug 31.

[81] Nakajima K, Nakajima Y, Takeichi S, Fujita MQ. Plasma remnant-like lipoprotein particles or

LDL-C as major pathologic factors in sudden cardiac death cases. *Atherosclerosis*. 2008

May;198(1):237-46. Epub 2007 Oct 30.

[82] Lombardi F, Terranova P. Anti-arrhythmic properties of N-3 polyunsaturated fatty acids (n-3

PUFA). *Curr Med Chem*. 2007;14(19):2070-80. Review.

[83] Metcalf RG, Sanders P, James MJ, Cleland LG, Young GD. Effect of dietary n-3

polyunsaturated fatty acids on the inducibility of ventricular tachycardia in patients with ischemic

cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2008 Mar 15;101(6):758-61.

[84] Anand RG, Alkadri M, Lavie CJ, Milani RV. The role of fish oil in arrhythmia prevention. *J*

Cardiopulm Rehabil Prev. 2008 Mar-Apr;28(2):92-8. Review

[85] Vrtovec B, Okrajsek R, Golicnik A, Ferjan M, Starc V, Schlegel TT, Radovancevic B.

Atorvastatin therapy may reduce the incidence of sudden cardiac death in

patients with advanced chronic heart failure. *J Card Fail.* 2008 Mar;14(2):140-4.

[86] National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994; 89: 1333–445

[87] Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Ajani UA, Carey VJ, Willett WC, Ruskin JN, Manson JE. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA.* 1998 Jan 7;279(1):23-8.

[88] Hu FB, Bronner L, Willett WC, Stampfer MJ, Rexrode KM, Albert CM, Hunter D, Manson JE. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA.* 2002 Apr 10;287(14):1815-21.

[89] Aberg H, Lithell H, Selinus I, Hedstrand H. Alcohol intemperance and social disability as risk factors for different causes of death. *Acta Med Scand* 1986; 220: 351–9.

[90] Day CP, James OF, Butler TJ, Campbell RW. QT prolongation and sudden cardiac death in patients with alcoholic liver disease. *Lancet* 1993; 341: 1423–8

[91] Campbell PH, Barker LA, McDonough KH. The effect of acute ethanol exposure on the
82
chronotropic and inotropic function of the rat right atrium *J Pharm Pharmacol* 2000;52:1001-1010

[92] The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* (1989) 332:406–412.

[93] The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II (CAST) Investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* (1992) 327:227–233

[94] Greenberg HM, Dwyer EM, Hochman JS, Steinberg JS, Echt DS, Peters RW. Interaction of ischemia and encainide/flecainide treatment: a proposed mechanism for the increased mortality in CAST I. *Br Heart J.* 1995;74:631–655.

[95] Cleland JG, Ghosh J, Freemantle N, et al. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. *Eur J Heart Fail*

2004;6:501-508.

[96] Kuhlkamp V, Mewis C, Mermi J, et al. Suppression of sustained ventricular tachyarrhythmias

comparison of d,l-sotalol with no antiarrhythmic drug treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:46-52.

[97] Reiter MJ, Reiffel JA. Importance of beta blockade in the therapy of serious ventricular arrhythmias *Am J Cardiol* 1998;82:9I-19I.

[98] Ellison KE, Hafley GE, Hickey K, et al. Effect of beta-blocking therapy on outcome in the

Multicenter UnSustained Tachycardia Trial (MUSTT) *Circulation* 2002;106:2694-2699.

[99] Straus SM, Bleumink GS, Dieleman JP, van der Lei J, 't Jong GW, Kingma JH, et al.

Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Intern Med* 2004;164:1293-1297

[110] Luukinen H, Laippala P, Huikuri HV. Depressive symptoms and the risk of sudden cardiac

death among the elderly. *Eur Heart J*. 2003 Nov;24(22):1997-8.

