- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.221.165.246 Wed, 24 Apr 2024, 07:48:37

REVIEW

Perché e quando evitare la stimolazione ventricolare destra

Renato Pietro Ricci, Carlo Pignalberi, Vito Altamura, Barbara Magris, Antonella Meo, Maurizio Russo, Massimo Santini

G Ital Aritmol Cardiostim 2005;3:179-184

Dipartimento di Cardiologia
Ospedale San Filippo Neri
Roma

Effetti deleteri della stimolazione ventricolare destra

L'apice ventricolare destro rappresenta la sede di stimolazione standard nei pacemaker impiantabili per la sua facile accessibilità, la stabilità dell'elettrodo e il basso tasso di dislocazioni. Fin dagli inizi, tuttavia, si è osservato che la stimolazione apicale destra si accompagna a un prolungamento della fase di contrazione isometrica, a una lenta ascesa della pressione intraventricolare con riduzione del picco e a un allungamento della fase sistolica con riduzione del tempo di riempimento diastolico. La conduzione dell'impulso elettrico attraverso le cellule muscolari di lavoro, anziché attraverso il tessuto di conduzione specializzato, determina un allungamento del tempo di attivazione totale con effetti sfavorevoli sulla portata cardiaca.[1]

Studi più recenti hanno dimostrato che l'attivazione ventricolare asincrona durante stimolazione ventricolare destra è associata ad anomalie del flusso regionale e del metabolismo miocardico e determina una compromissione della funzione diastolica e sistolica del ventricolo sinistro.[2-6] Tali anomalie funzionali possono indurre a lungo termine alterazioni strutturali. Studi sperimentali hanno documentato come la stimolazione apicale del ventricolo destro induce modificazioni istologiche con disordine e disallineamento miofibrillare, ipertrofia asimmetrica ventricolare sinistra e assottigliamento di parete. Nel subendocardio sono state identificate cellule di Purkinje rigonfie, mitocondri di dimensioni variabili e calcificazioni.[7-10] Studi clinici hanno confermato che la stimolazione apicale destra a lungo termine induce alterazioni della perfusione miocardica regionale e asinergie segmentarie con compromissione della funzione ventricolare sinistra.[11] In pazienti pediatrici con ipertrofia miofibrillare, presenza di vacuoli intracellulari, fibrosi degenerativa e depositi di grasso sono stati documentati alla biopsia endomiocardica dopo oltre tre anni di stimolazione dell'apice ventricolare destro.[12] Tali anomalie sono indipendenti dall'età del paziente, dalla durata della stimolazione, dalla sede endocardica o epicardica dell'elettrodo e dalla modalità di pacing.

Nielsen et al.,[5] utilizzando la tomografia a emissione di positroni, hanno dimostrato che in pazienti con malattia del nodo del seno la stimolazione cronica DDD, se confrontata con quella AAI, riduce il flusso

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.221.165.246 Wed, 24 Apr 2024, 07:48:37

miocardico medio globale, la perfusione regionale a livello settale e inferiore e la frazione di eiezione. La frazione di eiezione ventricolare sinistra tornava ai valori basali, dopo riprogrammazione temporanea in AAI, pur in presenza di una stimolazione ventricolare prolungata per circa due anni. Vardas et al.[13] hanno osservato in pazienti con intervallo stimolo-R ≤220 msec un aumento di portata cardiaca a riposo se confrontato con il pacing DDD standard, a dispetto dell'assenza di differenze sulla funzione diastolica tra le due programmazioni. Iliev et al.[14] hanno dimostrato che, anche in pazienti con blocco atrio-ventricolare di I grado, fino a un intervallo stimolo-R ≤270 msec, la stimolazione AAI è associata all'eco-Doppler a un integrale flusso-velocità aortica significativamente più alto rispetto alla programmazione DDD con ottimizzazione dell'intervallo atrio-ventricolare. Il pacing DDD si è dimostrato superiore a quello AAI solo per intervalli stimolo-R >270 msec. Lo sviluppo di difetti di perfusione miocardica, di anomalie della contrattilità regionale e di compromissione della frazione di eiezione può essere limitato, ma non del tutto eliminato dalla scelta di sedi di stimolazione alternative, quali il tratto di efflusso ventricolare destro.[15] Gli studi clinici che hanno confrontato i benefici della stimolazione del tratto di efflusso ventricolare destro con la stimolazione apicale hanno fornito risultati contrastanti. Da una recente revisione di 17 studi,[16] la stimolazione del tratto di efflusso, rispetto a quella apicale, è risultata superiore in 8, equivalente in 8 e inferiore in 1.

