

Emanuele Salerno e Graziano Bertini

La storia dei pacemaker passa da Pisa

Come la collaborazione tra clinici ed elettronici
ha portato ad avanzamenti significativi nella cardiostimolazione
e negli studi clinici e ingegneristici associati

Emanuele Salerno e Graziano Bertini

La storia dei pacemaker passa da Pisa

Come la collaborazione tra clinici ed elettronici
ha portato ad avanzamenti significativi nella cardiostimolazione
e negli studi clinici e ingegneristici associati



Edizioni Campano
ISBN 978-8-86528-737-8

editing: Francesca Pardini
progetto grafico e impaginazione: Andrea Rosellini

Finito di stampare nel mese di ottobre 2026
da Campano snc - San Giuliano Terme (PI)

Indice

La storia dei pacemaker passa da Pisa 1

Cosa regola la funzione cardiaca 2

A cosa serve un pacemaker artificiale 2

La strada che porta a Pisa 4

Il primo pacemaker artificiale autosincronizzante italiano (1966-1967) 6

Studi sulla cardiostimolazione presso l'IEI e l'IFC del CNR (1967-1983) 12

L'istituto IFC dal secolo scorso al futuro 16

L'evoluzione di IEI-ISTI e il suo ruolo nella ricerca biomedica 18

Fine della storia? 19

Bibliografia 21

Appendice
Ufficio Brevetti di Londra:
Estensione del brevetto italiano del pacemaker Escort 23

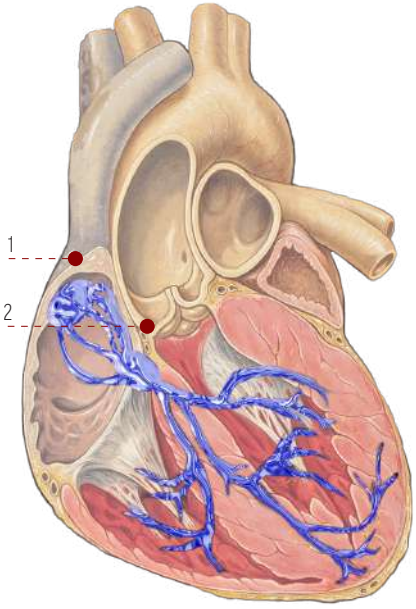
La storia dei pacemaker passa da Pisa

Come la collaborazione tra clinici ed elettronici ha portato ad avanzamenti significativi nella cardiostimolazione e negli studi clinici e ingegneristici associati

L'impianto di un pacemaker artificiale, un dispositivo che consente di curare alcune patologie gravi del ritmo cardiaco, è oggi un intervento chirurgico comune e sempre meno rischioso e invasivo. Tuttavia, se si vanno a guardare gli sviluppi storici che hanno portato a questo, si vede che la strada seguita è stata tortuosa e irta di difficoltà. Un suo significativo tratto è stato percorso da ricercatori e tecnici attivi presso istituzioni pisane; sono loro che qui vogliamo ricordare e ringraziare, a sessant'anni dal loro primo apparire sulla scena della cardiostimolazione. Nello stesso tempo, inserire il loro lavoro nell'evoluzione di queste tecniche a livello mondiale potrà aiutare l'interessato a guardare più da vicino alcuni dei meravigliosi meccanismi che ci consentono di vivere e gli sforzi fatti per comprendere il loro funzionamento e ripararne eventuali difetti. Questa stessa evoluzione si è allargata ad altri aspetti della ricerca sulle malattie dell'apparato cardiocircolatorio e



Schema semplificato del sistema di conduzione del cuore
DaniDF1995 - File: Electrical conduction system of the heart.svg, CC BY-SA 3.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=8796137



Sistema di conduzione del cuore, con evidenziati il nodo senoatriale (1) e il nodo atrioventricolare (2).
J. Heuser - self made, based upon Image: Heart anterior view coronal section.jpg by Patrick J. Lynch (Patrick J. Lynch; illustrator; C. Carl Jaffe; MD; cardiologist Yale University Center for Advanced Instructional Media), CC BY 2.5, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1686121

alla loro cura. Nelle varie forme in cui si sono strutturate nel tempo, le istituzioni pisane hanno saputo giocare un ruolo importante anche in questi successivi sviluppi, visto che ad oggi si trovano a costituire veri centri di eccellenza nella ricerca e nella clinica.

Cosa regola la funzione cardiaca

La funzione del cuore è di pompare il sangue verso tutto l'organismo attraverso il movimento pulsante coordinato di tutte le sue parti. Ciò che regola il ritmo e l'intensità delle pulsazioni è un tessuto detto sistema di conduzione elettrica del cuore. Esso è costituito dal nodo senoatriale (un piccolo "pacemaker autonomo" situato nell'atrio destro), che regola la frequenza di pulsazione, da una sorta di ripetitore, detto nodo atrioventricolare, che si occupa di provocare la contrazione di atri e ventricoli nella giusta sequenza temporale, e dal fascio di His, che trasmette il comando di contrazione ai ventricoli. Il nodo senoatriale è situato nella parte posteriore della giunzione dell'atrio destro con la vena cava superiore, mentre il nodo atrioventricolare si trova anch'esso nell'atrio destro, nei pressi del seno coronarico e della valvola tricuspide. Essendo innervato da molte fibre del sistema nervoso autonomo, il nodo senoatriale è in grado di regolare sia la frequenza sia la forza delle contrazioni cardiache a seconda dello stato emotivo o di sforzo fisico del soggetto. L'attività del nodo atrioventricolare è indispensabile per far sì che gli atri si contraggano qualche centesimo di secondo prima dei ventricoli, migliorando così l'efficienza della pompa cuore.

Diverse anomalie, dette comunemente aritmie, con diversi esiti, possono causare alterazioni del ritmo cardiaco: una frequenza cardiaca superiore al normale fisiologico è detta tachicardia, mentre una frequenza inferiore al normale è detta bradicardia. Entrambe possono essere causate da un malfunzionamento del pacemaker autonomo.

Un'aritmia che interrompe il sistema di conduzione del cuore si dice blocco atrioventricolare e si può manifestare con diversi gradi di gravità, da un rallentamento della conduzione degli impulsi a una totale interruzione del segnale tra gli atri e i ventricoli. Tra i diversi gradi di gravità del blocco, sussistono casi in cui i pazienti possono occasionalmente recuperare le funzioni di pacemaker naturale, seppur sporadiche e irregolari. La presenza di un blocco atrioventricolare si rileva agevolmente dall'elettrocardiogramma.

A cosa serve un pacemaker artificiale

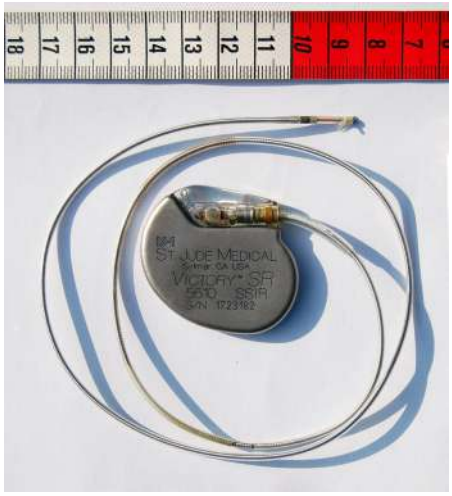
In diversi casi di blocco cardiaco, quando la terapia farmacologica si rivela insufficiente, la sopravvivenza del paziente è legata alla disponibilità di un pacemaker artificiale (contapassi, o stimolatore cardiaco), che si occupi di ripristinare la normale trasmissione degli stimoli attraverso il sistema di conduzione del cuore. Si tratta di un dispositivo che, collegato al tessuto cardiaco, genera una sequenza di impulsi elettrici atti a ripristinare il corretto funzionamento del cuore.

Che il ritmo cardiaco si possa stimolare usando impulsi elettrici è noto dall'ultimo quarto del 1800. Da allora, e per l'intera prima metà del 1900, diversi dispositivi sono stati ideati e sperimentati con risultati positivi limi-

tati dalle tecnologie allora a disposizione, che rendevano spesso rischiosa e sempre dolorosa la loro applicazione. Il primo uso del termine pacemaker artificiale risale al 1932, ad opera del cardiologo americano Albert Hyman.

Le cose cambiano radicalmente con la disponibilità sul mercato dei primi transistor al silicio, nel 1956. Da allora è possibile realizzare piccoli pacemaker elettronici, alimentati a batteria, indossabili dal paziente, e collegati al tessuto miocardico per mezzo di un elettrodo transcutaneo, o anche impiantabili all'interno del torace e collegati al cuore per mezzo di un opportuno elettrocatetere.

Questo è stato reso possibile anche dall'evoluzione delle batterie. È ovvio che quando queste, o l'intero dispositivo, richiedono frequenti sostituzioni, l'uso di pacemaker impiantati risulta fortemente limitato, in quanto ogni sostituzione comporta un intervento chirurgico. Per questo motivo, la ricerca sulle batterie, insieme a quella sulla biocompatibilità dei materiali costituenti l'involucro esterno del



Un pacemaker artificiale moderno con l'elettrocatetere utilizzato per il collegamento al tessuto miocardico.
Steven Fruitsmaak - self-made, removed from a deceased patient before cremation, CC BY 3.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2909069



Un pacemaker leadless, impiantabile direttamente all'interno del cuore.
Da Gustavozenone - Opera propria, CC BY-SA 4.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=138582604

pacemaker, ha caratterizzato a lungo lo sviluppo dei primi dispositivi impiantabili. Per un periodo, attorno agli anni '70, si sono sperimentate anche fonti a energia nucleare, batterie al plutonio 238 o promezio 147, poi superate in durata e affidabilità dalle batterie al litio. Oggi, la durata delle batterie dipende dalla modalità di funzionamento dei dispositivi e può andare dai cinque ai dieci anni, raggiungendo anche i vent'anni per alcuni modelli. In Italia, la società LEM Biomedica, in collaborazione con partner internazionali, ha sviluppato dal 1973 le prime microbatterie al litio specifiche per pacemaker pediatrici, impiantati su pazienti dal 1974. La stessa società ha anche partecipato, dalla fine degli anni '70, alla produzione di batterie al plutonio 238 e alla realizzazione e brevettazione di elettrocateteri all'ossido di titanio studiati per abbattere la soglia di stimolazione (vedi nel seguito) e allungare la vita utile delle batterie. Proprio quest'ultima produzione ha ottenuto il massimo riconoscimento clinico a livello internazionale, prima che la LEM Biomedica cessasse le attività nei primi anni 2000.

Self-Synchronizing Cardiac Pacemaker

FRANCO DENOTH AND LUIGI A. DONATO

Abstract—A new kind of cardiac pacemaker for direct heart stimulation in cases of intermittent or variable heart block is presented. The pacemaker is capable of providing stimuli either synchronously with ventricular depolarization or at a fixed rate when natural pacing fails. Thus any competition between artificial and physiological rhythm is avoided, while allowing the exploitation, from the hemodynamic viewpoint, of the surviving capability of physiologic control of the heart rate. The main features of the instrument are that the

II. PRINCIPLES OF OPERATION

The pacemaker consists of two main circuits (Fig. 1): 1) The amplifier and pulse-forming circuit *A*. This circuit amplifies the signal of physiologic origin, *VS*, present between terminals *a* and *c*, and makes it able to synchronize *ES*. Since *VS* changes in amplitude and

Parte della prima pagina dell'articolo su *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering* che descrive la struttura e il funzionamento del pacemaker Escort.
Da Denoth e Donato, 1967.

L'applicazione dell'impulso di stimolo avveniva originalmente cucendo il terminale dell'elettrocatetere al tessuto miocardico, il che comportava un intervento chirurgico a cuore aperto. Una via più agevole e sicura fu trovata facendo penetrare l'elettrocatetere nel cuore attraverso la vena succlavia. Ciò consentì di impiantare il pacemaker in una tasca sottocutanea appositamente predisposta senza bisogno di accedere direttamente al tessuto cardiaco. L'ultima generazione di dispositivi (leadless, cioè "senza fili") è costituita da capsule contenenti sia l'elettronica e gli organi di elettrostimolazione sia le batterie, e talmente miniaturizzate da poter essere inserite direttamente dentro il cuore attraverso la vena femorale, evitando così l'uso di elettrocateteri e i conseguenti potenziali problemi legati alla loro usura nel tempo.