[111] Irvine J, Basinski A, Baker B, Jandciu S, Paquette M, Cairns J, Connolly S, Roberts R, Gent

M, Dorian P Depression and risk of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: testing

for the confounding effects of fatigue. *Psychosom Med*. 1999 Nov-Dec;61(6):738-9.

[112] Palatini P, Casiglia E, Julius S, Pessina AC. High heart rate: a risk factor for cardiovascular

death in elderly men. *Arch Intern Med* 1999; 159: 585-92

[113] Shaper AG, Wannamethee G, Macfarlane PW, Walker M. Heart rate, ischaemic heart disease,

and sudden cardiac death in middle-aged British men. *Br Heart J* 1993; 70: 49-55

83

[114] La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortona A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and

heart rate variability in mediation of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet*.

1998;351:478-484.

[115] Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J. Heart rate variability from 24-hour

electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. *Circulation* 1993; 88: 180-85.

[116] Jouven X et al, Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J*

*Med*2005;352:1951-1958.

[117] De Bacquer D, De Backer G, Kornitzer M, Myny K, Doyen Z, Blackburn H. Prognostic value

of ischemic electrocardiographic findings for cardiovascular mortality in men

- and women. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 680–5.
- [118] Kors JA, de Bruyne MC, Hoes AW et al. T-loop morphology as a marker of cardiac events in the elderly. *J Electrocardiol* 1998; 31 (Suppl): 54–9.
- [119] Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, Kok FJ, Vandenbroucke JP, Pool J. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation* 1991; 84: 1516–23.
- [120] Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Kromhout D. Association between QT interval and coronary heart disease in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Circulation* 1994; 90: 779–85.
- [121] de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, van Bemmel JH, Grobbee DE. QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. *Circulation* 1998; 97: 467–72.
- [122] Manttari M, Oikarinen L, Manninen V, Viitasalo M. QT dispersion as a risk factor for sudden cardiac death and fatal myocardial infarction in a coronary risk population. *Heart* 1997; 78: 268–72.
- [123] Kannel WB, Cupples LA, D'Agostino RB, Stokes J. Hypertension, antihypertensive treatment, and sudden coronary death. The Framingham Study. *Hypertension* 1988; 11: II45–II50.
- [124] Weijenberg MP, Feskens EJ, Kromhout D. Blood pressure and isolated systolic hypertension and the risk of coronary heart disease and mortality in elderly men (the Zutphen Elderly Study). *J Hypertens* 1996; 14: 1159–66.
- [125] Clark LT. Anatomic substrate differences between black and white victims of sudden cardiac death: hypertension, coronary artery disease, or both? *Clin Cardiol* 1989; 12: IV13–IV17.
- [126] Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor: the Framingham experience. *J Hypertens Suppl* 1991; 9: S3–S8.
- 84
- [127] Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1454–9.
- [128] Brugada P, Talajic M, Smeets J, Mulleneers R, Wellens HJ. The value of the clinical history to assess prognosis of patients with ventricular tachycardia or ventricular

fibrillation after myocardial-infarction. *EurHeartJ.* -1989;10:747–752.

[129] Friedlander Y, Siscovick DS, Weinmann S, Austin MA, Psaty BM, Lemaitre RN, Arbogast P, Raghunathan TE, Cobb LA. Family history as a risk factor for primary cardiac arrest. *Circulation.* 1998;97:155–160

[130] Vanderbilt University – School of Medicine a Nashville The New England Journal of Medicine, 2004

[131] Schwartz PJ, Zipes DP. Autonomic modulation of cardiac arrhythmias and sudden cardiac death. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside.* Philadelphia, Pa: WB Saunders. In press

[132] Owens LM, Fralix TA, Murphy E, Cascio WE, Gettes LS. Correlation of ischemia-induced extracellular and intracellular ion changes to cell-to-cell electrical uncoupling in isolated bloodperfused rabbit hearts. *Circulation.* 1996;94:10–13

[133] Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk. *Circulation* 1992; 85: 12–10.