Stimolazione ventricolare destra e fibrillazione atriale

È stato dimostrato che la stimolazione fisiologica (atriale o bicamerale) determina una riduzione delle recidive di fibrillazione atriale in pazienti con malattia del nodo del seno e/o blocco atrio-ventricolare, specie se confrontata con la stimolazione ventricolare.[17-19]

L'effetto antiaritmico della stimolazione atriale sembra legato a differenti meccanismi elettrofisiologici che comprendono la prevenzione degli episodi tachicardici indotti da bradicardia, la riduzione del numero di battiti prematuri atriali che possono innescare la fibrillazione, la soppressione del fenomeno "ciclo lungo-ciclo breve" e la riduzione della dispersione delle velocità di conduzione e dei periodi refrattari atriali.[20] Il supporto antibradicardico può inoltre potenziare l'efficacia dei farmaci antiaritmici, permettendone l'uso in dosaggi ottimali e prevenendo la bradicardia indotta. L'attivazione della funzione rate responsive può incrementare i benefici antiaritmici della stimolazione atriale aumentando la percentuale di pacing atriale, soprattutto in corso di esercizio.[21] Pochi studi sono disponibili nei quali vengano messe a confronto la stimolazione AAI con quella DDD. Se, infatti, entrambe possono essere definite fisiologiche in quanto preservano il sincronismo atrio-ventricolare, nel pacing bicamerale la stimolazione costante o intermittente del ventricolo destro può indurre una desincronizzazione inter- e/o intraventricolare con allungamento della durata del QRS ed effetti sfavorevoli sui parametri emodinamici e sull'incidenza di fibrillazione atriale. Studi preliminari non controllati suggeriscono una superiorità della modalità AAI su quella DDD. In una nostra analisi retrospettiva,[22] l'incidenza di fibrillazione atriale permanente a lungo termine era significativamente più bassa nel gruppo AAI (3,7% vs 12,6%; p <0,02). Recentemente, Nielsen et al.[23] hanno pubblicato uno studio randomizzato in cui sono stati arruolati 177 pazienti, assegnati a tre gruppi diversi di modalità di stimolazione: AAI, DDD con intervallo atrioventricolare corto e DDD con intervallo atrioventricolare lungo. L'incidenza di fibrillazione atriale dopo un follow-up di 2,9 ± 1,1 anni è stata 7,4% nel gruppo AAI, 23,3% nel gruppo DDD con atrio-ventricolare corto e 17,5% nel gruppo DDD con atrio-ventricolare lungo e le differenze sono risultate statisticamente significative. Un sottostudio del MOST (Mode Selection Trial in Sinus Node Dysfunction)[24] ha valutato gli effetti sfavorevoli della stimolazione ventricolare su scompenso cardiaco e fibrillazione atriale in pazienti con disfunzione sinusale e normale durata del QRS. Nello studio MOST generale sono stati arruolati 2010 pazienti con malattia del nodo del seno randomizzati a stimolazione DDD o VVI, seguiti in media per 33 mesi. I risultati principali dimostrano una superiorità della stimolazione DDD nel ridurre la fibrillazione atriale (sia cronica sia di nuova insorgenza), nel ridurre i segni e sintomi di scompenso cardiaco e nel migliorare la qualità di vita. Non si sono osservate differenze tra i due gruppi, invece, per quanto riguarda la mortalità o l'ictus non fatale. Nel