I primi pacemaker realizzati erano dei semplici multivibratori liberi, che producevano un treno di impulsi continuo e a frequenza fissa, stabilita dal terapeuta durante i controlli preimpianto. Successivamente, per risolvere problemi particolari, sono stati sviluppati dispositivi a domanda, vale a dire che regolano il loro funzionamento in base all'eventuale attività spontanea del cuore. Questi possono essere di tipo inibito, ovvero che smettono di produrre stimoli quando questi siano già forniti dal pacemaker naturale, o di tipo autosincronizzante, ovvero che, in presenza di stimoli spontanei dal sistema di conduzione del cuore, vi si sincronizzano automaticamente regolando anche la loro intensità nel caso in cui gli stimoli naturali non siano sufficienti a produrre le necessarie contrazioni della pompa cardiaca.

La strada che porta a Pisa

Il coinvolgimento dei ricercatori e dei tecnici pisani nella ricerca sui pacemaker avvenne a fronte di una richiesta di aiuto che i clinici rivolsero agli elettronici e agli esperti di trattamento dei segnali. Come vedremo, questo ha prodotto avanzamenti nell'elettronica, nei materiali, nei sistemi di monitoraggio del funzionamento dei pacemaker e, alla fine, nella qualità della vita dei pazienti con blocco cardiaco variabile o intermittente, facendo di Pisa uno

dei centri italiani più importanti di produzione e applicazione di pacemaker.

A metà degli anni '60, quando i problemi legati all'ingombro totale dei dispositivi, alla durata delle batterie e alla compatibilità dei materiali costituenti con i tessuti biologici erano stati in parte risolti, emerse in modo impellente il problema legato al trattamento di pazienti con blocco intermittente o variabile. I pacemaker allora in produzione fornivano impulsi a frequenza fissa, e andavano certamente bene nel prolungare la vita a pazienti affetti da blocco cardiaco totale, cioè il cui cuore era permanentemente non in grado di regolare autonomamente il suo ritmo. Pazienti con blocco intermittente o variabile, come quelli affetti dalla sindrome di Morgagni–Adams–Stokes, possono occasionalmente recuperare le funzioni di pacemaker naturale, seppur sporadiche e irregolari. Quando questo avviene in presenza di un pacemaker a frequenza fissa, se questa è poco differente dalla frequenza spontanea, il paziente può sopportarla. Diversamente, il conflitto tra gli stimoli senoatriali e quelli artificiali provoca gravi sintomi che possono portare anche al decesso. È il doversi misurare con questo problema che ha fatto scattare la creatività dei ricercatori pisani.

Nei primi anni '60, il direttore della Clinica Medica dell'Università di Pisa, professor Gabriele Monasterio, aveva istituito un gruppo di fisiologia clinica, sotto la responsabilità di



La prima sede dell'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR all'interno dell'Ospedale Santa Chiara di Pisa.
https://citynews-pisatoday.stgy.ovh/~media/horizontal-hi/8607155082127/la-vecchia-sede-ifc-a-santa-chiara-pisa-2.jpg

Luigi Donato, avente come obiettivi la ricerca e la cura delle malattie cardiovascolari. Nel 1968, il gruppo si trasformò in laboratorio del CNR e, nel 1979, in Istituto di Fisiologia Clinica (IFC) del CNR, sempre sotto la guida del professor Donato, con la missione di apportare al sistema della sanità pubblica i progressi nella diagnosi e cura del malato derivati dalla ricerca scientifica, traendo dalla osservazione clinica temi e obiettivi della ricerca.

Al 1966, le soluzioni ideate per superare il problema dell'interferenza tra stimoli cardiaci fisiologici e artificiali seguivano le due strade menzionate sopra, entrambe denotate dalla strategia detta "a domanda", ovvero le modalità inibita, interruzione della stimolazione artificiale al comparire degli stimoli naturali, o autosincronizzante, sincronizzazione degli impulsi artificiali a quelli naturali, amplificandone



La sede del CSCE del CNR c/o ex Ist. di Fisica, piazza Torricelli - Pisa (1955–1967)



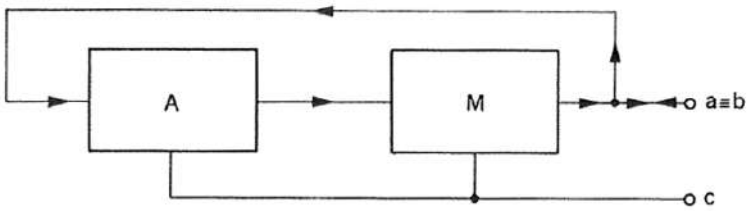
La sede dell'IEI del CNR (ex CSCE), via santa Maria, 46 - Pisa (1968 –2000)

l'effetto se necessario. In quell'anno, Donato era al corrente del fatto che negli Stati Uniti erano in sviluppo pacemaker autosincronizzanti, ma non risultava che ne esistessero disponibili sul mercato. Solo poco tempo dopo, un gruppo di ricercatori statunitensi (Zaroff e altri, 1967) presentò i primi risultati dell'applicazione di pacemaker inibiti su alcuni cani, promettendo nello stesso tempo i risultati di esperimenti su pazienti umani, in quel momento in corso. La soluzione pisana sulla via autosincronizzante emerse dalla collaborazione con il Centro di Studi sulle Calcolatrici Elettroniche (CSCE) retto da una convenzione tra Università di Pisa e CNR e diretto dal professor Gianfranco Capriz.

Il CSCE era nato nel 1955, dopo che i fondi offerti dall'università e da comuni e province di Pisa, Lucca e Livorno per aggiudicarsi la realizzazione della prima macchina acceleratrice di particelle in Italia erano stati in parte reindirizzati, su suggerimento di Enrico Fermi, verso la realizzazione del primo computer scientifico interamente progettato e realizzato in Italia. Fino al 1961, quando fu finalmente inaugurata la "Calcolatrice Elettronica Pisana" (CEP), la squadra di scienziati e tecnici impegnati in quel progetto aveva avuto modo di acquisire grande esperienza nelle tecnologie elettroniche. La CEP era stata realizzata usando principalmente valvole termoioniche ma, da quando erano divenuti disponibili i primi transistor al silicio, anche l'elettronica dello stato solido entrò a far parte del bagaglio del CSCE. Oltre a ricercatori e tecnici universitari facevano parte del gruppo anche ingegneri e tecnici distaccati dalla società Olivetti, che nello stesso periodo si dedicava alla realizzazione di un computer commerciale (l'Elea 9003) in un apposito centro di ricerca con sede a Pisa. Nel 1962, raggiunto il suo scopo originario, il consorzio di gestione si sciolse e il CSCE, ormai riconosciuto come centro all'avanguardia nelle tecnologie elettroniche, divenne un laboratorio del CNR. Il Centro era allora diviso fra due sedi: la parte hardware presso la sede storica dell'Istituto di Fisica dell'Università di Pisa, in piazza Torricelli, e la parte software in un palazzo sul Lungarno Pacinotti; con il successivo trasferimento in via Santa Maria le due anime furono riunite in una sede propria. Successivamente, nel 1968, il CSCE divenne un istituto del CNR denominato Istituto di Elaborazione dell'Informazione (IEI), sotto la direzione del professor Capriz e con un ventaglio di attività e interessi scientifici allargato a tutti i settori dell'Informatica.

Il primo pacemaker artificiale autosincronizzante italiano (1966-1967)

La richiesta del professor Donato fu recepita da un giovane fisico del CSCE, Franco Denoth, che con i tecnici Graziano Bertini, Paolo Risaliti, Carlo Antonio Giorgi e Paolo Guerrini, realizzò in pochi mesi una serie di dispositivi che si rivelarono efficaci nella cura di diversi pazienti affetti da blocco variabile o intermittente. Denoth e Bertini si occuparono del progetto, ideando diverse versioni di pacemaker che si sincronizzavano automaticamente all'eventuale segnale senoatriale utilizzando un unico elettrodo, fatto giungere al cuore per via transcutanea o intravenosa, sia per la stimolazione sia per la rilevazione dell'attività elettrica fisiologica e la contestuale sincronizzazione dello stimolo artificiale. L'idea di base era la seguente: l'elettrocatetere che portava lo stimolo al cuore era usato anche come sensore per la rilevazione dell'eventuale attività cardiaca spontanea. Invece di essere costituito dal

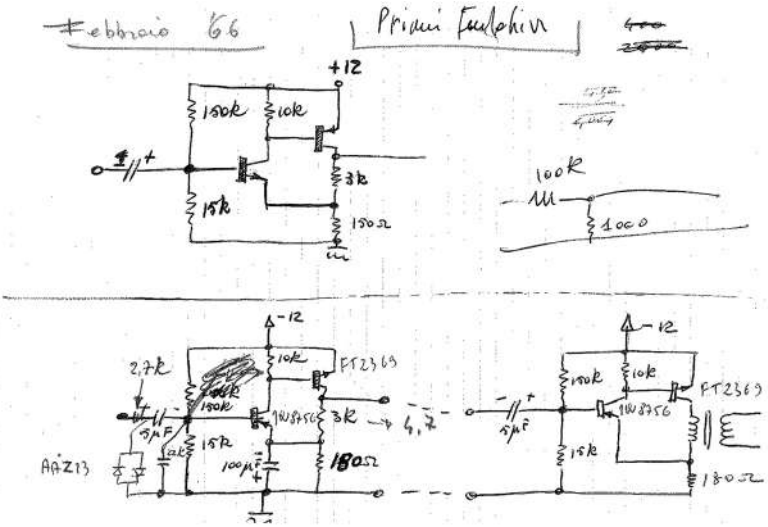


Schema logico del pacemaker di Denoth e Donato con elettrodo unico per misura e stimolo. A = amplificatore; M = Multivibratore; a°b = elettrodo; c = comune.
Da Bertini, 2016.

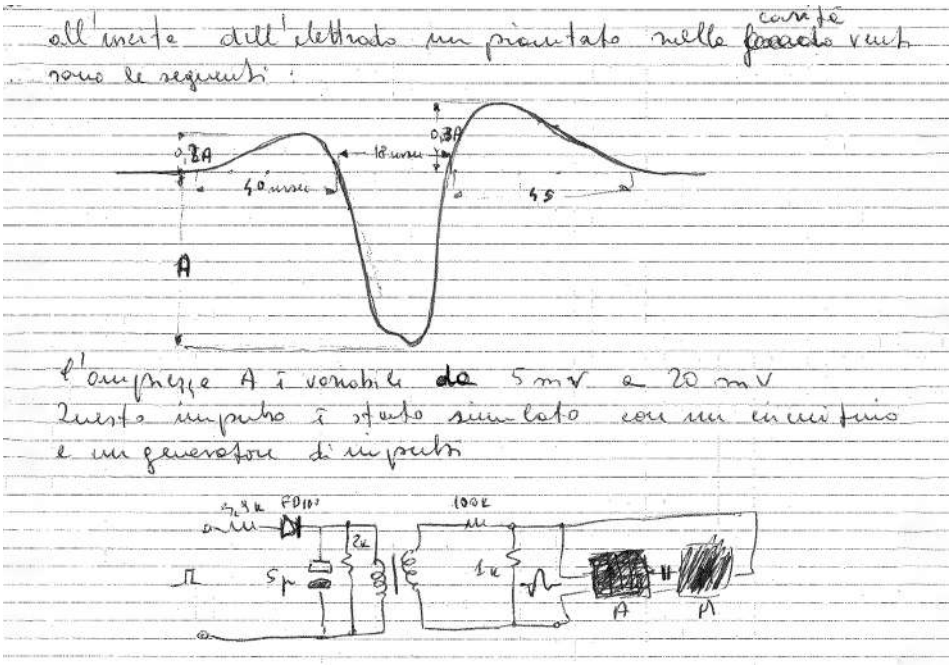
solo multivibratore, il dispositivo riceveva il segnale fisiologico per mezzo di un amplificatore che andava a sincronizzare la produzione del treno di impulsi da parte del multivibratore. La presenza di uno stimolo spontaneo temporizzava così l'emissione del corrispondente stimolo artificiale e ne regolava l'ampiezza in modo da produrre un'adeguata contrazione del muscolo cardiaco. Il collegamento a singolo elettrodo evitava complicazioni in sede di impianto rispetto alla soluzione con doppio elettrodo per stimolazione e misura. Inoltre, la possibilità di produrre uno stimolo a frequenza variabile in base alle reali esigenze fisiologiche del paziente (sforzo, stato emotivo) migliorava anche l'efficacia del dispositivo dal punto di vista emodinamico.