[134] Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death epidemiology, transient risk, and intervention assessment. *Ann Intern Med* 1993;119:1187-1197

[135] Peterson ED, Shaw LJ, Califf RM. Risk stratification after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997; 126: 561–82.

[136] Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J. QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest. *Circulation* 1991; 83: 1888–94.

[137] Massie BM, Fisher SG, Radford M, Deedwania PC, Singh BN, Fletcher RD, Singh SN. Effect of amiodarone on clinical status and left ventricular function in patients with congestive heart failure. *Circulation.* 1996;93:2128–2134.

[138] Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, Simon P, European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet.* 1997;349:667–674

[139] Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care,

part 3: adult basic life support: the American Heart Association in collaboration with the
85

International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation*. 2000;102(suppl 8):I22-I59.

[140] Woods KL, Ketley D, Lowy A, Augusti A, Hagn C, Kala R, Karatzas NB, Leizorowicz A, Reikvam A, Schilling J, Seabra-Gomes R, Vasiliauskas D, Wilhelmsen L, the European Secondary

Prevention Study Group. Beta-blockers and antithrombotic treatment for secondary prevention after acute myocardial infarction: towards an understanding of factors influencing clinical practice. *Eur Heart J*. 1998;19:74-779

[141] Furberg CD, Hawkins CM, Lichstein E. Effect of propranolol in postinfarction patients with mechanical or electrical complications. *Circulation* 1984; 69: 761-5.

[142] Teo KK, Yusuf S. Role of magnesium in reducing mortality in acute myocardial infarction. A review of the evidence. *Drugs* 1993; 46: 347-59.

[143] Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein

G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Blanc JJ,

Budaj A, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais

J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM,

Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American

College of Cardiology/American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology

Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm

Society. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias

and the prevention of sudden cardiac death--executive summary: A report of the American College

of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology

Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of

Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in

collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur*

Heart J. 2006 Sep;27(17):2099-140. No abstract available.

[144] Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et al. Improved survival with an implanted

defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933–40.

[145] Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 1882–90.

[146] Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002; 346: 877–883

[147] Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005 Jan 20;352(3):225-37. Erratum in: *N Engl J Med*. 2005 May 19;352(20):2146.

[148] Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J*. 2000 Dec;21(24):2071-8.

[149] G. Boriani, M. Biffi, C. Martignani, A. Branzi Cardioverter-defibrillators and sudden cardiac death prevention: clinical and economic implications of the MADIT II study *Monaldi Arch Chest Dis* 2002; 58: 1, 145–150

[150] Owens DK, Sanders GD, Harris RA, McDonald KM, Heidenreich PA, Dembitzer AD, Hlatky MA. Cost-effectiveness of implantable cardioverter defibrillators relative to amiodarone for prevention of sudden cardiac death. *Ann Intern Med*. 1997 Jan 1;126(1):1-12.

[151] Mushlin AI, Hall WJ, Zwanziger J, Gajary E, Andrews M, Marron R, Zou KH, Moss AJ. The cost-effectiveness of automatic implantable cardiac defibrillators: results from MADIT. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial. *Circulation*. 1998 Jun 2;97(21):2129-35.

[152] Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverterdefibrillators. *N Engl J Med*. 2005 Oct 6;353(14):1471-80.

[153] Bigger JT. – Expanding indications for implantable cardiac defibrillators. *N Engl J Med* 2002;

346: 931-3.

[154] Zipes DP. – Implantable Cardioverter-Defibrillator: A Volkswagen or a Rolls Royce : how

much will we pay to save a life? *Circulation* 2001; 103: 137-1374.

[155] Zipes DP Saving time saves life *Circulation* 2001 Nov 20;104(21): 2506-8.

[156] Bossaert L, Van Hoeyweghen R. Bystander cardiopulmonary resuscitation (CPR) in out-of-hospital cardiac arrest: the Cerebral Resuscitation Study Group. *Resuscitation*. 1989;17(suppl):S55-S69; Discussion S199-S206.