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.221.165.246 Wed, 24 Apr 2024, 07:48:37

sottostudio, in cui sono stati inclusi 1339 pazienti con QRS ≤120 msec, sono stati analizzati gli effetti delle percentuali di stimolazione ventricolare sui differenti endpoint. Nel confronto tra i due gruppi emerge in primo luogo una significativa differenza tra le percentuali di stimolazione ventricolare (90% nel gruppo DDD e 58% in quello VVI; p <0,01), che potrebbe almeno in parte spiegare la difficoltà di dimostrare la superiorità del pacing DDD su quello VVI su mortalità e ictus non fatale. A supporto di ciò, va ricordato come nello studio danese,[17] in cui il confronto era tra AAI e VVI, nel gruppo AAI si è osservata una significativa riduzione di mortalità e di eventi tromboembolici. Nel sottostudio MOST, in entrambi i gruppi la stimolazione ventricolare è associata a un aumento del rischio di fibrillazione atriale. Il rapporto di rischio mostra una correlazione lineare in entrambi i gruppi per raggiungere il massimo a percentuali di stimolazione ventricolare dell'80-85%. L'incremento di rischio è dell'1% circa per ogni aumento di un punto percentuale di stimolazione ventricolare. Se i pazienti vengono analizzati secondo sottogruppi in base alle percentuali di pacing ventricolare (<40%; tra 40% e 70%; tra 70 e 90%), le curve di sopravvivenza per l'evento fibrillazione atriale differiscono significativamente con un trend peggiore per i sottogruppi con le percentuali di stimolazione più elevate.

Stimolazione ventricolare destra e scompenso cardiaco

Il sottostudio MOST[24] ha anche analizzato il rapporto tra percentuale di stimolazione ventricolare e rischio di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco nei pazienti con malattia del nodo del seno e QRS stretto. La curva che correla il rischio e la percentuale di stimolazione è diversa nei due gruppi, sebbene per entrambi il rischio aumenti all'aumentare della percentuale di stimolazione. Nel gruppo DDDR il rischio cresce progressivamente fino a una percentuale di stimolazione del 40% per poi aumentare solo lievemente per valori superiori. Tale rischio può essere ridotto fino al 2% se il pacing ventricolare è ridotto al minimo. Nel gruppo VVIR il rischio cresce molto lentamente fino a percentuali di stimolazione dell'80% per mostrare poi una brusca impennata. Se all'interno di ogni modalità di pacing i pazienti vengono divisi in due sottogruppi secondo i valori percentuali di stimolazione ventricolare (cut-off 80% nel gruppo VVIR, 40% nel gruppo DDDR), le curve di sopravvivenza da ospedalizzazioni per scompenso cardiaco divergono precocemente e in maniera significativa, con un andamento decisamente peggiore nei gruppi a più alta percentuale di stimolazione.

Le preoccupazioni relative ai potenziali effetti deleteri della stimolazione non necessaria del ventricolo destro nei portatori di defibrillatore sono anche maggiori che nei portatori di pacemaker, in considerazione dell'alta prevalenza di scompenso cardiaco e disfunzione ventricolare sinistra nei candidati a impianto di defibrillatore.[25,26] Lo studio DAVID[27] (Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator) ha affrontato questa problematica. L'obiettivo dello studio è stato quello di confrontare i benefici dell'impianto di defibrillatore monocamerale versus bicamerale. Il disegno dello studio era singolo cieco, per gruppi paralleli, randomizzato, multicentrico. Cinquecentosei pazienti candidati a ICD con frazione di eiezione ventricolare sinistra ≤40%, senza necessità di pacing antibradicardico e senza tachiaritmie atriali persistenti sono stati impiantati con un defibrillatore bicamerale programmato in maniera randomizzata in VVI 40/min o DDDR 70/min. Endpoint primario dello studio è stato predefinito l'endpoint combinato mortalità o prima ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Lo studio è stato interrotto precocemente dal Data and Safety Monitoring Board. Nel gruppo VVI-40 l'endpoint combinato è stato raggiunto meno frequentemente che in quello DDDR-70: la sopravvivenza a eventi a un anno è stata 83,9% vs 73,3% (rischio relativo 1,61; IC al 95% 1,06-2,44; p <0,03). I singoli endpoint (morte od ospedalizzazione per scompenso) non hanno raggiunto individualmente la significatività statistica. Lo studio DAVID è stato criticato, in particolare per la scelta di programmare un modalità DDDR 70/min con intervallo atrio-ventricolare standard in pazienti che non necessitavano di stimolazione né a livello atriale né ventricolare, oltre che per la breve durata del follow-up. Di conseguenza, dai risultati è difficile trarre conclusioni sull'opportunità di scegliere un dispositivo mono- o bicamerale per un miglior esito clinico del paziente; interrogativi primari quali l'efficacia dei criteri di discriminazione fra tachiaritmie sopraventricolari e ventricolari e l'utilità clinica di trattare precocemente mediante il dispositivo le tachiaritmie