Come prima cosa, fu disassemblato un pacemaker commerciale allora in uso presso la Clinica Medica, che fu trovato essere un multivibratore a frequenza fissa con durata degli impulsi di stimolo molto minore del periodo totale, vale a dire che il dispositivo produceva una serie continua e uniforme di impulsi di durata molto minore dell'intervallo di tempo intercorrente tra ognuno di essi e il successivo. Si tentò dapprima la strada di realizzare un amplificatore che sincronizzasse il multivibratore, presto abbandonata perché impediva di minimizzare il consumo di energia dalle batterie. La scelta fatta fu quindi di tentare una realizzazione *ex novo*. A tale scopo, Denoth sfruttò i suoi frequenti contatti con la società SGS di Bologna per ottenere i transistor che garantivano il più basso consumo possibile. Gli appunti di laboratorio, comprendenti gli schemi circuitali, le formule di calcolo, le tabelle delle misure eseguite e le foto Polaroid delle forme d'onda prodotte dai dispositivi prese direttamente da Denoth sullo schermo dell'oscilloscopio, sono riportati in un quaderno manoscritto, di cui qui si mostra qualche esempio.

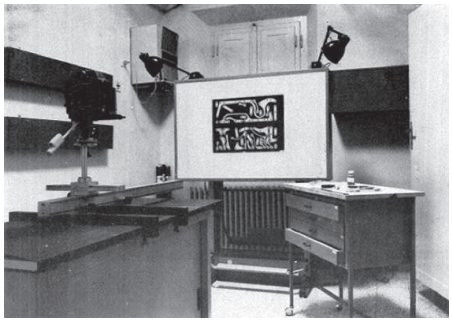
Una volta stabilito lo schema circuitale definitivo, i servizi tecnici del CSCE si attivarono per realizzarne una versione che potesse essere applicata in sicurezza sui pazienti per le sperimentazioni ed eventualmente per l'utilizzo nel lungo periodo. Tutte le operazioni necessarie venivano realizzate internamente, nei laboratori di disegno tecnico, officina, circuiti stampati e saldatura, allo scopo di ottimizzare i costi, i tempi di realizzazione e le interazioni con i progettisti e gli sperimentatori. La prima versione realizzata, le cui dimensioni erano condizionate dall'ingombro delle batterie, prevedeva l'inclusione dei circuiti elettronici all'interno di una scatola di plexiglas verniciato con le viti di fissaggio per le connessioni agli elettrodi realizzate con tornitura di precisione. Questi esemplari venivano applicati esternamente al corpo del paziente e, se il funzionamento si rivelava corretto, incapsulati in involucro di plastica impermeabile all'acqua e impiegate a scopo clinico. A scopo compa-



Febbraio 1966: due schemi dei primi tentativi di realizzazione di un amplificatore per la sincronizzazione del multivibratore commerciale. Nella versione definitiva il trasformatore di uscita, sensibile ai disturbi elettromagnetici, fu sostituito da un condensatore.
Denoth, Bertini



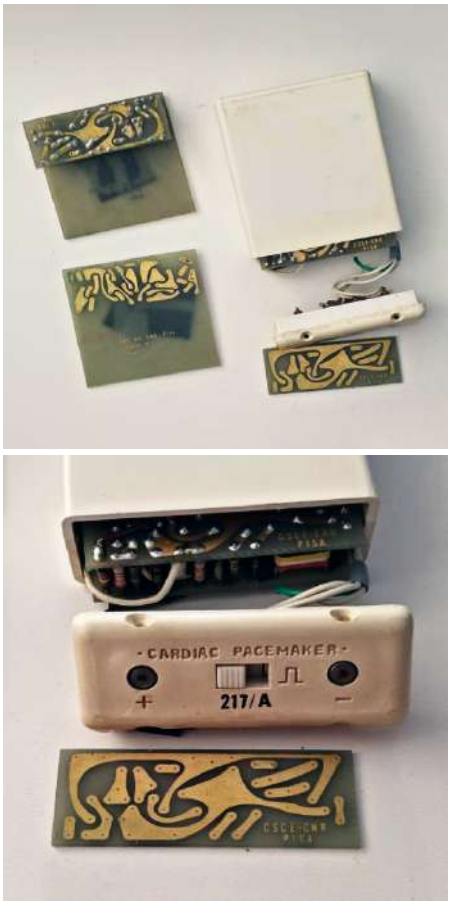
Andamento del segnale rilevabile dall'elettrodo cardiaco simulato dal circuito schematizzato nella parte inferiore.
Denoth, Bertini



Veduta parziale del laboratorio fotografico circuiti stampati del CSCE.
ISTI-CNR

rativo, venne realizzato anche un limitato numero di dispositivi a frequenza fissa, che però non ebbero impiego clinico in quanto per l'uso sui pazienti era conveniente ricorrere ai pacemaker commerciali allora disponibili. I risultati positivi riscontrati fin dai primi impianti permisero di depositare una richiesta di brevetto, inventori Denoth e Donato, a seguito del quale il dispositivo prese il nome di Escort. Il brevetto è registrato negli atti del CSCE come brevetto CNR n. 35/75, e i primi risultati della ricerca furono comunicati al Simposio Internazionale sul Controllo Elettrico dell'Attività Cardiaca (Montecatini, aprile 1966).

Furono collaudati una ventina di esemplari di questo primo tipo: in assenza di una normativa specifica venivano eseguiti test, ripetuti più volte sullo stesso esemplare, con criteri il più possibile scrupolosi per quanto riguarda la funzionalità elettrica nei confronti della tensione di alimentazione, degli stress di temperatura, di urti e vibrazioni. Ogni dispositivo veniva poi consegnato a Fisiologia Clinica per l'impiego sul paziente. Raggiunto questo obiettivo, al CSCE, mentre Bertini e Giorgi furono assegnati ad altri progetti, si decise di assumere un tecnico, Paolo Cinacchi, che collaborasse a tempo pieno con Risaliti e Guerrini per la realizzazione e la messa a punto dei dispositivi e la tenuta dei necessari rapporti con



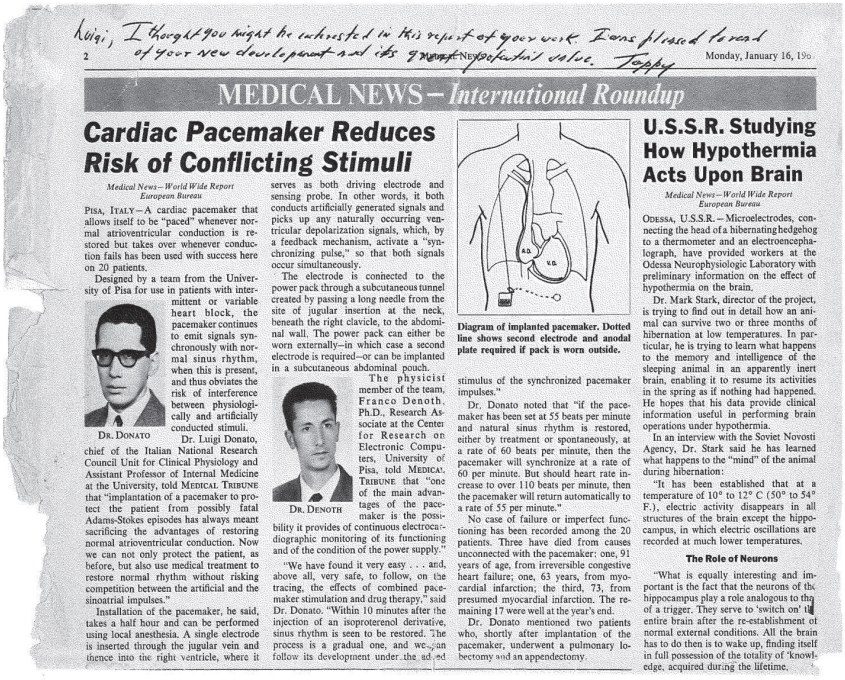
Versione indossabile, "a scatola", del pacemaker Escort.
Da Bertini, 2016.



Versione finale impiantabile del pacemaker Escort.
Da Bertini, 2016.



Diverse parti e prime versioni del pacemaker Escort raccolte in una teca già in mostra presso la sede centrale del CNR, Dipartimento DIITET.
Da Bertini, 2017.



Luigi, I thought you might be interested in this report of your work. Dons pleased to read of your new development and its [illegible] value. Tappy

2 Monday, January 16, 196[illegible]

MEDICAL NEWS — *International Roundup*

Cardiac Pacemaker Reduces Risk of Conflicting Stimuli

Medical News—World Wide Report European Bureau

PISA, ITALY—A cardiac pacemaker that allows itself to be "paced" whenever normal atrioventricular conduction is restored but takes over whenever conduction fails has been used with success here on 20 patients.

Designed by a team from the University of Pisa for use in patients with intermittent or variable heart block, the pacemaker continues to emit signals synchronously with normal sinus rhythm, when this is present, and thus obviates the risk of interference between physiologically and artificially conducted stimuli.

DR. DONATO

Dr. Luigi Donato, chief of the Italian National Research Council Unit for Clinical Physiology and Assistant Professor of Internal Medicine at the University, told MEDICAL TRIBUNE that "implantation of a pacemaker to protect the patient from possibly fatal Adams-Stokes episodes has always meant sacrificing the advantages of restoring normal atrioventricular conduction. Now we can not only protect the patient, as before, but also use medical treatment to restore normal rhythm without risking competition between the artificial and the sinoatrial impulses."

Installation of the pacemaker, he said, takes a half hour and can be performed using local anesthesia. A single electrode is inserted through the jugular vein and thence into the right ventricle, where it serves as both driving electrode and sensing probe. In other words, it both conducts artificially generated signals and picks up any naturally occurring ventricular depolarization signals, which, by a feedback mechanism, activate a "synchronizing pulse," so that both signals occur simultaneously.

The electrode is connected to the power pack through a subcutaneous tunnel created by passing a long needle from the site of jugular insertion at the neck, beneath the right clavicle, to the abdominal wall. The power pack can either be worn externally—in which case a second electrode is required—or can be implanted in a subcutaneous abdominal pouch.

DR. DENOTH

The physicist member of the team, Franco Denoth, Ph.D., Research Associate at the Center for Research on Electronic Computers, University of Pisa, told MEDICAL TRIBUNE that "one of the main advantages of the pacemaker is the possibility it provides of continuous electrocardiographic monitoring of its functioning and of the condition of the power supply."

"We have found it very easy . . . and, above all, very safe, to follow, on the tracing, the effects of combined pacemaker stimulation and drug therapy," said Dr. Donato. "Within 10 minutes after the injection of an isoproterenol derivative, sinus rhythm is seen to be restored. The process is a gradual one, and we can follow its development under the added stimulus of the synchronized pacemaker impulses."

Diagram of implanted pacemaker. Dotted line shows second electrode and anodal plate required if pack is worn outside.

Dr. Donato noted that "if the pacemaker has been set at 55 beats per minute and natural sinus rhythm is restored, either by treatment or spontaneously, at a rate of 60 beats per minute, then the pacemaker will synchronize at a rate of 60 per minute. But should heart rate increase to over 110 beats per minute, then the pacemaker will return automatically to a rate of 55 per minute."

No case of failure or imperfect functioning has been recorded among the 20 patients. Three have died from causes unconnected with the pacemaker: one, 91 years of age, from irreversible congestive heart failure; one, 63 years, from myocardial infarction; the third, 73, from presumed myocardial infarction. The remaining 17 were well at the year's end.

Dr. Donato mentioned two patients who, shortly after implantation of the pacemaker, underwent a pulmonary lobectomy and an appendectomy.

U.S.S.R. Studying How Hypothermia Acts Upon Brain

Medical News—World Wide Report European Bureau

ODESSA, U.S.S.R.—Microelectrodes, connecting the head of a hibernating hedgehog to a thermometer and an electroencephalograph, have provided workers at the Odessa Neurophysiologic Laboratory with preliminary information on the effect of hypothermia on the brain.

Dr. Mark Stark, director of the project, is trying to find out in detail how an animal can survive two or three months of hibernation at low temperatures. In particular, he is trying to learn what happens to the memory and intelligence of the sleeping animal in an apparently inert brain, enabling it to resume its activities in the spring as if nothing had happened. He hopes that his data provide clinical information useful in performing brain operations under hypothermia.