[157] Van Hoeyweghen RJ, Bossaert LL, Mullie A, Calle P, Martens P, Buylaert WA, Delooz H.

Quality and efficiency of bystander CPR. Belgian Cerebral Resuscitation Study Group. *Resuscitation*. 1993 Aug;26(1):47-52.

[158] Zipes DP. Sudden cardiac death: future approaches. *Circulation*. 1992; 85: I-160-I-166.

[159] Berg RA, Kern KB, Sanders AB, Otto CW, Hilwig RW, Ewy GA. Bystander cardiopulmonary resuscitation: is ventilation necessary? *Circulation*. 1993;88(Pt 1):1907-1915.

[160] Berg RA, Kern KB, Hilwig RW, Berg MD, Sanders AB, Otto CW, Ewy GA. Assisted

ventilation does not improve outcome in a porcine model of single-rescuer bystander

cardiopulmonary resuscitation. *Circulation*. 1997;95:1635-1641.

[161] Gallagher EJ, Lombardi G, Gennis P. Effectiveness of bystander cardiopulmonary

87

resuscitation and survival following out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA*. 1995;274:1922-1925.

[162] Rea TD, Eisenberg MS, Culley LL, Becker L. Dispatcher-assisted cardiopulmonary

resuscitation and survival in cardiac arrest. *Circulation*. 2001;104:2513-2516

[163] Stiell I, Nichol G, Wells G, De Maio V, Nesbitt L, Blackburn J, Spaite D; OPALS Study

Group. Health-related quality of life is better for cardiac arrest survivors who received citizen

cardiopulmonary resuscitation. *Circulation*. 2003 Oct 21;108(16):1939-44. Epub 2003 Oct 6.

[164] Vaillancourt C, Verma A, Trickett J, Crete D, Beaudoin T, Nesbitt L, Wells GA, Stiell IG.

Evaluating the effectiveness of dispatch-assisted cardiopulmonary resuscitation instructions. *Acad*

Emerg Med. 2007 Oct;14(10):877-83. Epub 2007

[165] Hallstrom A, Cobb L, Johnson E, Copass M. Cardiopulmonary resuscitation by chest

compression alone or with mouth-to-mouth ventilation. *N Engl J Med*. 2000;342:1546-1553.

- [166] Cardiopulmonary resuscitation by bystanders with chest compression only (SOS-KANTO): an observational study. *Lancet*. 2007;369:920 –926.
- [167] Iwami T, Kawamura T, Hiraide A, Berg RA, Hayashi Y, Nishiuchi T, Kajino K, Yonemoto N, Yukioka H, Sugimoto H, Kakuchi H, Sase K, Yokoyama H, Nonogi H. Effectiveness of bystander-initiated cardiac-only resuscitation for patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation*. 2007;116:2900 –2907.
- [168] Bohm K, Rosenqvist M, Herlitz J, Hollenberg J, Svensson L. Survival is similar after standard treatment and chest compression only in out-of-hospital bystander cardiopulmonary resuscitation. *Circulation*. 2007;116: 2908–2912.
- [169] Lynch B, Einspruch EL, Nichol G, Becker LB, Aufderheide TP, Idris A. Effectiveness of a 30-min CPR self-instruction program for lay responders: a controlled randomized study. *Resuscitation*. 2005;67: 31–43.
- [170] Swor R, Khan I, Domeier R, Honeycutt L, Chu K, Compton S. CPR training and CPR performance: do CPR-trained bystanders perform CPR? *Acad Emerg Med*. 2006;13:596–601.
- [171] McCormack AP, Damon SK, Eisenberg MS. Disagreeable physical characteristics affecting bystander CPR. *Ann Emerg Med*. 1989;18:283–285.
- [172] Locke CJ, Berg RA, Sanders AB, Davis MF, Milander MM, Kern KB, Ewy GA. Bystander cardiopulmonary resuscitation: concerns about mouth-to-mouth contact. *Arch Intern Med*. 1995;155:938 –943.
- [173] Williams JG, Brice JH, De Maio VJ, Jalbuena T. A simulation trial of traditional dispatcher-assisted CPR versus compressions– only dispatcher-assisted CPR. *Prehosp Emerg Care*. 2006;10:247–253.
- [174] Heidenreich JW, Sanders AB, Higdon TA, Kern KB, Berg RA, Ewy GA. Uninterrupted chest compression CPR is easier to perform and remember than standard CPR. *Resuscitation*. 2004;63:123–130.
- [175] 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2005;112(suppl 24):IV1–IV203.
- [176] Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care, part 3: adult basic life support: the American Heart Association in collaboration