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.221.165.246 Wed, 24 Apr 2024, 07:48:37

sopraventricolari non hanno risposte dai dati del trial. Tuttavia, lo studio DAVID ha il merito di aver definitivamente dimostrato che la stimolazione ventricolare destra è deleteria nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e va evitata quanto più possibile.

Quando evitare la stimolazione ventricolare destra

Da quanto discusso in precedenza, la stimolazione ventricolare destra va evitata ogniqualvolta sia possibile e ciò vale particolarmente per i pazienti con malattia del nodo del seno e conduzione atrio-ventricolare intatta o solo lievemente alterata oppure con sincope di tipo neuromediato. Nei pazienti con blocco atrio-ventricolare parossistico è importante programmare il dispositivo in modo che il ventricolo destro sia stimolato soltanto nelle fasi di blocco e la conduzione spontanea sia privilegiata quando presente. Nei pazienti con blocco atrio-ventricolare stabile deve essere considerata la funzione ventricolare sinistra. Se la frazione di eiezione è compromessa (<40%) la scelta di siti alternativi o l'impianto di un pacemaker biventricolare dovrebbe essere preso in considerazione.

Come evitare la stimolazione ventricolare destra

La soluzione più semplice per evitare la stimolazione ventricolare destra è quella di impiantare un pacemaker AAI nei pazienti con conduzione atrio-ventricolare intatta. Tale opzione ha trovato storicamente una scarsa applicazione soprattutto per il timore dell'insorgenza di un blocco atrio-ventricolare tardivo. In realtà, con un'appropriata selezione dei pazienti, il rischio è stimabile al di sotto dell'1% per anno.[28] Alcuni pazienti con malattia del nodo del seno possono sviluppare una fibrillazione atriale permanente a bassa risposta ventricolare che può richiedere il pacing ventricolare,[29] ma anche in questo caso il rischio è decisamente basso.[17]