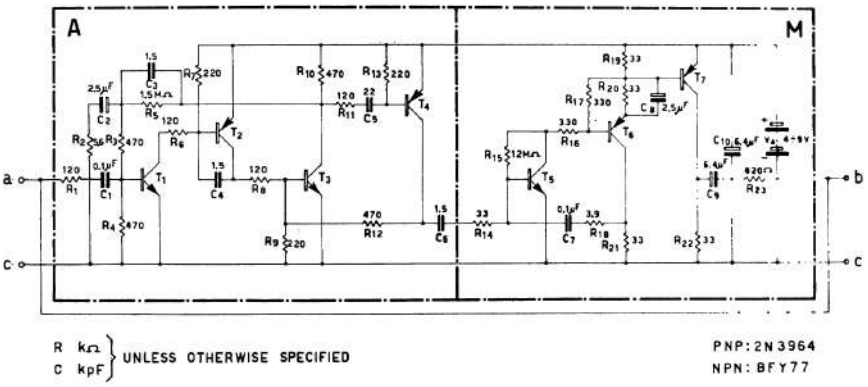
In an interview with the Soviet Novosti Agency, Dr. Stark said he has learned what happens to the "mind" of the animal during hibernation:

"It has been established that at a temperature of 10° to 12° C (50° to 54° F.), electric activity disappears in all structures of the brain except the hippocampus, in which electric oscillations are recorded at much lower temperatures.

The Role of Neurons

"What is equally interesting and important is the fact that the neurons of the hippocampus play a role analogous to that of a trigger. They serve to 'switch on' the entire brain after the re-establishment of normal external conditions. All the brain has to do then is to wake up, finding itself in full possession of the totality of knowledge, acquired during the lifetime.

Articolo di *Medical Tribune* (1967) con le dichiarazioni di Donato e Denoth.
Da Bertini, 2016



Schema elettrico definitivo del pacemaker Escort.
Da Denoth e Donato, 1967.

il gruppo di Fisiologia Clinica. In una intervista a *Medical Tribune*, Donato dichiarava che "nessun caso di guasto o funzionamento imperfetto dei dispositivi è stato registrato" fra i primi venti pazienti impiantati nella seconda metà del 1966 con la versione esterna.

Era quindi giunto il momento di passare alla realizzazione di un dispositivo impiantabile sottocute, che nella sua versione definitiva inglobava l'intero circuito e le batterie all'interno di un involucro in materiale biocompatibile (un composto a base di resine epossidiche), di dimensioni ridotte e con angoli estremamente smussati. Durante quello stesso 1966 e per l'anno successivo, il CSCE produsse decine di esemplari dell'ultima versione del pacemaker, impiantati poi in pazienti di diversi centri di cardiologia in Italia e all'estero.

Fu nel 1967 che si decise di cedere lo sfruttamento industriale del brevetto alla società Sorin Biomedica, già operante nel settore biomedicale con la produzione, oltre che di materiali di contrasto per radioimmagini, del pacemaker a frequenza fissa Pulsicor, primo prodotto in Europa che abbia avuto larga diffusione. Attraverso una serie di fusioni societarie succedutesi negli anni 2000, la Sorin Biomedica, oggi Microport CRM, continua a sviluppare e commercializzare tecnologie, dispositivi e procedure con estese applicazioni alla terapia delle aritmie cardiache, tra cui modelli di pacemaker bicamerali tra i più piccoli al mondo e immune alla risonanza magnetica (MRI).



Stimolatori cardiaci

A frequenza di impulsi fissa (tipo «Pulsicor»)

A frequenza di impulsi variabile (tipo «Escort»)

Mentre il «Pulsicor» è utilizzato nel caso di alterazioni funzionali permanenti, l'«Escort» è stato invece appositamente concepito per il trattamento dei blocchi cardiaci intermittenti, nei quali la necessità di attivare artificialmente le contrazioni del muscolo cardiaco risulta discontinua.

In tale ipotesi infatti l'interferenza degli impulsi elettrici forniti dall'apparecchio a frequenza fissa con le contrazioni naturali del cuore potrebbe provocare disturbi.

La capacità di autoregolarsi dello stimolatore, il quale emette il segnale in perfetta sincronia con il ritmo ventricolare in modo che essi si sovrappongono, non solo elimina detti disturbi, ma permette, allorché il cuore funziona regolarmente, di mantenere la frequenza del battito cardiaco più adatta alle necessità fisiologiche.

Durante le crisi, d'altra parte, lo stimolatore, che rimane costantemente attivo, è in grado di assicurare la continuazione dell'attività del cuore al ritmo di 65-72 pulsazioni al minuto.

IL PRODUTTORE

Società Ricerche Impianti Nucleari S.p.A. La Sorin è stata costituita nel 1956 dalla Montecatini Edison e dalla Fiat con partecipazioni paritetiche, e svolge, oltre a ricerche e progettazioni nel campo nucleare, un'intensa attività industriale nel settore dei radioisotopi, delle molecole marcate, dei radiofarmaceutici e delle apparecchiature elettroniche per uso medico.

Tra l'altro, accanto agli stimolatori cardiaci, dei quali è l'unica produttrice italiana, esse ha realizzato un apparecchio interamente automatico («Diasper») per la dialisi peritoneale, in grado di eseguire l'intero trattamento dopo la messa a punto iniziale senza interventi manuali da parte dell'operatore.

Inoltre la Sorin produce una serie di attrezzature chirurgiche per l'impiego dei radioisotopi nella cura dei tumori, quali l'«Isofix», per l'infissione interstiziale di sferette radioattive di platino-iridio 192 e l'«Endofix», uno strumento per la radioisoterapia endolinfatica.

SELEZIONE RADIO - TV / N. 1 - 1970

67

Prima pagina dell'articolo di *Selezione Radio - TV* (1970) che parla dei pacemaker Pulsicor e Escort prodotti dalla società Sorin Biomedica.

Studi sulla cardiostimolazione presso l'IEI e l'IFC del CNR (1967-1983)

Una volta realizzato e brevettato il pacemaker Escort, con la fase di produzione e commercializzazione autonoma (al prezzo di costo) e la successiva cessione dei diritti di sfruttamento industriale alla Sorin Biomedica, rimanevano ancora tanti gli aspetti meritevoli di ulteriore indagine e le possibilità di miglioramenti, a vantaggio del paziente, della gestione e del controllo delle funzionalità dei dispositivi. La struttura organizzativa del nuovo Istituto di Elaborazione dell'Informazione del CNR consentì un allargamento delle forze impegnate nella ricerca e il reperimento di finanziamenti, anche per mezzo degli innovativi Progetti Finalizzati CNR, a differenza di quanto avvenuto nella fase precedente, durante la quale le attività venivano portate avanti senza nessun finanziamento specifico. Franco Denoth assunse la responsabilità scientifica della sezione di Ingegneria Biomedica, che proseguì gli studi sui pacemaker.

In questa fase furono realizzati pacemaker e strumenti per usi speciali, come per esempio quelli che permettevano di misurare le soglie di stimolazione dei tessuti cardiaci e l'energia fornita al miocardio dagli impulsi artificiali, consentendo quindi di valutare la carica residua delle batterie e stimare la rimanente vita utile del dispositivo. Anche questa serie di dispositivi e metodologie fu poi coperta da brevetti.

Nel frattempo, le soluzioni tecnologiche per la realizzazione dei circuiti divenivano sempre più avanzate, permettendo lo sviluppo di dispositivi sempre più sofisticati e miniaturizzati, e sempre più rispondenti alle varie esigenze del paziente, inclusa la possibilità di modificare i parametri dello stimolo artificiale a fronte di una eventuale variazione dei parametri fisiologici, o nel tempo o con l'evolversi delle esigenze emodinamiche.

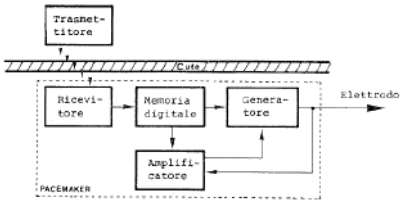
Oltre all'ostacolo del dover realizzare un involucro biocompatibile e un insieme di circuiti elettronici specializzati, risolto con il pacemaker Escort, anche le batterie da utilizzare per consentirne un uso estensivo costituivano nei primi anni un problema notevole, in quanto dovevano essere sufficientemente immuni da possibile deterioramento, leggere, di dimensioni ridotte e garantire una durata sufficiente a evitare sostituzioni o ricariche troppo frequenti. Dalle originarie pile al mercurio, le prime che hanno consentito di realizzare pacemaker impiantabili ma la cui durata era limitata a meno di tre anni, passando per la sperimentazione di pile a radioisotopi o a idrossido di nichel, si arriva all'inizio degli anni 70 a diversi tipi di pile al litio, che erano in grado di assicurare una durata di 7 anni al pacemaker, senza bisogno di sostituzioni.

La disponibilità di circuiti integrati a media e grande scala ha poi consentito di realizzare pacemaker impiantabili e programmabili, ossia dispositivi che consentono di regolare dall'esterno i relativi parametri di funzionamento senza bisogno di accedere ai circuiti e quindi agire chirurgicamente alla regione sottocutanea che li ospita. Ai dispositivi a frequenza fissa e a domanda, si aggiunsero quindi i

Tipo	Volume (cm³)	Peso (g)	Capacità (Ah)	Energia (Wh)	Energia massica (Wh/kg)	Energia volumica (Wh/cm³)	Tensione (V)	Autonomia stimata * (a 100 µW) (anni)	Osservazioni
Nucleare Termoelet. (Pu^{238})	10	44	20	20	450	2	1	>10	Tecnologia delicata Trapiantato
Nucleare Sviluppo (Pm^{147})	2,5		1,5	5		2	3,35	5	Necessario un sovradimensionamento per il breve semiperiodo del Pm^{147}
Mercurio Zn-HgO (RM-1)	3,2	12	1	1,35	110	0,42	1,35	1,5	Autoscarica Brusca caduta di tensione a fine vita
Litio Li/I_2 (755)	9,5	33	3	7,5	227	0,789	2,8	8,5	Forte aumento della resistenza interna
Litio Li/Ag_2CrO_4 (L2210)	2,8	8	0,6	2	235	0,708	3,35	2,3	Secondo plateau di scarica
Litio Li/SO_2 (440)	6,7	11,3	1	2,8	230	0,42	2,8	3,2	
Sodio Na/Br_2	9	28	2,7	10	360	1,1	3,6	10	Sperimentale
Nichel NiOOH/Cd	4,9	12	0,19	0,24	48	0,02	1,26	(*)	(*) Batteria da ricaricare ogni 10 giorni Durata totale modesta

* Riferita ad una singola pila.

Tabella riassuntiva delle caratteristiche delle principali pile per pacemaker impiantabili
Da Denoth, 1978b.



Schema a blocchi di un pacemaker autosincronizzante programmabile
Da Denoth, 1978a.

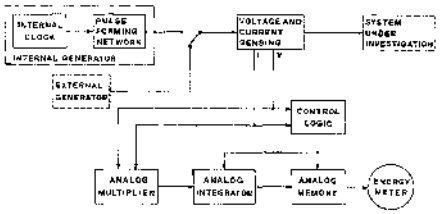
dispositivi programmabili, che consentono di sceglierne il modo di funzionamento oltre che di regolare la frequenza e la durata dell'impulso di stimolo.

A seguito di questa evoluzione, la gestione del paziente e la verifica delle condizioni di funzionamento del pacemaker iniziarono a richiedere una serie di strumenti di misura adatti. In questo campo, la sezione di ingegneria biomedica dell'IEI è stata attiva negli anni successivi, anche grazie al sostegno dei Progetti Finalizzati del CNR. Nel 1975, Denoth insieme a Luigi Bedini e in collaborazione con Carlo Contini, dell'Istituto di Patologia Medica dell'Università di Pisa, brevettano lo strumento MEEM, Myocardium Excitation Energy Meter, in grado di misurare l'energia di stimolazione associata a impulsi di varie forme, e quindi utile allo studio delle caratteristiche elettriche del sistema elettrodo-miocardio, favorendo l'impianto e il controllo del pacemaker. In particolare, lo strumento permetteva di valutare la cosiddetta soglia di stimolazione, un parametro intrinseco al tessuto biologico e indipendente dall'apparato di stimolazione, e di conseguenza anche la determinazione delle prestazioni del pacemaker al fine di raggiungere la massima efficacia nella stimolazione e nel contempo minimizzare l'energia associata all'impulso e quindi allungare la vita delle batterie. Oltre alla determinazione della regione miocardica più sensibile alla stimolazione artificiale, dal punto di vista energetico, l'uso dello strumento nei successivi tre anni di impiego clinico ha consentito di ridurre del 20% l'energia associata agli impulsi.