with the

International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation*. 2000;102(suppl 8):I22–I59.

[177] De Maio VJ, Stiell IG, Spaite DW, Ward RE, Lyver MB, Field BJ III, Munkley DP, Wells

GA; Ontario Prehospital Advanced Life Support (OPALS) Study Group. CPR-only survivors of

out-of-hospital cardiac arrest: implications for out-of-hospital care and cardiac arrest research

methodology. *Ann Emerg Med*. 2001;37:602–608.

[178] Hauff SR, Rea TD, Culley LL, Kerry F, Becker L, Eisenberg MS. Factors impeding

dispatcher-assisted telephone cardiopulmonary resuscitation. *Ann Emerg Med*. 2003;42:731–737.

[179] Swor R, Khan I, Domeier R, Honeycutt L, Chu K, Compton S. CPR training and CPR

performance: do CPR-trained bystanders perform CPR *Acad Emerg Med*. 2006;13:596–601.

[180] Beckers SK, Skorning MH, Fries M, Bickenbach J, Beuerlein S, Derwall M, Kuhlen R,

Rossaint R. CPREzy improves performance of external chest compressions in simulated cardiac

arrest. *Resuscitation*. 2007; 72: 100–107

[181] Wik L, Kramer-Johansen J, Myklebust H, Sorebo H, Svensson L, Fellows B, Steen PA.

Quality of cardiopulmonary resuscitation during out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA*. 2005; 293:

299–304

[182] Kramer-Johansen J, Myklebust H, Wik L, Fellows B, Svensson L, Sørebo H, Steen PA.

Quality of out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation with real time automated feedback: a

prospective interventional study. *Resuscitation*. 2006; 71: 283–292.

[183] Bobrow BJ, Clark LL, Ewy GA, Chikani V, Sanders AB, Berg RA, Richman PB, Kern

KB Minimally interrupted cardiac resuscitation by emergency medical services for out-of-hospital

cardiac arrest. *JAMA*. 2008 Mar 12;299(10):1188-90.

[184] Becker L, Eisenberg M, Fahrenbruch C, et al. Public locations of cardiac arrest. Implications

for public access defibrillation. *Circulation* 1998; 97: 2106-9.

[185] Wright D, Bannister J, Ryder M, et al. Resuscitation of patients with cardiac arrest by

ambulance staff with extended training in West Yorkshire. *BMJ* 1990; 301: 600-2.

[186] Valenzuela TD, Roe DJ, Nichol G, et al. Outcomes of rapid defibrillation by security officers

after cardiac arrest in casinos. *N Engl J Med* 2000 Oct 26;343(17):1206-9

[187] Emergency Cardiac Care Committee, and Subcommittee, American Heart Association.

Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care, III. Adult advanced

cardiac life support. JAMA 1992; 268: 2199-241.

[188] Leah V, Whitbread M, Coats TJ. Resuscitation training for medical students. Resuscitation

1998; 39: 87-90.

[189] American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on

Resuscitation. International Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency

Cardiovascular Care. A consensus on seizure. Resuscitation 2000; 45: 1-488 and Circulation 2000;

102 (Suppl I): 1-384.

Seconda Parte

Dott. Dante Ranalletta

>>>>> FAR RIFERIMENTO AL MANUALE BLSD