La soluzione alternativa è quella di impiantare un pacemaker bicamerale e di utilizzare una programmazione che limiti al massimo la stimolazione ventricolare destra. Programmare un intervallo atrio-ventricolare più lungo della conduzione atrio-ventricolare spontanea è teoricamente il modo più semplice per ottenere un pacing atriale isolato. Tuttavia, tenuto conto che il periodo refrattario atriale totale è pari alla somma dell'intervallo atrio-ventricolare e del periodo refrattario atriale postventricolare, programmare un intervallo atrio-ventricolare molto lungo comporta una riduzione della frequenza massima programmabile. Inoltre, in conseguenza di un periodo refrattario atriale totale molto lungo, la finestra di sensing durante sforzo può essere molto breve, il che aumenta il rischio di undersensing dei battiti prematuri atriali, con possibilità di pacing atriale competitivo e insorgenza di tachiaritmie atriali. L'allungamento dell'intervallo atrio-ventricolare programmato può essere bilanciato da un accorciamento del periodo refrattario atriale postventricolare, ma ciò aumenta il rischio di tachicardia mediata dal pacemaker. Inoltre, la programmazione di un intervallo atrio-ventricolare lungo può essere in conflitto con altri parametri, quale ad esempio l'attivazione della commutazione automatica di modo in caso di tachiaritmie sopraventricolari. Infine, alcuni studi hanno dimostrato che, pur in presenza di un intervallo atrio-ventricolare programmato più lungo della conduzione atrio-ventricolare spontanea, le percentuali di stimolazione ventricolare possono essere relativamente alte (intorno al 30%).[30] Nei portatori di defibrillatore esiste un limite alla programmazione dell'intervallo atrio-ventricolare per prevenire un possibile mancato riconoscimento di tachicardia ventricolare. Infatti, uno stimolo atriale che cadesse nella finestra di tachicardia ventricolare potrebbe indurre un riconoscimento inappropriato di tachicardia ventricolare per il fenomeno del *cross sensing*. Pertanto, la frequenza massima del sensore deve essere programmata a un ciclo che sia più lungo della somma dell'intervallo atrio-ventricolare programmato e del limite superiore della finestra di tachicardia ventricolare. Viceversa, si potrebbe verificare un mancato riconoscimento di tachicardia ventricolare per un fenomeno di *cross blanking*. Ciò impone che la finestra di riconoscimento per tachicardia ventricolare rientri nell'intervallo ventricolo-atriale. Anche questo comporta limiti ai valori programmabili di intervallo atrio-ventricolare e di massima frequenza del sensore.

Per superare queste difficoltà sono stati introdotti algoritmi che consentono la commutazione automatica da AAI a DDD e viceversa. Il dispositivo stimola in AAI

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.221.165.246 Wed, 24 Apr 2024, 07:48:37

monitorando continuativamente la conduzione atrio-ventricolare. In caso di blocco, il pacemaker si commuta in DDD ed eroga lo stimolo ventricolare. In caso di ripristino della conduzione spontanea, il pacemaker si commuta nuovamente in AAI. Mayumi et al.[31] hanno dimostrato che l'attivazione dell'algoritmo riduce significativamente la percentuale di stimolazione ventricolare in pazienti con blocco atrio-ventricolare parossistico.

Più recentemente sono stati introdotti algoritmi in grado di determinare un'estensione automatica dell'intervallo atrio-ventricolare attraverso il monitoraggio continuo della conduzione spontanea.[32] In studi clinici, questi algoritmi hanno ridotto significativamente la percentuale di stimolazione ventricolare, ma senza raggiungere valori <10-20%.

Per andare oltre questo limite è stata proposta una nuova modalità di stimolazione detta *Minimal Ventricular Pacing* (MVP). In questa modalità, il pacemaker funziona basalmente in AAI® con monitoraggio della conduzione spontanea e back-up di pacing ventricolare. Lo stimolo ventricolare viene erogato solo dopo un intervallo PP/AA senza evento ventricolare ed è programmato 80 msec dopo la seconda onda P/A. Dopo due onde P/A bloccate consecutive che hanno richiesto lo stimolo ventricolare di sicurezza, il pacemaker si commuta in DDD®. L'intervallo atrio-ventricolare (sentito e stimolato) in modo DDD® è quello stabilito alla programmazione e quindi ottimizzato. Questo algoritmo consente una conduzione spontanea anche con intervalli atrio-ventricolari molto lunghi (>300 msec) e accetta fino a un massimo di due onde P bloccate su 4 prima di commutarsi in DDD. Durante pacing DDD, il dispositivo verifica periodicamente il ripristino della conduzione spontanea e, in caso positivo, si commuta in AAI. Studi clinici di efficacia e sicurezza hanno dimostrato che questo algoritmo è ben tollerato dal paziente e non ha indotto effetti sfavorevoli significativi. La percentuale di stimolazione ventricolare in uno studio crossover[33] si è ridotta dall'81% al 4% (p <0,01). È interessante notare che nel periodo MVP "on" il 25% circa degli intervalli atrio-ventricolari spontanei mostrava valori >300 msec.