Nel 1976, Bedini, con Carlo Navona, sviluppa un metodo per la misura nel tempo di sistole elettromeccanica, il tempo di eiezione ventricolare sinistra e il periodo di preeiezione sulla base dei dati di elettrocardiogramma, fonocardiogramma e sfigmogramma carotideo registrati su nastro magnetico durante un numero molto elevato di cicli cardiaci, permettendo così non solo una maggiore precisione ma anche la misura dell'andamento nel tempo delle grandezze considerate e la rilevazione di eventuali variazioni clinicamente significative. Il tutto è sostanziato da un programma in linguaggio Fortran IV che acquisisce i dati digitali



Pannello frontale del MEEM.
Da Bertini, 2016.



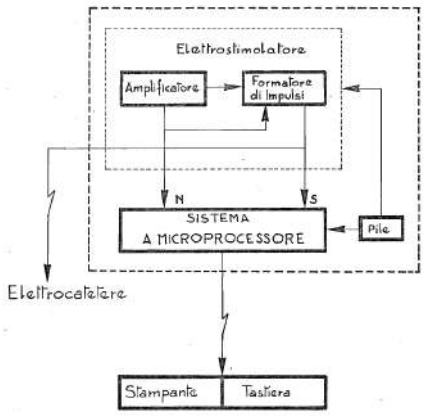
Schema a blocchi del MEEM.
Da Bedini, Denoth e Contini, 1978.

da nastro magnetico, riconosce automaticamente le caratteristiche del segnale elettrocardiografico su cui basare le misure richieste e compie una serie di operazioni utili sia sul segnale acquisito sia sulle grandezze misurate.

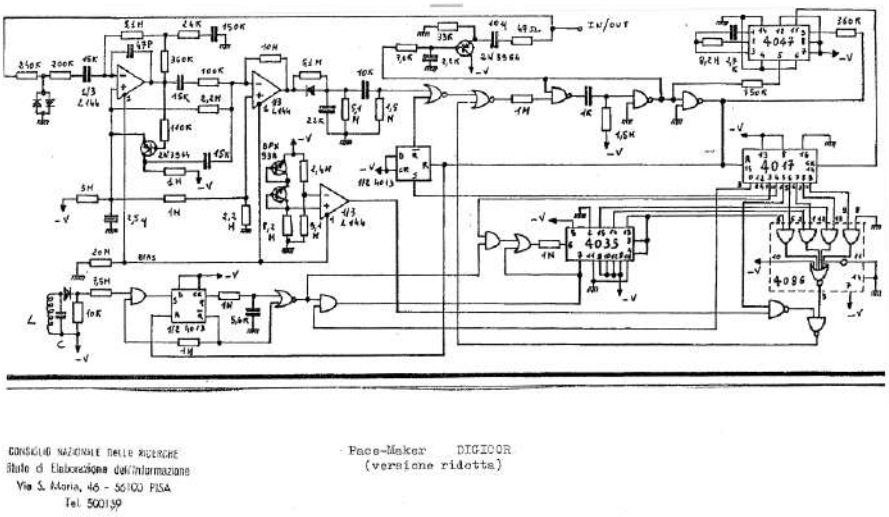
Nel 1979, nel quadro del Progetto Finalizzato "Tecnologie Biomediche", Denoth e Contini, con Benedetto Carbone e ricercatori dell'Istituto Superiore di Sanità propongono una normativa per l'omologazione dei pacemaker alimentati da sorgenti di energia non radioattive, specificando la strumentazione e le procedure da seguire per le misure di validazione sui dispositivi e sulle loro varie parti, inclusi gli elettrodi di collegamento con il tessuto miocardico.

Nel 1981, Bedini, Carbone e Contini, con Edoardo Bozzi, realizzano uno strumento a microprocessore che consente misure continue su pazienti portatori di pacemaker esterno. I pacemaker analizzabili con questo strumento aggiungono a tutte le funzionalità già viste anche la capacità di regolare lo stimolo in base a quello che apprende una loro sezione digitale che analizza, elabora e memorizza i parametri fondamentali del sistema sotto controllo, essendo così in grado di riconoscere circostanze complesse ed elaborare strategie di controllo ottimali. La disponibilità dello strumento di Bedini e soci consente di riconoscere e memorizzare gli eventi significativi, ed è quindi essenziale perché il clinico possa monitorare nel lungo periodo il paziente portatore di pacemaker e acquisire informazioni utili a trattarlo nella maniera più idonea in ogni circostanza, come la misura continua del ritmo spontaneo del paziente. Nel rilevare il numero e l'entità degli interventi di stimolo artificiale da parte del pacemaker, lo strumento ne fornisce anche il consumo energetico sul lungo periodo e quindi le previsioni di durata del pacemaker definitivo da impiantare. In prospettiva, si pensava di poter realizzare un dispositivo impiantabile che associasse funzioni di stimolazione a funzioni diagnostiche. Per l'epoca, l'uso di un microprocessore per l'elaborazione "on-board" (direttamente sul dispositivo indossabile) rappresentava una frontiera tecnologica, permettendo di passare dalla semplice registrazione (tipo Holter classico) a una prima forma di diagnostica automatizzata. Questo lavoro è spesso citato nella bibliografia storica della bioingegneria italiana per quanto riguarda i sistemi di monitoraggio a lungo termine.

Nel 1982, Bedini, Carbone e Denoth, con Claudio Ori, realizzano un prototipo di pacemaker digitale programmabile con funzioni molto sofisticate, battezzato Digicor. Tra i tanti

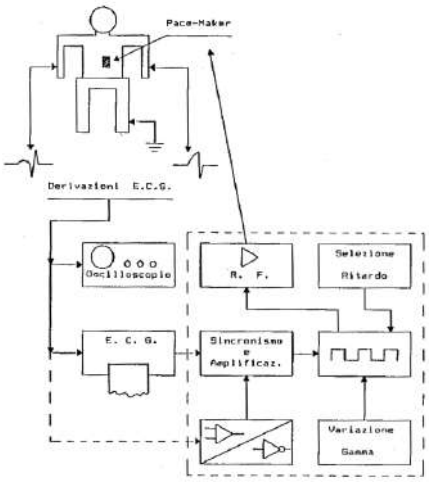


Schema a blocchi dello strumento a microprocessore per la misura dei parametri fisiologici e di stimolazione su un paziente portatore di pacemaker esterno.
Da Bedini e altri, 1981.

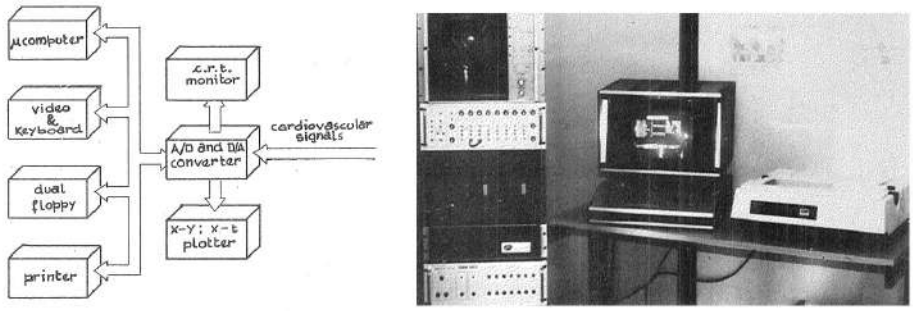


Schema del pacemaker digitale Digicor.
Da Bedini e altri, 1982.

vantaggi offerti da questo apparato, attraverso un collegamento elettromagnetico, c'è la possibilità di inizializzare il suo funzionamento, programmare e riprogrammare le sue funzioni quando questo è già impiantato nel paziente, a seconda dell'evoluzione del suo stato fisiologico. Inoltre, la sua logica interna consente allo strumento di attivare il cosiddetto stimolatore di emergenza, che mantiene la funzionalità minima capace di sostenere il battito cardiaco mentre rende sensibile al paziente la presenza di un funzionamento anomalo, come un'avaria elettronica o il prossimo esaurimento delle batterie, permettendogli così di recarsi tempestivamente presso un centro in grado di affrontare e risolvere il problema. La programmazione avviene con un singolo impulso a radiofrequenza, temporizzato sulla base del segnale elettrocardiografico. I componenti digitali interni, infatti, sono resi accessibili uno alla volta e sincronizzati appunto su eventi salienti rilevabili dall'elettrocardiogramma. In tal modo, scegliendo l'istante di emissione dell'impulso, si decide su quale funzionalità del dispositivo si andrà ad agire. Oltre a permettere la commutazione del modo di funzionamento, a frequenza fissa o a domanda, la regolazione della frequenza e dell'ampiezza dell'impulso di stimolazione, il Digicor è anche in grado di rilevare la presenza di rumore



Schematizzazione dell'operazione di programmazione di un Digicor impiantato.
Da Bedini e altri, 1982.



Schema a blocchi e foto del sistema a microprocessore per l'analisi di segnali cardiovascolari.
Da Bedini e altri, 1983, 1985.

o altre interferenze esterne che si presentino attraverso l'accoppiamento elettromagnetico e di sopprimerne l'effetto. Purtroppo, l'assenza di un adeguato finanziamento per la brevettazione e l'integrazione del sistema in unico chip impedì la prosecuzione del progetto e la sperimentazione in clinica.

Nel 1983, Bedini, Bozzi e Carbone, con Luigi Dall'Antonia, propongono un sistema a microprocessore per l'analisi di segnali cardiovascolari. In un'epoca in cui poter fare analisi automatica in linea di segnali comportava l'uso di costosi minicomputer e la disponibilità di sufficienti spazi per la collocazione loro e delle relative periferiche, la soluzione a microprocessore voleva dire permettere a laboratori cardiovascolari di non grandi disponibilità, ma anche a istituzioni sanitarie, di accedere a soluzioni poco costose e ingombranti per svolgere le loro ricerche o attività cliniche. Il sistema si poteva programmare in software e consentiva di realizzare diversi tipi di esperimenti basati su misure simultanee di diversi parametri di interesse clinico, come gli studi sulla risposta cardiovascolare a stimoli farmacologici. Lo strumento era in grado di analizzare i segnali di pressione arteriosa, pressione ventricolare sinistra, flusso coronarico, flusso ed elettrocardiogramma, ed è stato sperimentato su animali soggetti a somministrazione di farmaci.

L'istituto IFC dal secolo scorso al futuro

Dagli anni '70 in poi, la scuola del professor Donato ha formato una schiera di specialisti in vari rami della cardiologia che poi hanno sviluppato le loro attività contribuendo a rendere alcune istituzioni pisane dei centri di eccellenza a livello internazionale, in particolare nell'ambito della cardiostimolazione e della gestione delle aritmie.

L'Istituto di Fisiologia Clinica ha finalizzato le sue attività all'integrazione tra attività clinica e ricerca sperimentale supportata dalle tecnologie più avanzate, con l'attenzione sempre rivolta alle necessità dei pazienti. Un team multidisciplinare di medici, biologi, chimici, bioingegneri, fisici, matematici e informatici ha reso negli anni concreta l'idea di aggiungere il concetto di misura – finora confinato alla ricerca fisiologica – alla pratica medica. L'istituto ha oggi un organico di oltre 500 addetti, di cui 118 ricercatori e tecnologi, princi-

palmente a Pisa, sede centrale, ma anche nelle unità di Milano, Lecce, Roma, Siena, Massa e Reggio Calabria, insieme alle unità satellite di Catanzaro e Messina. L'intensa collaborazione dei ricercatori IFC con le più importanti istituzioni del mondo ha permesso di raggiungere inaspettati livelli di eccellenza, insieme all'opportunità di coordinare o associarsi a numerosi progetti internazionali, che hanno raccolto con cura quei dati sperimentali atti a costruire e validare i modelli di interpretazione fisiopatologica. I ricercatori IFC hanno così acquisito le conoscenze e gli strumenti necessari per partecipare alla progettazione di protocolli e procedure standard, nonché di comprendere la complessità della fisiologia in condizioni di salute, così come in svariati processi patologici.