Conclusioni

È ormai dimostrato che la stimolazione ventricolare destra, in particolare dell'apice ventricolare, ha effetti sfavorevoli sul flusso miocardico regionale, sul metabolismo miocardico e sul sincronismo di contrazione. Anche nei sistemi bicamerali, l'induzione di un asincronismo interventricolare e/o intraventricolare può annullare i benefici indotti dal mantenimento del sincronismo atrio-ventricolare. Questo può determinare una progressiva compromissione delle funzioni diastolica e sistolica e un rimodellamento strutturale. Tali effetti sono particolarmente evidenti nei soggetti con disfunzione ventricolare sinistra manifesta o latente e possono precipitare un quadro di scompenso cardiaco. Parallelamente si può determinare un effetto proaritmico, in particolare per quanto riguarda lo sviluppo di fibrillazione atriale. Molti studi clinici hanno confermato l'impatto sfavorevole della stimolazione ventricolare destra in termini di mortalità, ictus, scompenso cardiaco, fibrillazione atriale e ospedalizzazioni per cause cardiache.

Su tali basi, la stimolazione ventricolare destra va ridotta al minimo indispensabile. La selezione di pacemaker AAI® in pazienti selezionati rappresenta la soluzione più semplice e più economica al problema. In alternativa, sono oggi disponibili pacemaker bicamerali con sofisticati algoritmi che minimizzano la stimolazione ventricolare. Questo è particolarmente utile nei portatori di defibrillatore sia per le incompatibilità di programmazione tra riconoscimento di aritmie ventricolari e intervallo atrio-ventricolare programmato sia per l'alta prevalenza di pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e di scompenso cardiaco.

Bibliografia

1. Lister JW, Klotz DH, Jomain SL, et al. Effect of pacemaker site on cardiac output and ventricular activation in dogs with complete heart block. *Am J Cardiol* 1964;14:494-503.
2. Rosenqvist M, Isaaz K, Botvinick EH, et al. Relative importance of activation sequence compared to atrio-ventricular synchrony in left ventricular function. *Am J Cardiol* 1991;67:148-156.
3. Prinzen FW, Van Oosterhout MF, Vanagt WY, et al. Optimization of ventricular function by improving the activation sequence during ventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:2256-2260.
4. Prinzen FW, Hunter WC, Wyman BT, Mc Veigh ER. Mapping of regional myocardial strain and work during ventricular pacing: experimental study using magnetic resonance imaging tagging. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1735-1742.
5. Nielsen JC, Bottcher M, Nielsen TT, et al. Regional myocardial blood flow in patients with sick sinus syndrome randomized to long term single chamber atrial or dual chamber pacing. Effect of pacing mode and rate. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1453-1461.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.221.165.246 Wed, 24 Apr 2024, 07:48:37