Mentre oggi non è difficile incontrare realtà cliniche e scientifiche che offrono l'approccio e le competenze dell'istituto IFC, fino a 20 anni fa esso faceva parte di una strettissima élite di centri mondiali di ricerca in grado di adottare un approccio multidisciplinare e fortemente tecnologico. Dalla metà degli anni '80, l'IFC ha realizzato il primo laboratorio europeo di tomografia ad emissione di positroni (PET) completo del necessario impianto di ciclotrone per la produzione dei radiofarmaci. Nello stesso tempo, l'istituto affrontava il pionieristico utilizzo dell'informatica in ricerca clinica e la realizzazione del più avanzato hardware per registrazione digitale, monitoraggio, archiviazione e analisi di segnali cardiaci. Altro elemento di distinzione sono state le prime esperienze di telemedicina e teleconsulto tramite una rete digitale a banda larga. Le conquiste ottenute dall'IFC attraverso l'esperienza maturata nel primo lungo capitolo della sua storia hanno trovato la loro massima espressione nel progetto Sperigest, assegnatogli nella seconda metà degli anni '90 dal Ministero della Sanità per la realizzazione del primo dipartimento di cardiologia computerizzato. I risultati del progetto, una volta trasferiti in altre realtà cliniche e sanitarie italiane, sono diventati l'archetipo dei sistemi informativi ospedalieri nazionali.

Nel 2007, l'istituto ha delegato le attività prettamente sanitarie alla Fondazione CNR/Regione Toscana "Gabriele Monasterio", operante in parte fra le stesse mura nell'Area della Ricerca del CNR di Pisa, e presso l'ospedale "Gaetano Pasquinucci" di Massa, dove di particolare eccellenza sono le attività principalmente dedicate alla cardiologia e cardiochirurgia adulta e pediatrica. Grazie a questa nuova organizzazione, i ricercatori IFC hanno potuto concentrare meglio i loro interessi nell'ambito della fisiopatologia clinica, approfondendo lo studio dell'aterosclerosi, delle malattie cardiopolmonari e neuroendocrine correlate, e dell'insufficienza cardiaca. Anche la medicina sperimentale ha potuto ampliare il proprio campo d'azione, grazie al supporto di nuove tecnologie di imaging, quali micro-PET, micro-CT e microultrasonografi, proiettandosi anche verso la dimensione molecolare e cellulare, la genetica e le varie "omiche", fino all'interpretazione di dati multipli di medicina e biologia di sistema. Le tecno-scienze dedicate alle applicazioni e-health sono diventate un focus per l'IFC attraverso la miniaturizzazione e i nano-materiali. Sono attivi anche studi di epidemiologia clinica, sociale, ambientale e molecolare che esaminano le relazioni salute-ambiente. Rilevante è l'attenzione prestata all'impatto dei protocolli diagnostici e delle procedure nella pratica clinica, con lo studio della loro adeguatezza e del rapporto rischio/beneficio sia per i pazienti sia per gli operatori della salute.

L'evoluzione di IEI-ISTI e il suo ruolo nella ricerca biomedica

Con la trasformazione del CSCE in IEI, di cui Franco Denoth assume la direzione nel 1979, il gruppo di Segnali Biomedici ereditato dal CSCE si trasforma nella già citata sezione di Ingegneria Biomedica, poi Reparto Elaborazione Segnali e Immagini, con interessi scientifici allargati all'elaborazione e ricostruzione di segnali multidimensionali di qualunque tipo, con tecniche digitali e largo uso di strumenti informatici. Le collaborazioni con l'IFC proseguono con uno spettro più largo, non più limitato ai soli ambiti cardiologico ed emodinamico.

Sotto la direzione del professor Piero Maestrini, l'IEI confluisce insieme al CNUCE, altro istituto informatico pisano del CNR, nel nuovo Istituto di Scienza e Tecnologie dell'Informazione (ISTI), costituito con provvedimento del presidente del CNR del 13 settembre 2000, intitolato ad Alessandro Faedo l'anno successivo e operativo dal 2002 con la nomina del direttore. Il reparto Elaborazione Segnali e Immagini diviene il Laboratorio Segnali e Immagini (SI Lab), allargando ulteriormente i campi di interesse verso la visione computerizzata, i sistemi di visione intelligente e l'analisi di segnali multimediali. All'interno delle sue tematiche generali, il laboratorio prosegue le ricerche nel campo biomedico e della biologia computazionale, sintetizzate dall'etichetta "e-health and well-being", mentre le collaborazioni tra ISTI, IFC e molti altri partner divengono generalmente più formali, rientrando in importanti progetti finanziati in ambito nazionale ed europeo.

I problemi trattati spaziano tra l'elaborazione di immagini per la prevenzione e la diagnosi del cancro, il supporto alla qualità della vita per giovani pazienti oncologici, lo sviluppo di sistemi per l'autovalutazione del rischio cardiometabolico, gli ambienti abitativi intelligenti per il miglioramento della qualità della vita delle persone anziane, le piattaforme per la gestione di malattie croniche come la malattia polmonare ostruttiva e l'insufficienza renale, l'integrazione di medicina nucleare e tomografia a raggi x per le indagini cliniche e pre-cliniche sull'anatomia e la funzionalità del cervello, le applicazioni per la medicina di montagna, e infine le piattaforme basate sulla conoscenza per la gestione clinica degli anziani infartuati. L'emergenza Covid-19 ha focalizzato l'attività di istituzioni e centri di ricerca in tutto il mondo, e l'ISTI ha fornito il suo contributo progettando e fornendo soluzioni digitali a coprire quasi interamente lo spettro delle risposte all'epidemia, incluse le analisi epidemiologiche, la diagnosi e la prognosi, il contenimento e la mitigazione dei focolai di infezione e la valutazione dell'impatto sociale e ambientale. In particolare, sono state sviluppate soluzioni per il monitoraggio clinico di pazienti in isolamento fiduciario, tecnologie di realtà virtuale per la neonatologia, un modello di intelligenza artificiale per la predizione di zone ad alto rischio di contagio a livello globale, un'infrastruttura ad accesso aperto per la scoperta di articoli, dati e altro materiale scientifico sulla pandemia.

Un esempio notevole dell'impegno dell'ISTI nel campo clinico-medico è il progetto "SEMEOTICONS", finanziato dalla Commissione Europea dal 2013 al 2016 e coordinato proprio dall'ISTI, con la partecipazione dell'IFC. "SEMEOTICONS" ha lavorato allo sviluppo di un sistema automatico per la valutazione e il monitoraggio del rischio cardiometabolico gestito dallo stesso paziente. Come si intuisce dall'acronimo, il sistema si basa sulla semeiotica, in particolare, sull'analisi dei tratti fisici ed espressivi della faccia, che sono indicatori importanti dello stato di salute della persona. Seguendo l'approccio semeiotico, le caratteristiche facciali vengono trasformate in

descrittori computazionali che vengono analizzati automaticamente da un sistema multisensoriale integrato in una piattaforma hardware che assume l'aspetto di uno specchio, e acquisisce dati come immagini e video estraendo caratteristiche morfometriche, biometriche e colorimetriche dall'aspetto della faccia, integrandole poi in un "indice di benessere" che può essere usato per monitorare di giorno in giorno lo stato di benessere dell'utente. Il sistema produce anche suggerimenti di comportamento atti ad evitare abitudini nocive e mantenere uno stile di vita corretto.

Le competenze del SI Lab si sono anche estese alla biologia computazionale, con lo sviluppo di algoritmi per la ricostruzione tridimensionale di DNA e proteine e con studi sull'uso dell'intelligenza artificiale per la genomica funzionale, in collaborazione con diversi altri istituti nell'ambito dell'osservatorio CNR sull'intelligenza artificiale. In prospettiva, queste ricerche possono portare ad avanzamenti nella medicina personalizzata, consentendo per esempio la rilevazione di situazioni di predisposizione a malattie oncologiche.

Fine della storia?

Il punto di partenza di questa narrazione è stato una piccola azione di ricerca scientifica e tecnologica, nata per tentare di risolvere un problema particolare, quello di trovare un trattamento appropriato dei pazienti con blocco cardiaco intermittente nei casi in cui non era sufficiente il trattamento farmacologico. Questa azione è stata un primo seme, che poi ha originato un focus di ricerca ben più ampio, allargando gli interessi degli scienziati agli ulteriori problemi sorti durante gli iniziali sviluppi tecnologici e clinici. Come visto, lo scenario in cui si muovono gli attori di questa storia comprende Pisa e alcune delle istituzioni di ricerca con base a Pisa, ma gli sviluppi qui accennati fanno parte di una storia più grande, rappresentata in questi sei decenni su un palcoscenico mondiale. Molti sono i dettagli che avrebbero potuto essere di interesse per il lettore ma sono stati omessi per la natura non specialistica e l'ambito limitato di questa pubblicazione.

Quello che riteniamo importante sottolineare è che, come è sempre accaduto, la collaborazione tra diversi ambiti disciplinari e geografici ha portato alla nascita di realtà di eccellenza che esplorano poi regioni anche lontane dai loro iniziali territori di ricerca. I due laboratori che hanno iniziato a collaborare per lo sviluppo del pacemaker autosincronizzante appartenevano entrambi, sotto diverse forme, all'Università di Pisa. Quando questi hanno raggiunto le dimensioni e l'autorevolezza che giustificavano la loro trasformazione in entità autonome, sono stati acquisiti dal CNR, che negli anni immediatamente successivi ha fondato diversi altri istituti a Pisa, oggi riuniti nella sede comune dell'Area Territoriale della Ricerca. A seguito dell'allargamento degli interessi scientifici delle varie entità operanti nel campo, si sono formati centri di eccellenza, a Pisa e altrove, sia nella ricerca biomedica sia nella pratica clinica.

Oltre agli istituti IFC e ISTI, abbiamo oggi a Pisa la già citata Fondazione Gabriele Monasterio, una cui unità clinica ha sede proprio nell'Area di Ricerca del CNR, e l'Unità Operativa Complessa Cardiologia 2, dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana. Questa unità applica nella sua attività quotidiana tutti gli argomenti sorti a seguito dell'introduzione dei pacemaker in clinica, come il monitorag-



scala 2:1

Il pacemaker intracardiaco Micra™, prodotto dalla Medtronic.
www.globalradiologycme.com/single-post/2019/03/25/micra-intracardiac-pacemaker

gio remoto del loro funzionamento e la predizione della risposta del paziente allo stimolo artificiale. La partecipazione dell'unità, sotto la direzione della professoressa Maria Grazia Bongiorni, allo studio clinico mondiale *Micra™ Transcatheter Pacing Study* ha permesso di effettuare il primo impianto in Italia del sistema *Micra™ Transcatheter Pacing System*, prodotto dalla società Medtronic, il pacemaker leadless più piccolo al mondo (l'impianto, effettuato nel 2014, rientra nello studio clinico internazionale registrato su ClinicalTrials.gov con l'identificativo NCT02004873).

Una differenza rispetto al passato sta nell'uso sempre più massivo e pervasivo delle nuove tecnologie, adottate per raggiungere i diversi scopi. Un esempio attuale è quello dell'intelligenza artificiale che, usando in modo innovativo le enormi quantità di dati di diverso tipo che siamo in grado oggi di acquisire ed archiviare, permette di sviluppare procedure per il riconoscimento di caratteristiche non rilevabili dalla semplice osservazione umana, di supportare la diagnostica medica, lo sviluppo di cure personalizzate e di "gemelli digitali" in grado di simulare l'effetto di terapie specificamente mirate al singolo paziente.

Per quanto riguarda poi i pacemaker, il tema da cui è partita la nostra storia, questi sono oggi dispositivi altamente affidabili, programmabili e adatti, nelle varie versioni disponibili, ad assolvere alle più varie funzionalità, minimizzando anche le complicazioni derivanti



dal loro impianto. In questo settore, l'approccio di tipo "artigianale" che ha caratterizzato gli sviluppi accademici di sessant'anni fa ha dunque ceduto il posto a una "industria" sempre più integrata, che promette per il futuro ulteriori progressi nella cura della malattia. In questo, il contesto scientifico pisano ha saputo seguire il percorso virtuoso che deve caratterizzare una istituzione di ricerca: essere pioniere in uno specifico settore, saper innovare, sperimentare e validare, per poi creare le condizioni per un efficace sviluppo industriale di impatto per la crescita economica e, nel caso in questione, per la salute pubblica.

Dal 2000, gli istituti pisani del CNR sono riuniti nell'Area Territoriale della Ricerca.

Bibliografia

- V. Barbaro, M. Bracale, B. Carbone, C. Contini, F. Denoth, F. Feruglio, M. Frank, P. Puddu, P. Rossi, A. Sargentini. Normativa per la registrazione degli elettrostimolatori impiantabili. Pacemaker in Italia, Vol. 13, 1982, pp. 17–41.
- L. Bedini, F. Denoth. Stimolatore per Impiego in Campo Elettrofisiologico con Misurazione ed Indicazione dell'Energia di Stimolazione. Brevetto N. 965757 (1972).
- L. Bedini, C. Navona. Un metodo per la misurazione automatica di alcuni intervalli sistolici. IEI–CNR, B76–21, 1976.
- L. Bedini, F. Denoth, C. Contini, B. Garberoglio. The measure stimulating threshold of neuromuscular tissues: instrumentation and applications in cardiac stimulation. First Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering (Sorrento, 12–17 Sept. 1977), pp. 12–21.
- L. Bedini, F. Denoth, C. Contini. Measuring the stimulating energy threshold in living tissues. TIT Journal of Life Sciences, Vol. 8, 1978, pp. 37–40.
- L. Bedini, E. Bozzi, B. Carbone, C. Contini. Analisi automatica e rilevamento continuo di dati in portatori di stimolatori cardiaci mediante un sistema portatile a microprocessore. IEI–CNR, F81–07, 1981.
- L. Bedini, B. Carbone, F. Denoth, C. Ori. Descrizione di uno stimolatore cardiaco programmabile realizzato con C.I. digitali. IEI–CNR, B82–17, 1982.
- L. Bedini, E. Bozzi, B. Carbone, L. Dall'Antonia. A microprocessor based system for cardiovascular signal analysis. IEI–CNR, B83–17, 1983.
- L. Bedini, E. Bozzi, B. Carbone, L. Dall'Antonia: Cardiovascular Signals: A Microprocessor–based System for On–line Measurement and Analysis. Journal of Clinical Engineering, Vol. 10, No. 2, 1985, pp.131–140.
- G. Bertini. Il contributo del CSCE e dell'IEI/CNR di Pisa nell'ambito della cardio–stimolazione (a 50 anni dalla realizzazione del primo pacemaker auto–sincronizzato in Italia). ISTI–CNR, B4–002, 2016.
- G. Bertini. 50 years ago the first self–synchronized pacemaker in Italy. ISTI news, No. 2, 28 June 2017.
- E. Bozzi, B. Carbone, L. Dall'Antonia. Pacemaker analyzer: uno strumento per la misurazione dei parametri caratteristici degli stimolatori cardiaci impiantati. IEI–CNR, B81–08, 1981
- B. Carbone, F. Denoth. Studio di normativa per l'omologazione di pacemaker cardiaci impiantabili alimentati da sorgenti di energia non ad isotopi radioattivi. IEI–CNR, B79–36, 1979.

- B. Carbone, F. Denoth, V. Barbaro, V. Macellari, A. Sargentini, C. Contini. Studio di normativa per l'omologazione di generatori di impulsi impiantabili per l'elettrostimolazione cardiaca ventricolare (Elettrostimolatori) alimentati da sorgenti di energia non ad isotopi radioattivi. CNR – Progetto Finalizzato Tecnologie Biomediche, Sottoprogetto Sicurezza e Standardizzazione (Si.St.), 1979.
- F. Denoth, L. Donato. Self-synchronizing cardiac pacemaker. IEEE Trans. Bio-medical Engineering, Vol. BME-14, 1967, pp. 103-108.
- F. Denoth, C. Giuntini, M. Mariani, L. Donato. Characteristic and hemodynamic advantages of a new ventricular synchronized pacemaker. Digest of the 7th International conference on Medical and Biological Engineering, Stockholm, 1967, p. 68.
- F. Denoth, L. Bedini. Dispositivo per la Misura della Tensione di Alimentazione e della Soglia di Eccitabilità del Miocardio in Stimolatori Cardiaci Artificiali. Brevetto N. 1036671 (1975).
- F. Denoth (1978a). Prospettive tecnologiche nella costruzione di pacemaker. Giornale Italiano di Cardiologia, Vol. VIII, Suppl. 3, 1978, pp. 57-58.
- F. Denoth (1978b). Vecchie e nuove fonti di energia e progressi nella costruzione dei circuiti elettronici degli stimolatori. Giornale Italiano di Cardiologia, Vol. VIII, Suppl. 1, 1978, pp. 63-70.
- L.I. Zaroff, B.V. Berkovits, W. Zuckerman, D.E. Harken. An implantable demand pacemaker. The Annals of Thoracic Surgery, Vol. 4, No. 5, 1967. pp. 463-467.

Appendice

Ufficio Brevetti di Londra:
Estensione del brevetto italiano del pacemaker Escort

da Bertini (2016)

App. n. 9

PATENT SPECIFICATION

DRAWINGS ATTACHED

Inventors: LUIGI DONATO and FRANCO DENOTH

1,170,666

1,170,666

Date of Application and filing Complete Specification: 12 June, 1967.
No. 26967/67.
Application made in Italy (No. 13462) on 13 June, 1966.
Complete Specification Published: 12 Nov., 1969.

Index at acceptance: —A5 R(85D3, 85D5E); H3 T(1G1, 2B3, 2J, 2T3J, 3H, 3N, 3P, 3S, 3VX, 4C, 4D, 4E2N, 4M, 4R)

International Classification: —A 61 n 1/36

ERRATA

SPECIFICATION No. 1,170,666

Page 1, line 10, *for* "heat" *read* "heart"
Page 1, line 78, *for* "Figure 2" *read* "Figure 3"
Page 2, line 128, *for* "above" *read* "about"
Page 3, line 96, *for* "1.2" *read* "1.3"
Page 3, line 114, *for* "resistors" *read* "resistor"

THE PATENT OFFICE
24th November 1970

Rr
Au
Itn
wh
to
per
by
fici
geo
pac
]
hea
kno
fixe
par

because of the possibility of contact between the natural stimuli (originated by ventricular depolarization), referred to hereinafter as CS, and stimuli generated by the pacemaker, which shall be referred to hereafter as ES.

Accordingly, it is an object of this invention to provide a cardiac pacemaker capable of stimulating the heart either synchronously with ventricular depolarization or at a fixed rate when the natural stimulus fails, said pacemaker including means providing for both automatic synchronization of the ES stimuli with the natural stimuli CS (picked up from the heart by means of an electrode applied thereto), and automatic shift to free operation at a fixed repetition rate of the ES stimuli when the natural stimuli become insufficient or fail altogether. A specific object of this invention is to provide a heart-synchronisable pacemaker as outlined above, constructed and arranged to operate with a single electrode simultaneously performing the functions of delivering the ES stimuli to the heart and whereby the output signals of the multivibrator will stimulate the heart through said electrode; said amplifier and pulse forming system being arranged to amplify and normalize in amplitude and duration its received natural-stimulation signals and to deliver the normalized signals to the multivibrator for synchronization purposes; and said multivibrator being arranged to deliver its output pulse signals in synchronism with said natural-stimulation signals as long as the repetition rate of the latter is not below a predetermined limit; and a battery for energizing said multivibrator and said system.

The accompanying drawings show by way of example an embodiment of the invention.

Figure 1 is a block diagram of a pacemaker;

Figure 2 is a wiring diagram of the pacemaker shown in Figure 1;

Figure 2 shows the diagram of a signal derived from a stimulus picked up through an intracavitary electrode, that is, from an elec-

[P]

SEE ERRATA SLIP ATTACHED

PATENT SPECIFICATION

DRAWINGS ATTACHED

Inventors: LUIGI DONATO and FRANCO DENOTH

1,170,666



1,170,666

Date of Application and filing Complete Specification: 12 June, 1967.

No. 26967/67.

Application made in Italy (No. 13462) on 13 June, 1966.

Complete Specification Published: 12 Nov., 1969.

Index at acceptance: —**A5** R(85D3, 85D5E); **H3** T(1G1, 2B3, 2J, 2T3J, 3H, 3N, 3P, 3S, 3VX, 4C, 4D, 4E2N, 4M, 4R)

International Classification: —**A 61 n 1/36**

COMPLETE SPECIFICATION

Cardiac Pacemaker

We, CONSIGLIO NAZIONALE DELLE RICERCHE, an Italian Governmental Authority, of 7, Piazzale delle Scienze, Rome, Italy, do hereby declare the invention, for which we pray that a patent may be granted to us, and the method by which it is to be performed, to be particularly described in and by the following statement: —

This invention relates to the art of artificially stimulating the heat by electric pulses generated by instruments called "cardiac pacemakers".

The practice of artificially stimulating the heart by means of electric pulses is well known. It is also known that the use of a fixed pulse rate pacemaker in treating more particularly variable heart blocks is difficult because of the possibility of conflict between the natural stimuli (originated by ventricular depolarization), referred to hereinafter as CS, and stimuli generated by the pacemaker, which shall be referred to hereafter as ES.

Accordingly, it is an object of this invention to provide a cardiac pacemaker capable of stimulating the heart either synchronously with ventricular depolarization or at a fixed rate when the natural stimulus fails, said pacemaker including means providing for both automatic synchronization of the ES stimuli with the natural stimuli CS (picked up from the heart by means of an electrode applied thereto), and automatic shift to free operation at a fixed repetition rate of the ES stimuli when the natural stimuli become insufficient or fail altogether. A specific object of this invention is to provide a heart-synchronisable pacemaker as outlined above, constructed and arranged to operate with a single electrode simultaneously performing the functions of delivering the ES stimuli to the heart and picking-up from the latter the CS signals (if any) for synchronizing the pacemaker. Further specific objects and advantages will become evident from the following description.

A cardiac pacemaker according to this invention comprises in combination: a multivibrator whose output pulse signals may be synchronized with natural-stimulation signals (if any) picked up from the heart through a pick-up electrode applied to the latter; an amplifier and pulse-forming system, the output of which is connected to the input of the multivibrator, and the input of which is connected to the output of the multivibrator, whereby any natural-stimulation signals will be applied to both the output of the multivibrator and the input of the said system, and whereby the output signals of the multivibrator will stimulate the heart through said electrode; said amplifier and pulse forming system being arranged to amplify and normaline in amplitude and duration its received natural-stimulation signals and to deliver the normalized signals to the multivibrator for synchronization purposes; and said multivibrator being arranged to deliver its output pulse signals in synchronism with said natural-stimulation signals as long as the repetition rate of the latter is not below a predetermined limit; and a battery for energizing said multivibrator and said system.

The accompanying drawings show by way of example an embodiment of the invention.

Figure 1 is a block diagram of a pacemaker;

Figure 2 is a wiring diagram of the pacemaker shown in Figure 1;

Figure 2 shows the diagram of a signal derived from a stimulus picked up through an intracavitary electrode, that is, from an elec-

[P]

SEE ERRATA SLIP ATTACHED

trode introduced into the heart through a jugular vein;

Figure 4 shows sections from an electrocardiogram of a patient suffering from a variable block on gradual shift from free operation in the presence of a total block to a synchronized operation in the presence of natural stimuli.

The pacemaker comprises two combined units, i.e. an amplifier and pulse-forming circuit generally denoted by A, adapted to amplify a signal CS across its terminals *a*, *c*, derived from a natural (physiological) stimulus, picked up through an intracavitary or intramyocardial electrode and to make the amplified signal suitable for synchronization of the signal ES which is locally provided by the other unit of the combination, namely a synchronizable multivibrator generally denoted by M, which delivers at the terminals *b*, *c* the signal ES for artificial stimulation. The output of the multivibrator M is connected to the input of the circuit A, so that, in practice, the terminals *a* and *b* consist of a single terminal to which the electrode (not shown) is connected.

The multivibrator M provides a stimulus ES in synchronism with a signal CS, if any, provided the repetition rate of the latter is not below a predetermined limit. Should, however, the repetition rate of the signal CS be below said limit or fail altogether, then the multivibrator M provides signals ES at a predetermined constant rate and thus behaves as a conventional pacemaker.

With a pacemaker of the conventional or integrated type the heaviest difficulties arise in connecting inductances and capacitors in the circuit. In order to take care of this problem the instant pacemaker comprises a small number of capacitors and no inductances at all. More particularly, the amplifier being a part of the circuit A comprises transistors of complementary PNP and NPN types with a direct current coupling at the first three stages. By way of illustration the diagram of Figure 2 includes proportioning data of the various electric components relating to the embodiment shown, the values of the resistors R and capacitors C being given in KΩ and kpF, respectively, unless otherwise indicated.