6. Skalidis EI, Kochiadakis GE, Koukouraki SI, et al. Myocardial perfusion in patients with permanent ventricular pacing and normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:124-129.
7. Karpawich PP, Justice CD, Cavitt DL, Chang CH. Developmental sequelae of fixed-rate ventricular pacing in the immature canine heart: an electrophysiologic, hemodynamic and histopathologic evaluation. *Am Heart J* 1990;119:1077-1083.
8. Prinzen FW, Cheriex EC, Delhaas T, et al. Asymmetric thickness of the left ventricular wall resulting from asynchronous electric activation: a study in dogs with ventricular pacing and in patients with left bundle branch block. *Am Heart J* 1995;130:1045-1053.
9. Lee MA, Dae MW, Langberg JJ, et al. Effects of long term right ventricular apical pacing on left ventricular perfusion, innervation, function and histology. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:225-232.
10. Van Oosterhout MF, Prinzen FW, Arts T, et al. Asynchronous electrical activation induces asymmetrical hypertrophy of the left ventricular wall. *Circulation* 1998;98:588-595.
11. Tse HF, Lau CP. Long term effect of right ventricular pacing on myocardial perfusion and function. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:744-749.
12. Karpawich PP, Rabah R, Haas JE. Altered cardiac histology following apical right ventricular pacing in patients with congenital atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:1372-1377.
13. Vardas PE, Simantirakis EN, Parthenakis FI, et al. AAIR versus DDDR pacing in patients with impaired sinus node chronotropy: an echocardiographic and cardiopulmonary study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:1762-1768.
14. Iliev I, Yamachika S, Muta K, et al. Preserving normal ventricular activation versus atrioventricular delay optimization during pacing: the role of intrinsic atrioventricular conduction and pacing rate. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:74-83.
15. Tse HF, Yu C, Wong KK, et al. Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing. The effect of sites of electrical stimulation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1451-1458.
16. De Cock CC, Giudici MC, Twisk JW. Comparison of the hemodynamic effects of right ventricular outflow-tract pacing with right ventricular apex pacing: a quantitative review. *Europace* 2003;5:275-278.
17. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PEB, et al. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick sinus syndrome. *Lancet* 1997;350:1210-1216.
18. Skanes AC, Krahn AD, Yee R, et al.; for the CTOPP Investigators. Progression to chronic atrial fibrillation after pacing: The Canadian Trial of Physiologic Pacing. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:167-172.
19. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, et al.; for the Mode Selection Trial in sinus node dysfunction. Ventricular pacing or dual chamber pacing for sinus node dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:1854-1862.
20. Schoels W, Becker R. Mechanisms of pacing interventions in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9(suppl.8):S13-17.
21. Sutton R. Is rate response superior to single rate pacing in atrial arrhythmia control? *Europace* 1999;1:211-212.
22. Santini M, Alexidou G, Ansalone G, et al. Relation of prognosis in sick sinus syndrome to age, conduction defects and modes of permanent cardiac pacing. *Am J Cardiol* 1990;65:729-735.
23. Nielsen JC, Kristensen L, Andersen HR, et al. A randomized comparison of atrial and dual chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:614-623.
24. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al.; for the MOde Selection Trial Investigators. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003;107:2932-2937.
25. The AVID investigators. A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576-1583.
26. Moss AJ, Zareba W, Jackson Hall W, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-883.
27. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al.; for The DAVID Trial Investigators. Dual chamber pacing or ventricular back-up pacing in patients with an implantable defibrillator. The Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002;288:3115-3123.
28. Andersen HR, Nielsen JC, Bloch Thomsen PE, et al. Atrioventricular conduction during long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome. *Circulation* 1998;98:1315-1321.
29. Markewitz A, Schad N, Hemmer W, et al. What is the most appropriate stimulation mode in patients with sinus node dysfunction? *Pacing Clin Electrophysiol* 1986;9:1115-1120.
30. Nielsen JC, Pedersen AK, Mortensen PT, Andersen HR. Programming a fixed long atrioventricular delay is not effective in preventing ventricular pacing in patients with sick sinus syndrome. *Europace* 1999;1:113-120.
31. Mayumi H, Kohno H, Yasui H, et al. Use of automatic mode change between DDD and AAI to facilitate native atrioventricular conduction in patients with sick sinus syndrome or transient atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:1740-1747.
32. Melzer C, Sowelam S, Sheldon TJ, et al. Reduction of right ventricular pacing in patients with sinus node dysfunction using an enhanced search AV algorithm. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:521-527.
33. Sweeney M, Shea J, Fox V, et al.Randomized pilot study of a new atrial-based minimal ventricular pacing mode in dual-chamber implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm* 2004;1:160-167.

Indirizzo per la corrispondenza

Renato Pietro Ricci
Dipartimento di Cardiologia
Ospedale San Filippo Neri
via Martinotti, 20
00135 Roma
Tel.: 06-33062592
Fax: 06-33062489
E-mail: renatopietroricci@tin.it