The amplifier and pulse-forming device A processes the signal CS provided by the cardiac stimulus, if any, picked up by means of an intracavitary or intramyocardial electrode, the stimulus having generally the characteristics shown in the diagram of Figure 3. For synchronization of the signal ES the sharply variable section of the curve representing the CS signal is conveniently utilized. However, for the signal CS to be capable of synchronizing the signal ES supplied by a multivibrator M, and adapted to provide a cardiac stimulation ever at a substantially higher rate than the natural one, the signal CS is modified so as to make available an amplitude of a few volts on an equivalent resistance of the order of 10^4 Ohm. Thus, if a signal CS of an amplitude of a few millivolts on an equivalent resistance of the order of 10^5 Ohm is available, a power gain of the order of 40 dB is required.

Moreover, since the signal CS may vary in amplitude and shape in various subjects, or may change with time, means are provided for "normalizing" said signal in amplitude and duration before use thereof for synchronizing the signal provided by the multivibrator M. Amplification and normalization are effected by means of a circuit including transistors T_1, T_2, T_3, T_4 of which transistors T_1 and T_2 are designed to act merely as amplifying means, whereas the transistor T_3 operates both as amplifying and pulse-forming means in combination with transistor T_4.

The transistors T_3 and T_4 operate as follows. As long as the voltage of the signal CS varies at a rate below 0,15 V/sec., the transistor T_4 is disabled and the transistor T_3 operates as third amplifying stage in a linear condition. When the voltage of the signal CS varies at a rate exceeding 0,15 V/sec, the transistor T_4 becomes conductive. This results in a positive feedback between the transistors T_3 and T_4 through resistors R_{13}, R_{12} and capacitor C_6. The feedback should be such as to lead to the formation of a pulse equalling ES in amplitude and of a duration of 5 msec at the collector of the transistor T_3.

This is the pulse which is employed for synchronizing the multivibrator M.

The same result could be achieved by employing a smaller number of transistors; however, this would necessitate considerably higher biasing currents than required by the above described arrangement and the accomodability of an adequate source of power in the apparatus would be a serious problem.

With the use of four stages it becomes moreover possible to introduce a considerable negative feedback between the stages acting in a linear condition, which makes the circuit independent within wide limits of the characteristics of the transistors.

Considering the specific characteristics of the signal CS the band of frequencies which should desirably be amplified ranges between 25 and 70Hz approximately. The bandpass of the amplifier is determined by the time constant of the input loop R_1C_1 as far as the lower limit is concerned and by the time constant of the negative feedback loop R_2C_5 as far as the upper limit is concerned. The capacitor C_5 affords stability of the circuit at relatively high frequencies.

Within the range of frequencies to be amplified the feedback network limits the voltage gain of the first three stages to above 700 with a feedback value of about −30dB. With the provision of the capacitors C_1 and

C_2 the direct current feedback is about −78 dB. This affords a correct operation of the circuit within a temperature range of 0° to 75°C.

With the use of planar silicon transistors extremely low collector current drains of about 2,5 μA and about 5 μA for transistors T_1, T_2 and T_3, respectively, could be adopted. With such current drain a high input resistance for the first transistor, consequently a high amplifier input impedance is obtained, the latter being higher (about 100 kOhm) than the typical resistance of an intracavitary electrode (about 500 Ohm).

The recovery time of the amplifier following application of the maximum signal which can be supplied by the multivibrator M, should be such as to afford a correct amplification of the signals with a mutual time interval between the latter corresponding with the minimum stimulation period. Since the highest stimulation frequency is limited to about 2.5 c.p.s., a time for recovery of less than 0.4 sec should be available. With the instant pacemaker a recovery period of less than 0.13 sec has been obtained by minimising the time constant of the input circuit.

The multivibrator M employed by the pacemaker is of conventional type and comprises two complementary silicon transistors T_4 and T_5 of planar type in order to minimise current absorption in the absence of signal. A third transistor T_6 uncouples the load from the multivibrator circuit.

The multivibrator M supplies a standard pulse, the period and repetition rate of which are determined by suitably proportioning the resistors R_{10}, R_{14} and the capacitor C_7.

The time constant of the loop R_{14}, C_7 determines the duration T of the pulse, while the time constant of the loop R_{10}, C_7 determines the repetition rate (f_s) in the absence of synchronising signals.

With the values indicated in the diagram of Figure 2, the period T amounts to 2.5 msec, the repetition rate f_s being 1.2 c.p.s.

The resistor R_{16} and capacitor C_8 jointly act to stabilise operation of the circuit on variation in the coefficient β of the transistors, temperature and supply voltage.

The resistor R_{15} is provided to limit the maximum output current.

The multivibrator M should exhibit a high output resistance during its repose periods, as in order to pick up the stimulus CS by means of the stimulation electrode, the output from the multivibrator should be connected in parallel with the input to the device A.

Synchronisation is effected by adding the synchronisation pulse to the signal supplied by the charge of the capacitor C_1 at the input to the transistor T_1. The provision of a voltage divider R_{11}, $R_{12}+R_{13}$ keeps the multivibrator against generating stimuli at a frequency exceeding 2.2 f_s. When the frequency f_s of stimulus CS exceeds 2.2 f_s, the instant pacemaker generates a stimulus ES at a frequency f_s which is a sub-multiple of the frequency f_s (that is, $f_s=1/n\ f_s$ wherein $n=1,2, \ldots$). Consequently, the frequency f_s of the stimulus ES meets the relation:

$$f_s<f_s<2.2\ f_s.$$

Where $f_s<f_s$ a balanced condition is established through the inherent dead period of the pacemaker and the period of refractance of the myocardium, which results in a stimulation CS every 1,2, . . . stimulations ES of the pacemaker.

Figure 4 shows sections of an electrocardiogram of a patient suffering from a variable block; the diagrams clearly show the gradual shift from free operation of the apparatus in the presence of a total block, Figure 4a, to a synchronized operation in the presence of conducted stimuli, Figures 4b to 4g.

By employing planar silicon transistors and adequately proportioning the apparatus, the mean current drain from the power source under maximum load conditions by the multivibrators M and amplifier circuit can be limited to a very low value.

The overall mean power drain of the pacemaker is just slightly higher as compared with a conventional pacemaker of which the drain is about 250 μW at a frequency of 1.2 c.p.s. Mercury batteries can be employed as a source of power. Such batteries are of small size and will insure correct operation of the pacemaker in its embodiment for subcutaneous implantation during over 30,000 hours.

For use of the instant pacemaker in connection with intramiocardial electrodes it will be sufficient to reduce the stimulation current either by increasing the value of the resistor R_{15} or, better, by reducing the supply voltage for instance to about 4V. In the latter case the overall power consumption sinks, with the pacemaker constructed and proportioned as shown herein, to 70 μW, thereby increasing the service life.

According to an advantageous embodiment of this invention, the resistors R_{15} is adjustable so that the output pulse signal intensity of the multivibrator may be adjusted.

WHAT WE CLAIM IS:—

1. A cardiac pacemaker comprising in combination: a multivibrator whose output pulse signals may be synchronized with natural-stimulation signals (if any) picked up from the heart through a pick-up electrode applied to the latter; an amplifier and pulse-forming system, the output of which is connected to the input of the multivibrator, and the input of which is connected to the output of the multivibrator, whereby any natural-stimula-

tion signals will be applied to both the output of the multivibrator and the input of the said system, and whereby the output signals of the multivibrator will stimulate the heart through said electrode; said amplifier and pulse forming system being arranged to amplify and normalize in amplitude and duration its received natural-stimulation signals and to deliver the normalized signals to the multivibrator for synchronization purposes; and said multivibrator being arranged to deliver its output pulse signals in synchronism with said natural-stimulation signals as long as the repetition rate of the latter is not below a predetermined limit; and a battery for energizing said multivibrator and said system.

2. Pacemaker as claimed in claim 1, wherein the amplifier and pulse-forming system is a circuit including four transistors providing four amplifying stages, the transistor providing the fourth amplifying stage being arranged to amplify its received signal only when the time rate of variation of a natural-stimulation signal exceeds a predetermined value considered as a useful minimum value for multivibrator synchronization purposes.

3. Pacemaker as claimed in claim 1 or 2, wherein the amplifier is designed to provide a recovery period, after reception of the output pulse signal from the multivibrator, which is sufficient to afford a correct amplification of the natural-stimulation signals with a mutual time interval between the latter corresponding with the shortest stimulation period, this effect being obtained by minimizing the time constant of the amplifier input section.

4. Pacemaker as claimed in claim 1, 2 or 3, wherein the synchronization of the pulse signals emitted by the multivibrator is effected by adding to the pulse locally generated in the multivibrator the normalized pulse signal from the amplifier and pulse-forming system.

5. Pacemaker as claimed in claim 1, 2, 3 or 4, wherein the multivibrator comprises at its output an adjustable resistor for adjusting the output pulse signal intensity.

6. Cardiac pacemaker constructed and arranged substantially as described herein with reference to and as shown in the accompanying drawings.

For the Applicants:
F. J. CLEVELAND & COMPANY,
Chartered Patent Agents,
Lincoln's Inn Chambers,
40/43 Chancery Lane,
London, W.C.2.

Printed for Her Majesty's Stationery Office by the Courier Press, Leamington Spa, 1969.
Published by the Patent Office, 25, Southampton Buildings, London, W.C.2, from which copies may be obtained.

Fig.1

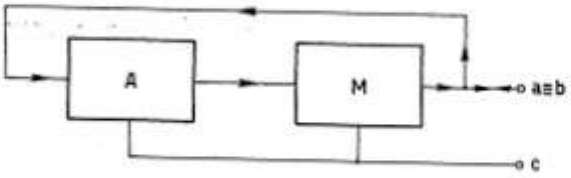
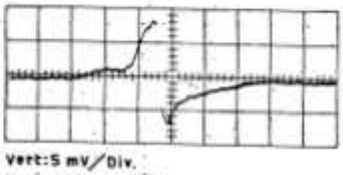


Fig.3



1170666 COMPLETE SPECIFICATION

3 SHEETS *This drawing is a reproduction of the Original on a reduced scale*

Sheet 2

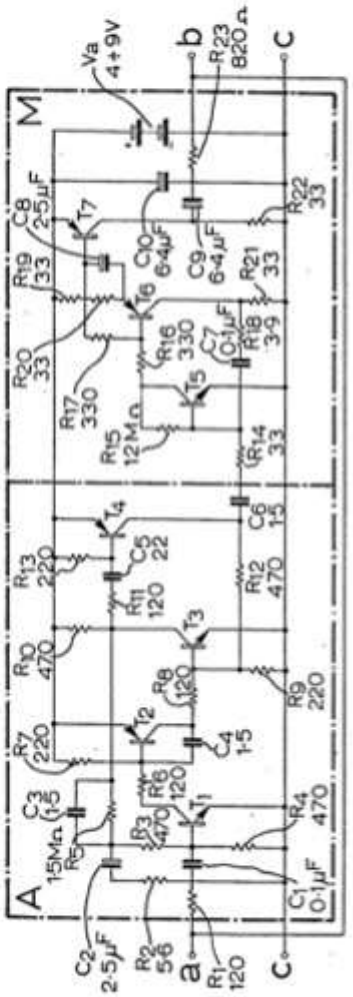


FIG. 2.

1170666 COMPLETE SPECIFICATION

3 SHEETS *This drawing is a reproduction of the Original on a reduced scale*

Sheet 3

FIG. 4



Nel 1966 i pacemaker stimolavano il cuore a ritmo fisso e, per i pazienti il cui battito naturale andava e veniva, potevano diventare un pericolo. A Pisa, dall'incontro tra i clinici di Luigi Donato e gli elettronici del Centro Studi Calcolatrici Elettroniche guidati da Franco Denoth, nacque in pochi mesi il primo pacemaker autosincronizzante italiano: l'Escort, capace di ascoltare il cuore e di intervenire solo quando serve.

A sessant'anni di distanza, questo quaderno racconta una delle pagine pionieristiche della bioingegneria italiana e la collaborazione tra medicina e ingegneria che ne è nata: un filo che arriva fino ai centri di ricerca e di cura che oggi, a Pisa, sono un riferimento di eccellenza.

Il volume è pubblicato in occasione di *Battiti Elettronici*, la giornata dedicata all'anniversario dal Museo degli Strumenti per il Calcolo dell'Università di Pisa l'8 ottobre 2026, nell'ambito dell'*Internet Festival*.